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

DISPOSICIÓN Nº 0549

BUENOS AIRES, 24 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-014669-09-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

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

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

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

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

Por ello;

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

DISPOSICIÓN Nº
0549

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial EKEL y nombre/s genérico/s PEMETREXED, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

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

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

DISPOSICIÓN Nº 0549

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

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

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-014669-09-6

DISPOSICIÓN Nº: 0549

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

Ministerio de Salud

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

0549

Nombre comercial: EKEL.

Nombre/s genérico/s: PEMETREXED.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: PALPA 2870 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (LABORATORIOS IMA SAIC).

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOF INYEC.

Nombre Comercial: EKEL.

Clasificación ATC: L01BA04.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL CANCER DE PULMON NO ESCAMOSO A CELULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO EN COMBINACION CON CISPLATINO. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DEL CANCER DE PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, CUYA ENFERMEDAD NO

HA PROGRESADO DESPUES DE CUATRO CICLOS DE REGIMEN DE CISPLATINO COMO QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA. TRATAMIENTO DE CANCER DE PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSO POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA PREVIA COMO AGENTE UNICO. EN COMBINACION CON CISPLATINO PARA EL TRATAMIENTO DEL MESOTELIOMA PLEURAL CUYA ENFERMEDAD ES IRRESECABLE O PACIENTES NO CANDIDATOS PARA CIRUGIA CURATIVA. NO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON ESCAMOSO A CELULAS NO PEQUEÑAS.

Concentración/es: 100 MG de PEMETREXED (DISODICO TRIHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PEMETREXED (DISODICO TRIHIDRATO) 100 MG.

Excipientes: ACIDO CLORHIDRICO C.S.P AJUSTAR pH, MANITOL 100 MG, HIDROXIDO DE SODIO CSP AJUSTAR pH.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL.

Presentación: FRASCOS AMPOLLA UNIDOSIS ESTERILES QUE CONTIENEN 100 MG DE PEMETREXED.

Contenido por unidad de venta: FRASCOS AMPOLLA UNIDOSIS ESTERILES QUE CONTIENEN 100 MG DE PEMETREXED.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD; hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOF INYEC.

Nombre Comercial: EKEL.

Clasificación ATC: L01BA04.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL CANCER DE PULMON NO ESCAMOSO A CELULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO EN COMBINACION CON CISPLATINO. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DEL CANCER DE PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, CUYA ENFERMEDAD NO HA PROGRESADO DESPUES DE CUATRO CICLOS DE REGIMEN DE CISPLATINO COMO QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA. TRATAMIENTO DE CANCER DE PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSO POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA PREVIA COMO AGENTE UNICO. EN COMBINACION CON CISPLATINO PARA EL TRATAMIENTO DEL MESOTELIOMA PLEURAL CUYA ENFERMEDAD ES IRRESECABLE O PACIENTES NO CANDIDATOS PARA CIRUGIA CURATIVA. NO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON ESCAMOSO A CELULAS NO PEQUEÑAS.

Concentración/es: 500 MG de PEMETREXED (DISODICO TRIHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PEMETREXED (DISODICO TRIHIDRATO) 500 MG.

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

0549

Excipientes: ACIDO CLORHIDRICO C.S.P AJUSTAR pH, MANITOL 500 MG, HIDROXIDO DE SODIO CSP AJUSTAR pH.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL.

Presentación: FRASCOS AMPOLLA UNIDOSIS ESTERILES QUE CONTIENEN 500 MG DE PEMETREXED.

Contenido por unidad de venta: FRASCOS AMPOLLA UNIDOSIS ESTERILES QUE CONTIENEN 500 MG DE PEMETREXED.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD; hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 0549

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

Ministerio de Salud

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 0549

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

Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos,

A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-014669-09-6

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0549, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: EKEL.

Nombre/s genérico/s: PEMETREXED.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: PALPA 2870 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (LABORATORIOS IMA SAIC).

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOF INYEC.

Nombre Comercial: EKEL.

Clasificación ATC: L01BA04.

Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos,

A.N.M.A.T.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL CANCER DE PULMON NO ESCAMOSO A CELULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO EN COMBINACION CON CISPLATINO. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DEL CANCER DE PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, CUYA ENFERMEDAD NO HA PROGRESADO DESPUES DE CUATRO CICLOS DE REGIMEN DE CISPLATINO COMO QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA. TRATAMIENTO DE CANCER DE PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSO POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA PREVIA COMO AGENTE UNICO. EN COMBINACION CON CISPLATINO PARA EL TRATAMIENTO DEL MESOTELIOMA PLEURAL CUYA ENFERMEDAD ES IRRESECABLE O PACIENTES NO CANDIDATOS PARA CIRUGIA CURATIVA. NO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON ESCAMOSO A CELULAS NO PEQUEÑAS.

Concentración/es: 100 MG de PEMETREXED (DISODICO TRIHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PEMETREXED (DISODICO TRIHIDRATO) 100 MG.

Excipientes: ACIDO CLORHIDRICO C.S.P AJUSTAR pH, MANITOL 100 MG, HIDROXIDO DE SODIO CSP AJUSTAR pH.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL.

Ministerio de Salud

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

Presentación: FRASCOS AMPOLLA UNIDOSIS ESTERILES QUE CONTIENEN 100 MG DE PEMETREXED.

Contenido por unidad de venta: FRASCOS AMPOLLA UNIDOSIS ESTERILES QUE CONTIENEN 100 MG DE PEMETREXED.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD; hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOF INYEC.

Nombre Comercial: EKEL.

Clasificación ATC: L01BA04.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL CANCER DE PULMON NO ESCAMOSO A CELULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO EN COMBINACION CON CISPLATINO. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DEL CANCER DE PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, CUYA ENFERMEDAD NO HA PROGRESADO DESPUES DE CUATRO CICLOS DE REGIMEN DE CISPLATINO COMO QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA. TRATAMIENTO DE CANCER DE PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSO POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA PREVIA COMO AGENTE UNICO. EN COMBINACION CON CISPLATINO PARA EL TRATAMIENTO DEL MESOTELIOMA PLEURAL CUYA ENFERMEDAD ES IRRESECABLE O PACIENTES NO CANDIDATOS PARA CIRUGIA

Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos.

A.N.M.A.T.

CURATIVA. NO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON ESCAMOSO A CELULAS NO PEQUEÑAS.

Concentración/es: 500 MG de PEMETREXED (DISODICO TRIHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PEMETREXED (DISODICO TRIHIDRATO) 500 MG.

Excipientes: ACIDO CLORHIDRICO C.S.P AJUSTAR pH, MANITOL 500 MG, HIDROXIDO DE SODIO CSP AJUSTAR pH.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL.

Presentación: FRASCOS AMPOLLA UNIDOSIS ESTERILES QUE CONTIENEN 500 MG DE PEMETREXED.

Contenido por unidad de venta: FRASCOS AMPOLLA UNIDOSIS ESTERILES QUE CONTIENEN 500 MG DE PEMETREXED.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD; hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A. el Certificado Nº 56063, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 24 ENE 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 0549

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

0549

A.N.M.A.T. FOLIO 494 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

EKEL
PEMETREXED 100 mg
PEMETREXED 500 mg

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

Industria Argentina **Venta Bajo Receta Archivada**

COMPOSICIÓN:
Cada frasco ampolla de EKEL 100 mg contiene:
Pemetrexed (Como Pemetrexed disódico hidratado).....100 mg
Manitol.....100 mg
Acido clorhídrico e Hidróxido de sodio.....c.s.p ajustar el pH
Cada frasco ampolla de EKEL 500 mg contiene:
Pemetrexed (Como Pemetrexed disódico hidratado) .....500 mg.
Manitol .....500 mg.
Ácido clorhídrico e Hidróxido de sodio .....c.s.p. ajustar el pH

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Cod ATC L01BA04
Antineoplasico .Análogo del acido fólico.

INDICACIONES

EKEL esta indicado para el **tratamiento del cáncer de pulmón no escamoso a células no pequeñas localmente avanzado o metastasico** en **combinación con cisplatino.**

EKEL esta indicado para el **tratamiento de mantenimiento del cáncer de pulmón a células no pequeñas no escamoso localmente avanzado o metastasico**, cuya enfermedad no ha progresado después de cuatro ciclos de régimen de cisplatino como quimioterapia de primera línea.

EKEL esta indicado para el **tratamiento de cáncer de pulmón a células no pequeñas no escamoso** posterior a quimioterapia previa como agente único.

EKEL esta indicado en combinación con cisplatino para **el tratamiento del Mesotelioma Pleural cuya enfermedad es Irresecable o pacientes no candidatos para cirugía curativa.**

Limitaciones de Uso: **EKEL** no esta indicado para **el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón escamoso a células no pequeñas**.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Farmacodinamia

El EKEL es un antifolato que contiene el núcleo basado en la pirrolopirimidina que ejerce su actividad antineoplasica mediante la interrupción de los procesos metabólicos dependientes del folato esenciales para la replicación celular.

Los estudios in vitro han demostrado que el EKEL inhibe la timidinato sintetasa (TS),la dihidrofolato reductasa (DHFR) y la glicinamida ribonucleotida 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 tanto por los sistemas de transporte del transportador de folato reducido como de la proteína de unión a folato asociado a membrana. Una vez en la célula, la enzima folil poliglutamato sintetasa convierte al pemetrexed en la forma poliglutamato. Las formas poliglutamato son retenidas en las células y son inhibidoras de la TS y la GARFT. Las formas

Laboratorio Elea S.A.C.I.F.yA.
Director Técnico
Farmacéutico
Mat. Prof. 9313

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

poliglutamatos tienen una mayor vida media intracelular que da como resultado una acción prolongada del fármaco en las células malignas.

Farmacocinética
EKEL 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 clearence sistémico total del EKEL es 91,8 ml/min y la vida media de eliminación de PEMETREXED es de 3,5 horas en pacientes con función renal normal (clearence de creatinina de 90 ml/min).Cuando la función renal disminuye (disminución del clearence), la exposición (área bajo la curva) aumenta.
La exposición sistémica total al PEMETREXED y la concentración máxima en plasma (C max) 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. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 81 %. La unión se ve afectada por el grado de insuficiencia renal.

Poblaciones especiales
Ancianos: No se observo efecto de la edad sobre la farmacocinética del PEMETREXED en un rango de 26 a 80 años.
Sexo: La farmacocinética del PEMETREXED no difirió en los pacientes de ambos sexos.
Raza: La farmacocinética del PEMETREXED fue similar en pacientes caucásicos y en descendentes de africanos. Los datos disponibles son insuficientes para comparar la farmacocinética para otros grupos étnicos.
Insuficiencia Hepática: No se observo aumento de las transaminasas hepáticas, o la bilirrubina total elevada sobre la farmacocinética del PEMETREXED. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.
Insuficiencia Renal: El clearence plasmático del PEMETREXED disminuye en presencia de cisplatino a medida que decrece la función renal, con aumento en la exposición sistémica total al PEMETREXED (área bajo la curva) en comparación con los pacientes con clearence de creatinina de 100 ml/min.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
EKEL se debe administrar solo por vía intravenosa.
EKEL debe ser administrado solo bajo la supervisión de un medico calificado con experiencia en el uso de agentes antineoplasicos.

Uso combinado con Cisplatino
Mesotelioma pleural maligno y Cáncer de pulmón a células no pequeñas:
La dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m^3 administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos el Día 1 de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de cisplatino es de 75 mg/m^3 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 pulmonar a células no pequeñas (su sigla en inglés NSCLC):
La dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m^3 administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos el Día 1 de cada ciclo de 21 días.

La reducción de dosis o discontinuación del tratamiento puede ser necesaria basada en las toxicidades del ciclo previo de tratamiento quimioterapico.

Régimen de premedicación

Corticoesteroides: 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

Laboratorio Elea S.A.C.I.F.yA.
Mat. Prof. 9313

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

A.N.M.A.T. FOLIO 406 MESA DE ENTRADAS

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 vitaminas

Para reducir la toxicidad, se debe indicar a los pacientes tratados con pemetrexed que diariamente tomen una dosis baja por vía oral de ácido fólico o complejo multivitamínico con 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 B_{12} durante la semana precedente a la primera dosis de pemetrexed y cada 3 ciclos de allí en más. Las inyecciones subsiguientes de vitamina B_{12} pueden administrarse el mismo día que pemetrexed. En los estudios clínicos, la dosis de ácido fólico estudiado varió de 350 a 1000 µg, y la dosis de vitamina B_{12} fue de 1000 µg. La dosis más comúnmente utilizada de ácido fólico por vía oral en estudios clínicos fue de 400 µg (*ver* **ADVERTENCIAS**).

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 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/mm^3, el recuento plaquetario sea ≥ 100.000 células/mm^3, 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 dosis para EKEL (como agente solo o en combinación) y Cisplatino-Toxicidades hematológicas

Nadir del recuento absoluto de neutrófilos < 500 /mm3 y nadir de plaquetas > 50.000/mm3	75% de la dosis previa (ambas drogas)
Nadir de plaquetas <50.000/mm3 independientemente del nadir del recuento absoluto de neutro filos	50 % de la dosis previa (ambas drogas)

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas (excluyendo neurotoxicidad) ≥ 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 tenia el paciente antes del tratamiento. El tratamiento deberá ser reanudado de acuerdo con los lineamientos de la Tabla 4.

Tabla 2: Reducción de la dosis para Pemetrexed (como agente solo o en combinación) y Cisplatino-Toxicidades no hematológicas.

Efectos adversos	Dosis de Pemetrexed mg/m^3	Dosis de Cisplatino mg/m^3
Cualquier toxicidad de Grado 3 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 o 4	50 % de la dosis previa	100 % de la dosis previa

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Apoderado
Director Técnico
Mat. Prof. 9313

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

A.N.M.A.T. FOLIO 42 MESA DE ENTRADAS

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 ó 4.

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

Grado según los estudios clínicos	Dosis de Pemetrexed (mg/m3)	Dosis de Cisplatino (mg/m3)
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 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 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 x 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 4 se proporcionan los ajustes de dosis basado en el deterioro hepático experimentado durante el tratamiento con EKEL (*ver* **Pacientes con insuficiencia hepática** *en* **PRECAUCIONES**).

INSTRUCCIONES PARA USO
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.

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F.yA.
Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

A.N.M.A.T. FOLIO 408 MESA DE ENTRADAS

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 o a temperatura ambiente inferior a 25°C [ver CONSERVACIÓN]. Cuando se las prepara siguiendo las instrucciones, las soluciones reconstituidas y para infusión de pemetrexed no contienen conservantes antimicrobianos.
6. Desechar cualquier remanente.

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.

CONTRAINDICACIONES
El uso de Pemetrexed esta contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas al pemetrexed o a cualquiera de los demás excipientes que componen la fórmulaotras drogas y diluyentes no ha sido estudiada y, por consiguiente, no se la recomienda.

ADVERTENCIAS

Régimen pretratamiento: se debe instruir al paciente tomar acido fólico y vitamina B12.
El pretratamiento con dexametasona o equivalentes reduce la reacción cutánea.

Necesidad de suplementación con folato y vitamina B_{12}: Se debe indicar a los pacientes tratados con Pemetrexed que tomen ácido fólico y vitamina B_{12} como medida profiláctica para reducir la toxicidad hematológica y GI relacionada con el tratamiento (ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**). En estudios clínicos fase III para registro de Pemetrexed, cuando se administraron ácido fólico y vitamina B_{12} antes del tratamiento, se observaron menos toxicidad global y reducciones en las toxicidades hematológicas y no hematológicas de Grado ¾ como neutropenia, neutropenia febril, e infección con neutropenia grado ¾.

Supresión de la medula ósea: Pemetrexed puede suprimir la función de la medula ósea, manifestada por neutropenia, trombocitopenia, anemia (o pancitopenia) (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/mm^3 y el recuento de plaquetas a ≥100,000 células/mm^3. 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 ADMINISTRACIÓN**).

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 clearence de **creatinina < 45ml/min.** (ver **Recomendaciones sobre la reducción de la dosis** en **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN)**

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Ing. Q. J. Eisenbaum
Farmacéutico
Director Técnico
Mat. Prof. 9311

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.695

A.N.M.A.T. FOLIO 100 MESA DE ENTRADAS

Monitoreo de laboratorio
No comenzar el próximo ciclo al menos que el recuento absoluto de neutrófilos sea mayor o igual a 1500 células/mm3,el recuento de plaquetas sea mayor o igual a 100.000 células/mm3 y el clearence de creatinina mayor o igual a 45 ml/min.

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./m^3) o 5 mg./kg (15 mg./m^3) administradas por vía I.V. durante los días 6 a 15 de la gestación. El pemetrexed causó malformaciones fetales (osificación incompleta del talus y hueso del cráneo) con 0,2 mg./kg (alrededor de 1/1833 la dosis I.V. recomendada en humanos sobre una base mg./m^3) y paladar hendido con 5 mg/kg (alrededor de 1/33 la dosis I.V. recomendada en humanos sobre una base mg./m^3). 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.
Se debe advertir a las mujeres que utilicen un método efectivo anticonceptivo para prevenir el embarazo durante el tratamiento con Pemetrexed.
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. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento causados por Pemetrexed en los estudios clínicos fueron reversibles. 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* **POSOLOGÍA 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.

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 espermios 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 ≥1.500 células/mm^3, el recuento plaquetario sea ≥100.000 células/mm^3, 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

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. Ana M. Lizarraburu
Farmacéutica
Director Técnico
Mat. Prov. 9313

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

0549
A.N.M.A.T. FOLIO
MESA DE ENTRADAS

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) podrían posiblemente dar como resultado una disminución del clearance 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 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 Ej. 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) dado el riesgo de que se presente una enfermedad sistémica con consecuencias posiblemente fatales. Use una vacuna inactivada donde esta exista (por Ej. Poliomelitis).
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 B_{12} 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.

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 mgkg/día o más altas a ratones macho (alrededor de 1/1666 la dosis recomendada en humanos sobre una base mg/m^3) dio como resultado disminución de la fertilidad, hipospermia, y atrofia testicular. La administración de pemetrexed en ratas hembra preñadas dio como resultado una disminución del peso del feto, osificación incompleta de algunas estructuras esqueléticas y paladar agrietado.
Embarazo: Embarazo categoría D (*ver* **ADVERTENCIAS**). 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

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Nisenbaum
Farmacéutico
Director Técnico
Mat. Prof. 9313

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

A.N.M.A.T. FOLIO 301 MESA DE ENTRADAS

feto, en el curso de la gestión o en el desarrollo peri y post -natal (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**).
Sexo: No se requirieron ajustes de la dosis de acuerdo con sexo además de los recomendados para todos los pacientes (*ver* Poblaciones especiales *en* **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS** *y* **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**).
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.
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 fatiga por lo que los pacientes deben ser advertidos contra manejar u operar maquinas si este evento ocurre.

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones adversas mas frecuentes (incidencia mayor o igual al 20%) con el uso de pemetrexed como agente único incluyen fatiga, nauseas y anorexia.
Reacciones adversas adicionales cuando se usan en combinación con cisplatino incluyen vómitos, neutropenia, leucopenia, anemia, estomatitis, faringitis, trombocitopenia y constipación.
Las toxicidades clínicamente relevantes según los ensayos clínicos, los cuales se informaron en > 1% y ≤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 estudios clínicos, los cuales se informaron en ≤ 1% de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed, fueron arritmia y neuropatía motora.
Las toxicidades clínicamente relevantes según los ensayos clínicos, que fueron informadas en > 1% y ≤ 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, reacción/hipersensibilidad alérgica y eritema multiforme.
Las toxicidades clínicamente relevantes según los ensayos clínicos, 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 s 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 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.

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Nisenbaum
Farmacéutico
Director Técnico
Mat. Prof. 9313

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

A.N.M.A.T. FOLIO 502 MESA DE ENTRADAS

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.

SOBREDOSIS

Hubo pocos casos de sobredosis con Pemetrexed. Los casos de toxicidad informados incluyeron neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis y rash. Las complicaciones por sobredosis previstas incluyen supresión de la medula 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 medico actuante considere necesarias. El manejo de sobredosis de Pemetrexed debe incluir el uso de leucovorina o timidina. El uso de Folinato de Calcio/acido Folinico también debe ser considerado ene l manejo de la sobredosis de Pemetrexed.
En estudios clínicos, se permitió el uso de leucovorina para leucopenia grado 4 según los ensayos clínicos, que duraba > 3 días, neutropenia grado 4 según los ensayos clínicos que duraba > de 3 días, e inmediatamente para trombocitopenia de grado 4 según los ensayos clínicos, 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/m^3,por vía intravenosa una vez, seguidos de leucovorina,50 mg/m^3, 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 cercana o comunicarse a los centros de Toxicología.
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 4962_6666/2247
Hospital A. Posadas: 4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN

Pemetrexed inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 25°C, con excursiones permitidas de hasta 30°C. Se demostró que las soluciones reconstituidas y para infusión de pemetrexed tienen una estabilidad físico-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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRESENTACIÓN

EKEL inyectable se presenta en frascos ampolla unidosis estériles que contienen 100 y 500 mg. de pemetrexed.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°
Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A
Sanabria 2353, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Director Técnico: Isaac Nisenbaum, Farmacéutico
Elaborado en Palpa 2870/76, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fecha de ultima revisión:.../..../....

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A
Isaac J. Nisenbaum
Farmacéutico
Director Técnico
Mat. Prof. 9313

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

0549

A.N.M.A.T. FOLIO 480 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

EKEL
PEMETREXED 100 mg

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

Industria Argentina **Venta Bajo Receta Archivada**

COMPOSICIÓN:
Cada frasco ampolla de EKEL 100 mg contiene:
Pemetrexed (Como Pemetrexed disódico trihidrato).....100 mg
Manitol.....100 mg
Acido clorhídrico e Hidroxido de sodio.....c.s.p ajustar el pH

POSOLOGIA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN
Pemetrexed inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 25°C, con excursiones permitidas de hasta 30°C. Se demostró que las soluciones reconstituidas y para infusión de pemetrexed tienen una estabilidad físico-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.

PRESENTACIÓN
EKEL inyectable se presenta en frascos ampolla unidosis estériles que contiene 100 mg. de pemetrexed.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°
Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A
Sanabria 2353, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Director Técnico: Isaac Nisenbaum, Farmacéutico
Elaborado en Palpa 2870/76, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Lote:
Vencimiento

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

Laboratorio
Isaac J.
Farm.
Director
Mat. Prov.

0549

A.N.M.A.T. FOLIO 981 MESA DE ENTRADAS

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F.yA.
EKEL, POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE
Proyecto de Rotulo 500 mg

PROYECTO DE ROTULO

EKEL
PEMETREXED 500 mg

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

Industria Argentina **Venta Bajo Receta Archivada**

COMPOSICIÓN:
Cada frasco ampolla de EKEL 500 mg contiene:
Pemetrexed (Como Pemetrexed disódico trihidrato).....500 mg.
Manitol .....500 mg.
Ácido clorhídrico e Hidroxido de sodio .....c.s.p. ajustar el pH

POSOLOGIA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN
Pemetrexed inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 25°C, con excursiones permitidas de hasta 30°C. Se demostró que las soluciones reconstituidas y para infusión de pemetrexed tienen una estabilidad físico-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.

PRESENTACIÓN
EKEL inyectable se presenta en frascos ampolla unidosis estériles que contiene 500 mg. de pemetrexed.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°
Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A
Sanabria 2353, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Director Técnico: Isaac Nisenbaum, Farmacéutico
Elaborado en Palpa 2870/76, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Lote:
Vencimiento

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A
Isaac J. Nisenbaum
Farmacéutico
Director Técnico
Mat. Prof. 9.3

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675