



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

**DISPOSICIÓN N° 4 8 8 4**

**BUENOS AIRES, 14 JUL 2011**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016837-10-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

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

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

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

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

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



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

DISPOSICIÓN Nº **4 8 8 4**

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

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

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1490/92 y Nº 425/10.



**Ministerio de Salud**

*Secretaría de Políticas,*

*Regulación e Institutos*

*A.N.M.A.T.*

Por ello;

**DISPOSICIÓN N° 4884**

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales ( REM ) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial HOLISTA y nombre/s genérico/s PEMETREXED, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por FADA PHARMA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

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



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

**DISPOSICIÓN Nº 4 8 8 4**

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

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

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

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-016837-10-5

DISPOSICIÓN Nº: **4 8 8 4**

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **4 8 8 4**

Nombre comercial: HOLISTA

Nombre/s genérico/s: PEMETREXED

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO KEMEX S.A., NAZARRE 3446/54,  
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

5.

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: HOLISTA.

Clasificación ATC: L01BA04.

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

8  
13



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

METASTASICO DESPUES DE QUIMIOTERAPIA PREVIA. LA EFICACIA DE PEMETREXED COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA EN NSCLC (CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS) SE BASA EN LA TASA DE RESPUESTAS.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: ACIDO CLORHIDRICO Ó HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH=6.8-7.6, MANITOL 500 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/ INFUSION IV

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

Presentación: ENVASES CON 1, 25, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLA, SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 25, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLA, SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO; desde: 15°C hasta 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **4 8 8 4**

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



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

**4 8 8 4**

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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-016837-10-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4884, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por FADA PHARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: HOLISTA

Nombre/s genérico/s: PEMETREXED

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO KEMEX S.A., NAZARRE 3446/54,  
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: HOLISTA.

Clasificación ATC: L01BA04.

Indicación/es autorizada/s: PEMETREXED EN COMBINACION CON UN AGENTE





**Ministerio de Salud**

*Secretaría de Políticas,*

*Regulación e Institutos*

*A.N.M.A. 7.*

PLATINO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO CUYA ENFERMEDAD NO ES RESECABLE O QUE DE CUALQUIER MODO NO SON CANDIDATOS A CIRUGIA CURATIVA. ESTA INDICADO COMO MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO A METASTASICO DESPUES DE QUIMIOTERAPIA PREVIA. LA EFICACIA DE PEMETREXED COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA EN NSCLC (CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS) SE BASA EN LA TASA DE RESPUESTAS.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: ACIDO CLORHIDRICO Ó HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH=6.8-7.6, MANITOL 500 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/ INFUSION IV

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

Presentación: ENVASES CON 1, 25, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLA, SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 25, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLA, SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

^



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

Período de vida Útil: 24 meses

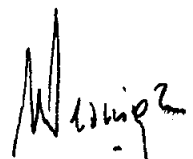
Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO; desde: 15°C hasta 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

**56356**

Se extiende a FADA PHARMA S.A. el Certificado N° \_\_\_\_\_, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **14 JUL 2011** de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **14881**

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



**HOLISTA  
(PEMETREXED 500 MG)  
INYECTABLE LIOFILIZADO**

Fecha de Emisión: Julio 2010

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**HOLISTA  
PEMETREXED 500 MG  
INYECTABLE LIOFILIZADO**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**FORMULA:**

Cada Frasco ampolla contiene:

Pemetrexed (como pemetrexed Disódico Hemipentahidrato) 500 mg. Excipientes: Manitol 500 mg; Acido Clorhídrico o Hidróxido de Sodio c.s.p. ajustar el pH

**ACCION TERAPEUTICA:** Antineoplásico. Análogo del Acido Fólico.  
**Código ATC: L01BA04**

**INDICACIONES:**

Pemetrexed en combinación con un agente platino, esta indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno cuya enfermedad no es resecable o que de cualquier modo no son candidatos a cirugía curativa. Pemetrexed esta indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas localmente avanzado a metastático después de quimioterapia previa.

