



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12599-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 12 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-005251-17-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005251-17-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PEMETREXED IMA / PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 500 mg; aprobada por Certificado N° 56.971.

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 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PEMETREXED IMA / PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 500 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-24616870-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-24617117-APN-DERM#ANMAT.

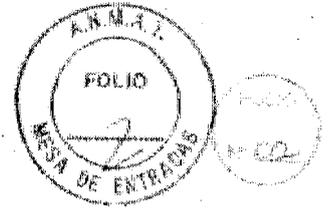
ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.971, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005251-17-4

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.12.12 09:38:03 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



PEMETREXED IMA
Pemetrexed 500 mg
Polvo liofilizado para solución inyectable
Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de Pemetrexed 500 mg contiene:
Pemetrexed (como pemetrexed disódico hemipentahidratado) 500 mg
Manitol 500 mg

DESCRIPCIÓN

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

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico

INDICACIONES

Mesotelioma pleural maligno: Pemetrexed en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no resecable 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 a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan una histología predominantemente de células escamosas.

En monoterapia está indicado como tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de células escamosas, cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico. También está indicado en monoterapia para el tratamiento en segunda línea de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de células escamosas.

No está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas escamosas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

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. Los estudios in vitro han demostrado que el pemetrexed inhibe la timidilato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR), y la glicinamida ribonucleótida formiltransferasa (GARFT), todas enzimas dependientes del folato que participan en la biosíntesis de novo de los nucleótidos 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.


LABORATORIOS IMA SAIC
NORBERTO PABLO GARCIA SANTILLAN
APODERADO


IF-2017-24616870-APN-DERM#ANMAT
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.

SILVIO M. DAVID
COORDINADOR TÉCNICO



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 incluso más potentes 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 B 12 fueron caracterizados utilizando análisis farmacodinámicos poblacionales. La severidad de la toxicidad hematológica determinada según la profundidad del nadir del recuento absoluto de glóbulos blancos, correlaciona con la exposición sistémica o el área bajo la curva 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 de Pemetrexed sobre el nadir del recuento absoluto de neutrófilos durante múltiples ciclos de tratamiento. 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/hr/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 infusión 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). 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 aproximadamente en un 81%. La unión no se ve afectada por el grado de insuficiencia renal.

Poblaciones Especiales

La farmacocinética del pemetrexed en poblaciones especiales fue estudiada aproximadamente en 400 pacientes en estudios controlados y de un solo brazo.

Ancianos –No se observó efecto de la edad sobre la farmacocinética del pemetrexed en un rango de edades de 26 a 80 años.

Niños –En los estudios clínicos no se incluyeron pacientes pediátricos.

Sexo –La farmacocinética del pemetrexed no difirió entre los pacientes de ambos sexos.

Raza –La farmacocinética del pemetrexed fue similar en pacientes caucásicos y en descendientes de africanos. Los datos disponibles son insuficientes para comparar la farmacocinética para otros grupos étnicos.



Insuficiencia hepática –No se observó efecto de la AST (SGOT), la ALT (SGPT) o la bilirrubina total elevadas sobre la farmacocinética del pemetrexed. Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios de pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal –Se realizaron análisis farmacocinéticos en 127 pacientes con insuficiencia renal. El clearance plasmático de Pemetrexed disminuye con la disminución de la función renal resultando en un aumento en la exposición sistémica. Los pacientes con clearances de creatinina de 45, 50 y 80 ml/min tuvieron aumentos del 65%, 54% y 13%, respectivamente, en la exposición sistémica total al pemetrexed (ABC) en comparación con los pacientes con clearance de creatinina de 100 ml/min (ver ADVERTENCIAS y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Pemetrexed se debe administrar sólo por vía intravenosa.

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

Uso combinado con cisplatino

Mesotelioma pleural maligno y cáncer de pulmón a células no pequeñas no escamoso:

La dosis recomendada de Pemetrexed es de 500 mg/m² administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos el Día 1 de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de cisplatino es de 75 mg/m² infundida 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 solo (monoterapia):

Cáncer de pulmón a células no pequeñas: Mantenimiento luego de terapia de primera línea o como agente de segunda línea. La dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m² administrada como infusión 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: Para reducir la toxicidad, se debe indicar a los pacientes tratados con Pemetrexed que diariamente tomen por vía oral ácido fólico o complejo multivitamínico con ácido fólico (350 a 1000 ug). 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 inyección por vía intramuscular de vitamina B12 (1000ug) 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.

