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

DISPOSICIÓN Nº 0958

BUENOS AIRES, 07 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001583-10-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

DISPOSICIÓN Nº 0958

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

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

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

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

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

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

Por ello;

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

DISPOSICIÓN Nº 0958

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

DISPONE:

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

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

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

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

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

DISPOSICIÓN Nº 0 9 5 8

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

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

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

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-001583-10-3

DISPOSICIÓN Nº: 0 9 5 8

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

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 0958

Nombre comercial: PRAXED

Nombre/s genérico/s: PEMETREXED (COMO PEMETREXED DISODICO HEMIPENTAHIDRATADO).

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE 3446/54, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (LABORATORIO KEMEX SA).

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE.

Nombre Comercial: PRAXED 100 MG.

Clasificación ATC: L01BA04.

Indicación/es autorizada/s: PEMETREXED, EN COMBINACION CON UN AGENTE DE PLATINO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO CUYA ENFERMEDAD NO ES RESECABLE O QUE DE CUALQUIER MODO NO SON CANDIDATOS A CIRUGIA CURATIVA. ESTA INDICADO COMO MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO CON CANCER PULMONAR A CELULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O

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

0958

METASTASICO DESPUES DE QUIMIOTERAPIA PREVIA. LA EFICACIA DE PERMETREXED COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA EN NSCLC (CANCER DE PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS) SE BASA EN LA TASA DE RESPUESTA. NO EXISTEN ESTUDIOS CONTROLADOS QUE DEMUESTREN UN BENEFICIO CLINICO COMO POR EJEMPLO UN EFECTO DE SOBREVIDA FAVORABLE O MEJORIA DE LOS SINTOMAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 100 MG.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO Y/O ACIDO CLORHIDRICO CS PARA AJUSTAR A pH=6.7-7.8, MANITOL 100 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPON DE GOMA PRECINTO DE ALUMNIO Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR FRESCO Y SECO, PROTEGIDO DE LA LUZ.; HASTA 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

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

0958

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE.

Nombre Comercial: PRAXED 500 MG.

Clasificación ATC: L01BA04.

Indicación/es autorizada/s: PEMETREXED, EN COMBINACION CON UN AGENTE DE PLATINO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO CUYA ENFERMEDAD NO ES RESECABLE O QUE DE CUALQUIER MODO NO SON CANDIDATOS A CIRUGIA CURATIVA. ESTA INDICADO COMO MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO CON CANCER PULMONAR A CELULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO DESPUES DE QUIMIOTERAPIA PREVIA. LA EFICACIA DE PERMETREXED COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA EN NSCLC (CANCER DE PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS) SE BASA EN LA TASA DE RESPUESTA. NO EXISTEN ESTUDIOS CONTROLADOS QUE DEMUESTREN UN BENEFICIO CLINICO COMO POR EJEMPLO UN EFECTO DE SOBREVIDA FAVORABLE O MEJORIA DE LOS SINTOMAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 500 MG.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO Y/O ACIDO CLORHIDRICO CS PARA AJUSTAR A pH=6.7-7.8, MANITOL 500 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

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

0958

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPON DE GOMA PRECINTO DE ALUMNIO Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: 1 FRASCO.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR FRESCO Y SECO, PROTEGIDO DE LA LUZ.; HASTA 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 0958

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

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

ANEXO II

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

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 0958

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

A.N.M.A.T. 42 HOJA DE ENTRADA

8. Proyecto de prospecto

PRAXED 100 Y 500 MG
CADA VIAL CONTIENE 100 Y 500 MG DE PEMETREXED (COMO PEMETREXED DISÓDICO HEMIPENTAHIDRATADO).
POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE.

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Composición:
Cada vial contiene:

MATERIA PRIMA	100 mg	500 mg
Pemetrexed (como Pemetrexed disódico hemipentahidratado)	100.000 mg	500,000 mg
Manitol	100.000 mg	500.000 mg
Hidróxido de sodio Acido Clorhídrico	csp pH 6,7 – 7,8	csp pH 6,7 – 7,8

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA
Antineoplásico, Análogo del ácido fólico
Código ATC: L01BA04

Indicaciones:
Pemetrexed en combinación con un agente de 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.
Pemetrexed está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa.
La eficacia de Pemetrexed como tratamiento de segunda línea en NSCLC (cáncer de pulmón de células no pequeñas) se basa en la tasa de respuesta. No existen estudios controlados que demuestren un beneficio clínico, como por ejemplo un efecto de sobrevida favorable o mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad.

Características Farmacológicas / Propiedades:
Farmacodinamia
El pemetrexed es un antifolato que contiene el núcleo basado en la pirrolopirimidina que ejerce su actividad antineoplásica mediante la interrupción de los procesos metabólicos dependientes del folato esenciales para la replicación celular. Los estudios in vitro han demostrado que el pemetrexed inhibe la timidilato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR), y la glicinamida ribonucleótida formiltransferasa (GARFT), todas enzimas dependientes del folato que participan en la biosíntesis de novo de los nucleótidos timidina y purina. 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 de ácido fólico y con vitamina B12 fueron caracterizados utilizando análisis farmacodinámicos poblacionales.
La severidad de la toxicidad hematológica, determinada por la profundidad del nadir del recuento absoluto de neutrófilos, es inversamente proporcional a la exposición sistémica de pemetrexed.