La eficacia de pemetrexed como tratamiento de segunda línea en NSCLC (cáncer de pulmón de células no pequeñas) se basa en la tasa de respuestas. No existen estudios contratados que demuestren un beneficio clínico, por ejemplo un efecto de sobrevida favorable o mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Farmacodinamia**

El pemetrexed es un antifolato que contiene el núcleo basado en el pirrolopirimidina que ejerce actividad antineoplásica mediante la interrupción de los procesos metabólicos dependientes de fosfato, esenciales para la respiración celular. Los estudios in Vitro han demostrado que le pemetrexed inhibe la timidato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR), y la glicinamidaribonucleótido formiltransferasa (GARFT), todas enzimas dependientes del folato que participan en la biosíntesis de novo de los nucleótidos timidita y purina. El pemetrexed es transportado hacia las células tanto por el sistema 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 folilpoliglutamato sintetasa convierte al pemetrexed en las formas poliglutamato. Las formas poliglutamato son retenidas en las células y son inhibidores 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 mayor vida media

FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEZ CUETO  
MODERADO

FADA PHARMA S.A.  
JORGE AMOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.N. 8111

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, HCl-H2052). Los estudios con líneas celulares 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 pemetrexed. 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 efectos acumulativos 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 el pemetrexed (ABC) varió entre 8 y 9,6 días en un rango de 38,3 a 316,8 ug.h/ml. el recuento absoluto de neutrófilos volvió a los valores basales entre 4,2 y 7,5 días después del nadir en el mismo rango de exposiciones.

#### **Farmacocinética**

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

#### **Poblaciones Especiales**

La farmacocinética del pemetrexed en poblaciones especiales fue estudiada aproximadamente en pacientes en estudios controlados y unigrupos.

-**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.

-**Razas:** la farmacocinética del Pemetrexed fue similar en pacientes caucásicos y en pacientes de africanos. Los datos disponibles son insuficientes para comparar la farmacocinética para otros grupos étnicos.

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

-**Insuficiencia Renal:** se realizaron análisis farmacocinéticos pacientes con insuficiencia renal. El clearance plasmático del pemetrexed disminuye en presencia del cisplatino a medida que crece la función renal, con aumento en la exposición sistémica. Los pacientes con clearances de creatinina de 45, 50 y 80 ml/min tuvieron aumentos del 65 %, 54 % y 13 %, respectivamente, en la exposición sistémica total a pemetrexed (ABC) en comparación con los pacientes con clearance de creatinina de 100 ml/min.

FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
APODERADO

FADA PHARMA S.A.  
JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO S.A. 8111



### POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION :

Pemetrexed se debe administrar sólo por vía intravenosa.  
Pemetrexed debe ser administrado sólo bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

#### Uso combinado con cisplatino

*Mesotelioma pleural maligno:* la dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/ m<sup>2</sup> administrada con infusión intravenosa durante 10 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días. Las dosis recomendadas de cisplatino es de 75 mg/ m<sup>2</sup> infundida durante 2 horas comenzando aproximadamente 30 minutos después de finalizar la administración de pemetrexed. Los pacientes deberán recibir tratamiento antiemético adecuado a ser hidratados conforme a la práctica clínica local antes y/o después de recibir cisplatino.

#### Uso como agente sólo (monoterapia)

*Cáncer Pulmonar de célula no pequeñas (sus siglas en inglés NSCLC):* la dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m<sup>2</sup> 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 pemetrexed así como el día anterior y al día siguiente de la misma.

*Suplementación con vitamina:* para reducir la toxicidad. Se debe indicar a los pacientes tratados con pemetrexed que diariamente tomen una dosis baja por vía oral de ácido fólico o complejo multivitamínico.

Con ácido fólico. Durante el periodo de 7 días precedente a la primera dosis de pemetrexed se deben tomar por lo menos 5 dosis diarias de ácido fólico; y la administración deberá continuar durante la totalidad del tratamiento y durante los 21 días posteriores a la última dosis de pemetrexed. Los pacientes deben recibir también (1) inyección por vía intramuscular de vitamina B12 durante la semana precedente a la primera dosis de pemetrexed y cada 3 ciclos de allí en más. Las inyecciones subsiguientes de vitamina B12 pueden administrarse el mismo día que pemetrexed. En los estudios clínicos, la dosis de ácido fólico estudiado varió de 350 a 1000 ug, y la dosis de vitamina B12 fue de 1000 ug. La dosis más comúnmente utilizada de Ácido Fólico por vía oral en estudios clínicos fue de 400 ug.