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 cuales fueron evaluados

IF-2017-24616870-APN-DERM#ANMAT



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 ≥ 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 a 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 ^a

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 $< 50000/\text{mm}^3$ sin sangrado independientemente del recuento absoluto de neutrófilos en el nadir.	75% de la dosis previa (ambas drogas).
Nadir de plaquetas $< 50000/\text{mm}^3$ con sangrado independientemente del recuento absoluto de neutrófilos en el nadir.	50% de la dosis previa (ambas drogas).

^a: estos criterios satisfacen la definición de hemorragia \geq Grado 2 establecida por los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) del Instituto Nacional del Cáncer (CTC v 2.0; NCI 1998).

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas (excluyendo neurotoxicidad) \geq 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 ó 4, excepto mucositis	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización o diarreas grado 3 o 4	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Mucositis de grado 3 o 4	50% de la dosis previa	100% de la dosis previa

^a Criterios comunes de Toxicidad (CTC) del NCI

^b Excluyendo neurotoxicidad.

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

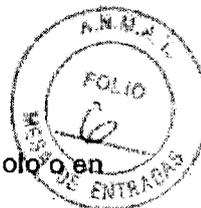


Tabla 3: Reducción de la dosis para pemetrexed (como agente solo o en combinación) y

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 o 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 o 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 éste 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 TFG (Tasa de filtrado glomerular) determinada mediante el método de clearance plasmático de ^{99m}Tc -DPTA:

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

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.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se ha identificado ninguna relación entre la farmacocinética de Pemetrexed y la SGOT y la SGPT o la bilirrubina total. Sin embargo, no se han estudiado específicamente pacientes con disfunción hepática tales como bilirrubina $> 1,5$ veces el límite superior de la normalidad y/o aminotransferasas > 3 veces el límite superior de la normalidad (en ausencia de metástasis hepáticas) o aminotransferasas > 5 veces el límite superior de la normalidad (en presencia de metástasis hepáticas).

CONTRAINDICACIONES

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



07

ADVERTENCIAS

Disminución de la función renal: Pemetrexed se elimina principalmente por ~~Via renal~~ sin cambios. No se requiere ajuste de la dosis diferente de los ajustes referidos para todos los pacientes en aquellos 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.

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 $\geq 100,000$ 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.

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 relacionada con el tratamiento. 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.

Embarazo categoría D: Pemetrexed puede causar daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. El pemetrexed produjo toxicidad y teratogenicidad en ratones con dosis de 0,2 mg/kg (0,6 mg/m²) o 5 mg/kg (15 mg/m²) administradas por vía I.V. durante los días 6 a 15 de la gestación. El Pemetrexed administrado durante la organogénesis causó malformaciones fetales dosificación incompleta del astrágalo y hueso del cráneo (con una dosis de alrededor de 1/833 de la dosis IV recomendada en humanos sobre una base mg/m²) y paladar hendido (con una dosis alrededor de 1/33 la dosis IV recomendada en humanos sobre una base mg/m²). La embriotoxicidad se caracterizó por un aumento de muertes embrio-fetales y reducción en el tamaño de la cría. No se han realizado estudios con pemetrexed en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las pacientes que eviten quedar embarazadas. Si se utiliza pemetrexed durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con pemetrexed, se deberá advertir a la paciente acerca de los posibles riesgos para el feto.

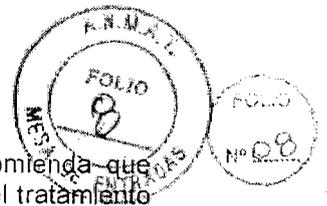
PRECAUCIONES

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

El tratamiento apropiado de las complicaciones es posible sólo cuando hay instalaciones adecuadas para diagnóstico y tratamiento rápidamente disponibles. En los 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 POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN*).

Se desconoce el efecto de 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.

IF-2017-24616870-APN-DERM#ANMAT



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 éste. 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 esperma 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.