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

Farmacéutica
Directora Técnica

A.N.M.A. 43 ... DE ENTR...

También se observó que los pacientes con concentraciones basales elevadas de cistationina u homocisteína tenían recuento absoluto de neutrófilos con nadires más bajos. La suplementación con ácido fólico y con vitamina B12 puede disminuir los niveles de estas sustancias. No se observa efecto acumulativo de la exposición al pemetrexed en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos durante ciclos de tratamiento múltiples.

El tiempo hasta el nadir del recuento absoluto de neutrófilos con la exposición sistémica al pemetrexed (AUC) 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 sistémico total del pemetrexed es 91,8 ml/min y la vida media de eliminación del pemetrexed es de 3,5 horas en pacientes con función renal normal (clearance de creatinina de 90 ml/min). Cuando la función renal disminuye (disminución del clearance), la exposición (AUC) aumenta. La exposición sistémica total al pemetrexed (AUC) y la concentración máxima en plasma (Cmáx) aumentan proporcionalmente a la dosis. La farmacocinética del pemetrexed no cambia en los múltiples ciclos de tratamiento.

El pemetrexed tiene un volumen de distribución constante de 16,1 litros. Los estudios in vitro indican que el pemetrexed se une a las proteínas plasmáticas en un 81%. La unión no se ve afectada por el grado de insuficiencia renal.

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 descendentes de africanos. Los datos disponibles son insuficientes para comparar la farmacocinética para otros grupos étnicos.

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

Insuficiencia renal: Se realizaron análisis farmacocinéticos en 127 pacientes con insuficiencia renal.

El clearance plasmático del pemetrexed disminuye en presencia del cisplatino a medida que crece la función renal, con aumento en la exposición sistémica. Los pacientes con clearance de creatinina de 45, 50 y 80 ml/min tuvieron aumentos del 65%, 54% y 13%, respectivamente, en la exposición sistémica total al pemetrexed (AUC) en comparación con los pacientes con clearance de creatinina de 100 ml/min.

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

... M.N. 15.281
Directora Técnica

Posología/Dosificación- Modo de administración
Pemetrexed se debe administrar sólo por vía intravenosa.
Pemetrexed debe ser administrado solo bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

Uso combinado con cisplatino

Mesotelioma pleural maligno: La dosis recomendada de Pemetrexed 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 infundida durante 2 horas comenzando aproximadamente 30 minutos después de finalizada la administración de Pemetrexed. Los pacientes deberán recibir tratamiento antiemético adecuado y ser hidratados conforme a la práctica clínica local antes y/o después de recibir cisplatino. Ver prospecto de cisplatino para mayor información.

Uso como agente solo (monoterapia):
Cáncer pulmonar a células no pequeñas (sus siglas en inglés NSCLC, Non Small Cell Lung Cáncer): La dosis recomendada de Pemetrexed 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:
Corticosteroide: Se informó rash cutáneo con más frecuencia en los pacientes no tratados previamente con un corticosteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea. En los estudios clínicos, se administraron 4 mg de dexametasona por vía oral dos veces diarias el día de la administración de Pemetrexed así como el día anterior y al día siguiente de la misma.
Suplementación con vitamina: Para reducir la toxicidad, se debe indicar a los pacientes tratados con Pemetrexed que diariamente tomen una dosis baja por vía oral de ácido fólico o complejo multivitamínico con ácido fólico. Durante el período de 7 días precedentes a la primera dosis de Pemetrexed se deben tomar por lo menos 5 dosis diarias de ácido fólico; y la administración deberá continuar durante la totalidad del tratamiento y durante los 21 días posteriores a la última dosis de Pemetrexed.
Los pacientes deben recibir también una (1) inyección por vía intramuscular de vitamina B12 durante la semana precedente a la primera dosis de Pemetrexed y cada 3 ciclos de allí en más. Las inyecciones subsiguientes de vitamina B12 pueden administrarse el mismo día que el Pemetrexed. En los estudios clínicos, la dosis de ácido fólico estudiada varió de 350 a 1000 µg, y la dosis de vitamina B12 fue de 1000 µg. La dosis más comúnmente utilizada de ácido fólico por vía oral en estudios clínicos fue de 400 µg (*ver* ADVERTENCIAS).