#### Recomendaciones para monitoreo de laboratorio y reducción de la dosis

Monitoreo: en todos los pacientes que reciban pemetrexed, se deberán realizar hemogramas completos incluyendo recuentos plaquetarios. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar el nadir y la recuperación, los cuales fueron evaluados en el estudio clínico antes de cada dosis y en los días 8 y 15 de cada ciclo. Los pacientes no deberán comenzar un nuevo ciclo de tratamiento a menos que el recuento absoluto de neutrófilos sea  $\geq 1.500$  células/mm<sup>3</sup>, el recuento plaquetario sea  $\geq 100.000$  células/mm<sup>3</sup>, y el clearance de creatinina sea  $\geq 45$  ml/min. Se deberán realizar pruebas químicas periódicas en sangre para evaluar la función renal y hepática.

Recomendaciones para la reducción de las dosis: los ajustes de la dosis al inicio de un ciclo subsiguiente deberán basarse en los recuentos de nadir hematológicos o en la toxicidad máxima no hematológica del ciclo de tratamiento precedente. El tratamiento puede ser demorado para permitir el tiempo suficiente para la recuperación. Al recuperarse los pacientes deberán ser tratados nuevamente utilizando las recomendaciones que se presentan en las tablas 1 a 3, las cuales son aplicables para pemetrexed usado como agente solo o en combinación con cisplatino.

FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
APODERADO

FADA PHARMA S.A.  
JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.A. 8111



**Tabla 1.- Reducción de la dosis para pemetrexed (como agente sólo o en combinación) y cisplatino- Toxicidades hematológicas**

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

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

**Tabla 2.- Reducción de la dosis para pemetrexed (como agente solo o en combinación) y cisplatino- Toxicidades no hematológicas <sup>a, b</sup>**

	Dosis de pemetrexed (Mg/m <sup>2</sup> )	Dosis de Cisplatino (Mg/m <sup>2</sup> )
Cualquier toxicidad de Grado 3 <sup>c</sup> o 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.

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

<sup>b</sup> Excluyendo neurotoxicidad

<sup>c</sup> Excepto aumento de las transaminasas de Grado 3

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

**Tabla 3.- Reducción de la dosis para pemetrexed (como agente solo o en combinación) y cisplatino- Neurotoxicidad**

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

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

*Pacientes ancianos:* para los pacientes > 65 años no se requieren otras reducciones de las dosis además de las recomendadas para todos los pacientes.

*Niños y adolescentes:* no se recomienda el use de pemetrexed en pacientes menores de 18

FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
APODERADO

FADA PHARMA S.A.  
JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
BOLETÍN M.A. 8111

años debido a que no se ha establecido su seguridad y eficacia en este tipo de pacientes.

**Pacientes con insuficiencia renal:** en estudios clínicos, los pacientes con clearance de creatinina  $\geq 45$  ml/min no requirieron ajustes de la dosis además de los recomendados para todos los pacientes. Debido a que la cantidad de pacientes con clearance de creatinina inferior a 45 ml/min es escasa no se pueden hacer recomendaciones posológicas para este grupo de pacientes. Por consiguiente, pemetrexed no deberá ser administrado a pacientes cuyo clearance de creatinina sea 45 ml/min usando la fórmula de Cockcroft y Gault (abajo) o TGF determinada mediante el método de clearance plasmático de 99 m Tc-DPTA.

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

Mujeres: Clearance de creatinina calculando para hombres  $\times 0.85$

Se deberá tener cuidado cuando se administra pemetrexed concomitantemente con AINES a pacientes cuyo clearance de creatinina es  $< 80$  ml/min.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** pemetrexed no se metaboliza extensamente en el hígado. En la Tabla 2 se proporcionan los ajustes de dosis basado en el deterioro hepático experimentado durante el tratamiento con pemetrexed.