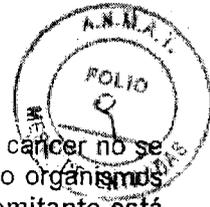
Pruebas de laboratorio: Se deberán realizar hemogramas completos, incluyendo recuentos plaquetarios y pruebas de química periódicas en todos los pacientes que reciben pemetrexed. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar el nadir y la recuperación, los cuales fueron evaluados en el estudio 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, el recuento plaquetario sea ≥ 100000 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 ejemplo aminoglucósidos, diuréticos, compuestos de platino, ciclosporina) o de sustancias que también se excretan por vía tubular (por ej. probenecid, penicilina) podrían posiblemente dar como resultado un clearance demorado de pemetrexed. Estas combinaciones debe 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 en su uso en estas dosis ya que podrían 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 ejemplo ibuprofeno) o Aspirina a 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 (excepto vacuna para Fiebre Amarilla, cuyo uso concomitante está contraindicado) dado el riesgo de que se presente una enfermedad sistémica con consecuencias posiblemente fatales. Use una vacuna inactivada donde esta exista (por ejemplo Poliomielitis).

-*Agentes quimioterapéuticos*: El cisplatino no afecta la farmacocinética del pemetrexed 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.

- *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.

Carcinogenicidad, mutagenicidad, deterioro 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 I.V. 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 hembra preñadas dio como resultado una disminución del peso del feto, osificación incompleta de algunas estructuras esqueléticas y paladar hendido.

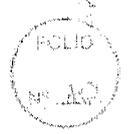
Embarazo: Embarazo categoría D (ver ADVERTENCIAS). No se dispone de datos sobre el uso de Pemetrexed en mujeres embarazadas pero se sospecha que el Pemetrexed, al igual que otros antimetabolitos, cuando se administra durante el embarazo puede causar defectos serios en el feto. Los estudios en animales 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. Se recomienda que las mujeres fértiles empleen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Pemetrexed. (ver PRECAUCIONES – Carcinogenicidad, mutagenicidad y deterioro de la fertilidad-)

Lactancia materna: 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.

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

Uso en ancianos: No se requirieron ajustes de la dosis de acuerdo con la edad además de los recomendados para todos los pacientes (ver Poblaciones especiales en CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

IF-2017-24616870-APN-DERM#ANMAT



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. Los pacientes con transaminasas de 3 a 5 veces el límite superior normal eran incluidos en el estudio clínico de pemetrexed si tenían metástasis hepática. En Tabla 2 se observan los ajustes de dosis basados en la insuficiencia hepática experimentada durante el tratamiento con pemetrexed (ver Poblaciones especiales en CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

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 Poblaciones especiales en CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

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

REACCIONES ADVERSAS

La Tabla 4 proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados que se han informado en > 5 % de 168 pacientes con mesotelioma, quienes fueron aleatorizados para recibir cisplatino y pemetrexed, y 163 pacientes con mesotelioma, aleatorizados para recibir el agente único cisplatino. En ambos brazos del tratamiento, estos pacientes sin quimioterapia previa recibieron suplemento completo con ácido fólico y vitamina B₁₂.

Tabla 4

Clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento	Pemetrexed-cisplatino (N = 168)		Cisplatino (N = 163)	
			Toxicidad todos los grados (%)	Toxicidad grado 3 - 4 (%)	Toxicidad todos los grados (%)	Toxicidad grado 3 - 4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy común	Disminución de neutrófilos/ granulocitos	56,0	23,2	13,5	3,1
		Disminución de leucocitos	53,0	14,9	16,6	0,6
		Disminución de hemoglobina	26,2	4,2	10,4	0,0
		Disminución de plaquetas	23,2	5,4	8,6	0,0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Común	Deshidratación	6,5	4,2	0,6	0,6
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Neuropatía sensorial	10,1	0,0	9,8	0,6
	Común	Alteración del gusto	7,7	0,0	6,1	0,0
Trastornos oculares	Común	Conjuntivitis	5,4	0,0	0,6	0,0

Trastornos gastrointestinales	Muy común	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	
	Común	Dispepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Exantema	16,1	0,6	4,9	0,0
	Común	Alopecia	11,3	0,0	5,5	0,0
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Elevación de la creatinina	10,7	0,6	9,8	1,2
		Disminución del clearance de creatinina	16,1	0,6	17,8	1,8
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	47,6	10,1	42,3	9,2

Muy común: $\geq 10\%$; Común: $\geq 1\%$ y $< 10\%$ (para los fines de este cuadro, se utilizó un límite del 5% a fin de incluir todos los eventos en los lugares donde la persona que brindó la información consideró que existía una posible relación con pemetrexed).

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

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

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

Tabla 5

Clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento	Pemetrexed N = 265		Docetaxel N = 276	
			Toxicidad todos los grados (%)	Toxicidad grado 3 - 4 (%)	Toxicidad todos los grados (%)	Toxicidad grado 3 - 4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy común	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
	Común	Disminución de plaquetas	8,3	1,9	1,1	0,4

Trastornos gastrointestinales	Muy común	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
		Nauseas	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexia	21,9	1,9	23,9	2,5
	Común	Estreñimiento	3,7	0,0	4,0	0,0
Trastornos hepatobiliares	Común	Aumento de ALT (SGPT)	1,9	1,9	1,4	0,0
		Aumento de AST (SGOT)	6,8	1,1	0,7	0,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Exantema/descamación	14,0	0,0	6,2	0,0
	Común	Prurito	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecia	6,4	0,4	37,7	2,2
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy comunes	Astenia	34	5,3	35,9	5,4
	Comunes	Fiebre	8,3	0	7,6	0

Muy común: $\geq 10\%$; Común: $\geq 1\%$ y $< 10\%$ (para los fines de este cuadro, se utilizó un límite del 5% a fin de incluir todos los eventos en los lugares donde la persona que brindó la información consideró que existía una posible relación con pemetrexed).

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, que fueron informadas en $\geq 1\%$ y $\leq 5\%$ (común) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir pemetrexed, fueron las siguientes: neuropatía sensitiva, neuropatía motora, dolor abdominal, aumento de creatinina, neutropenia febril, infección sin neutropenia,

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, los cuales se informaron en $< 1\%$ de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir pemetrexed, fueron arritmias supraventriculares.

Las toxicidades de laboratorio clínicamente relevantes de Grado 3 y Grado 4 fueron similares entre los resultados integrales de la Fase 2 obtenidos de tres estudios realizados con el agente único pemetrexed ($n = 164$) y del estudio de la Fase 3 realizado con el agente único pemetrexed descrito anteriormente, a excepción de neutropenia (12,8% frente a 5,3%, respectivamente) y elevación de alanina transaminasa (15,2% frente a 1,9%, respectivamente). Estas diferencias se debieron probablemente a las diferencias en la población de pacientes, ya que los estudios de la Fase 2 incluyeron tanto a pacientes que no habían recibido quimioterapia previa como a pacientes con cáncer de mama que habían recibido anteriormente gran cantidad de tratamiento, con metástasis hepática preexistente y/o pruebas de la función hepática basal anormal.

Durante los estudios clínicos con Pemetrexed, usualmente administrado en combinación con otro agente citotóxico, se reportaron muy raramente eventos cardiovasculares serios incluyendo infarto al 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. Así mismo se han reportado poco frecuentemente, casos de pancitopenia, colitis (incluyendo sangrado intestinal y rectal en algunos casos mortales, perforación intestinal, necrosis intestinal y tiflitis), neumonitis intersticial con insuficiencia respiratoria que, en algunos casos, fueron mortales, edema, esofagitis esofagitis por radiación y sepsis que en algunos casos fue mortal.



Durante la vigilancia postcomercialización se han notificado: con poca frecuencia: falla renal agudo (con Pemetrexed solo o en combinación con otros quimioterápicos), neumonitis por irradiación (en pacientes con radioterapia previa), isquemia periférica que ha derivado en necrosis en las extremidades, en raros casos: alteraciones bullosas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y la necrosis epidérmica tóxica que en algunos casos fueron mortales, anemia hemolítica, shock anafiláctico y toxicidad cutánea tardía (en pacientes que habían recibido radioterapia previamente).

SOBREDOSIS

Hubo pocos casos de sobredosis con pemetrexed. Los casos de toxicidad informados incluyeron neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis, polineuropatía sensorial y rash. Las complicaciones por sobredosis previstas incluyen supresión de la médula ósea manifestada por neutropenia, trombocitopenia y anemia. Además, pueden observarse infección con o sin fiebre, diarrea, y mucositis. Si se produce una sobredosis, se deberán instituir las medidas de apoyo generales que el médico actuante considere necesarias. Debe considerarse el uso de folinato de calcio/ácido folínico en el tratamiento de la sobredosis por pemetrexed.