Recomendaciones para monitoreo de laboratorio y reducción de la dosis
Monitoreo: En todos los pacientes que reciban Pemetrexed, se deberán realizar hemogramas completos, incluyendo recuentos plaquetarios. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar el nadir y la recuperación, los cuales fueron evaluados en el estudio clínico antes de cada dosis y en los días 8 y 15 de cada ciclo. Los pacientes no deberán comenzar un nuevo ciclo de tratamiento a menos que el recuento absoluto de neutrófilos sea ≥.1.500 células/mm^3, el recuento plaquetario sea ≥100.000 células/mm^3, y el clearance de creatinina sea ≥.45 ml/min. Se deberán realizar pruebas químicas periódicas en sangre para evaluar la función renal y hepática.
Recomendaciones para la reducción de la dosis: Los ajustes de la dosis al inicio de un ciclo subsiguiente deberán basarse en los recuentos de nadir hematológicos o en la toxicidad máxima no hematológica del ciclo de tratamiento precedente. El tratamiento puede ser demorado para permitir el tiempo suficiente para la recuperación. Al recuperarse, los pacientes deberán ser tratados nuevamente utilizando las recomendaciones que se

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

Director Técnico

presentan en las Tablas 1 al 3, las cuales son aplicables para Pemetrexed ® usado como agente solo o en combinación con Cisplatino.

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

Nadir del recuento absoluto de neutrófilos <500/mm^3 y nadir de plaquetas ≥50.000/mm^3	75% de la dosis previa (ambas drogas)
Nadir de plaquetas <50.000/mm^3 independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos	50% de la dosis previa (ambas drogas)

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas (excluyendo neurotoxicidad) ≥ Grado 3 (excepto aumentos de las transaminasas de Grado 3), se deberá suspender la administración de Pemetrexed hasta la resolución a un valor inferior o idéntico al que tenia el paciente antes del tratamiento.
El tratamiento deberá ser reanudado de acuerdo con los lineamientos de la Tabla 2.

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

	Dosis de Pemetrexed (mg/m2)	Dosis de cisplatino (mg/m2)
Cualquier toxicidad de Grado 3c 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

[a] Criterios comunes de Toxicidad (CTC) del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos.
[b] Excluyendo neurotoxicidad.
[c] Excepto aumento de las transaminasas de Grado 3.

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

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

Grado según los CTC	Dosis de Pemetrexed (mg/m2)	Dosis de cisplatino (mg/m2)
0 -1	100% de la dosis previa	100% de la dosis previa
2	100% de la dosis previa	50% de la dosis previa

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

Directora Técnica

FOLIO 46 DE ENTRA

El tratamiento con Pemetrexed deberá ser interrumpido si el paciente experimenta cualquier toxicidad hematológica o no hematológica de Grado 3 ó 4 después de 2 reducciones de la dosis (excepto los aumentos de las transaminasas de Grado 3) o de inmediato si se observa neurotoxicidad de Grado 3 ó 4.

Contraindicaciones

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

Durante el tratamiento con pemetrexed se debe interrumpir la lactancia materna.

Administración concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla (ver precauciones Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)

Advertencias:

Pemetrexed 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 Pemetrexed hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) regrese a ≥1500 células/mm^3 y el recuento de plaquetas, a ≥100,000 células/mm^3. Las reducciones de las dosis para los ciclos subsiguientes se basan en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos, el recuento plaquetario y la toxicidad máxima no hematológica observada en ciclos anteriores (ver Posología/Dosificación/Modo de administración).

Se observo una toxicidad global menor y una reducción de las toxicidades globales hematológicas y no hematológicas grado ¾ tales como neutropenia, neutropenia febril, e infección con neutropenia grado ¾, cuando se administraron como premedicación ácido fólico y vitamina B12. Por lo tanto se debe advertir a todos los pacientes tratados con Pemetrexed de la necesidad de que tomen acido fólico y vitamina B12, como medida profiláctica para reducir la toxicidad hematológica y GI relacionada con el tratamiento (*ver* POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Se han comunicado 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 (ver Posología/Dosificación/Modo de administración).

Se ha estudiado un numero insuficiente de pacientes con aclaramiento de creatinina a 45 ml/min. Por lo tanto no se recomienda el uso de pemetrexed en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min. (*ver* POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Los pacientes que presenten insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de la creatinina de 45 a 79 ml/min) deben evitar tomar antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como ibuprofeno y acido acetilsalicílico (> 1,3 g diarios) durante dos días antes, el mismo día y dos días después de la administración de pemetrexed (ver precauciones - interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)

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

Se desconoce el efecto de le presencia de liquido en tercer espacio, tal como derrame pleural o ascitis en el tratamiento con pemetrexed. En pacientes con liquido en tercer espacio en cantidad clínicamente significativa se debe considerar drenar el derrame antes de administración de pemetrexed. Se ha observado deshidratación severa a causa de la toxicidad gastrointestinal asociada al tratamiento con pemetrexed en combinación con cisplatino. Por lo tanto los pacientes deben recibir tratamiento antiemético adecuado de hidratación adecuada antes de recibir el tratamiento después o en ambas ocasiones.