#### CONTRAINDICACIONES

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

#### ADVERTENCIAS

**Disminución de la función renal:** pemetrexed se elimina principalmente por vía renal sin cambios. No se requiere ajuste de las dosis en pacientes con clearance de creatinina  $\geq 45$  ml/min. Debido a que la cantidad de pacientes con clearance de creatinina  $< 45$  ml/min estudiada es insuficiente no se puede hacer recomendaciones sobre dosis. Por consiguiente, pemetrexed no deberá ser administrado a pacientes con clearance de creatinina  $< 45$  ml/min.

**Supresión de médula ósea:** pemetrexed puede suprimir la función de la médula ósea, manifestada por neutropenia, trombocitopenia, y anemia; la mielosupresión usualmente es la toxicidad que limita la dosis. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar la aparición de mielosupresión durante la terapia y no deberán recibir pemetrexed hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) regrese a  $\geq 1500$  células/mm<sup>3</sup> y el recuento de plaquetas a  $> 100000$  células /mm<sup>3</sup>. 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.

**Necesidad de suplementación con folato y vitamina B12:** se debe indicar a los pacientes tratados con pemetrexed que tomen ácido fólico y vitamina B12 como medida profiláctica para reducir la toxicidad hematológica y GI relacionada con el tratamiento. En estudios clínicos fase III para registro de pemetrexed 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 febril, e infección con neutropenia grado 1/4.

**Embarazo categoría D:** pemetrexed puede causar daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. El pemetrexed produjo toxicidad y teratogenicidad en ratones de 0,2 mg/kg (0.6 mg/m<sup>2</sup>) o 5 mg/kg (15 mg/m<sup>2</sup>) administrada por vía IV durante

FADA PHARMA S.S.  
GUSTAVO DE O. QUERO  
APODERADO

FADA PHARMA S.S.  
JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.H. 8111

los días 6 a 15 de 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 IV recomendada en humanos sobre una base mg/m<sup>2</sup>) y paladar hendido con 5 mg/kg (alrededor de 1/33 la dosis IV recomendada en humanos sobre una base mg/m<sup>2</sup>). La embriotoxicidad se caracterizó por un aumento de muertes embrio-fetales y reducción en el tamaño de la cría. No se han realizado estudios con pemetrexed en mujeres embarazadas. Se deben recomendar a las pacientes que eviten quedar embarazadas. Si se utiliza pemetrexed durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con pemetrexed, se deberá advertir a la paciente acerca de los posibles riesgos para el feto.

#### PRECAUCIONES

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

El tratamiento apropiado de las complicaciones es posible solo cuando hay instalaciones adecuadas para diagnóstico y tratamiento rápidamente disponibles.

Los eventos adversos relacionados con los tratamientos causados por pemetrexed en los estudios clínicos fueron reversibles. En los estudios, se observó con más frecuencia rash cutáneo en pacientes no tratados con un corticosteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea.

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

Pemetrexed puede ocasionar efectos genéticamente dañinos. Se recomienda que hombres sexualmente maduros no intenten tener descendencia durante el tratamiento con pemetrexed y hasta 6 meses después de este. Medidas anticonceptivas o abstinencia son recomendadas.

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

Dada la toxicidad gastrointestinal de pemetrexed cuando se administra en combinación con cisplatino, puede ocurrir deshidratación severa. Por lo tanto, los pacientes deben recibir un tratamiento antiemético adecuado y una apropiada hidratación antes y/o después de recibir el tratamiento.

**Pruebas de laboratorio:** se deberán realizar hemogramas completos, incluyendo recuentos plaquetarios y pruebas de química periódicas en todos los pacientes que reciben pemetrexed. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar el nadir y la recuperación, los cuales fueron evaluados en el estudio clínico antes de cada dosis y en los días 8 y 15 de cada ciclo. Los pacientes no deberán comenzar un nuevo ciclo de tratamiento a menos que el recuento absoluto de neutrófilos sea  $\geq 1500$  células/mm<sup>3</sup>, y el clearance de creatinina sea 45 ml/min.