En estudios clínicos, se permitió el uso de leucovorina para leucopenia Grado 4 según los CTC que duraba ≥ 3 días, neutropenia Grado 4 según los CTC que duraba ≥ 3 días, e inmediatamente para trombocitopenia de Grado 4 según los CTC, hemorragia asociada con trombocitopenia de Grado 3, o mucositis de Grado 3 o 4. Para uso intravenoso se recomendaron las siguientes dosis y esquemas de administración de leucovorina: 100 mg/m², por vía intravenosa una vez, seguidos de leucovorina, 50 mg/m², por vía intravenosa cada 6 horas durante 8 días. Se desconoce la propiedad de pemetrexed para ser dializado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 y 0800 444 8694
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 y 0800 3330160

INCOMPATIBILIDADES

Pemetrexed SÓLO deberá ser reconstituida y diluida con una inyección de Cloruro de Sodio al 0,9%, para inyección sin conservantes. Pemetrexed es compatible con equipos estándar de infusión 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.

CONSERVACIÓN

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

INSTRUCCIONES PARA USO

Precauciones de preparación y administración

Al igual que con otros agentes antineoplásicos potencialmente tóxicos, se deberá tener cuidado en la manipulación y preparación de las soluciones para infusión de pemetrexed. 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.

IF-2017-24616870-APN-DERM#ANMAT



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 infusión por vía intravenosa

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

1. Calcular la dosis y la cantidad de frascos ampolla de pemetrexed necesarios. Cada frasco ampolla contiene 500 mg de pemetrexed. El frasco ampolla contiene pemetrexed con un pequeño exceso sólo para facilitar la administración de la cantidad indicada en el prospecto.
2. Reconstituir los frascos ampolla de 500 mg con 20 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes) para obtener una solución que contenga 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 SU POSTERIOR DILUCIÓN.
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 infusión 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 infusión de pemetrexed tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración (2-8°C).
6. Desechar cualquier remanente.

PRESENTACIONES

Envase conteniendo 1 frasco ampolla con 500 mg de pemetrexed.

Envases conteniendo 25 y 50 frascos ampolla con 500 mg de pemetrexed para uso exclusivo de hospitales.

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

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°: 56.971

Fecha de la última revisión: Abril 2017

Laboratorios IMA S.A.I.C.
Palpa 2862, C1426DPB,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina
(54-11) 4551-5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

IF-2017-24616870-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

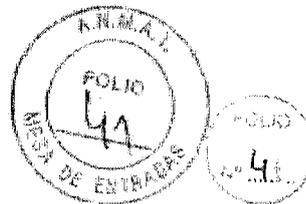
Número: IF-2017-24616870-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 19 de Octubre de 2017

Referencia: prospectos 5251-17-4 certif 56.971

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PEMETREXED IMA

Pemetrexed 500 mg

Pólvo liofilizado para solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de Pemetrexed 500 mg contiene:

Pemetrexed (como pemetrexed disódico hemipentahidratado)

500 mg

Manitol

500 mg

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a recibir este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en éste prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es PEMETREXED IMA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de usar PEMETREXED IMA
3. Cómo usar PEMETREXED IMA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de PEMETREXED IMA
6. Presentaciones e información adicional

1. QUÉ ES PEMETREXED IMA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

PEMETREXED IMA es un medicamento usado para el tratamiento del cáncer.

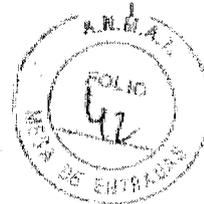
PEMETREXED IMA se puede administrar junto con cisplatino, otro medicamento anticanceroso, como tratamiento para el mesotelioma pleural maligno, una forma de cáncer que afecta a la mucosa del pulmón, a pacientes que no han recibido quimioterapia previa.

PEMETREXED IMA también se puede administrar, junto con cisplatino, para el tratamiento inicial de pacientes en estadios avanzados de cáncer de pulmón.