Durante los ensayos clínicos con Pemetrexed se han comunicado con poca frecuencia

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

Farmacéutica Dirección Técnica

eventos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares, normalmente cuando se administraba en combinación con otro agente citostatico. La mayoría de los pacientes en los que se han observado estos efectos tenían factores de riesgo cardiovasculares previos (*ver* REACCIONES ADVERSAS).
El estado de inmunodepresión es habitual en los pacientes oncológicos. Por lo tanto no se recomienda el uso concomitante de vacunas con microorganismos vivos atenuados, excepto la vacuna de la fiebre amarilla (que esta contraindicada) (Ver contraindicaciones y precauciones, interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)
Pemetrexed puede ser genotoxico, por ello advierte a los pacientes varones en edad fértil que no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después y se recomiéndale uso de medidas anticonceptivas adecuadas o abstinencia sexual durante este periodo. Debido a la posibilidad de que el tratamiento con pemetrexed produzca infertilidad irreversible se aconseja a los pacientes varones, soliciten asesoramiento sobre la posibilidad de acudir a un banco de esperma antes recomenzar el tratamiento.
Se recomienda que las mujeres fértiles empleen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con pemetrexed. (Ver precauciones, embarazo)
Se han notificado casos de neumonitis por irradiación en pacientes tratados con radioterapia previa, concomitante o posterior a su tratamiento con pemetrexed.
Se deberá prestar especial atención a estos pacientes y tener precauciones cuando se utilicen otros agentes radiosensibilizantes.
Se han notificado casos de Radiation Recall que es una reacción inflamatoria que aparecen determinadas áreas del cuerpo que fueron previamente sometidas a radioterapia. Esta reacción tiene lugar luego de la administración de pemetrexed.
En los casos evaluados, el tiempo medio de inicio desde la administración de Pemetrexed hasta la aparición de Radiation Recall, fue de seis días (rango de 1 a 35 días). Todos los eventos de Radiation Recall, estuvieron temporalmente relacionados con el inicio de pemetrexed. El intervalo de tiempo entre la terapia de radiación y la administración quimioterapia vario entre 15 días y 27 anos. La Radiation Recall suele aparecer como un rush cutáneo, pero también puede ser mas severa y ocasionar danos de la piel y mionecrosis, llegando incluso a requerir cirugía. El tratamiento incluye corticosteroides (tópicos, orales e intravenosos) o agentes antiinflamatorios no esteroides en conjunto con la suspensión de la droga.
Los factores que incrementan el riesgo de Radiation Recall son: la dosis de la radiación y el intervalo de tiempo entre la terapia de radiación y la exposición a pemetrexed.

Precauciones
Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Pemetrexed se elimina inalterado por vía renal principalmente mediante secreción tubular y en menor medida mediante la filtración glomerular. La administración concomitante de fármacos nefrotoxicos, por Ej.: aminoglucosidos, diuréticos del asa, derivados del platino, ciclosporina) podrían potencialmente producir un retraso en el aclaramiento de pemetrexed. 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 (probenecid, penicilina) pueden potencialmente resultar un retraso en el aclaramiento de pemetrexed, esta combinación debe usarse con precaución. Si fuera necesario utilizar alguno de estos fármacos el aclaramiento de creatinina debe vigilarse estrechamente.
En pacientes con función renal normal (clearance de creatinina ≥80 ml/min) se pueden administrar altas dosis de AINEs como Ibuprofeno (400 mg cuatro veces al día) y Aspirina (1,3 g/día), se deberá tener precaución en su uso en estas dosis ya que podrían disminuir la eliminación de pemetrexed y por lo tanto incrementar la ocurrencia de efectos adversos por Pemetrexed. Por lo tanto debe tenerse precaución durante la administración concomitante de altas dosis de INEs o acido acetilsalicílico en pacientes con la función renal normal (aclaramiento de creatinina mayor o igual a 80ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

Farmacéutica
Directora Técnica

leve a moderada (clearance de creatinina de 45 a 79 ml/min) deberán evitar el uso concomitante de Pemetrexed con altas dosis de AINEs (por ej. Ibuprofeno) o Aspirina a altas dosis el día de la administración de PEMETREXED, 2 días antes y 2 días después de la misma. (ver advertencias)

En ausencia de datos respecto de interacciones potenciales entre Pemetrexed y AINEs con vida media de eliminación más prolongada,(piroxicam o refecoxib) todos los pacientes que toman estos AINEs deberán interrumpir su administración durante por lo menos 5 días antes de la administración de Pemetrexed, el día de la administración de Pemetrexed y 2 días después de la misma. Si se requiere la administración concomitante de un AINE, los pacientes deberán ser controlados cuidadosamente para determinar la presencia de toxicidad, especialmente mielosupresión, toxicidad renal y gastrointestinal. Ver advertencias)

Los resultados de los estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos predicen que el pemetrexed no causaría una inhibición clínicamente significativa del clearance metabólico de las drogas metabolizadas por las enzimas CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 y CYP1A2.