#### Interacción con otras especialidades farmacéuticas y otras formas de interacción:

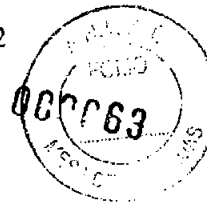
Pemetrexed se elimina principalmente sin cambios por vía renal como resultado de la filtración glomerular y la secreción tubular. La administración concomitante de drogas nefrotóxicas (por ejemplo: aminoglucósidos, diuréticos, compuestos de platino, ciclosporina) o de sustancias que también se excretan por vía tubular (por ejemplo, probenecid, penicilina) podrían posiblemente dar como resultado un clearance demorado de pemetrexed. Estas combinaciones deben ser usadas con precaución. Si es necesario, el clearance de creatinina debe ser cuidadosamente monitoreado. Si bien durante el uso de pemetrexed en pacientes con función renal normal clearance de creatinina  $\geq 80$  ml/min) se pueden administrar altas dosis de AINEs como ibuprofeno (400 mg cuatro veces al día) y aspirina (1,3 g/día), se deberá tener precaución en su uso en estas dosis ya que podrían disminuir la eliminación de pemetrexed y por lo tanto incrementar la ocurrencia de efectos adversos por pemetrexed.

Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina de 45 a 79 ml/min) deberán evitar el uso concomitante de pemetrexed con altas dosis de AINEs (por ejemplo, ibuprofeno o aspirina) a altas dosis el día de la administración de pemetrexed, 2

FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
APODERADO

FADA PHARMA S.A.  
JORGE A. MOBILIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
LABORATORIO FARMACÉUTICO S.A. 8111





días antes y 2 días después de la misma.

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

**Interacciones comunes a todos los citotóxicos:** el uso de tratamientos anticoagulantes es frecuente debido al alto riesgo trombótico en pacientes con cáncer. La alta variabilidad intra-individual del status de coagulación durante las enfermedades y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y los quimioterápicos requieren de un incremento en la frecuencia de monitoreo del INR (Rango Internacional Normalizado) si es que se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales.

Debido a que el status de inmunodepresión es común en pacientes con cáncer no se recomienda el uso concomitante de citotóxicos con vacunas conteniendo organismos vivos atenuados (excepto vacuna para fiebre amarilla) dado el riesgo de que se presente una enfermedad sistémica con consecuencias posiblemente fatales. Use una vacuna inactivada donde esta exista (por ejemplo, poliomielitis).

-**Agentes quimioterápicos:** el cisplatino no afecta la farmacocinética del pemetrexed ni la farmacocinética del platino total es alterada por el pemetrexed.

-**Vitaminas:** la administración 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 humanos predicen que el pemetrexed no causaría una inhibición clínicamente significativa del clearance metabólico de las drogas metabolizadas por las enzimas CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 y CYP1A2. No se llevaron a cabo estudios para determinar el potencial de inducción de las isoenzimas del citocromo P450 del pemetrexed, debido a que no se espera que pemetrexed utilizado de acuerdo con las recomendaciones (una vez cada 21 días) cause alguna inducción enzimática significativa.

-**Aspirina:** la aspirina, administrada en dosis bajas a moderadas (325 mg cada 6 horas), no afecta la farmacocinética del pemetrexed. Se desconoce el efecto de dosis más altas de aspirina sobre la farmacocinética del pemetrexed.

**Carcinogenicidad, mutagenicidad, deterioro de la fertilidad:** no se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con pemetrexed. El pemetrexed fue clastogénico en el ensayo in vivo del micronúcleo en médula ósea de ratón; sin embargo, no fue mutagénico en múltiples pruebas in Vitro (Prueba de Ames, ensayo en células de CHO). La administración I.V. de pemetrexed en dosis de 0,1 mg/kg/día o más altas a ratones machos (alrededor de 1/1666 la dosis recomendada en humanos sobre una base mg/m<sup>2</sup>) dio como resultado disminución de la fertilidad, hipospermia, y atrofia testicular. La administración de pemetrexed en ratas preñadas dio como resultado una disminución del peso del feto, osificación incompleta de algunas estructuras esqueléticas y paladar agrietado.

**Embarazo: Embarazo Categoría D:** Debe evitarse el uso de pemetrexed en mujeres embarazadas dado el potencial riesgo para el feto. Estudios en animales de experimentación han demostrado toxicidad reproductiva tales como defecto al nacer y otros efectos en el desarrollo del feto, en el curso de la gestación o en el desarrollo peri y post-natal.

**Lactancia:** se desconoce si pemetrexed o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna, y debido al potencial de reacciones adversas serias de pemetrexed en lactantes, se recomienda interrumpir el amamantamiento si la madre es tratada con pemetrexed.

**Uso en niños y adolescentes:** no se ha establecido la seguridad y eficacia de pemetrexed en niños y adolescentes.

FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
APODERADO

FADA PHARMA S.A.  
JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO N.º. 8111

000064

pacientes menores de 18 días.

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

**Sexo:** no se requirieron ajustes de la dosis de acuerdo con el sexo además de los recomendados para todos los pacientes.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** los pacientes con un nivel de bilirrubina >1,5 veces el límite superior normal fueron excluidos de los estudios clínicos de pemetrexed. Los pacientes con nivel de transaminasas >3,0 veces el límite superior normal eran sistemáticamente excluidos de los estudios clínicos si no demostraban metástasis hepática. Los pacientes con transaminasas de 3 a 5 veces el límite superior normal eran incluidos en el estudio clínico de pemetrexed si tenían metástasis hepática. Los pacientes con transaminasas de 3 a 5 veces el límite superior normal eran incluidos en el estudio clínico de pemetrexed si tenían metástasis hepática. En la Tabla 2 se observan los ajustes de dosis basados en la insuficiencia hepática experimentada durante el tratamiento con pemetrexed.

**Pacientes con insuficiencia renal:** se sabe que pemetrexed se excreta principalmente por vía renal. La disminución de la función renal dará como resultado reducción del clearance y mayor exposición (ABC) a pemetrexed con respecto a los pacientes que tienen función renal normal. La administración concomitante de cisplatino no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal moderada.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas:** no se han desarrollado estudios; sin embargo se ha reportado que pemetrexed puede causar fatiga por lo que los pacientes deben ser advertidos contra manejar u operar máquinas se este evento ocurre.

**REACCIONES ADVERSAS**

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

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento	Pemetrexed/cisplatino		Cisplatino	
			Toxicidad de grado 3-4 (%)	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	Nutrófilos	56.0	23.2	13.5	3.1
		Leucocitos	53.0	14.9	16.6	0.6
		Hemoglobina	26.2	4.2	10.4	0.0
		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

FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
APODERADO

FADA PHARMA S.A.  
S. A. MOGLIA  
C/...  
... 8111

000065

Trastornos Generales	Común	Dispepsia	5.4	0.6	0.6	0.0
	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	Dispepsia	7.7	0.0	6.1	0.0
Trastornos Renales	Muy común	Elevación de la Creatinina	10.7	0.6	9.8	1.2
		Disminución de la Depuración de Creatinina	16.1	0.6	17.8	1.8
Trastornos en la Piel y Tejido Subcutáneo	Muy Común	Rash	16.1	0.6	4.9	0.0
		Alopecia	11.3	0.0	5.5	0.0

Muy común: 10%. Común: >5% y >10% (para los fines de este cuadro se utilizó un límite del 5% a fin de incluir todos los eventos en los lugares donde la persona que brindó la información consideró que existía una posible relación con pemetrexed y cisplatino)

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

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

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento	Pemetrexed		Docetaxel	
			Toxicidad de grado 3-4 (%)	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	Hemoglobina	19.2	4.2	22.1	4.3
		Leucocitos	12.1	4.2	34.1	27.2
		Neutrófilos / Granulocitos	10.9	5.3	45.3	40.2
		Plaquetas	8.3	1.9	1.9	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

FAVA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
APODERADO

FAVA PHARMA S.A.  
JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
SERVICIO FARMACIA N.º 8111

002766

	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 Tejido Subcutáneo	Muy Común	Erupción/Descamación	14.0	0.0	6.2	0.0
		Prurito	6.8	0.4	1.8	0.0
	Común	Alopecia	6.4	0.4	37.7	2.2

Muy común: 10%; Común: >5% y >10% (para los fines de este cuadro se utilizó un límite del 5% a fin de incluir todos los eventos en los lugares donde la persona que brindó la información consideró que existía una posible relación con pemetrexed)

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

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

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 de pemetrexed 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 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 anormal.

