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

DISPOSICIÓN N° 0754

BUENOS AIRES, 01 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-021328-10-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ALIMTA / PEMETREXED DISODICO HEPTAHIDRATADO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 100mg – 500mg, aprobada por Certificado Nº 51.500.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 209 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ALIMTA / PEMETREXED DISODICO HEPTAHIDRATADO, aprobada por Certificado Nº 51.500 y Disposición Nº 3527/04, propiedad de la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), cuyos textos constan de fojas 110 a 134, 136 a 160 y 162 a 186.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3527/04 los prospectos autorizados por las fojas 110 a 134 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

DISPOSICIÓN Nº 0754

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 51.500 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-021328-10-7

DISPOSICION Nº 0754

js

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 DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....0754..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 51.500 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ALIMTA / PEMETREXED DISODICO HEPTAHIDRATADO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 100mg – 500mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3527/04.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004957-04-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3601/10.-	Prospectos de fs. 110 a 134, 136 a 160 y 162 a 186, corresponde desglosar de fs. 110 a 134.-

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), Titular del Certificado de Autorización Nº 51.500 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....01 FEB 2011.....,del mes de.....de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-021328-10-7

DISPOSICIÓN Nº 0754

js

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

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

Información para el Médico

ALIMTA®
PEMETREXED
Polvo Liofilizado para Solución Inyectable.
Para Infusión Intravenosa únicamente

Venta bajo receta archivada. ***Industria Norteamericana.***

DESCRIPCIÓN

ALIMTA®, pemetrexed inyectable, es un agente antineoplásico antifolato que ejerce su acción mediante la interrupción de los procesos metabólicos dependientes del folato, esenciales para la replicación celular. El pemetrexed disódico heptahidratado lleva el nombre químico L-Ácido glutámico *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-*1*H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil] benzoil]-, sal disódica, heptahidratada. Es un sólido de color blanco a blanquecino cuya fórmula molecular es $C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6 \cdot 7H_2O$ y tiene un peso molecular de 597,49.
ALIMTA® se presenta en polvo liofilizado estéril para infusión intravenosa disponible en frascos ampolla unidosis. El producto es un polvo liofilizado que va de color blanco a amarillo claro o amarillo verdoso.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de ALIMTA® 100 mg contiene:
Pemetrexed (como pemetrexed disódico heptahidratado)..... .100 mg
Manitol.....106,4 mg
Solución de ácido clorhídrico al 10% y/o hidróxido de sodio al 10%.....c.s.p ajustar el pH

Cada frasco ampolla de ALIMTA® 500 mg contiene:
Pemetrexed (como pemetrexed disódico heptahidratado).....500 mg
Manitol.....500 mg
Solución de ácido clorhídrico al 10% y/o hidróxido de sodio al 10%.....c.s.p ajustar el pH

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico

INDICACIONES

Mesotelioma

ALIMTA® en combinación con un agente platino está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno cuya enfermedad no es resecable o que de cualquier modo no son candidatos a cirugía curativa.

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

A.N.M.A.T. 5049 MESA DE ENTRADAS

Cáncer pulmonar a células no pequeñas no escamosas - Combinación con cisplatino
ALIMTA® en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas no escamosas localmente avanzado o metastático.

Cáncer pulmonar a células no pequeñas no escamosas - Después de quimioterapia previa
ALIMTA® está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas no escamosas localmente avanzado o metastático después de quimioterapia previa.

Cáncer pulmonar a células no pequeñas no escamosas – Mantenimiento
ALIMTA® está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas no escamosas localmente avanzado o metastático cuya enfermedad no ha progresado luego de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea con un agente platino.

ALIMTA no está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas escamosas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

El pemetrexed es un antifolato que contiene el núcleo basado en la pirrolopirimidina que ejerce su actividad antineoplásica mediante la interrupción de los procesos metabólicos dependientes del folato esenciales para la replicación celular. Los estudios in vitro han demostrado que el pemetrexed inhibe la timidilato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR), y la glicinamida ribonucleótida formiltransferasa (GARFT), todas enzimas dependientes del folato que participan en la biosíntesis de novo de los nucléotidos timidina y purina. El pemetrexed es transportado hacia las células por los sistemas de transporte tanto del transportador de folato reducido como de la proteína de unión a folato asociada a membrana. Una vez en la célula, la enzima folil poliglutamato sintetasa convierte al pemetrexed en las formas poliglutamato. Las formas poliglutamato son retenidas en las células y son inhibidoras de la TS y la GARFT. La poliglutamación es un proceso dependiente del tiempo y la concentración que ocurre en células tumorales y, en menor grado, en tejidos normales. Los metabolitos poliglutamatados tienen una mayor vida media intracelular que da como resultado una acción prolongada del fármaco en las células malignas.
Los estudios preclínicos demostraron que el pemetrexed inhibe el crecimiento in vitro de las líneas celulares del mesotelioma (MSTO-211H, NCI-H2052). Los estudios con línea celular de mesotelioma MSTO-211H revelaron efectos sinérgicos cuando se combinaron el pemetrexed y el cisplatino concomitantemente.
Los recuentos absolutos de neutrófilos (RAN) luego de la administración como monoterapia del pemetrexed a pacientes que no recibían suplementación con ácido fólico y con vitamina B_{12} fueron caracterizados utilizando análisis farmacodinámicos poblacionales. La severidad de la toxicidad hematológica, determinada por la profundidad del nadir del recuento absoluto de neutrófilos, es inversamente proporcional a la exposición sistémica de ALIMTA®. También se observó que los pacientes con concentraciones basales elevadas de cistationina u homocisteína tenían recuento absoluto de neutrófilos con nadires más bajos. La suplementación con ácido fólico y con vitamina B_{12} puede disminuir los niveles de estas sustancias. No se observa efecto acumulativo de la

ROMINA LAURINO
MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

A.N.M.A.T. FOLIO 112 MESA DE ENTRADAS

exposición al pemetrexed en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos durante ciclos de tratamiento múltiples.
El tiempo hasta el nadir del recuento absoluto de neutrófilos con la exposición sistémica al pemetrexed (ABC) varió entre 8 a 9,6 días en un rango de exposiciones de 38,3 a 316,8 µg•hr/ml. El recuento absoluto de neutrófilos volvió a los valores basales entre 4,2 y 7,5 días después del nadir en el mismo rango de exposiciones.