Interacciones comunes a todos los citotóxicos:
Debido al alto riesgo trombo tico en pacientes con Cáncer. La alta variabilidad intraindividual del status de coagulación durante las enfermedades y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y los quimioterápicos requieren de un incremento en la frecuencia de monitoreo del INR (Rango Internacional Normalizado) si es que se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales. Debido a que el status de inmunodepresión es común en pacientes con Cáncer no se recomienda el uso concomitante de citotóxicos con vacunas conteniendo organismos vivos atenuados (excepto vacuna para Fiebre Amarilla) dado el riesgo de que se presente una enfermedad sistémica con consecuencias posiblemente fatales. Use una vacuna inactivada donde esta exista (por ej. Poliomielitis).

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/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 hembra preñadas dio como resultado una disminución del peso del feto, osificación incompleta de algunas estructuras esqueléticas y paladar agrietado.
En un estudio llevado a cabo durante nueve meses en perros de raza Beagle tratados con inyección intravenosa en bolo, se han observado alteraciones testiculares (degeneración/necrosis del epitelio seminífero), esto sugiere que Pemetrexed puede alterar la fertilidad masculina.

Embarazo:
Embarazo categoría D: (*ver* ADVERTENCIAS). Debe evitarse el uso de PEMETREXED en mujeres embarazadas dado el potencial riesgo para el feto. Estudios en animales de experimentación han demostrado toxicidad reproductiva tales como defectos al nacer y otros efectos en el desarrollo del 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: Se desconoce si PEMETREXED o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna, y debido al potencial de reacciones adversas serias de PEMETREXED en lactantes, se recomienda interrumpir el amamantamiento si la madre es tratada con PEMETREXED.

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

49

Empleo en pediatría: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de PEMETREXED en pacientes menores de 18 años.
Pacientes ancianos: Para los pacientes ≥65 años no se requieren otras reducciones de la dosis además de las recomendadas para todos los pacientes.
Género: No se requirieron ajustes de la dosis de acuerdo con el sexo además de los recomendados para todos los pacientes
Pacientes con insuficiencia hepática: Pemetrexed no se metaboliza extensamente en el hígado. En la Tabla 2 se proporcionan los ajustes de dosis basado en el deterioro hepático experimentado durante el tratamiento con Pemetrexed
Pacientes con insuficiencia renal: En estudios clínicos, los pacientes con clearance de creatinina ≥45 ml/min no requirieron ajustes de la dosis además de los recomendados para todos los pacientes. Debido a que la cantidad de pacientes con clearance de creatinina inferior a 45 ml/min es escasa no se pueden hacer recomendaciones posológicas para este grupo de pacientes. Por consiguiente, Pemetrexed no deberá ser administrado a pacientes cuyo clearance de creatinina sea <45 ml/min usando la fórmula de Cockcroft y Gault (abajo) o TGF determinada mediante el método de clearance plasmático de 99m Tc -DPTA:
Hombres:

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

Mujeres: Clearance de creatinina calculado para hombres x 0,85.
Se deberá tener cuidado cuando se administra Pemetrexed concomitantemente con AINEs a pacientes cuyo clearance de creatinina es <80 ml/min.
Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas: No se han desarrollado estudios; sin embargo se ha reportado que PEMETREXED puede causar fatiga por lo que los pacientes deben ser advertidos contra manejar u operar maquinas si este evento ocurre.

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

Frecuencia estimada: Muy frecuentes (≥1/10), Frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1000, <1/100), raras (≥1/10000, <1/1000), muy raras (≥1/10000) y no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles-notificaciones espontáneas)
Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.
Muy frecuente >10%; frecuente se define normalmente como >1% y <10%.
Para esta tabla se realizo un corte en el 5% para incluir todos los eventos en los que el informador considero que existía una posible relación del efecto adverso con pemetrexed y cisplatino. Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se comunicaron en >1% <5% (frecuentes) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente para recibir cisplatino y pemetrexed incluyen: fallo renal, infección, pirexia, neutropenia febril, aumento de AST, ALT y GGT, urticaria y dolor toráxico.
Las toxicidades CTC clínicamente relevantes aparecidas en <1% (poco frecuentes) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente al grupo que recibió Cisplatino y pemetrexed incluyen: arritmia y neuropatía motora.

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

Miriam Patricia Jiménez
Apoderada

Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

50 MESA DE ENTRADA

Muy frecuente >10%; frecuente se define normalmente como >1% y <10%.

Para esta tabla se realizo un corte en el 5% para incluir todos los eventos en los que el informador considero que existía una posible relación del efecto con pemetrexed.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes comunicadas en > 1 % y ≤ 5 % (frecuente) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir pemetrexed, fueron las siguientes: neuropatía sensitiva, neuropatía motora, dolor abdominal, aumento de creatinina, neutropenia febril, infección sin neutropenia, reacción/hipersensibilidad alérgica y eritema multiforme.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes comunicadas en ≤1% (poco frecuentes) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir pemetrexed, fueron arritmias supraventriculares.
Las toxicidades de laboratorio clínicamente relevantes de Grado 3 y Grado 4 fueron similares entre los resultados integrales de la Fase 2 obtenidos de tres estudios realizados con el agente único pemetrexed (n = 164) y del estudio de la Fase 3 realizado con el agente único pemetrexed descrito anteriormente, a excepción de neutropenia (12.8 % frente a 5.3 %, respectivamente) y elevación de alanina transaminasa (15.2 % frente 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, o ambos.

La tabla 6 proporciona los datos de frecuencia y gravedad de reacciones adversas consideradas como posiblemente relacionadas con el medicamento en estudio y que han sido notificadas en >5% de los 839 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que fueron aleatorizados a recibir Cisplatino y Pemetrexed, y de los 830 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que fueron aleatorizados a recibir Cisplatino y gemcitabina.
Todos los pacientes recibieron el régimen de tratamiento en estudio como tratamiento inicial para el cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastático, y en ambos grupos de tratamiento los pacientes recibieron suplemento de acido fólico y vitamina B12.
Muy frecuente >10%; frecuente se define normalmente como >1% y <10%.

Para esta tablas se realizo un corte en el 5% para incluir todos los eventos en los que el informador considero que existía una posible relación del efecto con pemetrexed y Cisplatino.Las toxicidades clínicamente relevantes notificadas en >1% y <5% (frecuentes) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente al grupo que recibió Cisplatino y pemetrexed incluyen: aumento de AST, aumento de ALT, infección, neutropenia febril, fallo renal, pirexia, deshidratación, conjuntivitis y disminución del aclaramiento de creatinina.

Las toxicidades clínicamente relevantes que se comunicaron en ≤1% (poco frecuentes) en los pacientes que fueron asignados aleatoriamente al grupo que recibió Cisplatino y pemetrexed incluyen: aumento de GGT, 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 población general.
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 cerebro vasculares e isquemia transitoria. Muchos de los pacientes en los cuales se observaron dichos eventos tuvieron factores de riesgo cardiovascular preexistentes. Raramente casos de Hepatitis, potencialmente grave, también fueron reportados.

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

0958

A.N.M.A. 61

TABLA 4

Clasificación de órganos	Frecuencia	Evento*	Pemetrexed/Cisplatino (N=168)		Cisplatino (N=163)	
			Toxicidad de Todos 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	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	Náuseas	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	Astenia	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 y urinarios	Muy Común	Elevación de la Creatinina	10.7	0.6	9.8	1.2
		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

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13 221
Directora Técnica

FOLIO 52 MESA DE ENTRADA

** Remítase a los CTC versión 2 del National Cáncer 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". Muy común -> 10 %; Común > 5 % 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).*

TABLA 5

Clasificación de órganos	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	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	Astenia	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			

** Remítase a los CTC versión 2 del National Cáncer Institute para obtener información sobre cada grado de toxicidad. Muy común -> 10 %; Común > 5 % 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).*

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

[illegible] N. DURANTE
[illegible] N: 13.291
[illegible] Técnica

53

Clasificación de órganos	Frecuencia	Evento*	Pemetrexed/Cisplatino (n=839)		Gemcitabina/Cisplatino (n=824)	
			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	33.3* 53.0	5.6* 14.9	45.7 16.6	9.9* 0.6
		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 colostomía	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	Astenia	42.7	6.7	44.9	4.9
Trastornos Del sistema nervioso	Común	Neuropatía sensorial	8.5*	0.0*	12.4*	0.6*
		Alteración del gusto	8.1	0.0***	8.9	0.0***
Tratarnos renales y urinarios	Muy común	Elevación de la creatinina	10.1*	0.8*	6.9*	0.5
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

Tabla 6

*Valor de $p<0.05$ cuando se comparó Pemetrexed/Cisplatino frente a Gemcitabina utilizando el test exacto de Fisher.
** referido a los CTC del Instituto Nacional de Cáncer (V2, 0; INC 1998), para cada grado de toxicidad.
*** De acuerdo a los CTC del Instituto Nacional de Cáncer (V2, 0; INC 1998), las alteraciones del gusto y la alopecia solo deben notificarse como de grado 1o 2.

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

DANIEL DURANTE
M.N: 13.291
Director Técnico

A.N.M.A. Fº 54 MESA DE ENTRADA

En los ensayos clínicos con Pemetrexed se han comunicado poco frecuentemente, casos de pancitopenia. En pacientes tratados con Premetexed en ensayos clínicos se han notificado en forma poco frecuente casos de colitis(incluyendo sangrado intestinal y rectal en algunos casos mortales, perforación intestinal, necrosis intestinal y tiflitis. También se han notificado en forma poco frecuente casos de neumonitis intersticial con insuficiencia respiratoria que en algunos casos fueron mortales. En pacientes tratados con pemetrexed se han notificado casos de edema en forma poco frecuente.

Seguimiento / Postcomercialización:
Durante el seguimiento postcomercializacion se han notificado las siguientes reacciones adversas. Se han comunicado casos de fallos renal agudo con el uso de pemetrexed solo o en combinación con otros agentes quimioterapicos (ver advertencias). Se ha notificado casos de neumonitis por irradiación en pacientes tratados con radioterapia previa concomitante o posterior a su tratamiento con pemetrexed (ver advertencias). Se han notificado casos de Radiation Recall en pacientes que habían recibido radioterapia previamente (ver advertencias) y se han notificado casos de isquemia periférica que en ocasiones han derivado en necrosis de las extremidades.

Sobredosificación:
Hubo pocos casos de sobredosis con Pemetrexed Los casos de toxicidad informados incluyeron neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis, polineuropatia sensorial y exantema. Las complicaciones por sobredosis previstas incluyen supresión de la función 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 por Pemetrexed.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247 Hospital A. Posadas: 4654-6648/4658-7777

Ante la eventualidad de un Sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital Ricardo Gutiérrez: (011) 4362-6666/2247
- Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Incompatibilidades:

Pemetrexed SÓLO deberá ser reconstituido y diluido con una Inyección de Cloruro de Sodio al 0.9 %, para inyección sin conservantes. Pemetrexed es compatible con equipos estándar de infusión intravenosa de polivinil cloruro y bolsas para solución intravenosa. Pemetrexed es físicamente incompatible con diluyentes que contienen calcio, incluido la solución de Lactato Ringer para inyección y la solución de Ringer para inyección, por lo tanto, no deberán ser utilizados. La administración concomitante de Pemetrexed con otras drogas y diluyentes no ha sido estudiada y, por consiguiente, no se la recomienda.

Presentación:
Pemetrexed inyectable se presenta en frascos ampolla unidosis estériles que contienen 100 y 500 mg de pemetrexed

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

[illegible] DURANTE
[illegible] M.N: 13.291
Directora Técnica

A.N.M.A. 55 MESA DE ENTRADA

Condiciones de conservación y almacenamiento:

Pemetrexed inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C. Se demostró que las soluciones reconstituidas y para infusión de Pemetrexed tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración [2°-8°C]. Pemetrexed no es sensible a la luz.

Instrucciones para su uso:

Precauciones de preparación y administración:

Al igual que con otros agentes antineoplásicos potencialmente tóxicos, se deberá tener cuidado en la manipulación y preparación de las soluciones para infusión de Pemetrexed. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de Pemetrexed entra en contacto con la piel, lavar la piel de inmediato y en su totalidad con jabón y agua. Si Pemetrexed entra en contacto con las membranas mucosas, enjuagar bien con agua. Se han publicado varias pautas para la manipulación y disposición de agentes antineoplásicos.[1-8] No hay consenso general acerca de si todos los procedimientos recomendados en las pautas son necesarios o apropiados. Pemetrexed no es un vesicante. No existe un antídoto específico para el caso de extravasación de Pemetrexed. Hasta el momento, se han informado pocos casos de extravasación de Pemetrexed, los cuales no fueron considerados serios por el investigador. Para la extravasación de Pemetrexed se deberá implementar la práctica estándar local utilizada para otros no vesicantes.

Preparación para la administración de la infusión por vía intravenosa

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

1 Calcular la dosis y la cantidad de frascos ampolla de Pemetrexed necesarios. Cada frasco ampolla contiene 100 o 500 mg de Pemetrexed. El frasco ampolla contiene Pemetrexed con un pequeño exceso sólo para facilitar la administración de la cantidad indicada en el prospecto.

2 Reconstituir los frascos ampolla de 100 con 4 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9 % para inyección (sin conservantes) y los de 500 mg con 20 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes) para obtener una solución que contenga 25 mg/ml de Pemetrexed. Hacer girar suavemente cada frasco ampolla hasta la disolución completa del polvo. La solución resultante es clara y su color varía de incolora a amarillo o amarillo-verdoso sin afectar de manera adversa la calidad del producto. La solución reconstituida de Pemetrexed tiene un pH que oscila entre 6,6 y 7,8.
SE REQUIERE SU POSTERIOR DILUCIÓN.

3 El volumen apropiado de la solución reconstituida de Pemetrexed deberá ser luego diluido hasta completar 100 ml con solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes) y administrado como infusión intravenosa durante 10 minutos.

4 Los fármacos parenterales deberán ser inspeccionados visualmente antes de su administración para detectar la presencia de partículas y cambio de color. Si se observan partículas, el producto no deberá ser administrado.

5 Se demostró que las soluciones reconstituidas y las soluciones para infusión de Pemetrexed tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración o a temperatura ambiente inferior a 25°C [ver CONSERVACION]. Cuando se las prepara siguiendo las instrucciones, las soluciones reconstituidas y para infusión de Pemetrexed no contienen conservantes antimicrobianos.