Durante los estudios clínicos con pemetrexed, usualmente administrado en combinación con otro tipo de 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.

**SOBREDOSIFICACION**

Hubo pocos casos de sobredosis con pemetrexed. Los casos de toxicidad informados incluyen neuropatías, 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 medico actuante considere necesarias. El manejo de sobredosis con pemetrexed debe incluir el uso de Leucovorina o Timidita. El uso Folinato de Calcio o Acido Folinico también debe ser considerado en el manejo de sobredosis de pemetrexed.

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

FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
APODERADO

FADA PHARMA S.A.  
JORGE A. MOELIA  
DIRECTOR TECNICO  
FARMACEUTICO N.A. 8111

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: 100mg/m<sup>2</sup>, por vía intravenosa una vez, seguidos de leucovorina, 50mg/m<sup>2</sup>, por vía intravenosa cada 6 horas durante 8 días. Se desconoce la propiedad de pemetrexed para ser dializado.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de toxicología.**

#### INCOMPATIBILIDADES

Pemetrexed SOLO deberá ser reconstituida y diluida con una solución de cloruro de sodio al 0,9%, para inyección sin conservantes. Pemetrexed es compatible con equipos estándar de infusión intravenosa de polivinilo cloruro y bolsas para solución intravenosa. Pemetrexed es físicamente incompatible con diluyentes que contienen Calcio, incluida la solución de Lactato Ringer para inyección y la solución de Ringer para inyección, por lo tanto, no deberán ser utilizados. La administración concomitante de pemetrexed con otras drogas y diluyentes no ha sido estudiada y, por consiguiente, no se la recomienda.

#### PRESENTACION

Se presenta en frascos ampolla unidosis estériles que contienen 500 mg de pemetrexed. (\*)

#### CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Pemetrexed inyectable deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente desde 15°C hasta 30°C. Se demostró que las soluciones reconstituidas y para infusión de pemetrexed tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración (2°- 8° C).

#### INSTRUCCIONES PARA USO

Precauciones de preparación y administración.

Al igual que otros agentes antineoplásicos potencialmente tóxicos, se deberá tener cuidado en la manipulación y preparación de las soluciones para infusión de pemetrexed. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de pemetrexed entra en contacto con la piel, lavar la piel de inmediato y en su totalidad con jabón y agua. Si pemetrexed entra en contacto con las membranas mucosas, enjuagar bien con agua. Se han publicado varias pautas para la manipulación y disposición de agentes antineoplásicos. No hay consenso general acerca de si todos los procedimientos recomendados en las pautas son necesarios o apropiados.

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

Preparación para la administración de la infusión por vía intravenosa.

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

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

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

FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
APODERADO

El volumen apropiado de la solución reconstituida de pemetrexed deberá ser

FADA PHARMA S.A.  
JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TECNICO  
FARMACEUTICO M.J. 8111

luego diluido hasta completar 100 ml con solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes) y administrado como infusión intravenosa durante 10 minutos. 00768

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

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

6- Desechar cualquier remanente.

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado N° XX.XXX


Elaborado en Nazarre 3446 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

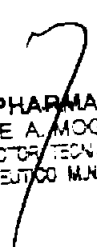
Laboratorios Fada Pharma

Director Técnico: Jorge Moglia

Tabaré 1641/45 - Capital Federal - Rep. Argentina

Fecha de última revisión "...../...../....."

  
FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
APODERADO

  
FADA PHARMA S.A.  
JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.N. 8111

4884  
000053

 **FADA PHARMA**

**HOLISTA  
(PEMETREXED 500 MG)  
INYECTABLE LIOFILIZADO**

Fecha de Emisión: julio 2010

**PROYECTO DE ROTULO**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**HOLISTA  
PEMETREXED 500 MG  
INYECTABLE LIOFILIZADO**

**FORMULA:**

Cada frasco ampolla contiene:

Pemetrexed (como Pemetrexed Disódico Hemipentahidrato) 500 MG. Excipientes: Manitol 500 MG; Acido Clorhídrico o Hidróxido de Sodio c.s.p. ajustar pH

**ACCION TERAPEUTICA:** Ver prospecto adjunto

**PRESENTACIONES:**

Frasco ampolla unidosos estériles (\*)

Este medicamento deberá ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no podrá ser repetido sin nueva receta médica

Lote N°: .....

Vencimiento:.....

**CONSERVACIÓN:**

Deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente desde 15°C hasta 30°C. Las soluciones reconstituidas y para infusión tienen estabilidad hasta 24 horas luego de la reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración (2-8°C)

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado N° XX.XXX

Elaborado en Nazarra 3446 Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Laboratorios Fada Pharma  
Director Técnico: Jorge Moglia  
Tabaré 1841/45 - Capital Federal - Rep. Argentina

(\*) El rótulo para las presentaciones por 25, 50 y 100 frascos ampolla es similar, siendo de venta exclusiva hospitalaria

**FADA PHARMA S.A.**  
**GUSTAVO DEL CUETO**  
**APODERADO**

**FADA PHARMA S.A.**  
**JORGE A. MOGLIA**  
**DIRECTOR TÉCNICO**  
**FARMACÉUTICO M.N. 8111**

884

000054



**HOLISTA  
(PEMETREXED 500 MG)  
INYECTABLE LIOFILIZADO**

Fecha de Emisión: julio 2010

**PROYECTO DE ROTULO**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**HOLISTA  
PEMETREXED 500 MG  
INYECTABLE LIOFILIZADO**

**FORMULA:**

Cada frasco ampolla contiene:

Pemetrexed (como Pemetrexed Disódico Hemipentahidrato) 500 MG. Excipientes: Manitol 500 MG; Acido Clorhídrico o Hidróxido de Sodio c.s.p. ajustar pH

**ACCION TERAPEUTICA:** Ver prospecto adjunto

**PRESENTACIONES:**

Frasco ampolla unidosis estériles (\*)

Este medicamento deberá ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no podrá ser repetido sin nueva receta médica

Lote N°: .....  
Vencimiento:.....

**CONSERVACIÓN:**

Deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente desde 15°C hasta 30°C. Las soluciones reconstituidas y para infusión tienen estabilidad hasta 24 horas luego de la reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración (2-8°C)

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado N° XX.XXX

Elaborado en Nazarre 3446 Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Laboratorios Fada Pharma  
Director Técnico: Jorge Moglia  
Tabaré 1641/45 - Capital Federal - Rep. Argentina

(\*) El rótulo para las presentaciones por 25, 50 y 100 frascos ampolla es similar, siendo de venta exclusiva hospitalaria

FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
APODERADO

FADA PHARMA S.A.  
JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TECNICO  
FARMACEUTICO M.N. 8111



4884

000055

 **FADA PHARMA**

**HOLISTA  
(PEMETREXED 500 MG)  
INYECTABLE LIOFILIZADO**

Fecha de Emisión: julio 2010

**PROYECTO DE ROTULO**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**HOLISTA  
PEMETREXED 500 MG  
INYECTABLE LIOFILIZADO**

**FORMULA:**

Cada frasco ampolla contiene:

Pemetrexed (como Pemetrexed Disódico Hemipentahidrato) 500 MG. Excipientes: Manitol 500 MG; Acido Clorhídrico o Hidróxido de Sodio c.s.p. ajustar pH

**ACCION TERAPEUTICA:** Ver prospecto adjunto

**PRESENTACIONES:**

Frasco ampolla unidosis estériles (\*)

Este medicamento deberá ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no podrá ser repetido sin nueva receta médica

Lote N°: .....

Vencimiento:.....

**CONSERVACIÓN:**

Deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente desde 15°C hasta 30°C. Las soluciones reconstituidas y para infusión tienen estabilidad hasta 24 horas luego de la reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración (2-8°C)

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado N° XX.XXX

Elaborado en Nazarre 3446 Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Laboratorios Fada Pharma  
Director Técnico: Jorge Moglia  
Tabaré 1841/45 - Capital Federal - Rep. Argentina

(\*) El rótulo para las presentaciones por 25, 50 y 100 frascos ampolla es similar, siendo de venta exclusiva hospitalaria

**FADA PHARMA S.A.  
GUSTAVO DEL CUETO  
APROBADO**

**FADA PHARMA S.A.  
JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.N. 8111**