Farmacocinética
Se evaluó la farmacocinética del pemetrexed administrado como monoterapia en dosis que variaban de 0,2 a 838 mg/m^2 durante un período de infusión de 10 minutos en 426 pacientes con cáncer que tenían diversos tumores sólidos. El pemetrexed no se metaboliza en un grado importante y se elimina principalmente en la orina, con un 70% al 90% de la dosis recuperada sin cambios dentro de las primeras 24 horas siguientes a la administración. El clearance (aclaramiento) sistémico total del pemetrexed es 91,8 ml/min y la vida media de eliminación del pemetrexed es de 3,5 horas en pacientes con función renal normal [clearance (aclaramiento) de creatinina de 90 ml/min]. Cuando la función renal disminuye [disminución del clearance (aclaramiento)], la exposición (ABC) aumenta. La exposición sistémica total al pemetrexed (ABC) y la concentración máxima en plasma ($C_{máx}$) aumentan proporcionalmente a la dosis. La farmacocinética del pemetrexed no cambia en los múltiples ciclos de tratamiento. El pemetrexed tiene un volumen de distribución constante de 16,1 litros. Los estudios in vitro indican que el pemetrexed se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 81%. La unión no se ve afectada por el grado de insuficiencia renal

Poblaciones Especiales
La farmacocinética del pemetrexed en poblaciones especiales fue estudiada aproximadamente en 400 pacientes en estudios controlados y unigrupales.
Ancianos –No se observó efecto de la edad sobre la farmacocinética del pemetrexed en un rango de edades de 26 a 80 años.
Niños –En los estudios clínicos no se incluyeron pacientes pediátricos.
Sexo –La farmacocinética del pemetrexed no difirió entre los pacientes de ambos sexos.
Raza –La farmacocinética del pemetrexed fue similar en pacientes caucásicos y en descendientes de africanos. Los datos disponibles son insuficientes para comparar la farmacocinética para otros grupos étnicos.
Pacientes con disfunción hepática –No se observó efecto de la AST (SGOT), la ALT (SGPT) o la bilirrubina total elevadas sobre la farmacocinética del pemetrexed. Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios en pacientes con disfunción hepática tales como bilirrubina > 1,5 veces el límite superior de la normalidad y/o transaminasas > 3,0 veces el límite superior de la normalidad o ambas en ausencia de metástasis hepáticas, o transaminasas > 5,0 veces el límite superior de la normalidad en presencia de metástasis hepáticas.
Pacientes con disfunción renal –Se realizaron análisis farmacocinéticos en 127 pacientes con disfunción renal. El clearance (aclaramiento) plasmático del pemetrexed disminuye en presencia del cisplatino a medida que decrece la función renal, con aumento en la exposición sistémica. Los pacientes con clearance (aclaramiento) de creatinina de 45, 50 y 80 ml/min tuvieron aumentos del 65%, 54% y 13%, respectivamente, en la exposición sistémica total al pemetrexed (ABC) en comparación con los pacientes con clearance (aclaramiento) de creatinina de 100 ml/min (*ver* **ADVERTENCIAS** *y* **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**).

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ROMINA LAURINO
ELI LILLY INTERNATIONAL INC SUC ARGENTINA

FOLIO 113 MESA DE ENTRADAS

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION
ALIMTA® se debe administrar **sólo** por vía intravenosa.

ALIMTA® debe ser administrado sólo bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

Uso combinado con cisplatino
La dosis recomendada de ALIMTA® es de 500 mg/m^2 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^2 administrada como infusión intravenosa durante 2 horas comenzando aproximadamente 30 minutos después de finalizada la administración de ALIMTA® en el primer día de cada ciclo de 21 días. Los pacientes deberán recibir tratamiento antiemético adecuado y ser hidratados apropiadamente antes y/o después de recibir cisplatino. Ver prospecto de cisplatino para mayor información.
Uso como agente solo (monoterapia):
En pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas que han sido tratados previamente con quimioterapia, la dosis recomendada de ALIMTA® es de 500 mg/m^2 administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos el Día 1 de cada ciclo de 21 días.

Régimen de premedicación
Corticoesteroide –Se informó rash cutáneo con más frecuencia en los pacientes no tratados previamente con un corticoesteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea. En los estudios clínicos, se administraron 4 mg de dexametasona por vía oral dos veces diarias el día de la administración de ALIMTA® así como el día anterior y al día siguiente de la misma.
Suplemento vitamínico –Para reducir la toxicidad, se debe indicar a los pacientes tratados con ALIMTA® 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 ALIMTA® 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 ALIMTA®. Los pacientes deben recibir también una (1) inyección por vía intramuscular de vitamina B_{12} durante la semana precedente a la primera dosis de ALIMTA® y cada 3 ciclos de allí en más. Las inyecciones subsiguientes de vitamina B_{12} pueden administrarse el mismo día que ALIMTA®. 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 ALIMTA®, 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 (aclaramiento) de creatinina sea ≥.45 ml/min. Se deberán realizar pruebas químicas periódicas en sangre para evaluar la función renal y hepática.

FOLIO 114 MESA DE ENTRADAS

La bilirrubina total debe ser ≤ 1,5 veces el límite superior de la normalidad. La fosfatasa alcalina (FA), aspartato transaminasa (AST o SGOT) y alanina transaminasa (ALT o SGPT) deben ser ≤ 3 veces el límite superior de la normalidad. Se aceptan valores de fosfatasa alcalina, AST y ALT ≤ 5 veces el límite superior de la normalidad si existe afectación tumoral en el hígado.
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 5 al 7, las cuales son aplicables para ALIMTA® usado como agente solo o en combinación con Cisplatino.

Tabla 1: Reducción de la dosis para ALIMTA® (como agente solo o en combinación) y Cisplatino – Toxicidades hematológicas

Nadir del recuento absoluto de neutrófilos <500/mm^3 y nadir de plaquetas ≥50.000/mm^3	75% de la dosis previa (pemetrexed y cisplatino)
Nadir de plaquetas <50.000/mm^3 sin sangrado, independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos	75% de la dosis previa (pemetrexed y cisplatino)
Nadir de plaquetas <50.000/mm^3 con sangrado[a], independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos	50% de la dosis previa (pemetrexed y cisplatino)

[a] *Este criterio cumple con la definición de ≥CTC sangrado Grado 2 del CTC versión 2.0 (NCI 1998)*

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 ALIMTA® hasta la resolución a un valor inferior o idéntico al que tenía el paciente antes del tratamiento. El tratamiento deberá ser reanudado de acuerdo con los lineamientos de la Tabla 6.

Tabla 2: Reducción de la dosis para ALIMTA® (como agente solo o en combinación) y Cisplatino– Toxicidades no hematológicas[a,b]

	Dosis de ALIMTA® (mg/m^2)	Dosis de cisplatino (mg/m^2)
Cualquier toxicidad de Grado 3 ó 4, excepto mucositis	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización 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

ROMINA LAURINO
MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INGENIERIA S.A. SUC ARGENTINA

FOLIO 115 MESA DE ENTRADAS

[a] Criterios comunes de Toxicidad (CTC) del NCI
[b] Excluyendo neurotoxicidad.

En el caso de neurotoxicidad, los ajustes de dosis recomendados para ALIMTA® y cisplatino se describen en la Tabla 7. Los pacientes deberán interrumpir el tratamiento si experimentan neurotoxicidad de Grado 3 ó 4.

Tabla 3: Reducción de la dosis para ALIMTA® (como agente solo o en combinación) y Cisplatino – Neurotoxicidad

Grado según los CTC	Dosis de ALIMTA® (mg/m^2)	Dosis de cisplatino (mg/m^2)
0-1	100% de la dosis previa	100% de la dosis previa
2	100% de la dosis previa	50% de la dosis previa

El tratamiento con ALIMTA® 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 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 ALIMTA® 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 (aclaramiento) de creatinina ≥45 ml/min no requirieron ajustes de la dosis además de lo recomendado para todos los pacientes. Debido a que la cantidad de pacientes con clearance (aclaramiento) de creatinina inferior a 45 ml/min es escasa no se pueden hacer recomendaciones posológicas para este grupo de pacientes. Por consiguiente, ALIMTA® no deberá ser administrado a pacientes cuyo clearance (aclaramiento) de creatinina sea <45 ml/min usando la fórmula de Cockcroft y Gault (abajo) o TFG determinada mediante el método de clearance (aclaramiento) plasmático de 99m Tc -DPTA:

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

Mujeres: clearance (aclaramiento) de creatinina calculado para hombres x 0,85.

Se deberá tener cuidado cuando se administra ALIMTA® concomitantemente con AINEs a pacientes cuyo clearance (aclaramiento) de creatinina es <80 ml/min (*ver* **Interacciones farmacológicas** *en* **PRECAUCIONES**).
Pacientes con insuficiencia hepática –ALIMTA® 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 ALIMTA® (*ver* **Pacientes con insuficiencia hepática** *en* **PRECAUCIONES**).

ROMINA LAURINO
ELI LILLY INTERNATIONAL CORPORATION
AGENCIA ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERNATIONAL CORPORATION SUC ARGENTINA

A.N.M.A.T. FOLIO 116 MESA DE ENTRADAS

INSTRUCCIONES PARA USO

Precauciones de preparación y administración

Al igual que con otros agentes antineoplásicos potencialmente tóxicos, se deberá tener cuidado en la manipulación y preparación de las soluciones para infusión de ALIMTA®. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de ALIMTA® entra en contacto con la piel, lavar la piel de inmediato y en su totalidad con jabón y agua. Si ALIMTA® entra en contacto con las membranas mucosas, enjuagar bien con agua. Se han publicado varias pautas para la manipulación y disposición de agentes antineoplásicos.

ALIMTA® no es un vesicante. No existe un antídoto específico para el caso de extravasación de ALIMTA®. Hasta el momento, se han informado pocos casos de extravasación de ALIMTA®, los cuales no fueron considerados serios por el investigador. Para la extravasación de ALIMTA® se deberá implementar la práctica estándar local utilizada para otros no vesicantes.

Preparación para la administración de la infusión por vía intravenosa

1. Emplear una técnica aséptica durante la reconstitución y posterior dilución de ALIMTA® para la administración de la infusión por vía intravenosa.
2. Calcular la dosis y la cantidad de frascos ampolla de ALIMTA® necesarios. Cada frasco ampolla contiene 100 ó 500 mg de ALIMTA®. El frasco ampolla contiene ALIMTA® con un pequeño exceso sólo para facilitar la administración de la cantidad indicada en el prospecto.
3. Reconstituir cada frasco ampolla de 100 mg con aproximadamente 4.2 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes).
4. Reconstituir cada frasco ampolla de 500 mg con aproximadamente 20 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes).
5. La reconstitución nos permite obtener una solución con 25 mg/ml de ALIMTA®. 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 ALIMTA® tiene un pH que oscila entre 6,6 y 7,8. SE REQUIERE SU POSTERIOR DILUCIÓN.
6. 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.
7. Una cantidad apropiada de la solución reconstituida de ALIMTA® deberá ser luego diluida en una solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes) de tal forma que el volumen total de solución sea 100 ml. ALIMTA® es administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos.
8. Se demostró que las soluciones reconstituidas y las soluciones para infusión de ALIMTA® tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración [ver CONSERVACION]. Cuando se las prepara siguiendo las instrucciones, las soluciones reconstituidas y para infusión de ALIMTA® no contienen conservantes antimicrobianos. Desechar cualquier remanente.

INCOMPATIBILIDADES

ALIMTA® SÓLO deberá ser reconstituida y diluida con una Inyección de Cloruro de Sodio al 0.9 %, para inyección sin conservantes. ALIMTA® es compatible con equipos estándar de infusión intravenosa de polivinil cloruro y bolsas para solución intravenosa. ALIMTA® 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

A.N.M.A.T. FOLIO 717 MESA DE ENTRADAS

utilizados. La administración concomitante de ALIMTA® con otras drogas y diluyentes no ha sido estudiada y, por consiguiente, no se la recomienda.

CONTRAINDICACIONES

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

Durante el tratamiento con ALIMTA® se debe interrumpir la lactancia materna (ver **Lactancia materna**).

Administración concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla (ver **Interacciones comunes a todos los citotóxicos**).

ADVERTENCIAS

Disminución de la función renal.-ALIMTA® se elimina principalmente por vía renal sin cambios. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con clearance (aclaramiento) de creatinina ≥45 ml/min. Debido a que la cantidad de pacientes con clearance (aclaramiento) de creatinina <45 ml/min estudiada es insuficiente no se pueden hacer recomendaciones sobre la dosis. Por consiguiente, ALIMTA® no deberá ser administrado a pacientes con clearance (aclaramiento) de creatinina < 45 ml/min (*ver* **Recomendaciones sobre la reducción de la dosis** *en* **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**).

Supresión de la médula ósea.- ALIMTA® puede suprimir la función de la médula 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 ALIMTA® 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**),

Necesidad de suplementación con folato y vitamina B_{12}. .-Se debe indicar a los pacientes tratados con ALIMTA® 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 ALIMTA®, 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 3/4 como neutropenia, neutropenia febril, e infección con neutropenia grado 3/4.

Embarazo categoría D.- ALIMTA® 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^2) o 5 mg/kg (15 mg/m^2) 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

ROMINA LAURINO

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

A.N.M.A.T. FOLIO 118 MESA DE ENTRADAS

base mg/m^2) y paladar hendido con 5 mg/kg (alrededor de 1/33 la dosis I.V. recomendada en humanos sobre una base mg/m^2). 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 ALIMTA® en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las pacientes que eviten quedar embarazadas. Se recomienda que las mujeres fértiles empleen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ALIMTA®. Si se utiliza ALIMTA® durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con ALIMTA®, se deberá advertir a la paciente acerca de los posibles riesgos para el feto.

PRECAUCIONES

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

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

Cada vial de ALIMTA® 500 mg contiene aproximadamente 54 mg de sodio. Cada vial de ALIMTA® 100 mg contiene aproximadamente 11 mg de sodio. Esto debería tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

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 ALIMTA® 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* **POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN**).

El efecto de la presencia de líquido en el tercer espacio, tal como derrame pleural o ascitis, no está completamente definido. Un estudio de Fase II de ALIMTA® en 31 pacientes con tumores sólidos con líquido en el tercer espacio estable, no demostró ninguna diferencia en las concentraciones plasmáticas ni en el clearence (aclaramiento) a dosis normalizadas de ALIMTA®, comparando con pacientes sin fluido en el tercer espacio. Por lo tanto, antes del tratamiento con ALIMTA®, debe considerarse el drenaje del líquido del tercer espacio, aunque podría no ser necesario.

Pemetrexed puede ocasionar efectos genéticamente dañinos. Se recomienda que hombres sexualmente maduros no intenten tener descendencia durante el tratamiento con ALIMTA® y hasta 6 meses después de éste. Medidas anticonceptivas o abstinencia son recomendadas.
Debido a la posibilidad de que el tratamiento con ALIMTA® cause infertilidad irreversible, los hombres deben ser advertidos de buscar consejo sobre el almacenamiento de esperma antes de comenzar el tratamiento.

Dada la toxicidad gastrointestinal de ALIMTA® cuando se administra en combinación con Cisplatino, puede ocurrir deshidratación severa. Por lo tanto, los pacientes deben recibir un

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

FOLIO 119 MESA DE ENTRADAS

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 ALIMTA®. 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 (aclaramiento) de creatinina sea ≥.45 ml/min.

Interacción con Otras Especialidades Farmacéuticas y Otras Formas de Interacción.-
ALIMTA® se elimina principalmente sin cambios por vía renal como resultado de la filtración glomerular y la secreción tubular. Estudios in vitro indican que ALIMTA® es secretado activamente por OAT3 (transportador orgánico de aniones 3) 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 un clearance (aclaramiento) demorado de ALIMTA®. Estas combinaciones deben ser usadas con precaución. Si es necesario, el clearance (aclaramiento) de creatinina debe ser cuidadosamente monitoreado.

Si bien durante el uso de ALIMTA® en pacientes con función renal normal [clearance (aclaramiento) de creatinina ≥80 ml/min] se pueden administrar dosis moderadas de AINEs, se deberá tener precaución cuando se administren AINEs en forma concomitante con ALIMTA® en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada [clearance (aclaramiento) de creatinina de 45 a 79 ml/min. Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada deben evitar tomar AINEs con vida media de eliminación corta el día de la administración de ALIMTA®, 2 días antes y 2 días después de la misma.

En ausencia de datos respecto de interacciones potenciales entre ALIMTA® y AINEs con vida media de eliminación más prolongada (por ej. piroxicam o rofecoxib) en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, cuando dichos pacientes toman estos AINEs deberán interrumpir su administración durante por lo menos 5 días antes de la administración de ALIMTA®, el día de la administración de ALIMTA® 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

ROMINA LUCINO
MARC... O
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

A.N.M.A.T. FOLIO 120 MESA DE ENTRADAS

vacuna para Fiebre Amarilla, que está contraindicada) dado el riesgo de que se presente una enfermedad sistémica con consecuencias posiblemente fatales. Use una vacuna inactivada donde esta exista (por ej. Poliomielitis).

Agentes quimioterapéuticos –El cisplatino no afecta la farmacocinética del pemetrexed ni la farmacocinética del platino total es alterada por el pemetrexed.

Vitaminas –La administración concomitante de ácido fólico oral o de vitamina 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 (aclaramiento) 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 ALIMTA® 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. A dosis elevadas (> 1.3 g diarios), aspirina puede disminuir la eliminación de pemetrexed y a consecuencia aumentar la aparición de efectos adversos.

Carcinogenicidad, mutagenicidad, deterioro de la fertilidad.-No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con pemetrexed. El pemetrexed fue clastogénico en el ensayo in vivo del micronúcleo en médula ósea de ratón; sin embargo, no fue mutagénico en múltiples pruebas in vitro (Prueba de Ames, ensayo en células de CHO). La administración I.V. de pemetrexed en dosis de 0,1 mg/kg/día o más altas a ratones macho (alrededor de 1/1666 la dosis recomendada en humanos sobre una base mg/m^2) dio como resultado disminución de la fertilidad, hipospermia, y atrofia testicular. La administración de pemetrexed en ratas hembras 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 ALIMTA® en mujeres embarazadas dado el potencial riesgo para el feto. Estudios en animales de experimentación han demostrado toxicidad reproductiva tales como defectos al nacer y otros efectos en el desarrollo del feto, en el curso de la gestión o en el desarrollo peri y post-natal (ver PRECAUCIONES – Carcinogenicidad, mutagenicidad y deterioro de la fertilidad-)

Lactancia materna.-Se desconoce si ALIMTA® 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 ALIMTA® en lactantes, se recomienda interrumpir el amamantamiento si la madre es tratada con ALIMTA®.

Uso en niños y adolescentes.-No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ALIMTA® 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* POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN).

Sexo.-No se requirieron ajustes de la dosis de acuerdo con el sexo además de los recomendados para todos los pacientes (*ver* Poblaciones especiales *en* CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS *y* POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN).

Debido a la posibilidad de que el tratamiento con ALIMTA® cause infertilidad irreversible, los hombres deben ser advertidos de buscar consejo sobre el almacenamiento de espermios antes de comenzar el tratamiento.

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

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 ALIMTA®. 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 ALIMTA® si tenían metástasis hepática. En Tabla 4 se observan los ajustes de dosis basados en la insuficiencia hepática experimentada durante el tratamiento con ALIMTA® (*ver* Poblaciones especiales *en* CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS *y* POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Pacientes con insuficiencia renal.-Se sabe que ALIMTA® se excreta principalmente por vía renal. La disminución de la función renal dará como resultado reducción del clearance (aclaramiento) y mayor exposición (ABC) a ALIMTA® 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 ALIMTA® puede causar fatiga por lo que los pacientes deben ser advertidos contra manejar u operar maquinas si este evento ocurre.

REACCIONES ADVERSAS - Experiencia de Estudios Clínicos

Cáncer pulmonar a células no pequeñas – Combinación con Cisplatino

La Tabla 1 proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados que se han informado en > 5 % de 168 pacientes con mesotelioma, quienes fueron aleatorizados para recibir cisplatino y pemetrexed, y 163 pacientes con mesotelioma, aleatorizados para recibir el agente único cisplatino. En ambos brazos del tratamiento, estos pacientes sin quimioterapia previa recibieron suplemento completo con ácido fólico y vitamina B_{12}.

ROMINA LAURINO
ELI LILLY INTERAMERICANA INC
Buenos Aires - Argentina

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC SUC ARGENTINA

A.N.M.A.T. FOJA 28 MESA DE ENTRADAS

TABLA 4

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento*	Pemetrexed/Cisplatino (N=168)		Cisplatino (N=163)	
			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 Común	Disminución de neutrófilos / granulocitos	56.0	23.2	13.5	3.1
		Disminución de Leucocitos	53.0	14.9	16.6	0.6
		Disminución de Hemoglobina	26.2	4.2	10.4	0.0
		Disminución de Plaquetas	23.2	5.4	8.6	0.0
Trastornos Oculares	Común	Conjuntivitis	5.4	0.0	0.6	0.0
Trastornos Gastrointestinales	Muy Común	Nauseas	82.1	11.9	76.7	5.5
		Vómitos	56.5	10.7	49.7	4.3
		Estomatitis/ Faringitis	23.2	3.0	6.1	0.0
		Anorexia	20.2	1.2	14.1	0.6
		Diarrea	16.7	3.6	8.0	0.0
		Estreñimiento	11.9	0.6	7.4	0.6
	Común	Dispepsia	5.4	0.6	0.6	0.0
Trastornos Generales	Muy Común	Fatiga	47.6	10.1	42.3	9.2
Trastornos en el Metabolismo y Nutrición	Común	Deshidratación	6.5	4.2	0.6	0.6
Trastornos en el Sistema Nervioso	Muy Común	Neuropatía sensitiva	10.1	0.0	9.8	0.6
	Común	Disgeusia	7.7	0.0***	6.1	0.0***
Trastornos Renales	Muy Común	Elevación de la Creatinina	10.7	0.6	9.8	1.2

ROMINA LAURINO
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUCURSAL ARGENTINA

MARCELA LAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUCURSAL ARGENTINA

A.N.M.A.T. 1010 123 MESA DE ENTRADAS

		Disminución de la Depuración de Creatinina**	16.1	0.6	17.8	1.8
Trastornos en la Piel y el Tejido Subcutáneo	Muy Común	Rash	16.1	0.6	4.9	0.0
		Alopecia	11.3	0.0***	5.5	0.0***

** Remítase a los CTC versión 2 del National Cancer Institute para obtener información sobre cada grado de toxicidad excepto para el término Disminución de la depuración de Creatinina** el cual deriva del término CTC "Renal/Genitourinario-Otros".*
**** De acuerdo al CTC versión 2 del National Cancer Institute las alteraciones del gusto (disgeusia) y la alopecia sólo deben notificarse como de grado 1 ó 2.*
Muy común - ≥ 10 %; Común ≥ 1 % y < 10 % (para los fines de este cuadro, se utilizó un límite del 5 % a fin de incluir todos los eventos en los lugares donde la persona que brindó la información consideró que existía una posible relación con pemetrexed y cisplatino).

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

<u>Cáncer pulmonar a células no pequeñas – Después de quimioterapia previa</u>
La Tabla 2 proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados informados en > 5 % de 265 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir el agente único pemetrexed con suplementación de ácido fólico y vitamina B_{12}, y 276 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir el agente único docetaxel. Todos los pacientes tenían un diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas metastático o localmente avanzado y recibieron quimioterapia previa.

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

A.N.M.A.T. FOLIO 124 MESA DE ENTRADAS

TABLA 5

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento*	Pemetrexed N = 265		Docetaxel N = 276	
			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 común	Disminución de Hemoglobina	19.2	4.2	22.1	4.3
		Disminución de Leucocitos	12.1	4.2	34.1	27.2
		Disminución de Neutrófilos/ Granulocitos	10.9	5.3	45.3	40.2
	Común	Disminución de Plaquetas	8.3	1.9	1.1	0.4
Trastornos Gastrointestinales	Muy común	Náuseas	30.9	2.6	16.7	1.8
		Anorexia	21.9	1.9	23.9	2.5
		Vómitos	16.2	1.5	12.0	1.1
		Estomatitis/ Faringitis	14.7	1.1	17.4	1.1
		Diarrea	12.8	0.4	24.3	2.5
	Común	Estreñimiento	5.7	0.0	4.0	0.0
Trastornos Generales	Muy común	Fatiga	34.0	5.3	35.9	5.4
	Común	Fiebre	8.3	0.0	7.6	0.0
Trastornos Hepatobiliares	Común	SGPT (ALT)	7.9	1.9	1.4	0.0
		SGOT (AST)	6.8	1.1	0.7	0.0
Trastornos en la Piel y el Tejido Subcutáneo	Muy común	Erupción/ Descamación	14.0	0.0	6.2	0.0
	Común	Prurito	6.8	0.4	1.8	0.0
		Alopecia	6.4	0.4	37.7	2.2

** Remítase a los CTC versión 2 del National Cancer Institute para obtener información sobre cada grado de toxicidad.*
Muy común - ≥ 10 %; Común ≥ 1 % y < 10 % (para los fines de este cuadro, se utilizó un límite del 5 % a fin de incluir todos los eventos en los lugares donde la persona que brindó la información consideró que existía una posible relación con pemetrexed).

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, que fueron informadas en ≥ 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.

A.N.M.A.T. FOLIO 125 MESA DE ENTRADAS

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

Cáncer pulmonar a células no pequeñas localmente avanzado o metastático – Mantenimiento

La Tabla 3 proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados informados en > 5 %[a] de 438 pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas que recibieron pemetrexed y 218 pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas que recibieron placebo. Todos los pacientes recibieron la terapia de estudio inmediatamente después de 4 ciclos con tratamiento basado en un agente platino para cáncer pulmonar de células no pequeñas metastático o localmente avanzado. Ambos grupos de pacientes fueron totalmente suplementados con ácido fólico y vitamina B_{12}.

TABLA 6

Reacción Adversa [b]	**Pemetrexed N = 438**		**Placebo N = 218**	
	Toxicidad de Todos los Grados (%)	**Toxicidad de Grado 3 - 4 (%)**	**Toxicidad de Todos los Grados (%)**	**Toxicidad de Grado 3 - 4 (%)**
Reacciones Totales	66	16	37	4
Laboratorio				
Hematológicas				
Anemia	15	3	6	1
Neutropenia	6	3	0	0
Leucopenia	6	2	1	1
Hepáticas				
Incremento de ALT	10	0	4	0
Incremento de AST	8	0	4	0
Clínicas				
Trastornos Generales				
Fatiga	25	5	11	1
Gastrointestinales				
Náuseas	19	1	6	1
Anorexia	19	2	5	0
Vómitos	9	0	1	0
Estomatitis/ Mucositis	7	1	2	0
Diarrea	5	1	3	0
Infección	5	2	2	0
Neurológicos				
Neuropatía sensorial	9	1	4	0
Dermatológicas / Piel				
Erupción/ Descamación	10	0	3	0

ROMINA LUCRINO
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

FOLIO 126 MESA DE ENTRADAS

[a]*Para los fines de este cuadro, se utilizó un límite del 5 % a fin de incluir todos los eventos en los lugares donde la persona que brindó la información consideró que existía una posible relación con pemetrexed.*
[b] *Remítase a los CTCAE versión 3 del National Cancer Institute para obtener información sobre cada grado de toxicidad.*

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en reacciones adversas de grado 3 – 4 sobre la base de la edad, el género, origen étnico o histología excepto una incidencia mayor de fatiga grado 3 - 4 para pacientes caucásicos comparados con pacientes no caucásicos (6.5% versus 0.6%).

La seguridad fue evaluada por exposición para pacientes que recibieron al menos una dosis de pemetrexed (N=438). La incidencia de las reacciones adversas fue evaluada para pacientes que recibieron ≤ 6 ciclos de pemetrexed y comparada para pacientes que recibieron > 6 ciclos de pemetrexed, Se observó incremento en las reacciones adversas (todos los grados) a medida que la exposición era más prolongada, sin embargo, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en reacciones adversas grado 3 – 4.

Consistente con la mayor incidencia de anemia (todos los grados) en los pacientes tratados con pemetrexed, el uso de transfusiones (principalmente RBC) y agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESAs, eritropoyetina y darbepoetina) fue mayor en dichos pacientes que en los tratados con placebo (transfusiones 9.5% versus 3.2%; ESAs 5.9% versus 1.8%).

Adicionalmente se observaron las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con pemetrexed:
<u>Incidencia entre 1% y 5%:</u>
- *Dermatológicas / Piel:* alopecia, prurito/picazón.
- *Gastrointestinales:* estreñimiento.
- *Trastornos generales:* edema, fiebre (en ausencia de neutropenia).
- *Hematológicas:* trombocitopenia.
- *Renales:* disminución del clearance (aclaramiento) de creatinina, incremento de creatinina. disminución de la filtración glomerular.
- *Sensaciones especiales*: enfermedad de la superficie ocular (incluyendo conjuntivitis). incremento de la lacrimación.
<u>Incidencia menor del 1%</u>:
- *Cardiovascular:* arritmia supraventricular.
- *Dermatológicas / Piel:* eritema multiforme.
- *Trastornos generales:* neutropenia febril, reacción alérgica / hipersensibilidad.
- *Neurológicos:* neuropatía motora.
- *Renales:* falla renal.

<u>Mesotelioma pleural maligno</u>
La Tabla 7 proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados que se han informado en > 5 % de 839 pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas, quienes fueron aleatorizados para recibir cisplatino y pemetrexed, y 830 pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas, aleatorizados para recibir cisplatino y gemcitabina. Todos los pacientes recibieron el régimen de tratamiento en estudio como tratamiento inicial para el cáncer pulmonar a células no

ROMINA LAURINO
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERCHEMICA INC SUC ARGENTINA

A.N.M.A.T. FOLIO 127 DE ENTRADAS

pequeñas localmente avanzado o metastásico, y en ambos grupos de tratamiento los pacientes recibieron suplemento de ácido fólico y vitamina B_{12}.

TABLA 7

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento**	Pemetrexed/Cisplatino (N=839)		Gemcitabina/ Cisplatino (N=830)	
			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 Común	Disminución de hemoglobina	33.0*	5.6*	45.7*	9.9*
		Disminución de neutrófilos / granulocitos	29.0*	15.1*	38.4*	26.7*
		Disminución de leucocitos	17.8	4.8*	20.6	7.6*
		Disminución de plaquetas	10.1*	4.1*	26.6*	12.7*
Trastornos Gastrointestinales	Muy Común	Náuseas	56.1	7,2*	53.4	3.9*
		Vómitos	39.7	6.1	35.5	6.1
		Anorexia	26.6	2.4*	24.2	0.7*
		Estreñimiento	21.0	0.8	19.5	0.4
		Estomatitis/ Faringitis	13.5	0.8	12.4	0.1
		Diarrea sin colonostomía	12.4	1.3	12.8	1.6
	Común	Dispepsia / ardor	5.2	0.1	5.9	0.0
Trastornos Generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy Común	Fatiga	42.7	6.7	44.9	4.9
Trastornos en el Sistema Nervioso	Común	Neuropatía sensitiva	8.5*	0.0*	12.4*	0.6*
		Alteración del gusto	8.1	0.0***	8.9	0.0***
Trastornos Renales	Muy Común	Elevación de la creatinina	10.1*	0.8	6.9*	0.5

ROMINA LAURINO

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC ARGENTINA

A.N.M.A.T. FOLIO 128 MESA DE ENTRADAS

Trastornos en la Piel y el Tejido Subcutáneo	Muy Común	Alopecia	11.9*	0.0***	21.4*	0.5***
	Común	Exantema / Descamación	6.6	0.1	8.0	0.5

** valor de p< 0,05 cuando se comparó pemetrexed/cisplatino frente a gemcitabina/cisplatino utilizando el test exacto de Fisher.*
*** Remítase a los CTC versión 2 del National Cancer Institute para obtener información sobre cada grado de toxicidad.*
**** De acuerdo al CTC versión 2 del National Cancer Institute las alteraciones del gusto y la alopecia sólo deben notificarse como de grado 1 ó 2.*
Muy común - ≥ 10 %; Común ≥ 1 % y < 10 % (para los fines de este cuadro, se utilizó un límite del 5 % a fin de incluir todos los eventos en los lugares donde la persona que brindó la información consideró que existía una posible relación con pemetrexed y cisplatino).

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, las 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 y ALT, infección, neutropenia febril, insuficiencia renal, pirexia, deshidratación, conjuntivitis y disminución del clearance (aclaramiento) de creatinina.

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, las cuales se informaron en < 1% de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed, fueron: aumento de la GGT (gammaglutamiltransferasa), dolor torácico, arritmia y neuropatía motora.

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

Las toxicidades de laboratorio clínicamente relevantes de Grado 3 y Grado 4 fueron similares entre los resultados integrales de la Fase 2 obtenidos de tres estudios realizados con el agente único pemetrexed (n = 164) y del estudio de la Fase 3 realizado con el agente único pemetrexed descrito anteriormente, a excepción de neutropenia (12.8 % frente a 5.3 %, respectivamente) y elevación de alanina transaminasa (15.2 % frente a 1.9 %, respectivamente). Estas diferencias se debieron probablemente a las diferencias en la población de pacientes, ya que los estudios de la Fase 2 incluyeron tanto a pacientes que no habían recibido quimioterapia previa como a pacientes con cáncer de mama que habían recibido anteriormente gran cantidad de tratamiento, con metástasis hepática preexistente y/o pruebas de la función hepática basal anormal.

Durante los estudios clínicos con Pemetrexed, usualmente administrado en combinación con otro agente citotóxico, se reportaron muy raramente eventos cardiovasculares serios incluyendo infarto al miocardio y angina de pecho, accidentes cerebrovasculares e isquemia transitoria. Muchos de los pacientes en los cuales se observaron dichos eventos tuvieron factores de riesgo cardiovascular pre-existentes.

Raros casos de Hepatitis, potencialmente seria, también fueron reportados.

Durante los estudios clínicos ocurrieron casos de sepsis, algunos de los cuales resultaron fatales, en aproximadamente 1 % de los pacientes.

ROMINA MORENO
ELI LILLY INTERAMERICANA INC SUC ARGENTINA

MARCELA MOURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC SUC ARGENTINA

A.N.M.A.T. FOLIO 129 MESA DE ENTRADAS

REACCIONES ADVERSAS - Informes espontáneos posteriores a la comercialización
Los acontecimientos adversos reportados desde la introducción de ALIMTA® en el mercado que se relacionaron con la terapia con pemetrexed incluyen:
Generales y reacciones en el sitio de administración: Se han reportado raros casos de edema en pacientes tratados con pemetrexed.
Gastrointestinales: Se han reportado raramente casos de colitis en pacientes tratados con pemetrexed.
Respiratorios: Se han reportado raramente casos de neumonía intersticial en pacientes tratados con pemetrexed (≤ 0.1 % de los pacientes tratados con pemetrexed).
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento: Se han reportado raramente casos de reacción tardía en tejidos previamente irradiados en los pacientes que han recibido previamente radioterapia.
Piel: Se han reportado raramente casos de condiciones bullosas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis toxica epidérmica, que en algunos casos resultaron fatales.

SOBREDOSIS
Hubo pocos casos de sobredosis con ALIMTA®. Los casos de toxicidad informados incluyeron neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis, y rash. Las complicaciones por sobredosis previstas incluyen supresión de la médula ósea manifestada por neutropenia, trombocitopenia y anemia. Además, pueden observarse infección con o sin fiebre, diarrea, y mucositis. Si se produce una sobredosis, se deberán instituir las medidas de apoyo generales que el médico actuante considere necesarias. El manejo de sobredosis de pemetrexed debe incluir el uso de Leucovorina o Timidina. El uso de Folinato de Calcio / ácido Folínico también debe ser considerado en el manejo de sobredosis de ALIMTA®.
En estudios clínicos, se permitió el uso de leucovorina para leucopenia Grado 4 según los CTC que duraba ≥.3 días, neutropenia Grado 4 según los CTC que duraba ≥3 días, e inmediatamente para trombocitopenia de Grado 4 según los CTC, hemorragia asociada con trombocitopenia de Grado 3 o mucositis de Grado 3 ó 4. Para uso intravenoso se recomendaron las siguientes dosis y esquemas de administración de leucovorina:
100 mg/m^2, por vía intravenosa una vez, seguidos de leucovorina, 50 mg/m^2, por vía intravenosa cada 6 horas durante 8 días.
Se desconoce la propiedad de ALIMTA® para ser dializado.
En Argentina: *ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666
Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4658-7777
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones

CONSERVACIÓN
ALIMTA®, pemetrexed inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente no mayor a 30°C.
Se demostró que las soluciones reconstituidas y para infusión de ALIMTA® tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración (2°-8°C).

FOLIO 130 MESA DE ENTRADAS

ALIMTA® no es sensible a la luz.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRESENTACIÓN
ALIMTA®, pemetrexed inyectable se presenta en:
Frascos ampolla (vial) de 10 ml conteniendo 100 mg de pemetrexed.
Frascos ampolla (vial) de 50 ml conteniendo 500 mg de pemetrexed.

Fabricado por Eli Lilly and Company, Indianápolis, IN 46285, Estados Unidos de América.

Argentina: Venta bajo receta archivada. Industria Norteamericana. Medicamento Autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.500. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Suc. Argentina), Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires, Argentina. Patente N° 245129. Dirección Técnica: Dr. Livio Sergio Centanni, Farmacéutico y Lic. en Cs. Químicas.
Fecha de última revisión ANMAT: __/__/__

ROMINA MAURIÑO

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

A.N.M.A.T. FOLIO 137 MESA DE ENTRADAS

Folleto de Información al paciente

ALIMTA®
PEMETREXED
100/500mg
Polvo Liofilizado para Solución Inyectable.
Para Infusión Intravenosa únicamente

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

COMPOSICIÓN:
Cada frasco ampolla de ALIMTA® 100 mg contiene:
Pemetrexed (como pemetrexed disódico heptahidratado)..... .100 mg
Manitol.....106,4 mg
Solución de ácido clorhídrico al 10% y/o hidróxido de sodio al 10%.....c.s.p ajustar el pH

Cada frasco ampolla de ALIMTA® 500 mg contiene:
Pemetrexed (como pemetrexed disódico heptahidratado)..... .500 mg
Manitol.....500 mg
Solución de ácido clorhídrico al 10% y/o hidróxido de sodio al 10%.....c.s.p ajustar el pH

¿Qué es ALIMTA®?

ALIMTA® es un tratamiento para cáncer pulmonar a células no pequeñas y para un tipo de cáncer denominado mesotelioma pleural maligno el cual afecta el revestimiento interno de la cavidad torácica. ALIMTA® se administra sólo (monoterapia) para el caso de cáncer pulmonar a células no pequeñas sea después de quimioterapia previa o como terapia de mantenimiento cuando la enfermedad no ha progresado luego de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea con un agente platino y en combinación con cisplatino, otro medicamento anticanceroso (quimioterapia), para el caso de mesotelioma pleural maligno. **Para reducir sus posibilidades de tener los efectos colaterales de ALIMTA®, usted debe tomar además ácido fólico y vitamina B_{12} antes del tratamiento con ALIMTA® y durante el mismo.** Su médico le recetará un medicamento llamado "corticoesteroide" para que lo tome 3 días durante el tratamiento con ALIMTA®. Los corticoesteroides disminuyen sus posibilidades de tener reacciones cutáneas con ALIMTA®.
ALIMTA® no ha sido estudiado en niños

¿Qué deberé informar a mi médico antes de usar ALIMTA®?

Informe a su médico acerca de todas sus afecciones médicas, incluso si usted:

ROMINA LAURINO
MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

A.N.M.A.T. FOLIO 132 MESA DE ENTRADAS

- **Está embarazada o planifica quedar embarazada.** ALIMTA® puede dañar a su bebé antes de nacer.
- **Está amamantando.** Se desconoce si ALIMTA® pasa a la leche materna. Usted deberá interrumpir la lactancia una vez que haya comenzado el tratamiento con ALIMTA®.
- **Está tomando otros medicamentos,** incluyendo medicamentos de venta con receta médica o sin receta médica, vitaminas, y suplementos a base de hierbas. ALIMTA® y otros medicamentos pueden afectarse entre sí y causar serios efectos colaterales. En especial, informe a su médico si usted está tomando medicamentos llamados "antiinflamatorios no esteroides" (AINEs) por dolor o hinchazón. Existen muchos AINES. Si usted no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico si alguno de los medicamentos que toma es un AINE.
- **Vacuna Fiebre Amarilla,** si le han administrado recientemente la vacuna contra la fiebre amarilla o se la van a administrar.

¿Cómo se administra ALIMTA®?

- ALIMTA® se infunde (inyecta) lentamente en una vena. La inyección o infusión durará alrededor de 10 minutos. Usualmente se le administrará ALIMTA® una vez cada 21 días (3 semanas).
- El cisplatino, cuando corresponde administrarlo, se infunde en la vena durante aproximadamente 2 horas comenzando alrededor de 30 minutos después de su tratamiento con ALIMTA®.
- Su médico le recetará un medicamento llamado "corticoesteroide" para que lo tome 3 días durante su tratamiento con ALIMTA®. Los corticoesteroides disminuyen sus posibilidades de tener reacciones cutáneas con ALIMTA®.
- **Es muy importante que tome ácido fólico y vitamina B_{12} durante su tratamiento con ALIMTA® para disminuir sus posibilidades de tener efectos colaterales nocivos.** Usted debe comenzar tomando 350 - 1,000 microgramos de ácido fólico cada día durante por lo menos 5 días de los 7 días previos a recibir su primera dosis de ALIMTA®. Usted debe continuar tomando ácido fólico cada día durante el tratamiento con ALIMTA®, y durante 21 días después de su último tratamiento. Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro de cómo elegir un producto que contiene ácido fólico. Su médico le administrará inyecciones de vitamina B_{12} durante su tratamiento con ALIMTA®. Usted recibirá su primera inyección de vitamina B_{12} durante la semana previa a su primera dosis de ALIMTA®, y luego aproximadamente cada 9 semanas durante el tratamiento.
- Se le efectuarán pruebas sanguíneas en forma regular y durante su tratamiento con ALIMTA®. Su médico puede ajustar su dosis de ALIMTA® o demorar el tratamiento de acuerdo con los resultados de sus pruebas sanguíneas y de su estado general.

¿Qué deberé evitar durante el tratamiento con ALIMTA®?

- **Las mujeres en edad fértil no deberán quedar embarazadas durante el tratamiento con ALIMTA®.** ALIMTA® puede causar daños al bebé por nacer.
- Si ha tenido o tiene problemas renales dígaselo a su médico o al farmacéutico del hospital ya que cabe la posibilidad de que no pueda recibir ALIMTA.
- 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

ROMINA LAURINO

MARCELA MADRIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

FOLIO 133 MESA DE ENTRADAS

ALIMTA. 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 ALIMTA.
- Si usted se ha vacunado recientemente, por favor consulte con su médico, dado que es posible que esta pueda causar algún efecto negativo con ALIMTA.
- Si tiene líquido acumulado alrededor del pulmón, su médico puede decidir extraer el fluido antes de administrarle ALIMTA.
- Para pacientes hombres; si usted ha decidido tener un hijo durante el tratamiento o en los 6 meses después de recibir el tratamiento, pida consejo a su médico o farmacéutico. Puede necesitar información sobre conservación de esperma antes de comenzar su tratamiento.
- **Consulte a su médico antes de tomar medicamentos llamados AINES.** Hay muchos AINES disponibles. Si usted no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico si alguno de los medicamentos que usted toma es un AINE.

¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de ALIMTA®?

La mayoría de los pacientes tratados con ALIMTA® tienen efectos colaterales. A veces, no siempre es posible decir si estos efectos colaterales son causados por ALIMTA®, otro medicamento o el cáncer en sí. **Llame a su médico de inmediato si usted tiene fiebre, escalofríos, diarrea o llagas en la boca**. Estos síntomas podrían significar que usted tiene una infección.

Los efectos colaterales más comunes de ALIMTA® cuando se lo administra con cisplatino son:

- **Malestar estomacal, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea.** Usted puede tomar medicamentos para combatir estos síntomas. Llame a su médico si usted tiene cualquiera de estos síntomas.
- **Recuento de glóbulos sanguíneos bajo:**
  - Niveles de glóbulos rojos bajos. Los niveles bajos de glóbulos rojos pueden hacer que usted se sienta cansado, se canse con facilidad, luzca pálido, y se quede sin aliento.
  - Niveles de glóbulos blancos bajos. Los niveles bajos de glóbulos blancos pueden darle una mayor posibilidad de infección. Si usted tiene fiebre (temperatura por encima de 37,9°C) u otros signos de infección, llame a su médico de inmediato.
  - Niveles de plaquetas bajos: Los niveles bajos de plaquetas le dan una mayor posibilidad de sangrado. Su médico le realizará pruebas sanguíneas para controlar sus recuentos de glóbulos sanguíneos antes del tratamiento con ALIMTA® y durante el mismo.
- **Cansancio.** Usted puede sentirse cansado o débil durante algunos días después de sus tratamientos con ALIMTA®. Si usted siente debilidad o cansancio intensos, llame a su médico.
- **Llagas en la boca, la garganta o los labios** (estomatitis, faringitis). Usted puede tener enrojecimiento o llagas en la boca, la garganta o los labios. Estos síntomas pueden ocurrir algunos días después del tratamiento con ALIMTA®. Consulte a su médico acerca del cuidado adecuado para la boca y la garganta.
- **Pérdida del apetito.** Usted puede perder el apetito y bajar de peso durante su tratamiento. Consulte a su médico si esto representa un problema para usted.

A.N.M.A.T. FOLIO 134 MESA DE ENTRADAS

- **Erupción.** Usted puede tener erupción o picazón durante el tratamiento. Estos usualmente aparecen entre los tratamientos con ALIMTA® y, en general, desaparecen antes del próximo tratamiento. Llame a su médico si tiene erupción o picazón intensos.

Consulte a su médico, enfermera o farmacéutico acerca de cualquier efecto colateral molesto o que no haya desaparecido.

Estos no son todos los efectos colaterales de ALIMTA®. Para mayor información, consulte a su médico, enfermera o farmacéutico.

ROMINA LAURINO

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA