



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **3601**

BUENOS AIRES, **06 JUL 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006880-10-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICANA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ALIMTA / PEMETREXED, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 100mg, 500mg, aprobada por Certificado N° 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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 352 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

AA
CSY A



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 3601

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, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 100mg, 500mg, aprobada por Certificado N° 51.500 y Disposición N° 3527/04, propiedad de la firma ELI LILLY INTERAMERICANA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), cuyos textos constan de fojas 132 a 156, 183 a 207 y 234 a 258, para la concentración de 100mg, y de fojas 157 a 181, 208 a 232 y 259 a 283, para la concentración de 500mg.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3527/04 los prospectos autorizados por las fojas 132 a 156 y 157 a 181, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

RA
CK
A



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **3601**

ARTICULO 3°. - 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 N° 51.500 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - 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 N° 1-0047-0000-006880-10-0

DISPOSICION N°

3601

RA
js
js


DR. CARLOS CHILE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 3601 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.500 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ELI LILLY INTERAMERICANA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 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° 0715/10.-	Prospectos de fs. 132 a 156, 183 a 207 y 234 a 258, para la concentración de 100mg, y de fojas 157 a 181, 208 a 232 y 259 a 283, para la concentración de 500mg, corresponde desglosar de fs. 132 a 156 y 157 a 181.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ELI

RA
 CM
 Y

A



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

LILLY INTERAMERICANA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), Titular del Certificado de
Autorización N° 51.500 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....de 2010

06 JUL 2010

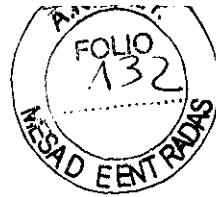
Expediente N° 1-0047-0000-006880-10-0

DISPOSICIÓN N°

3601

AA
OS
js
JJ
v


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Folleto de Información al paciente **3601**

**ALIMTA®
PEMETREXED
100mg
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

¿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 B₁₂ 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:

- **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®.

DA
ca

CDS11FEB09
v4.0 (05MAR10)

-Confidencial-

Marcela Maurino
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACIA S.A. S.R.L. ARGENTINA

3601

- **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 B₁₂ 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 B₁₂ durante su tratamiento con ALIMTA®. Usted recibirá su primera inyección de vitamina B₁₂ 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 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

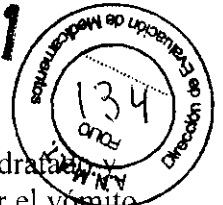
CDS11FEB09
v4.0 (05MAR10)

-Confidencial-

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA ÚNICA
DE LOS SERVICIOS DE QUÍMICA

2/25

3601



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 espermatozoides 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.

CDS11FEB09
v4.0 (05MAR10)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

 3/25
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

3601



• **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.

RPA
as
4

Marcela Laurigo
MARCELA LAURIGO
COORDINADORA TÉCNICA
EJECUTIVA INTERMEDICAL S.A. ARGENTINA



3601

Información para el Médico

ALIMTA® PEMETREXED 100mg

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable.
Para Infusión Intravenosa únicamente

Venta bajo receta médica. 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-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil] benzoil]-, sal disódica, heptahidratada. Es un sólido de color blanco a blanquecino cuya fórmula molecular es C₂₀H₁₉N₅Na₂O₈•7H₂O 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

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

El pemetrexed es un antifolato que contiene el núcleo basado en la pirrolopirimidina que ejerce su actividad antineoplásica mediante la interrupción de los procesos metabólicos dependientes del folato esenciales para la replicación celular. Los estudios in vitro han demostrado que el pemetrexed inhibe la timidilato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR), y la glicinamida ribonucleótida formiltransferasa (GARFT), todas enzimas dependientes del folato que participan en la biosíntesis de novo de los nucleótidos timidina y purina. 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 inhibitoras de la TS y la GARFT. La poliglutamación es un proceso dependiente del tiempo y la concentración que ocurre en células

RA
MS
MS

CDS11FEB09
v4.0 (05MAR10)

-Confidencial-

5/25
MARCELA MAQUINO
CO. DIRE. FARMACÉUTICA
IND. FARM. S.A.

tumorales y, en menor grado, en tejidos normales. Los metabolitos poliglutamados tienen una mayor vida media intracelular que da como resultado una acción prolongada del fármaco en las células malignas.

Los estudios preclínicos demostraron que el pemetrexed inhibe el crecimiento in vitro de las líneas celulares del mesotelioma (MSTO-211H, NCI-H2052). Los estudios con línea celular de mesotelioma MSTO-211H revelaron efectos sinérgicos cuando se combinaron el pemetrexed y el cisplatino concomitantemente.

Los recuentos absolutos de neutrófilos (RAN) luego de la administración como monoterapia del pemetrexed a pacientes que no recibían suplementación con ácido fólico y con vitamina 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 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 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 (ABC) varió entre 8 a 9,6 días en un rango de exposiciones de 38,3 a 316,8 µg·hr/ml. El recuento absoluto de neutrófilos volvió a los valores basales entre 4,2 y 7,5 días después del nadir en el mismo rango de exposiciones.

Farmacocinética

Se evaluó la farmacocinética del pemetrexed administrado como monoterapia en dosis que variaban de 0,2 a 838 mg/m² durante un período de infusión de 10 minutos en 426 pacientes con cáncer que tenían diversos tumores sólidos. El pemetrexed no se metaboliza en un grado importante y se elimina principalmente en la orina, con un 70% al 90% de la dosis recuperada sin cambios dentro de las primeras 24 horas siguientes a la administración. El clearance (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.

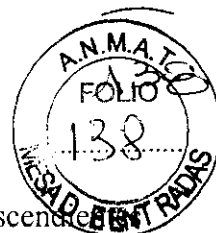
Sexo –La farmacocinética del pemetrexed no difirió entre los pacientes de ambos sexos.

CDS11FEB09
v4.0 (05MAR10)

-Confidencial-


MARCELA MAURINO 6/25
CO-DIRECTORA TÉCNICA
BUREAU INTERNATIONAL DE L'ARGENTINE

3601



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 clearances (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*).

INDICACIONES

Mesotelioma

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

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.

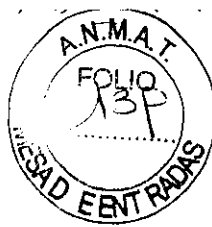
MARCELA LAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACIA Y MEDICAMENTOS, ARGENTINA

CDS11FEB09
v4.0 (05MAR10)

7/25

-Confidencial-

3601



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/mm³ y el recuento de plaquetas, a $\geq 100,000$ células/mm³. Las reducciones de las dosis para los ciclos subsiguientes se basan en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos, el recuento plaquetario, y la toxicidad no hematológica máxima observada en el ciclo anterior (ver **Recomendaciones para la reducción de la dosis en POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**).

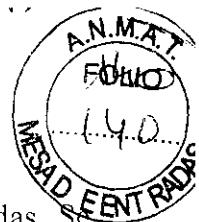
Necesidad de suplementación con folato y vitamina B₁₂..-Se debe indicar a los pacientes tratados con ALIMTA® que tomen ácido fólico y vitamina B₁₂ como medida profiláctica para reducir la toxicidad hematológica y GI relacionada con el tratamiento (ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**). En estudios clínicos fase III para registro de ALIMTA®, cuando se administraron ácido fólico y vitamina B₁₂ antes del tratamiento, se observaron menos toxicidad global y reducciones en las toxicidades hematológicas y no hematológicas de Grado 3/4 como neutropenia, neutropenia febril, e infección con neutropenia grado 3/4.

Embarazo categoría D.- 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/m²) o 5 mg/kg (15 mg/m²) administradas por vía I.V. durante los días 6 a 15 de la gestación. El pemetrexed causó malformaciones fetales (osificación incompleta del talus y hueso del cráneo) con 0,2 mg/kg (alrededor de 1/1833 la dosis I.V. recomendada en humanos sobre una base mg/m²) y paladar hendido con 5 mg/kg (alrededor de 1/33 la dosis I.V. recomendada en humanos sobre una base mg/m²). La embriotoxicidad se caracterizó por un aumento de muertes embrio-fetales y reducción en el tamaño de la cría. No se han realizado estudios con ALIMTA® en

CDS11FEB09
v4.0 (05MAR10)

-Confidencial-

8/25
MARCELA PAURINO
CO DIRECTORA TECNICA
EL BIENESTAR DE LA COMUNIDAD



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.

Este medicamento contiene aproximadamente 54 mg de sodio por vial, lo que 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**).

Se desconoce el efecto de líquido en el tercer espacio, como derrame pleural y ascitis, con el uso de ALIMTA®. En pacientes con líquido en el tercer espacio clínicamente significativo, se deberá considerar el drenaje del derrame antes de administrar ALIMTA®

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 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

Handwritten initials and marks on the left margin.

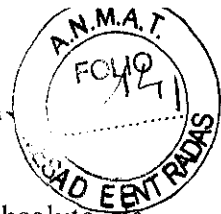
CDS11FEB09
v4.0 (05MAR10)

Handwritten signature or mark.

-Confidencial-

Handwritten signature: *Marcela Yamino* 9/25
MARCELA YAMINO
CO-DIRECTORA CLÍNICA
EJECUTIVA DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

3809



no deberán comenzar un nuevo ciclo de tratamiento a menos que el recuento absoluto de neutrófilos sea ≥ 1.500 células/mm³, el recuento plaquetario sea ≥ 100.000 células/mm³, y el clearance (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. 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 altas dosis de AINEs como ibuprofeno (400 mg cuatro veces al día) y ácido acetilsalicílico (1,3 mg/día), se deberá tener precaución en su uso en estas dosis ya que podrían disminuir la eliminación de ALIMTA® y por lo tanto incrementar la ocurrencia de efectos adversos por pemetrexed.

Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada [clearance (aclaramiento) de creatinina de 45 a 79 ml/min] deberán evitar el uso concomitante de ALIMTA® con altas dosis de AINEs (por ej. ibuprofeno) o ácido acetilsalicílico a altas dosis 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), todos los pacientes que 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.-

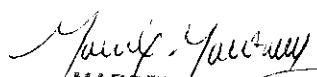
El uso de tratamientos anticoagulantes es frecuente debido al alto riesgo trombótico en pacientes con Cáncer. La alta variabilidad intra-individual del status de coagulación durante las enfermedades y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y los quimioterápicos requieren de un 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 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. Poliomieltis).

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

Vitaminas –La administración concomitante de ácido fólico oral o de vitamina B₁₂ intramuscular no afecta la farmacocinética del pemetrexed.

CDS11FEB09
v4.0 (05MAR10)


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA GENERAL
EQUITY MEDICAL S.A. ARGENTINA

10/25

-Confidencial-

3601



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 elastogénico en el ensayo in vivo del micronúcleo en médula ósea de ratón; sin embargo, no fue mutagénico en múltiples pruebas in vitro (Prueba de Ames, ensayo en células de CHO). La administración I.V. de pemetrexed en dosis de 0,1 mg/kg/día o más altas a ratones macho (alrededor de 1/1666 la dosis recomendada en humanos sobre una base mg/m²) dio como resultado disminución de la fertilidad, hipospermia, y atrofia testicular. La administración de pemetrexed en ratas 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.

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

CDS11FEB09
v4.0 (05MAR10)

-Confidencial-

11/25
MARCELA MAURINO
COORDINADORA DE FARMACIA
FARMACIA CLINICA Y TOXICOLOGIA

hepática experimentada durante el tratamiento con ALIMTA® (ver Poblaciones especiales en **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**).

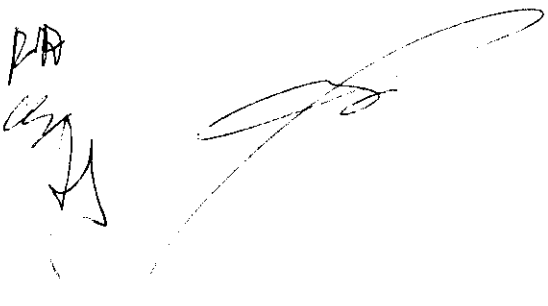
Pacientes con insuficiencia renal.-Se sabe que ALIMTA® se excreta principalmente por vía renal. La disminución de la función renal dará como resultado reducción del clearance (aclaramiento) y mayor exposición (ABC) a ALIMTA® con respecto a los pacientes que tienen función renal normal. La administración 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 B₁₂.



MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
PUBLICIDAD Y PROMOCIÓN S.A. ARGENTINA

3601

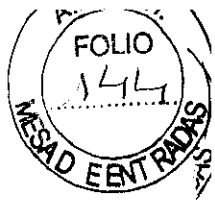


TABLA 1

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento*	Pemetrexed/Cisplatino		Cisplatino	
			(N=168)		(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	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	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

CDS11FEB09
v4.0 (05MAR10)

Marcela Maurino
MARCELA MAURINO
CO. DIRECTIVA PATRONICA
13/25

-Confidencial-

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

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

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

Cáncer pulmonar a células no pequeñas – Después de quimioterapia previa

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 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.

Marcela Mauriño
MARCELA MAURIÑO
 CO-DIRECTORA CLÍNICA
 INSTITUTO NACIONAL DE ONCOLOGÍA

TABLA 2

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
	Común	Diarrea	12.8	0.4	24.3	2.5
Trastornos Generales	Muy común	Estreñimiento	5.7	0.0	4.0	0.0
	Común	Fatiga	34.0	5.3	35.9	5.4
Trastornos Hepatobiliares	Común	Fiebre	8.3	0.0	7.6	0.0
		SGPT (ALT)	7.9	1.9	1.4	0.0
Trastornos en la Piel y el Tejido Subcutáneo	Muy común	SGOT (AST)	6.8	1.1	0.7	0.0
		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 - $\geq 10\%$; Común $\geq 1\%$ y $< 10\%$ (para los fines de este cuadro, se utilizó un límite del 5% a fin de incluir todos los eventos en los lugares donde la persona que brindó la información consideró que existía una posible relación con pemetrexed).

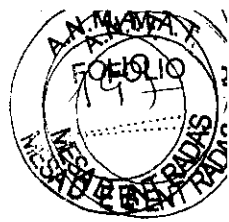
Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, que fueron informadas en $\geq 1\%$ y $\leq 5\%$ (común) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir pemetrexed, fueron las siguientes: neuropatía sensitiva, neuropatía motora, dolor abdominal, aumento de creatinina, neutropenia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

CDS11FEB09
v4.0 (05MAR10)

MARCELA MAURINO 15/25
CO DIRECTORA DE FARMACIA
FUJILLY, NEVADA, CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS

-Confidencial-

3601



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 B₁₂.

TABLA 3

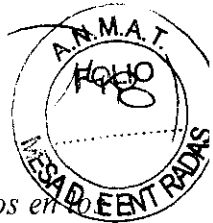
Reacción Adversa ^b	Pemetrexed N = 438		Placebo N = 218	
	Toxicidad de Todos los Grados (%)	Toxicidad de Grado 3 - 4 (%)	Toxicidad de Todos los Grados (%)	Toxicidad de Grado 3 - 4 (%)
Reacciones Totales	66	16	37	4
Laboratorio				
Hematológicas				
Anemia	15	3	6	1
Neutropenia	6	3	0	0
Leucopenia	6	2	1	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

CDS11FEB09
v4.0 (05MAR10)

-Confidencial-

16/25
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA CLÍNICA
EL LULU INFANTIL

3601



^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:

Incidencia entre 1% y 5%:

- *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.

Incidencia menor del 1%:

- *Cardiovascular:* arritmia supraventricular.
- *Dermatológicas / Piel:* eritema multiforme.
- *Trastornos generales:* neutropenia febril, reacción alérgica / hipersensibilidad.
- *Neurológicos:* neuropatía motora.
- *Renales:* falla renal.

Mesotelioma pleural maligno

La Tabla 4 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 pequeñas localmente avanzado o metastásico, y en ambos grupos de tratamiento los pacientes recibieron suplemento de ácido fólico y vitamina B₁₂.

CDS11FEB09
v4.0 (05MAR10)

-Confidencial-

MARCELA MALTRINO
CO-DIRECTORA DE ENFERMERÍA
EJECUTIVA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

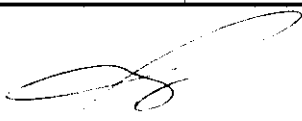
380

TABLA 4

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento**	Pemetrexed/Cisplatino		Gemcitabina/Cisplatino	
			(N=839)		(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
Trastornos en	Muy Común	Alopecia	11.9*	0.0***	21.4*	0.5***

RPA
4

CDS11FEB09
v4.0 (05MAR10)

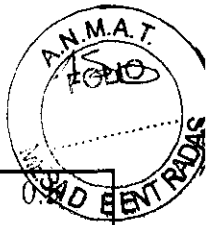


-Confidencial-

Marcela Maurino
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACIA HOSPITALARIA

18/25

3607



la Piel y el Tejido Subcutáneo	Común	Exantema / Descamación	6.6	0.1	8.0	
--------------------------------	-------	------------------------	-----	-----	-----	--

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

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, las cuales se informaron en $\geq 1\%$ y $\leq 5\%$ (común) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed, fueron las siguientes: aumento del AST 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.

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:

CDS11FEB09
v4.0 (05MAR10)

Marcelo Mauri
19/25
INFORMACIÓN TÉCNICA
ALIMTA® (pemetrexed) - ARGENTINA

-Confidencial-

3601



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 ($\leq 0.1\%$ 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.

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 B₁₂ durante la semana precedente a la primera dosis de ALIMTA® y cada 3 ciclos de allí en más. Las inyecciones subsiguientes de vitamina B₁₂ pueden administrarse el mismo día que ALIMTA®. En los estudios clínicos, la dosis de ácido fólico estudiado varió de 350 a 1000 μg , y

R/A
CDS11FEB09
v4.0 (05MAR10)

Marcela Maurino
MARCELA MAURINO
COMITÉ DE FARMACOVIGILANCIA
BUENOS AIRES, ARGENTINA

20/25

-Confidencial-

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 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/mm³, el recuento plaquetario sea ≥ 100.000 células/mm³, 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. La bilirrubina total debe ser $\leq 1,5$ 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 5: Reducción de la dosis para ALIMTA® (como agente solo o en combinación) y Cisplatino – Toxicidades hematológicas

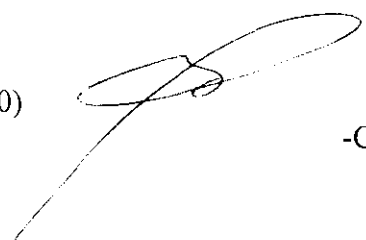
Nadir del recuento absoluto de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ y nadir de plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$	75% de la dosis previa (pemetrexed y cisplatino)
Nadir de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ sin sangrado, independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos	75% de la dosis previa (pemetrexed y cisplatino)
Nadir de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ 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 \geq CTC sangrado Grado 2 del CTC version 2.0 (NCI 1998)

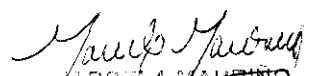
Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas (excluyendo neurotoxicidad) \geq Grado 3 (excepto aumentos de las transaminasas de Grado 3), se deberá suspender la administración de ALIMTA® hasta la resolución a un valor inferior o idéntico al que tenía el paciente antes del tratamiento. El tratamiento deberá ser reanudado de acuerdo con los lineamientos de la Tabla 6.

RA
CS

CDS11FEB09
v4.0 (05MAR10)



-Confidencial-


MARCELA LAURINO
COORDINADORA TÉCNICA
EQUIPO TÉCNICO DE ONCOLOGÍA
BUENOS AIRES, ARGENTINA

21/25

Tabla 6: 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

^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 7: 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

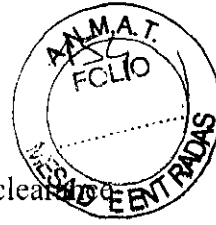
CDS11FEB09
v4.0 (05MAR10)

-Confidencial-

22/25

MARCELA VALPINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACIA

3 6 0 1



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 6 se proporcionan los ajustes de dosis basado en el deterioro hepático experimentado durante el tratamiento con ALIMTA® (ver **Pacientes con insuficiencia hepática en PRECAUCIONES**).

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 Folinico 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/m², por vía intravenosa una vez, seguidos de leucovorina, 50 mg/m², por vía intravenosa cada 6 horas durante 8 días.

Se desconoce la propiedad de 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.

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

RA
ch
B

CDS11FEB09
v4.0 (05MAR10)

-Confidencial-

23/25
MARCELA MAURINO
COORDINADORA TECNICA
BIOFARMACIA ARGENTINA

3601



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 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). 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.
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. 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.

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

CONSERVACIÓN

ALIMTA®, pemetrexed inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

RA
CW
D

CDS11FEB09
v4.0 (05MAR10)

Marcela Maurino
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACIA HOSPITALARIA

24/25

-Confidencial-

3601



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).

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 10ml conteniendo 100 mg de pemetrexed.

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

Argentina: Venta bajo receta Médica. Industria Norteamericana. Medicamento Autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.500. Importado por Eli Lilly Intramérica 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:

RA
H

Marcela Maurino
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA ARGENTINA

3604



Folleto de Información al paciente

ALIMTA® PEMETREXED 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® 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 B₁₂ 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:

- **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®.

RA
OR
G

CDS11FEB09
v3.0 (05MAR10)

-Confidencial-

Marcela Valquirio
MARCELA VALQUIRIO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
BULEVARD...

1/25

3607



- **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 B₁₂ 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 B₁₂ durante su tratamiento con ALIMTA®. Usted recibirá su primera inyección de vitamina B₁₂ 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.

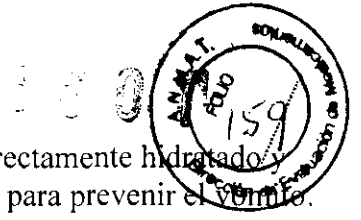
¿Qué deberé evitar durante el tratamiento con ALIMTA®?

- **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 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

RA
CDS11FEB09
v3.0 (05MAR10)

-Confidencial-

MARCELA MAURINO 2/25
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EJECUTIVA DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO



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.

RA
CZ
M

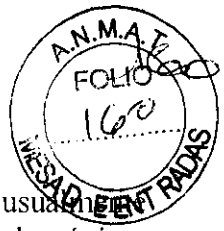
CDS11FEB09
y3.0 (05MAR10)

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-

Marcela Maurino 3/25
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

3601




• **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.

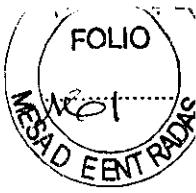
Estos no son todos los efectos colaterales de ALIMTA®. Para mayor información, consulte a su médico, enfermera o farmacéutico.

RA
CS
H



Marcela Mauriño
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA CLINICA
BIOGEN IDEC S.A. ARGENTINA

3601



Información para el Médico

**ALIMTA®
PEMETREXED
500mg**

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable.
Para Infusión Intravenosa únicamente

Venta bajo receta médica. 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-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil] benzoil]-, sal disódica, heptahidratada. Es un sólido de color blanco a blanquecino cuya fórmula molecular es C₂₀H₁₉N₅Na₂O₆•7H₂O y tiene un peso molecular de 597,49.

ALIMTA® se presenta en polvo liofilizado estéril para infusión intravenosa disponible en frascos ampolla unidosos. 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® 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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

El pemetrexed es un antifolato que contiene el núcleo basado en la pirrolopirimidina que ejerce su actividad antineoplásica mediante la interrupción de los procesos metabólicos dependientes del folato esenciales para la replicación celular. Los estudios in vitro han demostrado que el pemetrexed inhibe la timidilato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR), y la glicinamida ribonucleótida formiltransferasa (GARFT), todas enzimas dependientes del folato que participan en la biosíntesis de novo de los nucleótidos timidina y purina. 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 inhibitoras de la TS y la GARFT. La poliglutamación es un proceso dependiente del tiempo y la concentración que ocurre en células tumorales y, en menor grado, en tejidos normales. Los metabolitos poliglutamados tienen una

CDS11FEB09
v3.0 (05MAR10)

RA
MS

-Confidencial-

Marcela Maurino 5/25
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA FARMACIA
BILLY NELSON

3001



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 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 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 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 (ABC) varió entre 8 a 9,6 días en un rango de exposiciones de 38,3 a 316,8 µg·hr/ml. El recuento absoluto de neutrófilos volvió a los valores basales entre 4,2 y 7,5 días después del nadir en el mismo rango de exposiciones.

Farmacocinética

Se evaluó la farmacocinética del pemetrexed administrado como monoterapia en dosis que variaban de 0,2 a 838 mg/m² durante un período de infusión de 10 minutos en 426 pacientes con cáncer que tenían diversos tumores sólidos. El pemetrexed no se metaboliza en un grado importante y se elimina principalmente en la orina, con un 70% al 90% de la dosis recuperada sin cambios dentro de las primeras 24 horas siguientes a la administración. El clearance (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 ungrupales.

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.

CDS11FEB09
v3.0 (05MAR10)

-Confidencial-

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EL EN BIENESTAR DEL PACIENTE

6/25

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 clearances (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*).

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.

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.

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*).

PA
CDS11FEB09
v3.0 (05MAR10)



Marcela Marín
MARCELA MARÍN
CO-DIRECTORA DE ENFERMERÍA
FOLIO 163

7/25

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

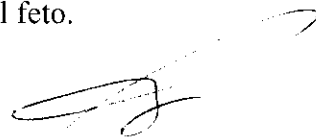
ADVERTENCIAS

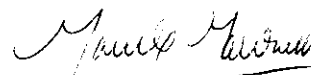
Disminución de la función renal.-ALIMTA® se elimina principalmente por vía renal sin cambios. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con clearance (aclaramiento) de creatinina ≥ 45 ml/min. Debido a que la cantidad de pacientes con clearance (aclaramiento) de creatinina < 45 ml/min estudiada es 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/mm³ y el recuento de plaquetas, a $\geq 100,000$ células/mm³. Las reducciones de las dosis para los ciclos subsiguientes se basan en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos, el recuento plaquetario, y la toxicidad no hematológica máxima observada en el ciclo anterior (ver **Recomendaciones para la reducción de la dosis en POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**).

Necesidad de suplementación con folato y vitamina B₁₂..-Se debe indicar a los pacientes tratados con ALIMTA® que tomen ácido fólico y vitamina B₁₂ 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 B₁₂ antes del tratamiento, se observaron menos toxicidad global y reducciones en las toxicidades hematológicas y no hematológicas de Grado 3/4 como neutropenia, neutropenia febril, e infección con neutropenia grado 3/4.

Embarazo categoría D.- 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/m²) o 5 mg/kg (15 mg/m²) administradas por vía I.V. durante los días 6 a 15 de la gestación. El pemetrexed causó malformaciones fetales (osificación incompleta del talus y hueso del cráneo) con 0,2 mg/kg (alrededor de 1/1833 la dosis I.V. recomendada en humanos sobre una base mg/m²) y paladar hendido con 5 mg/kg (alrededor de 1/33 la dosis I.V. recomendada en humanos sobre una base mg/m²). La embriotoxicidad se caracterizó por un aumento de muertes embrio-fetales y reducción en el tamaño de la cría. No se han realizado estudios con 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.




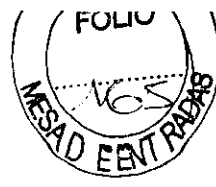

 MARCELA AURINO
 COORDINADORA CLÍNICA
 EN LOS ESTABLECIMIENTOS DE MEDICINA

CDS11FEB09
 v3.0 (05MAR10)

8/25

-Confidencial-

RA




3601

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.

Este medicamento contiene aproximadamente 54 mg de sodio por vial, lo que 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*).

Se desconoce el efecto de líquido en el tercer espacio, como derrame pleural y ascitis, con el uso de ALIMTA®. En pacientes con líquido en el tercer espacio clínicamente significativo, se deberá considerar el drenaje del derrame antes de administrar ALIMTA®

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 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/mm³, el recuento plaquetario sea ≥ 100.000 células/mm³, 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. La administración concomitante de drogas nefrotóxicas (por ej.

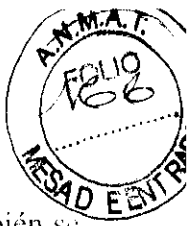
RA
usfj

CDS11FEB09
v3.0 (05MAR10)

-Confidencial-

9/25
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA EJECUTIVA
FARMACIA

3601



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 altas dosis de AINEs como ibuprofeno (400 mg cuatro veces al día) y ácido acetilsalicílico (1,3 mg/día), se deberá tener precaución en su uso en estas dosis ya que podrían disminuir la eliminación de ALIMTA® y por lo tanto incrementar la ocurrencia de efectos adversos por pemetrexed.

Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada [clearance (aclaramiento) de creatinina de 45 a 79 ml/min] deberán evitar el uso concomitante de ALIMTA® con altas dosis de AINEs (por ej. ibuprofeno) o ácido acetilsalicílico a altas dosis 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), todos los pacientes que 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 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. Poliometitis).

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

Vitaminas –La administración concomitante de ácido fólico oral o de vitamina B₁₂ intramuscular no afecta la farmacocinética del pemetrexed.

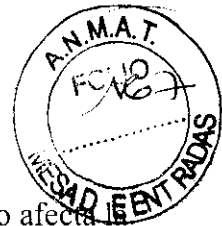
Drogas metabolizadas por las enzimas del citocromo P450 –Los resultados de los estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos predicen que el pemetrexed no causaría una inhibición clínicamente significativa del clearance (aclaramiento) metabólico de las drogas metabolizadas por las enzimas CYP3A, 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.

CDS11FEB09
v3.0 (05MAR10)

RA
W
B

-Confidencial-

Marcela Maurino 10/25
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA CLINICA
CÁNCER INFANTIL Y ADOLESCENTE



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/m²) 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 gestación 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 POSOLOGÍA 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 POSOLOGÍA 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.

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

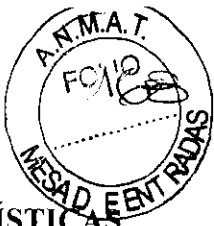
RH
CDS

CDS11FEB09
v3.0 (05MAR10)

-Confidencial-

MARCELA VAININO
CO-DIRECTORA CLÍNICA
DE FARMACOTERAPIA ONCOLÓGICA

11/25



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 B₁₂.

Marcela Maurino
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FUNDACIÓN DE INVESTIGACIONES

RA
CS
J

TABLA 1

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento*	Pemetrexed/Cisplatin		Cisplatino	
			o			
			(N=168)		(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	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	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

KA
[Handwritten signature]

CDS11FEB09
v3.0 (05MAR10)

[Handwritten signature]

MARCELA MAURINO
COORDINADORA TÉCNICA
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

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

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

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

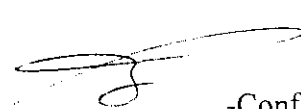
Cáncer pulmonar a células no pequeñas – Después de quimioterapia previa

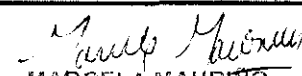
La Tabla 2 proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados informados en $> 5\%$ de 265 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir el agente único pemetrexed con suplementación de ácido fólico y vitamina B₁₂, y 276 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir el agente único docetaxel. Todos los pacientes tenían un diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas metastático o localmente avanzado y recibieron quimioterapia previa.

TABLA 2

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 (%)

RA
CDS11FEB09
v3.0 (05MAR10)


-Confidencial-


MARCELA MAURINO 14/25
CO-DIRECTORA DE ONCOLOGÍA

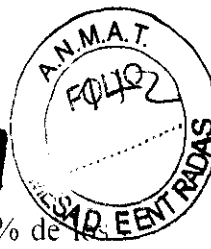
Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento*	Pemetrexed N = 265		Docetaxel N = 276	
			Toxicidad de Todos los Grados (%)	Toxicidad de Grado 3 - 4 (%)	Toxicidad de Todos los Grados (%)	Toxicidad de Grado 3 - 4 (%)
Trastornos en la Sangre y el Sistema Linfático	Muy común	Disminución de Hemoglobina	19.2	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 - $\geq 10\%$; Común $\geq 1\%$ y $< 10\%$ (para los fines de este cuadro, se utilizó un límite del 5% a fin de incluir todos los eventos en los lugares donde la persona que brindó la información consideró que existía una posible relación con pemetrexed).

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

3601



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 B₁₂.

TABLA 3

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

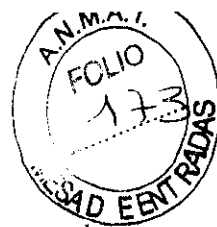
CDS11FEB09
v3.0 (05MAR10)

-Confidencial-

MARCELA MAURINO
COORDINADORA TÉCNICA

16/25

3001



^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:

Incidencia entre 1% y 5%:

- *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.

Incidencia menor del 1%:

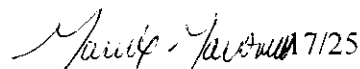
- *Cardiovascular:* arritmia supraventricular.
- *Dermatológicas / Piel:* eritema multiforme.
- *Trastornos generales:* neutropenia febril, reacción alérgica / hipersensibilidad.
- *Neurológicos:* neuropatía motora.
- *Renales:* falla renal.

Mesotelioma pleural maligno

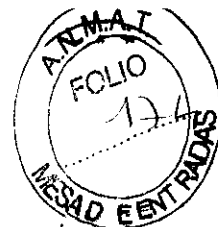
La Tabla 4 proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados que se han informado en $> 5\%$ de 839 pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas, quienes fueron aleatorizados para recibir cisplatino y pemetrexed, y 830 pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas, aleatorizados 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

RA
CDS11FEB09
v3.0 (05MAR10)


-Confidencial-


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA CLÍNICA
ELI Lilly INTERACT S.A. NO. 910 ARGENTINA

3601



pequeñas localmente avanzado o metastásico, y en ambos grupos de tratamiento los pacientes recibieron suplemento de ácido fólico y vitamina B₁₂.

TABLA 4

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento**	Pemetrexed/Cisplatino		Gemcitabina/Cisplatino	
			(N=839)		(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

CDS11FEB09
v3.0 (05MAR10)

-Confidencial-

18/25
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FOLIO 124

3601



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

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, las cuales se informaron en $\geq 1\%$ y $\leq 5\%$ (común) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed, fueron las siguientes: aumento del AST 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.

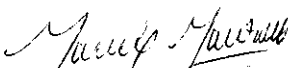
Las toxicidades clínicamente relevantes en función del sexo en pacientes que estaban recibiendo pemetrexed más cisplatino fueron similares a las de la población general.

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.

RA
CDS11FEB09
v3.0 (05MAR10)


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
QUÍMICA Y FARMACIA

19/25

-Confidencial-

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.

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/m² administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos el Día 1 de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de cisplatino es de 75 mg/m² 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/m² administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos el Día 1 de cada ciclo de 21 días.

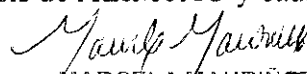
Régimen de premedicación

Corticoesteroide –Se informó rash cutáneo con más frecuencia en los pacientes no tratados previamente con un corticoesteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea. En los estudios clínicos, se administraron 4 mg de dexametasona por vía oral dos veces diarias el día de la administración de 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 B₁₂ durante la semana precedente a la primera dosis de ALIMTA® y cada 3 ciclos de allí.

CDS11FEB09
v3.0 (05MAR10)

-Confidencial-

 20/25
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA EJECUTIVA
ELI LILLY INTERVENCIÓN MÉDICA ARGENTINA

3601



en más. Las inyecciones subsiguientes de vitamina B₁₂ 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 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 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/mm³, el recuento plaquetario sea ≥ 100.000 células/mm³, 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. La bilirrubina total debe ser $\leq 1,5$ 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 5: Reducción de la dosis para ALIMTA® (como agente solo o en combinación) y Cisplatino – Toxicidades hematológicas

Nadir del recuento absoluto de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ y nadir de plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$	75% de la dosis previa (pemetrexed y cisplatino)
Nadir de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ sin sangrado, independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos	75% de la dosis previa (pemetrexed y cisplatino)
Nadir de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ 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 \geq CTC sangrado Grado 2 del CTC version 2.0 (NCI 1998)

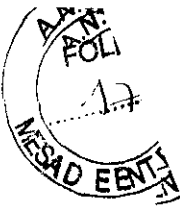
Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas (excluyendo neurotoxicidad) \geq Grado 3 (excepto aumentos de las transaminasas de Grado 3), se deberá suspender la administración de

CDS11FEB09
v3.0 (05MAR10)

21/25
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EJECUTIVO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO ARGENTINA

-Confidencial-

RA
CS



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 6: 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

^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 7: 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

CDS11FEB09
v3.0 (05MAR10)

MARCELA MALVARINO 22/25
CO DIRECTORA TÉCNICA
UNIDAD REGULADORA DE CALIDAD DE SERVICIOS

-Confidencial-

RA
MS

3601



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:

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*).

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 Fólnico 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/m², por vía intravenosa una vez, seguidos de leucovorina, 50 mg/m², por vía intravenosa cada 6 horas durante 8 días.

Se desconoce la propiedad de 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

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

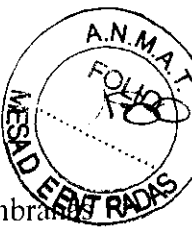
CDS11FEB09
v3.0 (05MAR10)

-Confidencial-

Marcela Yacubelli 23/25
MARCELA YACUBELLI
CO-DIRECTORA CLÍNICA
EJECUTIVA INTERVENCIONES ONCOLÓGICAS ARGENTINA

RA
as

3001



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

CONSERVACIÓN

ALIMTA®, pemetrexed inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

Handwritten initials: RB, [unclear]

CDS11FEB09
v3.0 (05MAR10)

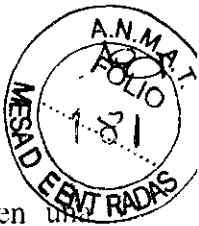
Handwritten signature

Handwritten signature: Marcela Laurino

MARCELA LAURINO
COORDINADORA TÉCNICA
24/25
EJECUTIVO NACIONAL DE RADIACIÓN

-Confidencial-

3601



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).

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 50ml conteniendo 500 mg de pemetrexed.

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

Argentina: Venta bajo receta Médica. Industria Norteamericana. Medicamento Autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.500. Importado por Eli Lilly Intramérica 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:

RA
C
AS

MARCELA KAURIDO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
BUENOS AIRES, ARGENTINA