PEMETREXED IMA se le puede prescribir, si tiene cáncer de pulmón en un estadio avanzado, si su enfermedad ha respondido al tratamiento o si permanece inalterada tras la quimioterapia inicial.

PEMETREXED IMA también se puede administrar para el tratamiento de aquellos pacientes en estadios avanzados de cáncer de pulmón cuya enfermedad ha progresado, que ya han recibido otro tratamiento inicial de quimioterapia.

IF-2017-24617117-APN-DERM#ANMAT



2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE USAR PEMETREXED IMA

No use PEMETREXED IMA

- si es alérgico (hipersensible) a pemetrexed o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- si está dando el pecho, debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con PEMETREXED IMA.
- si le han administrado recientemente la vacuna contra la fiebre amarilla o se la van a administrar.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico de hospital antes de que le administren PEMETREXED IMA.

Si ha tenido o tiene problemas de riñón dígaselo a su médico o al farmacéutico del hospital ya que cabe la posibilidad de que no pueda recibir PEMETREXED IMA.

Antes de cada perfusión tendrá que dar muestras de su sangre para evaluar si la función renal y hepática es suficiente y para evaluar si tiene suficientes células sanguíneas para recibir PEMETREXED IMA. Su médico puede decidir cambiar su dosis o retrasar el tratamiento dependiendo de su estado general y de si el recuento de sus células sanguíneas es demasiado bajo. Si está usted recibiendo además cisplatino, su médico se asegurará de que está correctamente hidratado y recibirá el tratamiento apropiado antes y después de recibir cisplatino para prevenir el vómito.

Si ha recibido o va a recibir radioterapia, por favor consulte con su médico, ya que se puede producir una reacción precoz o tardía entre la radiación y PEMETREXED IMA.

Si usted se ha vacunado recientemente, por favor consulte con su médico, dado que es posible que esta pueda causar algún efecto negativo con PEMETREXED IMA.

Si tiene una enfermedad del corazón o historia previa de enfermedad de corazón, por favor consulte con su médico.

Si tiene líquido acumulado alrededor del pulmón, su médico puede decidir extraer el fluido antes de administrarle PEMETREXED IMA.

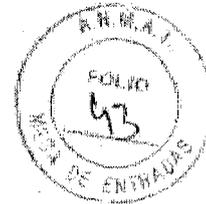
Niños y adolescentes

No se dispone de datos relevantes del uso de PEMETREXED IMA en la población pediátrica.

Uso de PEMETREXED IMA con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando medicamentos para el dolor o la inflamación (hinchazón), tales como los medicamentos denominados "medicamentos antiinflamatorios no esteroideos" (AINEs), incluyendo los adquiridos sin receta (como ibuprofeno). Hay muchas clases de AINEs con duración de acción diferente.

IF-2017-24617117-APN-DERM#ANMAT



Basándose en la fecha en la que le corresponde su perfusión de PEMETREXED IMA y/o el estado de su función renal, su médico le aconsejará qué medicamentos puede utilizar y cuándo puede hacerlo. Si no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico por si algún medicamento que esté tomando es un AINE.

Informe a su médico o al farmacéutico del hospital si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, **informe a su médico**. Durante el embarazo debe evitarse el uso de PEMETREXED IMA. Su médico le informará de los posibles riesgos de tomar PEMETREXED IMA durante el embarazo. Las mujeres deben emplear métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con PEMETREXED IMA.

Lactancia

Si usted está dando el pecho, informe a su médico.

Durante el tratamiento con PEMETREXED IMA se debe interrumpir la lactancia.

Fertilidad

Se advierte a los pacientes varones, que no engendren un hijo durante y hasta 6 meses después del tratamiento con PEMETREXED IMA, y por tanto, deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses después del tratamiento con PEMETREXED IMA. Si desea tener un hijo durante el tratamiento o en los 6 meses siguientes tras haber recibido el tratamiento, pida consejo a su médico o farmacéutico. Es posible que desee solicitar información sobre conservación de esperma antes de comenzar su tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Puede que PEMETREXED IMA haga que se sienta cansado. Tenga cuidado cuando conduzca un vehículo o use máquinas.

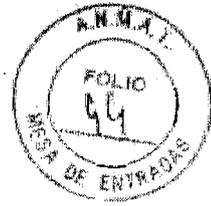
PEMETREXED IMA contiene sodio

PEMETREXED IMA 500 mg contiene aproximadamente 54 mg de sodio por vial, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

3. CÓMO USAR PEMETREXED IMA

La dosis de PEMETREXED IMA es de 500 miligramos por cada metro cuadrado de la superficie de su cuerpo. Le medirán la altura y el peso para calcular cuál es su superficie corporal. Su médico usará esta superficie para calcular la dosis correcta para usted. Esta dosis puede ajustarse o el tratamiento puede retrasarse dependiendo de su recuento de células sanguíneas y de su estado general. El farmacéutico del hospital, la enfermera o el médico habrá mezclado el polvo de PEMETREXED IMA con una solución de cloruro de sodio para inyección de 9 mg/ml (0,9%), antes de que se le administre.

IF-2017-24617117-APN-DERM#ANMAT



Usted siempre recibirá PEMETREXED IMA mediante una perfusión (gotero) en una de sus venas. La perfusión durará al menos 10 minutos.

Quando use PEMETREXED IMA en combinación con cisplatino:
El médico o el farmacéutico del hospital calcularán cual es la dosis que usted necesita basándose en su altura y en su peso. El cisplatino también se administra mediante perfusión en una de sus venas y se da aproximadamente 30 minutos después de que haya terminado la perfusión de PEMETREXED IMA. La perfusión de cisplatino dura aproximadamente dos horas.

Normalmente debe recibir su perfusión una vez cada tres semanas.

Medicación adicional:

Corticosteroides: su médico le prescribirá unos comprimidos de esteroides (equivalentes a 4 miligramos de dexametasona dos veces al día) que tendrá que tomar el día anterior, el mismo día y el día siguiente al tratamiento con PEMETREXED IMA. Su médico le da este medicamento para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas que puede experimentar durante su tratamiento para el cáncer.

Suplemento vitamínico: su médico le prescribirá ácido fólico oral (vitamina) o un complejo multivitamínico que contenga ácido fólico (350 a 1.000 microgramos) y que debe tomar una vez al día mientras está tomando PEMETREXED IMA. Debe tomar por lo menos cinco dosis durante los siete días anteriores a la primera dosis de PEMETREXED IMA. Debe continuar tomando ácido fólico durante 21 días después de la última dosis de PEMETREXED IMA. Además recibirá una inyección de vitamina B₁₂ (1.000 microgramos) en la semana anterior a la administración de PEMETREXED IMA y después aproximadamente cada 9 semanas (correspondientes a 3 ciclos del tratamiento con PEMETREXED IMA). La vitamina B₁₂ y el ácido fólico se le dan para reducir los posibles efectos tóxicos del tratamiento para el cáncer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

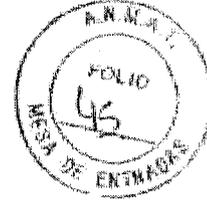
4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Debe informar a su médico inmediatamente si usted nota algunos de los siguientes síntomas:

- Fiebre o infección (frecuentes): si usted tiene una temperatura de 38 °C o superior, sudoración u otros signos de infección (ya que usted podría tener menos células blancas de lo normal, lo cual es muy frecuente). Las infecciones (sepsis) pueden ser graves y causar la muerte.

IF-2017-24617117-APN-DERM#ANMAT



- Si comienza a sentir dolor en el pecho (frecuente) o el ritmo del corazón es más rápido (poco frecuente).
- Si tiene dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca (muy frecuentes).
- Reacción alérgica: si desarrolla sarpullido (muy frecuente), sensación de quemazón o picor (frecuentes), o fiebre (frecuente). En raras ocasiones las reacciones de la piel pueden ser graves y pueden causar la muerte. Contacte con su médico si usted presenta erupción grave, picor o aparición de ampollas (síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica tóxica).
- Si se siente cansado o mareado, si le falta la respiración o está pálido (debido a que usted tiene menos hemoglobina de lo normal, lo cual es muy frecuente).
- Si experimenta sangrado de las encías, nariz o boca o cualquier sangrado que no cesa, orina roja o rosa o hematomas inesperados (debido a que usted tiene menos plaquetas de lo normal, lo cual es muy frecuente).
- Si experimenta dificultad para respirar de forma repentina, dolor intenso en el pecho o tos con sangre en el esputo (poco frecuentes) (puede indicar que haya un coágulo de sangre en las venas de los pulmones).

Los efectos adversos con PEMETREXED IMA pueden incluir:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

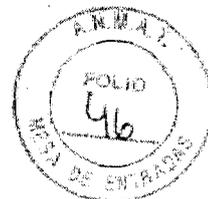
Recuento bajo de células blancas de la sangre
Niveles bajos de hemoglobina (anemia) Recuento bajo de plaquetas
Diarrea
Vómitos
Dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca
Náuseas
Pérdida de apetito
Astenia (cansancio) Erupción en la piel Pérdida de cabello Estreñimiento
Pérdida de sensibilidad
Riñón: alteraciones en los análisis de sangre

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) Reacción alérgica: sarpullido /

sensación de quemazón o picor Infección incluyendo sepsis
Fiebre Deshidratación Fallo renal
Irritación de la piel y picores
Dolor en el pecho
Debilidad muscular Conjuntivitis (inflamación ocular) Estómago revuelto
Dolor en el abdomen
Alteraciones en el sentido del gusto
Hígado: alteraciones en los análisis de sangre
Ojos llorosos

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Fallo renal agudo
Aceleración del ritmo del corazón
Inflamación de la mucosa del esófago (garganta) tras la combinación de PEMETREXED IMA y radioterapia
Colitis (inflamación de la mucosa del intestino grueso, que puede estar acompañada de sangrado intestinal o rectal)



Neumonitis intersticial (endurecimiento de las paredes de los alveolos pulmonares) Edema (exceso de líquido en los tejidos corporales que provoca hinchazón)

Algunos pacientes han experimentado un infarto, una embolia o "pequeña embolia" mientras recibían PEMETREXED IMA, normalmente en combinación con otro tratamiento anticancerígeno

Pancitopenia: combinación de un bajo recuento de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas

Neumonitis por radiación (cicatrización de los sacos de aire del pulmón asociado a la radioterapia) puede ocurrir en pacientes que están siendo tratados con radiación bien antes, durante o tras su tratamiento con PEMETREXED IMA

Se ha notificado dolor en las extremidades, baja temperatura y cambios en la coloración de la piel

Coágulos de sangre en las venas de los pulmones (embolia pulmonar)

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

Toxicidad cutánea tardía (erupción cutánea parecida a una quemadura solar grave) que puede aparecer en la piel que ha sido previamente expuesta a radiaciones, desde días a años después de dicha radiación Trastornos bullosos (enfermedades con formación de ampollas en la piel) incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis epidérmica tóxica

Anemia hemolítica inmunoinducida (destrucción de los glóbulos rojos por anticuerpos)

Hepatitis (inflamación del hígado)

Shock anafiláctico (reacción alérgica grave)

Frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles
Hinchazón de las extremidades inferiores con dolor y enrojecimiento.

Puede padecer alguno de estos síntomas y/o situaciones. Debe avisar a su médico tan pronto como comience a experimentar cualquiera de estos efectos adversos.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. CONSERVACIÓN DE PEMETREXED IMA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

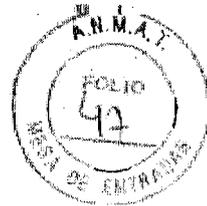
No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase. Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

Solución reconstituida y de perfusión: el medicamento debe usarse inmediatamente.

Cuando se prepara como se ha indicado, la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida y de la de perfusión es de 24 horas en refrigeración (2-8°C).

Este medicamento es para un solo uso. La solución no usada debe desecharse de acuerdo con los requerimientos locales.

IF-2017-24617117-APN-DERM#ANMAT



6. PRESENTACIONES

Envase conteniendo 1 frasco ampolla con 500 mg de pemetrexed.

Envases conteniendo 25 y 50 frascos ampolla con 500 mg de pemetrexed para uso exclusivo de hospitales.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

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

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 56.971

Fecha de la última revisión: Abril 2017

Laboratorios IMA S.A.I.C.
Palpa 2862, C1426DPB,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina
(54-11) 4551-5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

IF-2017-24617117-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-24617117-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 19 de Octubre de 2017

Referencia: inf p el paciente 5251-17-4 certif 56.971

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica