



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

DISPOSICIÓN N°

**0530**

BUENOS AIRES, **17 ENE 2014**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016243-13-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos y la información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TREXAM / PEMETREXED (como DISODICO HEMIPENTAHIDRATADO), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, 500 mg; aprobada por Certificado N° 54.885.

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 la Circular ANMAT N° 004/2013.

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



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

DISPOSICIÓN Nº

**0530**

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 162 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos y la información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada TREXAM / PEMETREXED (como DISODICO HEMIPENTAHIDRATADO), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, 500 mg, aprobada por Certificado Nº 54.885 y Disposición Nº 0405/09, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., cuyos textos constan de fojas 83 a 84, 102 a 103 y 121 a 122, para los rótulos, de fojas 85 a 101, 104 a 120 y 123 a 139, para los prospectos y de fojas 140 a 146, 147 a 153 y 154 a 160, para la información para el paciente.



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

DISPOSICIÓN Nº

0530

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0405/09 los prospectos autorizados por las fojas 85 a 101, los rótulos autorizados por las fojas 83 a 84 y la información para el paciente autorizados por las fojas 140 a 146, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.885 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, la información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-016243-13-8

DISPOSICIÓN Nº

0530

js

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**0530** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.885 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TREXAM / PEMETREXED (como DISODICO HEMIPENTAHIDRATADO), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, 500 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0405/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-015847-07-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, Rótulos e información para el paciente.-	Anexo de Disposición N° 2734/10.-	Prospectos de fs. 85 a 101, 104 a 120 y 123 a 139, corresponde desglosar de fs. 85 a 101. Rótulos de fs. 83 a 84, 102 a 103 y 121 a 122, corresponde desglosar de fs. 83 a 84. Información para el paciente de fs. 140 a 146, 147 a 153 y 154 a 160, corresponde desglosar de fs. 140 a 146.-



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Titular del Certificado de Autorización N° 54.885 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **17 ENE. 2014...**

Expediente N° 1-0047-0000-016243-13-8

DISPOSICIÓN N°

js

**0530**

*Dr. **OTTO A. ORSINGER**  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.*

*Or*

**PROYECTO DE ROTULO**

**TREXAM**  
**PEMETREXED 500 mg**  
**Polvo liofilizado para Solución Inyectable**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote:

Industria Argentina  
Vencimiento:

**Fórmula Cualitativa**

Cada frasco ampolla contiene:

Pemetrexed (como Disódico Hemipentahidrato): 500 mg  
Excipientes: Manitol.

**Posología:** Ver prospecto adjunto.

**Conservación:**

Deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente tras su reconstitución. Se demostró que las soluciones reconstituidas y para infusión de Trexam tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución, cuando se las conserva a una temperatura de 2° a 8°C.

**Presentaciones:**

Se presenta en 1 frasco ampolla que contiene 500 mg de Trexam.

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS  
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

**Medicamento administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica.**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N° 54.885**

**Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. Calle 3 N° 519  
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

**Director Técnico: Pablo Da Pos -Farmacéutico**

0530

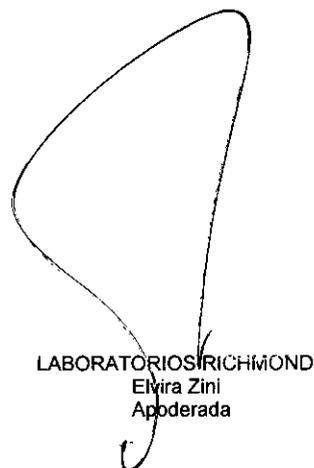
Elaborado en:  
LABORATORIO QUALITY PHARMA S.A.  
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.  
LABORATORIO KEMEX S.A.  
LABORATORIO FILAXIS S.A.

Fecha de la última revisión: ...../...../.....



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana O. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15.581

2



LABORATORIOS RICHMOND  
Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

TREXAM

0530



## PROYECTO DE PROSPECTO

**TREXAM**  
**PEMETREXED 500 mg**  
**Polvo Liofilizado para Solución Inyectable**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote:

Industria Argentina  
Vencimiento:

### Fórmula Cualitativa

Cada frasco ampolla contiene:

Pemetrexed (como Disódico Hemipentahidrato): 500 mg

Excipientes: Manitol.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antineoplásico. Análogo del Ácido Fólico

### INDICACIONES:

#### Mesotelioma pleural maligno

Trexam 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 no microcítico

Trexam en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan una histología predominantemente de célula escamosa.

Trexam en monoterapia está indicado como tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa, cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico basado en un platino.

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

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15.581

3

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Elvira Zini  
Apoderada

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES:**

### ***Farmacodinamia***

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

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

### ***Farmacocinética***

Trexam tiene un volumen de distribución en estado de equilibrio de 9 l/m<sup>2</sup> y se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 81 %. La unión a proteínas plasmáticas no se ve afectada de manera notable por los diferentes grados de disfunción renal. Trexam sufre un escaso metabolismo hepático.

Trexam se elimina principalmente por vía urinaria. Entre un 70 % y un 90 % de la dosis administrada se recupera inalterada en orina en las primeras 24 horas tras su administración. Trexam se secreta de forma activa por el TAO3 (transportador de aniones orgánicos). El clearance sistémico total de Trexam es de 91,8 ml/min y la vida media de eliminación del plasma es de 3,5 horas en pacientes con función renal normal (clearance de creatinina de 90 ml/min). La variabilidad del clearance entre pacientes es moderada (19,3 %). El área bajo la curva de Trexam (AUC) y la concentración máxima en plasma, aumentan proporcionalmente con la dosis. Las propiedades farmacocinéticas de Trexam permanecen durante múltiples ciclos de tratamiento.

Las propiedades farmacocinéticas de Trexam no se ven influenciadas por la administración concomitante de cisplatino. Los suplementos con ácido fólico oral y vitamina B12 intramuscular no afectan a la farmacocinética de Trexam.

### ***Poblaciones especiales***

***Pacientes de edad avanzada:*** Para los pacientes  $\geq 65$  años no se requieren otras reducciones de la dosis además de las recomendadas para todos los pacientes.

***Población pediátrica:*** No hay datos relevantes del uso de Trexam en pacientes pediátricos con mesotelioma pleural maligno o cáncer de pulmón no microcítico.

**Pacientes con insuficiencia renal:** Trexam se elimina inalterado principalmente por excreción renal. No existen suficientes datos sobre el uso de Trexam en pacientes con clearance de creatinina inferior a 45 ml/min, por lo tanto no se recomienda el uso de Trexam en estos pacientes.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** No se ha identificado ninguna relación entre la farmacocinética de Trexam y la AST (SGOT), la ALT (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 > 3,0 veces el límite superior de la normalidad en ausencia de metástasis hepáticas, o aminotransferasas > 5,0 veces el límite superior de la normalidad en presencia de metástasis hepáticas.

### POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN

Trexam debe ser administrado bajo la supervisión de un médico cualificado en el uso de quimioterapia antineoplásica.

#### Trexam en combinación con cisplatino

La dosis recomendada de Trexam es de 500 mg/m<sup>2</sup> del área de superficie corporal (ASC) administrados por perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de cisplatino es de 75 mg/m<sup>2</sup> ASC administrada en perfusión durante dos horas, aproximadamente 30 minutos después de completar la perfusión de Trexam. Los pacientes deben recibir un tratamiento antiemético adecuado e hidratación apropiada antes y/o después de recibir cisplatino (consultar el prospecto de cisplatino para más información).

#### Trexam en monoterapia

Como mantenimiento después de la terapia de primera línea o como terapia de segunda línea, la dosis recomendada de Trexam es de 500 mg/m<sup>2</sup> (ASC) administrados como una perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días.

#### Pauta de premedicación

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

Para reducir la toxicidad, los pacientes tratados con Trexam deben recibir también un suplemento vitamínico. Los pacientes deben tomar diariamente ácido fólico por vía oral o un complejo polivitamínico que contenga ácido fólico (350 a 1.000 µg). Deben tomarse por lo menos cinco dosis de ácido fólico durante los siete días previos a la primera dosis de Trexam, y la administración debe continuar durante todo el tratamiento y durante 21 días después de la última dosis de Trexam. Los pacientes deben recibir también una inyección intramuscular de vitamina B12 (1.000 µg) en la semana anterior a la de la primera dosis de Trexam y a partir de ahí una vez cada tres ciclos. Tras la primera inyección de vitamina B12, las inyecciones posteriores se pueden administrar el mismo día que la perfusión de Trexam.



Laboratorios  
RICHMOND

TREXAM  
0530



### Monitorización

Antes de cada dosis se debe vigilar a los pacientes que reciben Trexam y realizar un recuento sanguíneo completo que incluya un recuento diferencial de células blancas (WCC) y un recuento de plaquetas. Antes de cada administración de quimioterapia se deben realizar pruebas bioquímicas sanguíneas para evaluar la función renal y hepática. Antes del comienzo de cada ciclo de quimioterapia, es necesario que el paciente presente: recuento absoluto de neutrófilos (ANC)  $\geq 1.500$  células/mm<sup>3</sup> y recuento de plaquetas  $\geq 100.000$  células/mm<sup>3</sup>.

El clearance de creatinina debe ser  $\geq 45$  ml/min.

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

### Ajuste de la dosis

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

**Tabla 1.- Tabla de modificación de la dosis de Trexam (como agente único o en combinación) y cisplatino – Toxicidades hematológicas**

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

<sup>a</sup> Estos criterios satisfacen la definición de hemorragia  $\geq$  Grado 2 establecida por los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) del NCI

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

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Fárm.-Mariana C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15.581

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Elvira Zini  
Apoderada

**Tabla 2.- Modificación de la dosis de Trexam (como agente único o en combinación) y cisplatino – Toxicidades no hematológicas <sup>a,b</sup>**

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

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

<sup>b</sup> Excluyendo neurotoxicidad

En el caso de neurotoxicidad, el ajuste de dosis recomendado para Trexam y cisplatino se describe en la Tabla 3. Los pacientes deberán interrumpir el tratamiento si experimentan neurotoxicidad de Grado 3 o 4.

**Tabla 3.- Modificación de la dosis para Trexam (como agente único o en combinación) y cisplatino - Neurotoxicidad**

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

<sup>a</sup> Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer

El tratamiento con Trexam deberá ser interrumpido si el paciente experimenta cualquier toxicidad hematológica o no hematológica de Grado 3 ó 4 después de dos reducciones de la dosis, o inmediatamente si se observa neurotoxicidad de Grado 3 ó 4.

## **MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **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 Trexam. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de Trexam entra en contacto con la piel, lavar la piel inmediata y abundantemente con jabón y agua. Si Trexam entra en contacto con las membranas mucosas, enjuagar bien con agua.

Trexam no es un vesicante. No existe un antídoto específico para el caso de extravasación de Trexam. Hasta el momento, se han informado pocos casos de extravasación de Trexam, los cuales no fueron considerados serios. La extravasación de Trexam debe ser tratada según la práctica clínica habitual con otros fármacos no vesicantes.



Laboratorios  
RICHMOND

TREXAM  
0530



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

1. Emplear una técnica aséptica durante la reconstitución y posterior dilución de Trexam para la administración de la infusión por vía intravenosa.
2. Calcular la dosis y la cantidad de frascos ampolla de Trexam necesarios. Cada frasco ampolla contiene 500 mg de Trexam. El frasco ampolla contiene Trexam con un pequeño exceso sólo para facilitar la administración de la cantidad indicada en el prospecto.
3. Reconstituir los frascos ampolla de 500 mg con 20 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes) para obtener una solución que contenga 25 mg/ml de Trexam. 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 negativa la calidad del producto. La solución reconstituida de Trexam tiene un pH que oscila entre 6,6 y 7,8. SE REQUIERE POSTERIOR DILUCIÓN.
4. El volumen apropiado de la solución reconstituida de Trexam deberá ser luego diluido hasta completar 100 ml con solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes) y administrado como infusión intravenosa durante 10 minutos.
5. Los fármacos parenterales deberán ser inspeccionados visualmente antes de su administración para detectar la presencia de partículas y cambio de color. Si se observan partículas, el producto no deberá ser administrado.
6. Se demostró que las soluciones reconstituidas y las soluciones para infusión de Trexam tienen una estabilidad fisico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva a una temperatura entre 2° a 8°C. Cuando se las prepara siguiendo las instrucciones, las soluciones reconstituidas y para infusión de Trexam no contienen conservantes antimicrobianos.
7. Desechar cualquier remanente.

### Incompatibilidades

Pemetrexed sólo debe ser reconstituido y diluido con cloruro de sodio al 0,9%. El pemetrexed es físicamente incompatible con diluyentes que contengan calcio, incluyendo el Ringer lactato para inyección y el Ringer para inyección. En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Lactancia materna
- Administración concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla.

### ADVERTENCIAS

Trexam puede suprimir la función de la médula ósea lo que se manifiesta como neutropenia, trombocitopenia y anemia (o pancitopenia). La mielosupresión es, normalmente, la toxicidad limitante de la dosis. Durante el tratamiento con Trexam se debe vigilar la mielosupresión de los pacientes y no se debe administrar Trexam a los



Laboratorios  
RICHMOND

TREXAM

0530



pacientes hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) vuelva a ser  $\geq 1.500$  células/mm<sup>3</sup> y el recuento de plaquetas vuelva a ser  $\geq 100.000$  células/mm<sup>3</sup>. Las reducciones de dosis para ciclos posteriores se basan en el nadir de ANC, el recuento de plaquetas y la toxicidad máxima no hematológica observada en ciclos anteriores.

Se notificó una toxicidad global menor y una reducción de las toxicidades hematológicas y no hematológicas grado 3/4 tales como neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grado 3/4, cuando se administraron como premedicación ácido fólico y vitamina B12. Por tanto, se debe advertir a todos los pacientes tratados con Trexam de la necesidad de que tomen ácido fólico y vitamina B12 como medida profiláctica para reducir la toxicidad relacionada con el tratamiento.

Se han notificado reacciones cutáneas en pacientes que no han recibido un tratamiento previo con un corticosteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) puede reducir la incidencia y la gravedad de reacciones cutáneas.

No hay suficiente información en pacientes con clearance de creatinina inferior a 45 ml/min. Por tanto, no se recomienda el uso de Trexam en éstos pacientes. Los pacientes que presenten insuficiencia renal de leve a moderada (clearance de creatinina de 45 a 79 ml/min) deben evitar tomar antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como ibuprofeno y ácido acetilsalicílico (> 1,3 g diarios) durante dos días antes, el mismo día y dos días después de la administración de Trexam.

Los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada candidatos a ser tratados con Trexam, deberán interrumpir el tratamiento con AINEs de largas semividas de eliminación durante al menos cinco días antes, el mismo día y dos días después de la administración de Trexam.

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

El efecto de la presencia de líquido en el tercer espacio, tal como derrame pleural o ascitis, en el tratamiento con Trexam no está completamente definido. Se debe considerar el drenaje del tercer espacio antes de la administración de Trexam, aunque puede que no sea necesario.

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

Según la bibliografía consultada se han comunicado con poca frecuencia acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, y acontecimientos cerebrovasculares, normalmente cuando se administraba en combinación con otro agente citotóxico. La mayoría de los pacientes en los que se han observado estos efectos tenían factores de riesgo cardiovascular previos.

El estado de inmunodepresión es habitual en los pacientes oncológicos. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de vacunas con microorganismos vivos atenuados.

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15.581

9

LABORATORIOS RICHMOND  
Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

TREXAM

0530



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

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

## **PRECAUCIONES**

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:**

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

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

En pacientes con la función renal normal (clearance de creatinina  $\geq 80$  ml/min), la administración de altas dosis de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, como ibuprofeno  $> 1.600$  mg/día) y ácido acetilsalicílico a dosis elevadas ( $\geq 1,3$  g diarios) pueden disminuir la eliminación de Trexam y, en consecuencia aumentar la aparición de efectos adversos asociados a Trexam. Por tanto, debe tenerse precaución durante la administración concomitante de altas dosis de AINEs o ácido acetilsalicílico con Trexam en pacientes con la función renal normal (aclaramiento de creatinina  $\geq 80$  ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina de 45 a 79 ml/min), debe evitarse la administración concomitante de Trexam con AINEs (p. ej. ibuprofeno) o ácido acetilsalicílico a altas dosis durante 2 días antes, el mismo día y 2 días después de la administración de Trexam.

En ausencia de datos relativos a la posible interacción con AINEs de semividas más largas tales como piroxicam o rofecoxib, en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, debe interrumpirse la administración concomitante con Trexam durante al menos los 5 días anteriores, el mismo día y 2 días después de la administración de Trexam. Si es necesaria la administración concomitante de AINEs, los pacientes deben ser vigilados estrechamente por si hubiese toxicidad, especialmente mielosupresión y toxicidad gastrointestinal.



Laboratorios  
RICHMOND

TREXAM  
0530



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

### **Interacciones comunes a todos los citotóxicos:**

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

Uso concomitante contraindicado: vacuna de la fiebre amarilla: riesgo de padecer la enfermedad generalizada.

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

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

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

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

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

LABORATORIOS RICHMOND  
Fam. Mariana C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND  
Elvira Zini  
Apoderada

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

**Pacientes con insuficiencia hepática:** No se han realizado estudios en pacientes con disfunción hepática tales como bilirrubina >1,5 veces el límite superior normal, transaminasas >3,0 veces el límite superior de la normalidad en ausencia de metástasis hepáticas, o aminotransferasas > 5,0 veces el límite superior de la normalidad en presencia de metástasis hepáticas

**Pacientes con insuficiencia renal:** Trexam se excreta principalmente por vía renal. La disminución de la función renal dará como resultado reducción del clearance y mayor exposición (ABC) a Trexam con respecto a los pacientes que tienen función renal normal, por lo tanto no se recomienda el uso de Trexam en pacientes con clearance de creatinina inferior a 45 ml/min.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas:** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, se ha comunicado que pemetrexed puede causar astenia. Por tanto, se debe informar a los pacientes de que tengan precaución a la hora de conducir y manejar maquinaria si ocurre este efecto.

## **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en relación al tratamiento con pemetrexed, tanto si se utiliza en monoterapia como en combinación, son la supresión de médula ósea que se manifiesta como anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia y toxicidad gastrointestinal que se manifiesta como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, faringitis, mucositis y estomatitis. Otras reacciones adversas incluyen toxicidad renal, aumento de aminotransferasas, alopecia, fatiga, deshidratación, exantema, infección/sepsis y neuropatía. Rara vez se han visto efectos como el síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica.

La tabla 4 proporciona la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas en pacientes con mesotelioma tratados con cisplatino y pemetrexed o cisplatino como agente único según la siguiente clasificación: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), Muy raras ( $< 1/10.000$ ) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles-notificaciones espontáneas).

Tabla 4

Sistema de órganos	Frecuencia	Evento*	Pemetrexed/cisplatino		Cisplatino	
			Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)	Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático	Muy frecuentes	Disminución de neutrófilos/granulocitos	56,0	23,2	13,5	3,1
		Disminución de leucocitos	53,0	14,9	16,6	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	Frecuentes	Deshidratación	6,5	4,2	0,6	0,6
Trastornos Oculares	Frecuentes	Conjuntivitis	5,4	0,0	0,6	0,0
Trastornos del sistema nervioso	Muy Frecuentes	Neuropatía sensorial	10,1	0,0	9,8	0,6
	Frecuentes	Alteración del gusto	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Trastornos gastrointestinales	Muy Frecuentes	Diarrea	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vómitos	56,5	10,7	49,7	4,3
		Estomatitis/ Faringitis	23,2	3,0	6,1	0,0
		Náuseas	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anorexia	20,2	1,2	14,1	0,6
		Estreñimiento	11,9	0,6	7,4	0,6
	Frecuentes	Dispepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy Frecuentes	Exantema	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopecia	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Trastornos Renales y Urinarios	Muy Frecuentes	Elevación de 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

\* Referido a los CTC del instituto nacional del cáncer versión 2 para cada grado de toxicidad excepto el término "descenso del aclaramiento de creatinina".

\*\*De acuerdo con los CTC del instituto nacional del cáncer, la alteración del gusto y la alopecia sólo deben notificarse de grado 1 ó 2.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se notificaron en  $> 1\%$  y  $< 5\%$  de los pacientes incluyeron: fallo renal, infección, pirexia, neutropenia febril, aumento de AST, ALT y GGT, urticaria y dolor torácico. Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se notificaron en  $< 1\%$  de los pacientes fueron arritmia y neuropatía motora.

La siguiente tabla proporciona la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas en los pacientes tratados con pemetrexed como agente único con suplementos de ácido fólico y vitamina B12 y pacientes tratados con docetaxel como agente único. A todos los pacientes se les había diagnosticado cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico y habían recibido quimioterapia previa.

Tabla 5

Sistema de órganos	Frecuencia	Evento	Pemetrexed		Docetaxel	
			Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)	Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)
Trastornos en la Sangre y el Sistema Linfático	Muy frecuente	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
	Frecuente	Disminución de Plaquetas	8,3	1,9	1,1	0,4
Trastornos Gastrointestinales	Muy Frecuente	Diarrea	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vómitos	16,2	1,5	12,0	1,1
		Estomatitis/Faringitis	14,7	1,1	17,4	1,1
		Náuseas	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexia	21,9	1,9	23,9	2,5
	Frecuente	Estreñimiento	5,7	0,0	4,0	0,0
Trastornos Generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy Frecuente	Astenia	34,0	5,3	35,9	5,4
	Frecuente	Fiebre	8,3	0,0	7,6	0,0
Trastornos Hepatobiliares	Frecuente	Aumento de ALT (SGPT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Aumento de AST (SGOT)	6,8	1,1	0,7	0,0
Trastornos en la Piel y del Tejido Subcutáneo	Muy Frecuente	Erupción/Descamación	14,0	0,0	6,2	0,0
	Frecuente	Prurito	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecia	6,4	0,4**	37,7	2,2**

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

\*\* De acuerdo con los CTC del Instituto Nacional del Cáncer, la alopecia sólo debe notificarse como de grado 1 ó 2.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes notificadas en > 1 % y < 5 % de los pacientes incluyen: infección sin neutropenia, neutropenia febril, reacción alérgica/hipersensibilidad, aumento de creatinina, neuropatía motora, neuropatía sensorial, eritema multiforme y dolor abdominal.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se notificaron en < 1 % de los pacientes tratados con pemetrexed incluyeron arritmias supraventriculares.

La tabla que se incluye a continuación proporciona los datos de frecuencia y gravedad de reacciones adversas reportadas para los pacientes con CPNM tratados con pemetrexed y cisplatino o cisplatino y gemcitabina. Todos los pacientes tenían cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico y recibieron suplementos de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>.

Tabla 6

Sistema de órganos	Frecuencia	Evento*	Pemetrexed/cisplatino		Gemcitabina/Cisplatino	
			Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)	Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático	Muy frecuentes	Disminución de hemoglobina	33,0	5,6*	45,7*	9,9*
		Disminución de neutrófilos/granulocitos	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Disminución de leucocitos	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Disminución de plaquetas	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Neuropatía sensorial	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Alteración del gusto	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Trastornos Gastrointestinales	Muy Frecuente	Nauseas	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vómitos	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexia	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Estreñimiento	21,0	0,8	19,5	0,4
		Estomatitis/ Faringitis	13,5	0,8	12,4	0,1
	Diarrea sin colostomía	12,4	1,3	12,8	1,6	
	Frecuente	Dispepsia/ Ardor	5,2	0,1	5,9	0,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy Frecuente	Alopecia	11,9*	0,0***	21,4*	0,5***
	Frecuente	Exantema/descamación	6,6	0,1	8,0	0,5
Trastornos renales y urinarios	Muy Frecuente	Elevación de creatinina	10,1*	0,8	6,9*	0,5

Sistema de órganos	Frecuencia	Evento*	Pemetrexed/cisplatino		Gemcitabina/Cisplatino	
			Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)	Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy Frecuente	Astenia	42,7	6,7	44,9	4,9

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

\*\*Referido a los CTC de Instituto Nacional del Cáncer para cada grupo de toxicidad.

\*\*\*De acuerdo con los CTC de Instituto Nacional del Cáncer, las alteraciones del gusto y la alopecia sólo deben notificarse como de grado 1 ó 2.

Las toxicidades clínicamente relevantes notificadas en  $\geq 1\%$  y  $\leq 5\%$  de los pacientes: aumento de AST, aumento de ALT, infección, neutropenia febril, fallo renal, pirexia, deshidratación, conjuntivitis y disminución del aclaramiento de creatinina.

Las toxicidades clínicamente relevantes notificadas en  $< 1\%$  de los pacientes incluyen: aumento de GGT, dolor torácico, arritmia y neuropatía motora.

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

La siguiente tabla proporciona la frecuencia y gravedad de efectos adversos notificados en  $> 5\%$  de los pacientes tratados con pemetrexed en monoterapia y pacientes que recibieron placebo. Todos los pacientes fueron diagnosticados con CPNM grado IIIB o IV, y todos habían recibido previamente un régimen quimioterapéutico basado en platino. También recibieron suplementos de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>.

Sistema de órganos	Frecuencia*	Evento*	Pemetrexed		Placebo	
			Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)	Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático	Muy frecuentes	Disminución de hemoglobina	18,0	4,5*	5,2	0,5
	Frecuentes	Disminución de leucocitos	5,8	1,9*	0,7	0,2
		Disminución de neutrófilos	8,4	4,4	0,2	0,0*
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Neuropatía sensorial	7,4	0,6	5,0*	0,2



Laboratorios  
RICHMOND

TREAM

0530



Sistema de órganos	Frecuencia*	Evento*	Pemetrexed		Placebo	
			Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)	Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)
Trastornos Gastrointestinales	Muy Frecuentes	Nauseas	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anorexia	12,8	1,1	3,2	0,0
	Frecuente	Vómitos	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mucositis/ estomatitis	6,8	0,8	1,7	0,0
Trastornos hepato biliares	Frecuentes	Elevación de ALT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Elevación de AST (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema/ descamación	8,1	0,1	3,7	0,0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy Frecuentes	Astenia	24,1	5,3	10,9	0,7
	Frecuentes	Dolor	7,6	0,9	4,5	0,0
		Edema	5,6	0,0	1,5	0,0
Trastornos Renales	Frecuentes	Trastornos Renales ****	7,6	0,9	1,7	0,0

Abreviaturas: ALT=alanina aminotransferasa; AST=aspartato aminotransferasa; CTCAE=Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos, NCI=Instituto Nacional del Cáncer; SGOT=oxalacético glutámico aminotransferasa sérica; SGPT=piruvico glutámico aminotransferasa sérica.

\*Definición de los términos de frecuencia: Muy frecuente  $\geq 10\%$ ; Frecuente  $\geq 5\%$  y  $< 10\%$ . Para esta tabla se realizó un corte en el 5% para incluir todos los acontecimientos en los que el informador consideró que existía una posible relación del efecto con pemetrexed.

\*\*Referir a los Criterios CTCAE del NCI para cada grado de toxicidad. Los valores mostrados se corresponden con la versión 3.0 de CTCAE.

\*\*\*Este término incluye aumento de la creatinina sérica en sangre, disminución de la tasa de filtración glomerular, fallo renal y otros trastornos renales/genitourinarios.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes de cualquier grado notificadas en  $\geq 1\%$  y  $\leq 5\%$  de los pacientes tratados con pemetrexed incluyen: neutropenia febril, infección, disminución de plaquetas, diarrea, estreñimiento, alopecia, prurito/picor, fiebre (en ausencia de neutropenia), enfermedad de la superficie ocular (incluyendo conjuntivitis), aumento del lagrimeo, mareos y neuropatía motora.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se notificaron en  $< 1\%$  de los pacientes tratados con pemetrexed incluyen: reacción alérgica/hipersensibilidad, eritema multiforme, arritmia supraventricular y embolia pulmonar.



Laboratorios  
RICHMOND

TREXAM  
0530



Se han reportado con poca frecuencia acontecimientos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares graves incluyendo infarto de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular y accidente isquémico transitorio; habitualmente al administrar pemetrexed en combinación con otro agente citotóxico. La mayoría de los pacientes tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular.

Rara vez se han notificado casos de hepatitis potencialmente graves.

Se han notificado, con poca frecuencia, casos de pancitopenia.

Han sido poco frecuentes los, casos de colitis (incluyendo sangrado intestinal y rectal en algunos casos mortales, perforación intestinal, necrosis intestinal y tifilitis).

Se han notificado de forma poco frecuente casos de neumonitis intersticial con insuficiencia respiratoria que, en algunos casos, fueron mortales.

Se ha notificado frecuentemente sepsis, que en algunos casos, fue mortal.

#### **Experiencia postmarketing**

Se han identificado los siguientes efectos adversos

Gastrointestinal: colitis, pancreatitis, falla renal aguda

Trastornos generales y en el sitio de administración: edema

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: radiation recall (revocación de la radiación) en pacientes que habían recibido radioterapia previamente.

Respiratorio: neumonitis intersticial

Piel: alteraciones bulosas incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en algunos casos fatales.

Del sistema inmune: Shock anafiláctico

#### **SÓBREDOSIS**

Los síntomas de sobredosis que se han notificado incluyen neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis, polineuropatía sensorial y exantema. Las complicaciones previsibles de sobredosis incluyen la supresión de la médula ósea que se manifiesta por la aparición de neutropenia, trombocitopenia y anemia. Además, puede observarse infección con o sin fiebre, diarrea y/o mucositis. En el caso de sospecha de sobredosis, se debe vigilar a los pacientes realizando recuentos sanguíneos y deben recibir tratamiento de apoyo cuando sea necesario. Debe considerarse el uso de folinato de calcio / ácido folínico en el tratamiento de la sobredosis por pemetrexed.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15.581

18

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Elvira Zini  
Apoderada

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:  
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.  
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.**

### **PRESENTACIÓN**

Se presenta en 1 frasco ampolla que contiene 500 mg de Trexam.

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN**

Trexam inyectable deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente tras su reconstitución. Se demostró que las soluciones reconstituídas y para infusión de Trexam tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución, cuando se las conserva a una temperatura de 2° a 8°C.

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS  
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

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

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N° 54.885**

**LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Calle 3 N° 519  
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

**DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en:  
LABORATORIO QUALITY PHARMA S.A.  
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.  
LABORATORIO KEMEX S.A.  
LABORATORIO FILAXIS S.A.**

Fecha de última revisión: ...../...../.....



Laboratorios  
RICHMOND

TREXAM®  
0530



## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### TREXAM PEMETREXED 500 mg Polvo liofilizado para Solución Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

#### Fórmula Cualitativa

Cada frasco ampolla contiene:

Pemetrexed (como Disódico Hemipentahidrato): 500 mg  
Excipientes: Manitol.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar 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.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es TREXAM y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de usar TREXAM
3. Cómo usar TREXAM
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TREXAM
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. QUÉ ES TREXAM Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

TREXAM es un medicamento usado para el tratamiento del cáncer.

TREXAM 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.

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

Trexam 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.

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15.581

1

LABORATORIOS RICHMOND  
Elvira Zini  
Apoderada

TREXAM 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.

## 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE USAR TREXAM

### No use TREXAM:

- Si es alérgico (hipersensible) a pemetrexed o a cualquiera de los demás componentes de TREXAM (incluidos en la sección 6).
- Si está dando el pecho, debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con TREXAM.
- 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 TREXAM.

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 TREXAM.

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 TREXAM. 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 TREXAM.

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

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 TREXAM.

### Niños y adolescentes

No se dispone de datos relevantes del uso de TREXAM en la población pediátrica

### Uso de TREXAM 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. Basándose en la fecha en la que le corresponde su perfusión de TREXAM 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, lactancia y fertilidad**

#### **Embarazo**

Si usted está embarazada, piensa quedar embarazada o cree que pudiera estarlo, **informe a su médico**. Durante el embarazo debe evitarse el uso de TREXAM. Su médico le informará de los posibles riesgos de tomar TREXAM durante el embarazo. Las mujeres deben emplear métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con TREXAM.

#### **Lactancia**

Si usted está dando el pecho, informe a su médico.  
Durante el tratamiento con TREXAM 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 TREXAM, y por tanto, deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses después del tratamiento con TREXAM. 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 espermatozoides antes de comenzar su tratamiento.

### **Conducción y uso de máquinas**

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

## **3. CÓMO USAR TREXAM**

La dosis de TREXAM 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 TREXAM con una solución de cloruro de sodio para inyección de 9 mg/ml (0,9 %), antes de que se le administre.

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

Cuando use TREXAM 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 TREXAM. 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 TREXAM. 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 TREXAM. Debe tomar por lo menos cinco dosis durante los siete días anteriores a la primera dosis de TREXAM. Debe continuar tomando ácido fólico durante 21 días después de la última dosis de TREXAM. Además recibirá una inyección de vitamina B12 (1.000 microgramos) en la semana anterior a la administración de TREXAM y después aproximadamente cada 9 semanas (correspondientes a 3 ciclos del tratamiento con TREXAM). 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.
- 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).



Laboratorios  
RICHMOND

TREXAM<sup>®</sup>



0530

- 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).

La frecuencia de posibles efectos adversos que aparecen listados a continuación se define de la siguiente forma:

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

Frecuentes (pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

Poco frecuentes (pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

Raros (pueden afectar entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

Muy raros (pueden afectar a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Los efectos adversos con TREXAM pueden incluir:

*Muy frecuentes*

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*

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

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15.581

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

TREXAM®

0530



*Poco frecuentes*

Fallo renal agudo

Aceleración del ritmo del corazón

Inflamación de la mucosa del esófago (garganta) tras la combinación de TREXAM 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 TREXAM, 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 TREXAM

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*

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 (anemia producida por la destrucción de los glóbulos rojos)

Hepatitis (inflamación del hígado)

Shock anafiláctico (reacción alérgica grave)

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 está preocupado por algún efecto adverso, consulte con su médico.

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

## 5. CONSERVACIÓN DE TREXAM

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

No usar después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

Conservar en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C.

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, cuando se la conserva a una temperatura de 2° a 8°C

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

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND  
Elyra Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

TREXAM®



0530

## 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de TREXAM

El principio activo es pemetrexed.

TREXAM 500 mg: Cada vial contiene 500 mg de pemetrexed (como pemetrexed disódico hemipentahidrato).

Después de la reconstitución, la solución contiene 25 mg/ml de pemetrexed. Antes de la administración se requiere que el profesional sanitario realice otra dilución.

### Aspecto del producto y contenido del envase

TREXAM es un polvo para concentrado para solución para perfusión en un vial. Es un polvo liofilizado de color blanco. Cada envase de TREXAM contiene un vial.

**Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual.**

**No lo recomiende a otras personas.**

*"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"*

**Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud de la Nación**

**Certificado N° 54.885**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519  
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

**D.T.: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.**

**Fecha de la última revisión: ...../...../.....**

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Fam. Mariana C. Rodriguez  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15.581

7

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Elvira Zini  
Apoderada