6 Desechar cualquier remanente.

Miriam Patricia Juarez
Apoderada

...A LAURANTE
...ica M.N. 13.291
...Técnica

958

A.N.M.A.T. 56 MESA DE ENTRADA

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante cualquier duda consulte a su médico

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

Elaborado en Nazarre 3446/54 C1417DXH

Director Técnico: LORENA NATALIA DURANTE
Farmacéutica, matrícula 13.291

Laboratorio Aspen SA Remedios 3439 1407 Capital

Certificado nro. xxxxx

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.291
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 38 MESA DE ENTRADA

9. PROYECTO DE RÓTULOS

PRAXED 100 MG
POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE
(COMO PEMETREXED DISÓDICO HEMIPENTAHIDRATADO)
Envase x 1 frasco ampolla

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

Composición

Cada frasco ampolla contiene (mg/amp):

Frasco ampolla	mg/amp
Pemetrexed (como Pemetrexed disódico hemipentahidratado)	100,000 mg
Manitol	100,000 mg
Hidróxido de sodio Acido Clorhídrico	csp pH 6,7 – 7,8

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Fecha de vencimiento:

MODO DE CONSERVACIÓN: Praxed inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 30 ° C. Se demostró que la solución reconstituida y para infusión de Pemetrexed tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas, luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración (2 – 8 ° C)

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en Nazarre 3446/54 C1417DXH

Director Técnico: LORENA NATALIA DURANTE Matrícula 13.291
Laboratorio Aspen SA Remedios 3439 1407 Capital

Certificado nro. xxxxx

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.291
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 39 ... DE ENTRADA

PRAXED 500 MG
POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR PARA USO INTRAVENOSO (COMO PEMETREXED DISÓDICO HEMIPENTAHIDRATADO)
Envase x 1 frasco ampolla

Venta bajo receta archivada Industria Argentina

Composición

Cada frasco ampolla contiene (mg/amp):

Frasco ampolla	mg/amp
Pemetrexed (como Pemetrexed disódico hemipentahidratado)	500,000 mg
Manitol	500,000 mg
Hidróxido de sodio Acido Clorhídrico	csp pH 6,7 – 7,8

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Fecha de vencimiento:

MODO DE CONSERVACIÓN: Praxed inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 30 ° C. Se demostró que la solución reconstituida y para infusión de Pemetrexed tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas, luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración (2 – 8 ° C)

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en Nazarre 3446/54 C1417DXH

Director Técnico: LORENA NATALIA DURANTE Matrícula 13.291
Laboratorio Aspen SA Remedios 3439 1407 Capital

Certificado nro. xxxxx

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.291
Directora Técnica

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-001583-10-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0958, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LABORATORIOS ASPEN S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: PRAXED

Nombre/s genérico/s: PEMETREXED (COMO PEMETREXED DISODICO HEMIPENTAHIDRATADO).

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE 3446/54, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (LABORATORIO KEMEX SA).

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE.

Nombre Comercial: PRAXED 100 MG.

Clasificación ATC: L01BA04.

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

Indicación/es autorizada/s: PEMETREXED, EN COMBINACION CON UN AGENTE DE PLATINO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO CUYA ENFERMEDAD NO ES RESECABLE O QUE DE CUALQUIER MODO NO SON CANDIDATOS A CIRUGIA CURATIVA. ESTA INDICADO COMO MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO CON CANCER PULMONAR A CELULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO DESPUES DE QUIMIOTERAPIA PREVIA. LA EFICACIA DE PERMETREXED COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA EN NSCLC (CANCER DE PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS) SE BASA EN LA TASA DE RESPUESTA. NO EXISTEN ESTUDIOS CONTROLADOS QUE DEMUESTREN UN BENEFICIO CLINICO COMO POR EJEMPLO UN EFECTO DE SOBREVIDA FAVORABLE O MEJORIA DE LOS SINTOMAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 100 MG.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO Y/O ACIDO CLORHIDRICO CS PARA AJUSTAR A pH=6.7-7.8, MANITOL 100 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPON DE GOMA PRECINTO DE ALUMNIO Y TAPA FLIP OFF.

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

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR FRESCO Y SECO, PROTEGIDO DE LA LUZ.; HASTA 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE.

Nombre Comercial: PRAXED 500 MG.

Clasificación ATC: L01BA04.

Indicación/es autorizada/s: PEMETREXED, EN COMBINACION CON UN AGENTE DE PLATINO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO CUYA ENFERMEDAD NO ES RESECABLE O QUE DE CUALQUIER MODO NO SON CANDIDATOS A CIRUGIA CURATIVA. ESTA INDICADO COMO MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO CON CANCER PULMONAR A CELULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO DESPUES DE QUIMIOTERAPIA PREVIA. LA EFICACIA DE PERMETREXED COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA EN NSCLC (CANCER DE PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS) SE BASA EN LA TASA DE RESPUESTA. NO EXISTEN ESTUDIOS CONTROLADOS QUE DEMUESTREN UN BENEFICIO CLINICO COMO POR EJEMPLO UN EFECTO DE SOBREVIDA FAVORABLE O MEJORIA DE LOS SINTOMAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD.

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

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 500 MG.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO Y/O ACIDO CLORHIDRICO CS PARA AJUSTAR A pH=6.7-7.8, MANITOL 500 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPON DE GOMA PRECINTO DE ALUMNIO Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: 1 FRASCO.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR FRESCO Y SECO, PROTEGIDO DE LA LUZ.; HASTA 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS ASPEN S.A. el Certificado Nº 56082, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 07 FEB 2011 de _____ , siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 0958

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