



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

DISPOSICIÓN N° 4834

BUENOS AIRES, 26 JUL 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006932-10-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones QUALITY 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.

5. 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. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el



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

DISPOSICIÓN N° 4834

Departamento de Registro.

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.

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 el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

5



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

DISPOSICIÓN N° 4834

Por ello;

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 PEMETREXED QUALITY PHARMA 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 QUALITY 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.

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 N° 4834

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. Inscribábase 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 N°: 1-0047-0000-006932-10-0

DISPOSICIÓN N°: **4834**

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 INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **4 8 3 4**

Nombre comercial: PEMETREXED QUALITY PHARMA.

Nombre/s genérico/s: PEMETREXED.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS N° 1320/1510, SAN JUSTO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE.

Nombre Comercial: PEMETREXED QUALITY PHARMA.

Clasificación ATC: L01BA04.

Indicación/es autorizada/s: CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSAS - COMBINACION CON CISPLATINO - ESTA INDICADO EN COMBINACION CON LA TERAPIA DE CISPLATINO PARA EL TRATAMIENTO INICIAL DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS



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

4834

NO ESCAMOSAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO. CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSAS - MATENIMIENTO - ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO QUE NO EVIDENCIARON PROGRESION DE LA ENFERMEDAD DESPUES DE CUATRO CICLOS DE QUIMIOTERPIA DE PRIMERA LINEA CON PLATINO. CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSAS - DESPUES DE LA QUIMIOTERAPIA PREVIA. ESTA INDICADO COMO AGENTE UNICO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSAS DESPUES DE LA QUIMIOTERAPIA PREVIA. MESOTELIOMA. EN COMBINACION CON CISPLATINO 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. LIMITACIONES PARA SU USO. NO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS ESCAMOSAS.

Concentración/es: 100,0 mg de PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 100,0 mg.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO (SOLUCION 10 %) C.S.P. PARA AJUSTAR A pH 6.7-7.8, MANITOL 100,0 mg, ACIDO CLORHIDRICO (SOLUCION AL 10 %)



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

4834

C.S.P. PARA AJUSTAR A pH 6.7-7.8.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV / INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 25, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLA SIENDO, EL ULTIMO DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 25, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLA, SIENDO EL ÚLTIMO DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 25°C, CON EXCURSIONES PERMITIDAS DE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE.

Nombre Comercial: PEMETREXED QUALITY PHARMA.

Clasificación ATC: L01BA04.

Indicación/es autorizada/s: CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSAS - COMBINACION CON CISPLATINO - ESTA INDICADO EN COMBINACION CON LA TERAPIA DE CISPLATINO PARA EL TRATAMIENTO INICIAL DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO. CANCER DE

8.



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

4834

PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSAS - MANTENIMIENTO - ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO QUE NO EVIDENCIARON PROGRESION DE LA ENFERMEDAD DESPUES DE CUATRO CICLOS DE QUIMIOTERPIA DE PRIMERA LINEA CON PLATINO. CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSAS - DESPUES DE LA QUIMIOTERAPIA PREVIA. ESTA INDICADO COMO AGENTE UNICO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSAS DESPUES DE LA QUIMIOTERAPIA PREVIA. MESOTELIOMA. EN COMBINACION CON CISPLATINO 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. LIMITACIONES PARA SU USO. NO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS ESCAMOSAS.

Concentración/es: 500,0 mg de PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 500,0 mg.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO (SOLUCION 10 %) C.S.P. PARA AJUSTAR A pH 6.7-7.8, MANITOL 500,0 mg, ACIDO CLORHIDRICO (SOLUCION 10 %) C.S.P. PARA AJUSTAR A pH 6.7-7.8.



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

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV / INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 25, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLA, SIENDO EL ULTIMO DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 25, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLA, SIENDO EL ULTIMO DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 25°C, CON EXCURSIONES PERMITIDAS DE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **4 8 3 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 INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

4834

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

4834



PROYECTO DE ROTULO

PEMETREXED QUALITY PHARMA

PEMETREXED 100 mg

PEMETREXED 500 mg

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable.
Via intravenosa únicamente

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Fórmula cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla de 100 mg contiene:	
PEMETREXED (como pemetrexed disódico hemipentahidrato)	100,0 mg
Excipientes:	
Manitol	100,0 mg
Acido Clorhídrico al 10% c.s.p. ajustar a pH	6,7- 7,8
Hidróxido de Sodio al 10 % c.s.p ajustar pH	6,7- 7,8

Cada frasco ampolla de 500 mg contiene:	
PEMETREXED (como pemetrexed disódico hemipentahidrato)	500,0 mg
Excipientes:	
Manitol	500,0 mg
Acido Clorhídrico al 10% c.s.p. ajustar a pH	6,7- 7,8
Hidróxido de Sodio al 10 % c.s.p ajustar pH	6,7- 7,8

Lote Nro:

Vencimiento:

Contenido: 100 mg / 500mg

MEDICAMENTO MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(Handwritten signature)

JORGE DE RIZ
 Director Técnico de
 Medicamentos

(Handwritten signature)

Quality-Pharma S.A.
 Raúl Gonzalez
 Director Técnico - Apoderado
 MN 11.050

(Handwritten signature)

1

4834



PEMETREXED QUALITY PHARMA inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 25°C, con excursiones permitidas de hasta 30°C.

Las soluciones reconstituidas y para infusión de PEMETREXED QUALITY PHARMA tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración [2°-8°C].

Debería ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos para cáncer.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nro:

QUALITY PHARMA S.A.

General Villegas 1510, Localidad San Justo. Provincia de Buenos Aires

Director Técnico - Apoderado: Raúl Gonzalez

Elaborado en: Villegas 1510

Localidad: San Justo

DR. JORGE DE RIZ
J. T. de D. O. Director Técnico
M. N. 11.050

Quality Pharma S.A.
Raúl Gonzalez
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

2

4834



PROYECTO DE PROSPECTO

PEMETREXED QUALITY PHARMA

PEMETREXED 100 mg

PEMETREXED 500 mg

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable.
Vía intravenosa únicamente

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Fórmula cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla de 100 mg contiene:	
PEMETREXED (como pemetrexed disódico hemipentahidrato)	100,0 mg
Excipientes:	
Manitol	100,0 mg
Acido Clorhídrico al 10% c.s.p. ajustar a pH	6,7- 7,8
Hidróxido de Sodio al 10 % c.s.p ajustar pH	6,7- 7,8

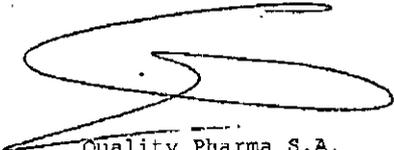
Cada frasco ampolla de 500 mg contiene:	
PEMETREXED (como pemetrexed disódico hemipentahidrato)	500,0 mg
Excipientes:	
Manitol	500,0 mg
Acido Clorhídrico al 10% c.s.p. ajustar a pH	6,7- 7,8
Hidróxido de Sodio al 10 % c.s.p ajustar pH	6,7- 7,8

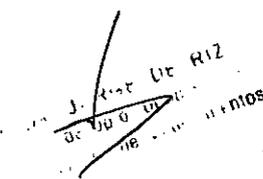
Código ATC: L01BA04

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico. Análogo del ácido fólico

INDICACIONES TERAPÉUTICAS


Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050


J. José de RIZ
de RIZ
de RIZ



1


4834



Cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas – Combinación con Cisplatino.-- PEMETREXED QUALITY PHARMA está indicado en combinación con la terapia de Cisplatino para el tratamiento inicial de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas localmente avanzado o metastásico.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas – Mantenimiento PEMETREXED QUALITY PHARMA está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas localmente avanzado o metastásico que no evidenciaron progresión de la enfermedad después de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea con platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas – Después de la quimioterapia previa.

PEMETREXED QUALITY PHARMA está indicado como agente único para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas después de la quimioterapia previa.

Mesotelioma.

PEMETREXED QUALITY PHARMA en combinación con Cisplatino 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.

Limitaciones para su uso

PEMETREXED QUALITY PHARMA no está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas. (Ver Estudios Clínicos)

DR. JORGE DE RIZ
Jefe de Departamento de Ventas
Calle 100 de los Andes

Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

2



4834

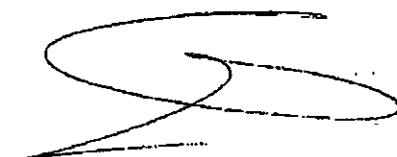
FARMACOLOGÍA CLÍNICA

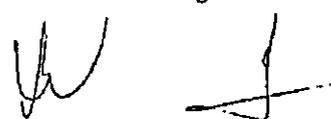
Mecanismo de acción: PEMETREXED QUALITY PHARMA (pemetrexed para inyección) es un inhibidor metabólico análogo del folato que ejerce su actividad antineoplásica mediante la interrupción de los procesos metabólicos dependientes del folato esenciales para la replicación celular. Los estudios *in vitro* 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 de timidina y purina. El pemetrexed se transporta al interior de las células tanto mediante el transportador de folato reducido como mediante sistemas transportadores de membrana proteicos unidos al folato. Una vez en la célula, pemetrexed se convierte rápida y eficazmente en formas poliglutamato mediante la enzima folilpoliglutamato sintetasa. Las formas poliglutamato se retienen en las células y son inhibidores incluso más potentes de la TS y la GARFT. La poliglutamación es un proceso dependiente del tiempo y de la concentración que ocurre en las células tumorales y, en menor medida, en tejidos normales. Los metabolitos poliglutamados poseen una semivida intracelular más larga que se traduce en una acción del fármaco prolongada en las células malignas.

Farmacodinamia: 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

Dx. J. J. RIZ
J. T. de
Evaluación de
RIZ


Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

3


4834



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, está directamente relacionada con la exposición sistémica (ABC) 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 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.

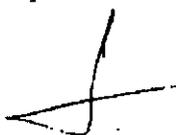
Farmacocinética:

Absorción: Se evaluó la farmacocinética del pemetrexed administrado como monoterapia en dosis que variaban de 0,2 a 838 mg/m² durante un periodo de infusión de 10 minutos en 426 pacientes con cáncer que tenían diversos tumores sólidos. 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. –

Distribución: 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%.

DR. JORGE DE RIZ
Jefe de Sección Dirección de
Evaluación de Medicamentos


Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

 4




La unión no se ve afectada por el grado de insuficiencia renal.

Metabolismo y excreción: El pemetrexed no se metaboliza en un grado importante y se elimina principalmente en la orina, con 70 a 90% de la dosis recuperada sin cambios dentro de las primeras 24 horas siguientes a la administración. El clearance se reduce y la exposición sistémica aumenta, a medida que decrece la función renal. 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). La farmacocinética del pemetrexed en poblaciones especiales fue estudiada aproximadamente en 400 pacientes en estudios controlados y unigrupales.

Edad: No se observó efecto de la edad sobre la farmacocinética del pemetrexed en un rango de edades de 26 a 80 años.

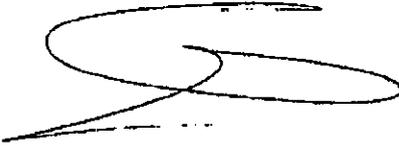
Sexo: La farmacocinética del pemetrexed no difirió entre los pacientes de ambos sexos.-

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.

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

Insuficiencia renal: Se realizaron análisis farmacocinéticos en 127 pacientes con insuficiencia renal. El clearance plasmático del pemetrexed disminuye a medida que decrece la función renal, con el consecuente aumento en la exposición sistémica. Los pacientes con clearances de creatinina de 45, 50 y

Dr. ~~RAÚL GONZÁLEZ~~ DE RIZ
J. le. de Dpto. Diver. OP
Evaluación de Medicamentos


Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

 5


4834



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 de creatinina de 100 ml/min .

Niños: En los estudios clínicos no se incluyeron pacientes pediátricos.

Efecto del ibuprofeno: El ibuprofeno administrado en dosis de 400 mg cuatro veces al día reduce el clearance plasmático del pemetrexed en aproximadamente un 20% (mientras que aumenta la exposición sistémica en un 20%) en pacientes con una función renal normal. Se desconoce el efecto que las dosis más altas de ibuprofeno pueden tener en la farmacocinética de pemetrexed.

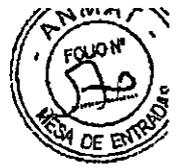
Efecto de la aspirina: La aspirina, administrada en dosis bajas o moderadas (325 mg cada 6 horas), no afecta la farmacocinética del pemetrexed. Se desconoce el efecto que las dosis más altas de aspirina pueden tener en la farmacocinética de pemetrexed.

Efecto del Cisplatino: El Cisplatino no afecta la farmacocinética del pemetrexed y la farmacocinética del platino total no se ve afectada por el uso de pemetrexed. **Efecto de las vitaminas:** La administración concomitante de ácido fólico 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 metabólico de las drogas metabolizadas por las enzimas CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 y CYP1A2.

Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

DR. JOSE DE RIZ
Jefe de Útilo Dirección de
V. Tratamiento de...
...entos



TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, 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 intravenosa de pemetrexed en dosis de 0,1 mgkg/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.

Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

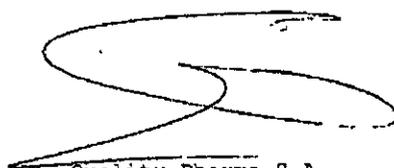
DR. JORGE DE RIZ
Jefe de Depto. DNEC. S. IP
Valuarion de ... ntos



ESTUDIOS CLÍNICOS

Cáncer de pulmón de células no pequeñas – Combinación con Cisplatino: Se llevó a cabo un estudio clínico abierto, multicéntrico y aleatorizado, en 1725 pacientes sin experiencia previa en quimioterapia con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio IIIb/IV, para comparar la supervivencia general después del tratamiento con pemetrexed en combinación con cisplatino (AC) versus la gemcitabina en combinación con cisplatino (GC). Pemetrexed se administró por vía intravenosa durante 10 minutos en dosis de 500 mg/m^2 , y el cisplatino se administró por vía intravenosa en dosis de 75 mg/m^2 después de la administración de pemetrexed, en el día 1 de cada ciclo de 21 días. La gemcitabina se administró en dosis de 1250 mg/m^2 en el día 1 y en el día 8, y el cisplatino se administró por vía intravenosa en dosis de 75 mg/m^2 después de la administración de la gemcitabina, en el día 1 de cada ciclo de 21 días. El tratamiento se administró hasta un total de 6 ciclos, y los pacientes en ambos brazos tratados recibieron ácido fólico, vitamina B₁₂, y dexametasona (ver *Posología y Administración*)

La Tabla 9 muestra las características demográficas de los pacientes con intención de tratar (ITT). Tanto los datos demográficos como las características de la enfermedad estaban bien balanceados en ambos grupos.



Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050



DR. JORGE DE RIZ
Jefe Depto. Dirección
de Asesoría Médica



4834



Tabla 9: Tratamiento de primera línea: Resumen de las características de los pacientes en el estudio clínico del cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Características del paciente	Pemetrexed + Cisplatino (AC) (N=862)	Gemcitabina + Cisplatino (GC) (N=863)
Edad (años)		
Media (rango)	61,1 (28,8-83,2)	61,0 (26,4-79,4)
Sexo		
Masculino / Femenino	70,2% / 29,8%	70,1% / 29,9%
Origen		
Caucásico	669 (77,6%)	680 (78,8%)
Hispanico	27 (3,1%)	23 (2,7%)
Asiático	146 (16,9%)	141 (16,3%)
Ascendencia africana	18 (2,1%)	18 (2,1%)
Estadio al ingreso		
IIIb/IV	23,8% / 76,2%	24,3% / 75,7%
Tipo histológico		
Cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas ^a	618 (71,7%)	634 (73,5%)
Adenocarcinoma	436 (50,6%)	411 (47,6%)
Carcinoma de células grandes	76 (8,8%)	77 (8,9%)
Otros ^b	106 (12,3%)	146 (16,9%)
Carcinoma de células escamosas	244 (26,3%)	229 (26,5%)
Escala ECOG PS ^{c,d}		

Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

DR. JORGE RIZ
Jefe de División de
Evaluación de Medicamentos

9

4834



0/1	35,4% / 64,6%	35,6% / 64,3%
Historia de tabaquismo ^e		
Fumadores / No fumadores	83,1% / 16,9%	83,9% / 16,1%

DR. JESÚS DE RIZ
J. I. de D. U. P. de
Valuación de Bienes

Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

4834



^a Incluye adenocarcinomas, carcinomas de células grandes, y otras histologías, excepto aquellas con células de tipo escamoso.

^b El subgrupo "Otros" representa a los pacientes con un diagnóstico primario de cáncer de pulmón de células no pequeñas cuya enfermedad no se puede calificar claramente como adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, ni como carcinoma de células grandes.

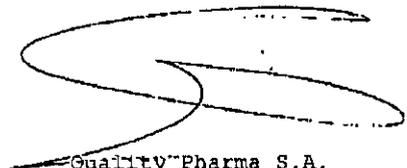
^c Eastern Cooperative Oncology Group (Grupo Oncológico Cooperativo del Este) - Performance Status (estado clínico general).

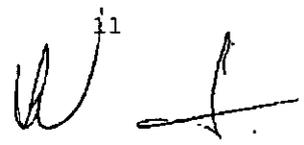
^d El estado clínico general (Performance Status) según el ECOG no fue informado para todos los pacientes seleccionados al azar. Los porcentajes son representativos de N=861 para el brazo tratado con Pemetrexed + Cisplatino, y N=861 para el brazo tratado con Gemcitabina + Cisplatino.

^e Los datos sobre la historia de tabaquismo se obtuvieron del 88% de los pacientes seleccionados al azar (N=757 para el brazo de Pemetrexed + Cisplatino y N=759 para el brazo de Gemcitabina + Cisplatino).

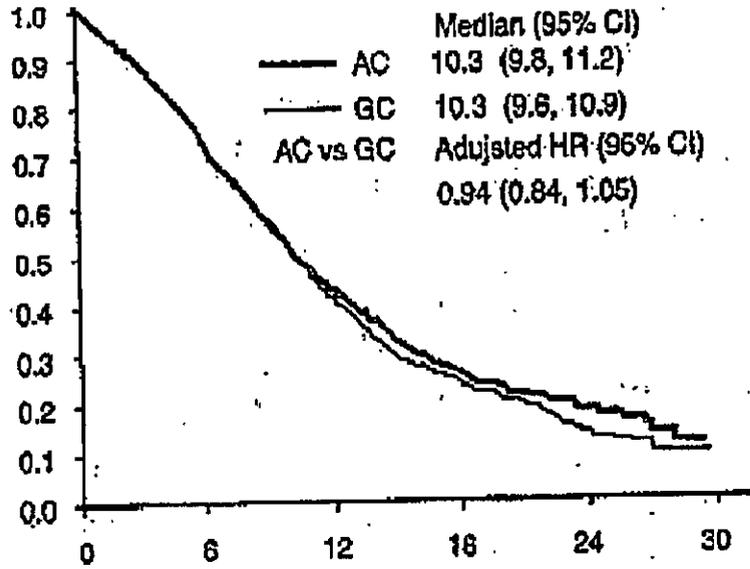
Los pacientes recibieron un promedio de 5 ciclos de tratamiento en ambos brazos estudiados. Aquellos tratados con Pemetrexed + Cisplatino recibieron una intensidad de dosis relativa de 94,8% en relación con la intensidad de dosis especificada en el protocolo de Pemetrexed, y de 95,0% en relación con la intensidad de dosis especificada en el protocolo de Cisplatino. Los pacientes tratados con Gemcitabina + Cisplatino recibieron una intensidad de dosis relativa de 85,8% en relación con la intensidad de dosis especificada en el protocolo de Gemcitabina, y de 93,5% en relación con la intensidad de dosis especificada en el protocolo de Cisplatino. El punto final primario es este estudio fue la supervivencia general. El porcentaje de supervivencia fue de 10,3 meses en el brazo tratado con Pemetrexed + Cisplatino y de 10,3 meses en el brazo tratado con Gemcitabina + Cisplatino, con un riesgo relativo ajustado (HR) de 0,94.

DR. JORGE DE RIZ
Jefe de Depto. Dirección de
Evaluación de Medicamentos


QualityPharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050



4834



DR. JORGE DE RIZ
Jefe de Depto. Diagnóstico
Valencia, 11 de Agosto de 2015

Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

13

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia general de Pemetrexed + Cisplatino (AC) versus Gemcitabina + Cisplatino (GC) en el cáncer de pulmón de células no pequeñas – Población con intención de tratar.

Se realizó un análisis pre-especificado sobre el impacto de la histología del cáncer de pulmón de células no pequeñas en la supervivencia general. Se observaron diferencias clínicamente relevantes en la supervivencia según la histología, que se muestran en la Tabla 11. Esta diferencia en el efecto del tratamiento con pemetrexed en base a la histología (que muestra la falta de eficacia en la histología de células escamosas) también se observó en el estudio de segunda línea (como agente único) y en el estudio de mantenimiento.

Tabla 11. Tratamiento de primera línea: Supervivencia general de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas por subgrupo histológico.

Subgrupo histológico	Media de supervivencia general en meses (95% IC)		Riesgo relativo no ajustado (HR) ^{a,b} (95% IC)		Riesgo relativo ajustado (HR) ^{a,b,c} (95% IC)	
	Pemetrexed + Cisplatino	Gemcitabina + Cisplatino				
Cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas ^d (N=1252)	11,0 (10,1-12,5)	N=618 10,1 (9,3 – 10,9)		N=634 0,84 (0,74 – 0,96)		0,84 (0,74-0,96)
Adenocarcinoma (N=847)	12,6 (10,7-13,6)	N=436 10,9 (10,2-11,9)		N=411 0,84 (0,71-0,98)		0,84 (0,71-0,99)
Carcinoma de células grandes	10,4 (8,6-14,1)	N=76 6,7 (5,5-9,0)		N=77 0,68 (0,48-0,97)		0,67 (0,48-

JOSÉ DE RIZ
Director de
Asuntos

Quality Pharma S.A.
Raúl Gonzalez
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050



(N=153)						0,96)
Otros ^a (N=252)	8,6 (6,8-10,2)	N=106	9,2 (8,1-10,6)	N=146	1,12 (0,84-1,49)	1,08 (0,81-1,45)
Células escamosas (N=473)	9,4 (8,4-10,2)	N=244	10,8 (9,5-12,1)	N=229	1,22 (0,99-1,50)	1,23 (1,00-1,51)

^a Un HR inferior a 1,0 indica que la supervivencia es mejor en el brazo de AC que en el brazo de GC. Alternativamente, un HR mayor a 1,0 indica que la supervivencia es mejor en el brazo de GC que en el brazo de AC.

^b No ajustado para las comparaciones múltiples.

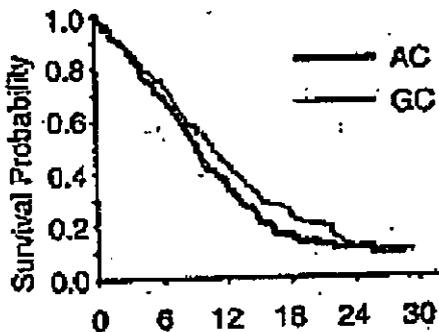
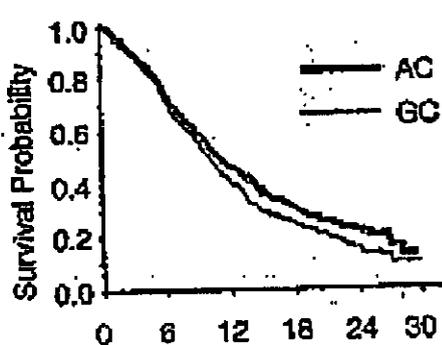
^c Riesgos relativos ajustados para el estado clínico general (según el ECOG), el sexo, el estadio de la enfermedad, y la base para el diagnóstico patológico (histopatología/citopatología).

^d Incluye adenocarcinomas, carcinomas de células grandes, y otras histologías, excepto aquellas con células de tipo escamoso

^e El subgrupo "Otros" representa a los pacientes con un diagnóstico primario de cáncer de pulmón de células no pequeñas cuya enfermedad no se puede calificar claramente como adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, ni como carcinoma de células grandes.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas

Cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas



[Handwritten signature]

Quality Pharma S.A.
Raúl Gonzalez
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

[Handwritten signature]
Dr. Jorge Dr. RIZ
Jefe de ODO de la
Evaluación de Nuevos Fármacos

[Handwritten signature]

Tiempo de supervivencia (meses)

Tiempo de supervivencia (meses)

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia general de Pemetrexed + Cisplatino (AC) versus Gemcitabina + Cisplatino (GC) en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (no escamosas y escamosas).

Cáncer de pulmón de pulmón de células no pequeñas – Mantenimiento:

Se llevó a cabo un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo, en 663 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio IIIb/IV sin progresión después de cuatro ciclos de quimioterapia a base de platino. Estos pacientes fueron seleccionados al azar (2:1) para recibir pemetrexed o el placebo inmediatamente después de la quimioterapia a base de platino. Pemetrexed se les administró por vía intravenosa durante 10 minutos en dosis de 500 mg/m² en el día 1 de cada ciclo de 21 días, hasta la progresión de la enfermedad.

Los pacientes en ambos brazos estudiados recibieron ácido fólico, vitamina B₁₂, y dexametasona (ver *Posología y Administración*)

El estudio fue diseñado para demostrar la superioridad de pemetrexed en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general en relación con el placebo. La supervivencia libre de progresión fue evaluada mediante una revisión independiente.

La Tabla 12 muestra las características de los pacientes del grupo con intención de tratar (ITT). Los datos demográficos y las características de la enfermedad en la línea de base fueron bien balanceados entre los brazos del estudio.

Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

16

DR. JORGE L. ...
Jefe de Dpto. ...
... no.

Handwritten initials/signature

Tabla 12: Tratamiento de Mantenimiento: Resumen de las características de los pacientes en el estudio clínico del cáncer de pulmón de células no pequeñas. -----

Características del paciente	Pemetrexed (N=441)	Placebo (N=222)
Edad (años)		
Media (rango)	60,6 (25,6-82,6)	60,4 (35,4-78,5)
Sexo		
Masculino / Femenino	73,0% / 27,0%	72,5% / 27,5%
Origen étnico		
Caucásico	279 (63,3%)	149 (67,1%)
Sudeste asiático	104 (23,6%)	50 (22,5%)
Otros	58 (13,2%)	23 (10,4%)
Estadio al ingreso^a		
IIIb/IV	18,0% / 82,0%	21,2% / 78,8%
Tipo histológico (%)		
Cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas ^b	222 (73,7%)	156 (70,3%)
Adenocarcinoma	436 (50,3%)	106 (47,7%)
Carcinoma de células grandes	10 (2,3%)	10 (4,5%)
Otros ^c	93 (21,1%)	40 (18,0%)
Carcinoma de células escamosas	116 (26,3%)	66 (29,7%)
Escala ECOG PS^d		
0/1	40,1% / 59,9%	38,3% / 61,7%
Historia de tabaquismo^e		
Fumadores / No fumadores	74,1% / 25,9%	71,5% / 28,5%
Tiempo desde el inicio de la terapia de inducción hasta la aleatorización del estudio (meses)		
Media (rango)	3,25 (1,6-4,8)	3,29 (2,7-5,1)

Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

17

DR. JORGE DE RIZ
Jefe de División de Medicamentos



^a El estadio al momento del ingreso no fue reportado en todos los pacientes aleatorizados. Los porcentajes son representativos de N=440 para el brazo de pemetrexed y N= 222 para el brazo del placebo.

^b Incluye pacientes con adenocarcinomas, carcinomas de células grandes, y otras histologías,

^c El subgrupo "Otros" representa a los pacientes con un diagnóstico primario de cáncer de pulmón de células no pequeñas cuya enfermedad no se puede calificar claramente como adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, ni como carcinoma de células grandes.

^d El estado clínico general (Performance Status) según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group) no fue reportado para todos los pacientes aleatorizados. Los porcentajes son representativos de N= 439 para el brazo de pemetrexed y de N=222 para el brazo del placebo.

^e Los datos sobre la historia de tabaquismo no se reportaron para todos los pacientes aleatorizados. Los porcentajes son representativos de N=437 para el brazo de pemetrexed y N=221 para el brazo del placebo.

Los pacientes recibieron una media de 5 ciclos de pemetrexed y 3,5 ciclos de placebo. Los pacientes aleatorizados para el brazo de pemetrexed recibieron una intensidad de dosis relativa de 95,7%. Un total de 213 pacientes (48,3%) completaron ≥ 6 ciclos y un total de 98 pacientes (22,6%) completaron ≥ 10 ciclos de tratamiento con pemetrexed.

En la población general bajo estudio, pemetrexed fue estadísticamente superior al placebo en términos de supervivencia general (OS, por sus siglas en inglés) (media de 13,4 meses versus 10,6 meses, HR=0,79 (95% IC: 0,65-0,95), valor-p= 0,012) y de supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) (media de 4,0 meses versus 2,0 meses, HR=0,60 (95% IC: 0,49-0,73), valor-p < 0,00001). Se observó una diferencia en los resultados del tratamiento de acuerdo con la clasificación histológica. Para la población de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas,

Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

DR. JORGE DE RIZ
Jefe de Departamento de Asesoría
Médica

pemetrexed fue superior al placebo en términos de OS (media de 15,5 meses versus 10,3 meses, HR=0,70 (95% IC: 0,56-0,88)) y de PFS (media de 4,4 meses versus 1,8 meses, HR=0,47 (95% IC: 0,37-0,60)). Para la población de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas, pemetrexed no mejoró la OS en comparación con el placebo (media de 9,9 meses versus 10,8 meses, HR=1,07 (95% IC: 0,77-1,50)) ni la PFS (media de 2,4 meses versus 2,5 meses, HR=1,03 (95% IC: 0,71-1,49)).

Esta diferencia en el efecto del tratamiento con pemetrexed en base a la histología (que muestra la falta de eficacia en la histología de células escamosas) también se observó en los estudios de primera y segunda línea. (Ver Estudios Clínicos)

Los resultados de la eficacia para la población de pacientes en general se presentan en la Tabla 13 y en la Figura 3, y los resultados de la eficacia por subgrupo histológico específico se presentan en la Tabla 14 y en la Figura 4. Éstas se detallan a continuación:

Tabla 13: Tratamiento de Mantenimiento: Eficacia de pemetrexed versus el placebo para el cáncer de pulmón de células no pequeñas – Población con intención de tratar.

Parámetro de eficacia ^{a,b}	Pemetrexed (N=441)	Placebo (N=222)
Media de supervivencia general ^c (95% IC)	13,4 meses (11,9-15,9)	10,6 meses (8,7-12,0)
Riesgo relativo (HR) ^c (95% IC)	0,79 (0,65-0,95)	
Valor-p	p=0,012	

Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

19

DR. JORGE DE RIZ
Jefe de División Director de
Evaluación de Medicamentos

4834



Media de supervivencia libre de progresión (95% IC)	4,0 meses (3,1-4,4)	2,0 meses (1,5-2,8)
Riesgo relativo (HR) ^c (95% IC)	0,60 (0,49-0,73)	
Valor-p	p<0,00001	

^a Tanto la PFS como la OS fueron calculadas a partir del momento de la aleatorización, una vez completados los 4 ciclos de inducción de quimioterapia a base de platino.

^b Los valores de PFS están basados en la revisión independiente (Pemetrexed N=387, Placebo N=194).

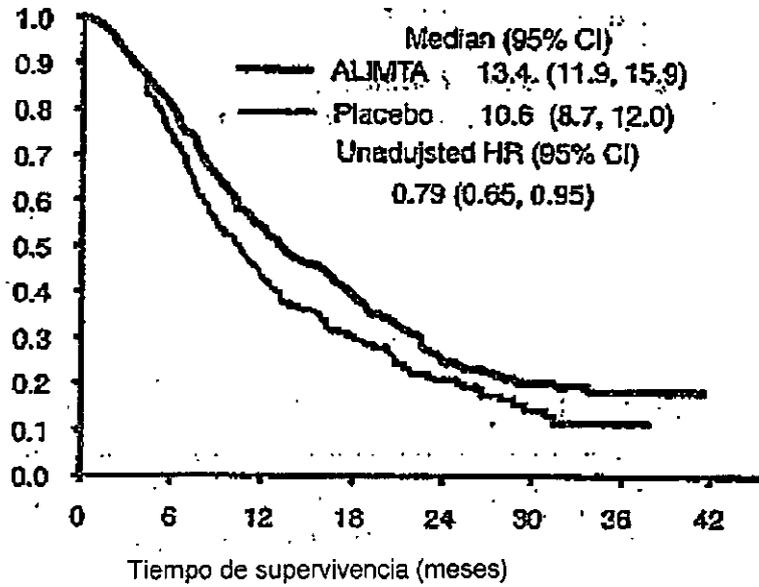
^c Se brindan los índices del riesgo relativo no ajustados. Un HR < 1,0 indica que el resultado es mejor en el brazo de pemetrexed que en el brazo del placebo.

Quality Pharma S.A.
Raúl Gonzalez
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

DR. JOSÉ DE RIZ
Jefe de Depto. de Evaluación de Medicamentos



Probabilidad de supervivencia



Pacientes en Riesgo		0	6	12	18	24	30	36	42
A	441	340	221	141	63	29	11	0	0
P	222	160	93	60	29	13	4	0	0

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia general de Pemetrexed (A) versus el Placebo (P) en el cáncer de pulmón de células no pequeñas – Población con intención de tratar.-

Tabla 14: Tratamiento de Mantenimiento: Eficacia en el cáncer de pulmón de células no pequeñas por subgrupo histológico^a

	Supervivencia general		Supervivencia libre de progresión ^b	
	Pemetrexed	Placebo	Pemetrexed	Placebo
	Media (meses) HR ^c (95% IC)	Media (meses) HR ^c (95% IC)	Media (meses) HR ^c (95% IC)	Media (meses) HR ^c (95% IC)
Cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas ^d N=481	15,5 0,70 (0,56-0,88)	10,3	4,4 0,47 (0,37-0,60)	1,8
Adenocarcinoma	16,8	11,5	4,6	2,7

Quality Pharma S.A.
 Raúl González
 Director Técnico - Apoderado
 MN 11.050

JOSÉ DA RIZ
 DE...
 DE...
 DE...

21

4834



N=328	0,73 (0,56-0,96)		0,51 (0,38-0,68)	
Carcinoma de células grandes N=20	8,4	7,9	4,5	1,5
	0,98 (0,36-2,65)		0,40 (0,12-1,29)	
Otros ^e N=133	11,3	7,7	4,1	1,6
	0,61 (0,40-0,94)		0,44 (0,28-0,68)	
Células escamosas N=182	9,9	10,8	2,4	2,5
	1,07 (0,77-1,50)		1,03 (0,71-1,49)	

^a Tanto la PFS como la OS fueron calculadas a partir del momento de la aleatorización, una vez completados los 4 ciclos de inducción de quimioterapia a base de platino. Resultados no ajustados para las comparaciones múltiples^b Los valores de PFS están basados en la revisión independiente (Pemetrexed N=387, Placebo N=194)

^c Se brindan los índices del riesgo relativo no ajustados. Un HR < 1,0 indica que el resultado es mejor en el brazo de pemetrexed que en el brazo del placebo. Un HR > 1,0 indica que el resultado es mejor en el brazo del placebo que en el brazo de pemetrexed.

^d incluye pacientes con adenocarcinoma, carcinoma de células grandes, y otras histologías.

^e El subgrupo "Otros" representa a los pacientes con un diagnóstico primario de cáncer de pulmón de células no pequeñas cuya enfermedad no se puede calificar claramente como adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, ni como carcinoma de células grandes.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas

Cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas

Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

DR JOSÉ DE RIZ
Jefe de EPO - Oncología
Evaluación de Medicamentos

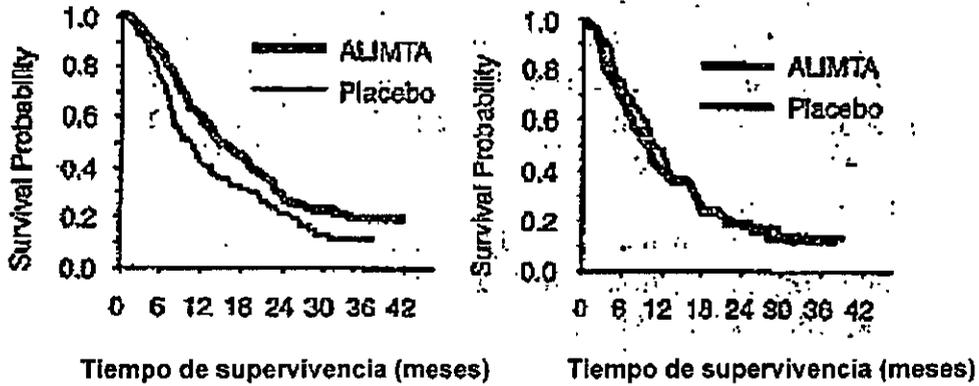


Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia general de Pemetrexed versus el Placebo en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (no escamosas y escamosas).-

Cáncer de pulmón de células no pequeñas - Después de la quimioterapia previa: Se llevó a cabo un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio III o IV después de la quimioterapia previa, para comparar la supervivencia general después del tratamiento con pemetrexed versus docetaxel.

Pemetrexed se administró por vía intravenosa durante 10 minutos en dosis de 500 mg/m² y el docetaxel se administró en dosis de 75 mg/m² como infusión intravenosa de 1 hora. Ambas drogas se administraron en el día 1 de cada ciclo de 21 días. Todos los pacientes tratados con pemetrexed recibieron suplemento vitamínico con ácido fólico y vitamina B₁₂. La intención del estudio fue mostrar la superioridad de la supervivencia general o la no-inferioridad de pemetrexed en relación con el docetaxel. Los datos demográficos de los pacientes con intención de tratar se muestran en la Tabla 15.

Quality Pharma S.A.
Raúl Gonzalez
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

DR. JORGE DE RIVERA
Jefe de División de...
Mesa de Entrada

Tabla 15: Terapia de segunda línea: Resumen de las características de los pacientes en el estudio clínico del cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Características del paciente	Pemetrexed (N=283)	Docetaxel (N=288)
Edad (años)		
Media (rango)	59 (22-81)	57 (28-87)
Sexo (%)		
Masculino / Femenino	68,6/31,4	75,3/24,7
Estadio al ingreso (%)		
III/IV	25,1/74,9	25,3/74,7
Diagnóstico/histología (%)		
Adenocarcinoma	154 (54,4)	142 (49,3)
Carcinoma de células escamosas	78 (27,6)	94 (32,6)
Carcinoma broncoalveolar	4 (1,4)	1 (0,3)
Otros	47 (16,6)	51 (17,7)
Estado clínico general (PS)^a		
0-1	234 (88,6)	240 (87,6)
2	30 (11,4)	34 (12,4)

Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

24

Dr. JORGE DE RÍS
Director de
Asesoría Jurídica de
Asesorías

^a El estado clínico general (performance status) no fue reportado para todos los pacientes aleatorizados. Los porcentajes son representativos de N=264 para el brazo de pemetrexed y N=274 para el brazo de docetaxel.

El punto final primario en este estudio fue la supervivencia general. La media del tiempo de supervivencia fue de 8,3 meses en el brazo tratado con pemetrexed y de 7,9 meses en el brazo tratado con docetaxel, con un riesgo relativo de 0,99 (ver la Tabla 16). El estudio no mostró superioridad de pemetrexed en la supervivencia general.

Tabla 16: Eficacia de Pemetrexed versus Docetaxel en el cáncer de pulmón de células no pequeñas – Población con intención de tratar.

	Pemetrexed (N=283)	Docetaxel (N=288)
Porcentaje de supervivencia general (95% IC)	8,3 meses (7,0 – 9,4)	7,9 meses (6,3 – 9,2)
Riesgo relativo (HR) (95% IC)	0,99 (0,82 – 1,20)	
Porcentaje de supervivencia libre de progresión (95% IC)	2,9 meses (2,4 – 3,1)	2,9 meses (2,7 – 3,4)
Riesgo relativo (HR) (95% IC)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Tasa de respuesta general (95% IC)	8,5% (5,2 – 11,7)	8,3% (5,1 – 11,5)

Se realizó un análisis retrospectivo del impacto de la histología del cáncer de pulmón de células no pequeñas en la supervivencia general. Se observaron diferencias clínicamente relevantes en la supervivencia de acuerdo con la histología y se muestran en la Tabla 17. Esta diferencia en el efecto del tratamiento con pemetrexed en base a la histología (que muestra la falta de eficacia en la histología de células escamosas) también se observó en el estudio combinado de primera línea y en el estudio de mantenimiento (ver *Estudios Clínicos*)

Quality Pharma S.A.
Raúl Gonzalez
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

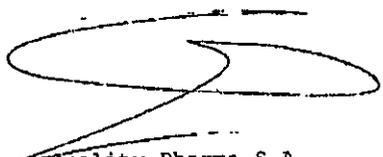
4834



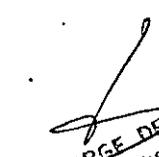
Tabla 17: Tratamiento de segunda línea: Supervivencia general de Pemetrexed versus Docetaxel en el cáncer de pulmón de células no pequeñas por subgrupo histológico.

Subgrupo histológico	Media de supervivencia general en meses (95% IC)				Riesgo relativo no ajustado (HR) ^{a,b} (95% IC)	Riesgo relativo ajustado (HR) ^{a,b,c} (95% IC)
	Pemetrexed		Docetaxel			
Cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas ^d (N=399)	9,3 (7,8-9,7)	N=205	8,0 (6,3-9,3)	N=194	0,89 (0,71-1,13)	0,78 (0,61-1,00)
Adenocarcinoma (N=301)	9,0 (7,6-9,6)	N=158	9,2 (7,5-11,3)	N=143	1,09 (0,83-1,44)	0,92 (0,69-1,22)
Carcinoma de células grandes (N=153)	12,8 (5,8-14,0)	N=18	4,5 (2,3-9,1)	N=29	0,38 (0,18-0,78)	0,27 (0,11-0,63)
Otros ^e (N=51)	9,4 (6,0-10,1)	N=29	7,9 (4,0-8,9)	N=22	0,62 (0,32-1,23)	1,57 (0,27-1,20)
Células escamosas (N=172)	6,2 (4,9-8,0)	N=78	7,4 (5,6-9,5)	N=94	1,32 (0,93-1,86)	1,56 (1,08-2,26)

^a Un HR inferior a 1,0 indica que la supervivencia es mejor en el brazo de Pemetrexed que en el brazo de Docetaxel. Alternativamente, un HR mayor a 1,0 indica que la supervivencia es mejor en el brazo de Docetaxel que en el brazo de Pemetrexed.


 Quality Pharma S.A.
 Raúl González
 Director Técnico - Apoderado
 MN 11.050

26


 Dr. JORGE DE RÍ
 Director de
 Asesoría Técnica

4834



No ajustado para las comparaciones múltiples.

° Riesgos relativos ajustados para el estado clínico general según el ECOG, el tiempo desde la quimioterapia previa, el estadio de la enfermedad, y el sexo. Incluye adenocarcinomas, carcinomas de células grandes, y otras histologías, excepto aquellas con células de tipo escamoso.

e El subgrupo "Otros" representa a los pacientes con un diagnóstico primario de cáncer de pulmón de células no pequeñas cuya enfermedad no se puede calificar claramente como adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, ni como carcinoma de células grandes.

Mesotelioma Pleural Maligno: Se llevó a cabo un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, de doble ciego, en 448 pacientes sin experiencia previa en quimioterapia con diagnóstico de mesotelioma pleural maligno (MPM), para comparar la supervivencia en pacientes tratados con Pemetrexed en combinación con Cisplatino con la supervivencia en pacientes tratados con cisplatino como monoterapia. Pemetrexed se administró por vía intravenosa durante 10 minutos en dosis de 500 mg/m², y el Cisplatino se administró por vía intravenosa durante 2 horas en dosis de 75 mg/m², comenzando aproximadamente 30 minutos después de finalizada la administración de Pemetrexed. Ambas drogas se administraron en el día 1 de cada ciclo de 21 días. Una vez tratados 117 pacientes, la toxicidad hematológica y gastrointestinal produjo un cambio en el protocolo, y todos los pacientes fueron suplementados con ácido fólico y vitamina B₁₂.

El análisis primario de este estudio se realizó en la población de todos los pacientes seleccionados al azar para el tratamiento que recibieron la droga en estudio (aleatorizados y tratados). También se analizaron los pacientes que recibieron suplemento de ácido fólico y vitamina B₁₂ durante todo el transcurso del estudio (suplemento completo), ya que dicha suplementación es altamente recomendada (ver *Posología y Administración* (2,3)). Los resultados en todos

Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

Dr. J. H. DE RIZ
Director de
Asesoría Técnica
de
Ingeniería

4834



los pacientes, y en aquellos con suplemento completo, fueron similares. Los datos demográficos de los pacientes se muestran en la Tabla 18.

Quality-Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

DR. JORGE DE RITZ
Jefe de Departamento de
Investigación y Desarrollo

4834



Tabla 18: Resumen de las características de los pacientes en el estudio del MPM.---

Características del paciente	Pacientes aleatorizados y tratados		Pacientes con suplemento completo	
	Pemetrexed/cis (N=226)	Cisplatino (N=222)	Pemetrexed/cis (N=168)	Cisplatino (N=163)
Edad (años)				
Media (rango)	61 (29-85)	60 (19-84)	60 (29-85)	60 (19-82)
Sexo (%)				
Masculino	184 (81,4)	181 (81,5)	136 (81,0)	134 (82,2)
Femenino	42 (18,6)	41 (18,5)	32 (19,0)	29 (17,8)
Origen (%)				
Caucásico	204 (90,3)	206 (92,8)	150 (89,3)	153 (93,9)
Hispánico	11 (4,9)	12 (5,4)	10 (6,0)	7 (4,3)
Asiático	10 (4,4)	4 (1,9)	7 (4,2)	3 (1,8)
Ascendencia africana	1 (0,4)	0	1 (0,6)	0
Estadio al ingreso (%)				
I	16 (7,1)	14 (6,3)	15 (8,9)	12 (7,4)
II	35 (15,6)	33 (15,0)	27 (16,2)	27 (16,8)
III	73 (32,4)	68 (30,6)	51 (30,5)	49 (30,4)
IV	101 (44,9)	105 (47,2)	74 (44,3)	73 (45,3)
No especificado	1 (0,4)	2 (0,9)	1 (0,6)	2 (1,2)
Diagnóstico / Histología^a (%)				
Carcinoma epitelial	154 (68,1)	152 (68,5)	117 (69,6)	113 (69,3)
Tumor mixto	37 (16,4)	36 (16,2)	25 (14,9)	25 (15,3)
Carcinoma sarcomatoide	18 (8,0)	25 (11,3)	14 (8,3)	17 (10,4)
Otros	17 (7,5)	9 (4,1)	12 (7,1)	8 (4,9)
Línea basal KPS^b (%)				

Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

29

Dr. JORGE D. RIZ
Jefe de Dpto. Diagn. y
Evaluación de Medicamentos



70-80	109 (48,2)	97 (43,7)	83 (49,4)	69 (42,3)
90-100	117 (51,8)	125 (56,3)	85 (50,6)	94 (57,7)

^a Sólo el 67% de los pacientes presentaron diagnóstico histológico de mesotelioma maligno confirmado por revisión independiente.

^b Escala de rendimiento de Karnofsky

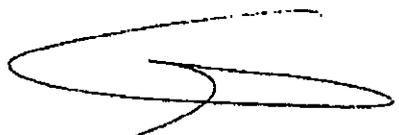
La Tabla 19 y la Figura 5 muestran los resultados de supervivencia de todos los pacientes aleatorizados y tratados sin tener en cuenta la suplementación vitamínica, y de los pacientes que recibieron suplemento vitamínico de vez en cuando desde el inicio del estudio. -

Tabla 19: Eficacia de Pemetrexed + Cisplatino versus Cisplatino en el Mesotelioma Pleural Maligno

Parámetros de Eficacia	Pacientes aleatorizados y tratados		Pacientes con suplemento completo	
	Pemetrexed/Cis (N=226)	Cisplatino (N=222)	Pemetrexed/Cis (N=168)	Cisplatino (N=163)
Media de supervivencia general	12,1 meses (10,0-14,4)	9,3 meses (7,8-10,7)	13,3 meses (11,4-14,9)	10,0 meses (8,4-11,9)
Riesgo relativo	0,77		0,75	
Rango logarítmico valor-p ^a	0,020		0,051	

^a el valor-p se refiere a la comparación entre los brazos de tratamiento.-

Función de distribución (supervivencia)


 Quality Pharma S.A.
 Raúl González
 Director Técnico - Apoderado
 MN 11.050

DR. J. J. DE RIZ
 Jefe de Departamento de
 Evaluación de Medicamentos



4834

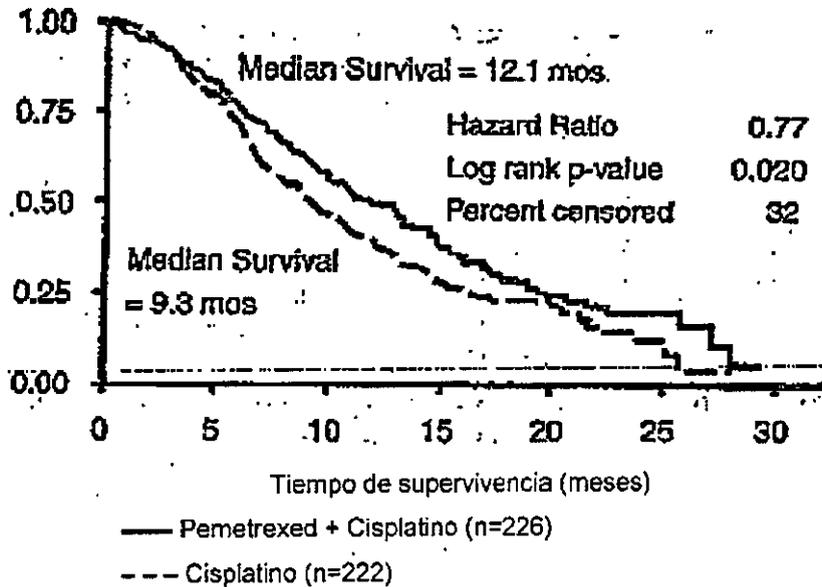
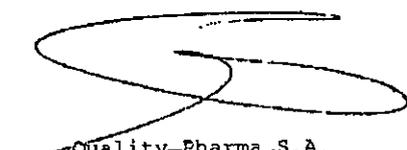
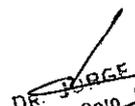


Figura 5: Estimaciones Kaplan-Meier del tiempo de supervivencia para Pemetrexed + Cisplatin y Cisplatin como monoterapia, en todos los pacientes aleatorizados y tratados.

Se observaron resultados similares en el análisis de los pacientes (N=303) con diagnóstico histológico confirmado de mesotelioma pleural maligno. Los pacientes que no eran de raza blanca fueron demasiado escasos como para evaluar las posibles diferencias étnicas. Sin embargo, el efecto en las mujeres (supervivencia media de 15,7 meses con la terapia combinada versus 7,5 meses con el cisplatino como monoterapia) fue mayor que en los hombres (supervivencia media de 11 versus 9,4 respectivamente). Como ocurre con cualquier tipo de análisis exploratorio, no está claro si esta diferencia es real o si se trata de un hallazgo casual.

Es difícil determinar la respuesta objetiva del tumor en el mesotelioma pleural maligno, y no hay un acuerdo universal respecto a los criterios de respuesta. Sin embargo, sobre la base de criterios ya definidos anteriormente, la tasa de


 Quality-Pharma S.A.
 Raúl González
 Director Técnico - Apoderado
 MN 11.050


 DR. JORGE DE RIZ
 Jefe de Opin. Médica
 Evaluador de N.º de...

[Handwritten initials]

4834

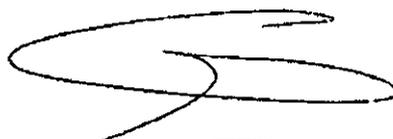


respuesta objetiva del tumor fue mayor para Pemetrexed + Cisplatino que para el Cisplatino como monoterapia. También se registró mejoría de la función pulmonar (capacidad vital forzada) en el brazo de Pemetrexed + Cisplatino en comparación con el brazo de control. -----

Los pacientes que recibieron un suplemento completo con ácido fólico y Vitamina B₁₂ durante la terapia de estudio, registraron una media de 6 y 4 ciclos en el brazo de Pemetrexed/Cisplatino (N=168) y en el brazo de Cisplatino (N=163), respectivamente. Aquellos que nunca recibieron suplemento con ácido fólico y Vitamina B₁₂ durante la terapia de estudio, registraron una media de 2 ciclos en ambos brazos de tratamiento (N=32 y N=38 para el brazo de Pemetrexed/Cisplatino y para el brazo de Cisplatino, respectivamente). Los pacientes que recibieron Pemetrexed en el grupo con suplemento vitamínico completo, registraron una intensidad de dosis relativa del 93% de acuerdo con el protocolo especificado para la intensidad de dosis de Pemetrexed; los pacientes tratados con Cisplatino en el mismo grupo registraron un 94% de la intensidad de dosis proyectada. Los pacientes tratados con Cisplatino como monoterapia registraron una intensidad de dosis del 96%.

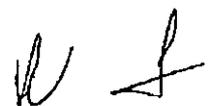
. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

1. En combinación con Cisplatino: cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas y mesotelioma pleural maligno. La dosis recomendada de PEMETREXED QUALITY PHARMA es de 500mg/m² administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de cisplatino es de 75mg/m² infundida durante 2 horas comenzando aproximadamente 30 minutos después de finalizada


Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

32


DR. JORGE DE RIZ
Jefe de Dpto. Diagn. y Tratamiento
MN 11.050



4834

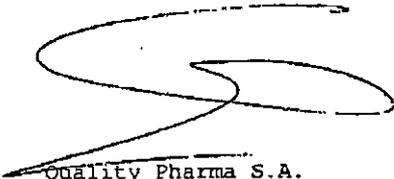


la administración de PEMETREXED QUALITY PHARMA. Los pacientes deberán ser hidratados conforme a la práctica clínica local antes y/o después de recibir cisplatino. Para mayor información lea el prospecto de cisplatino

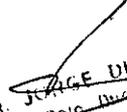
2. Como agente único: cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas. La dosis recomendada de PEMETREXED QUALITY PHARMA es de 500mg/m² administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días.

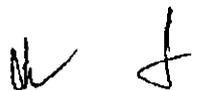
3. Régimen de premedicación: Suplemento vitamínico: Para reducir la toxicidad, se debe indicar a los pacientes tratados con PEMETREXED QUALITY PHARMA que diariamente tomen una dosis oral baja de ácido fólico o un complejo multivitamínico con ácido fólico. Deben tomarse por lo menos cinco dosis de ácido fólico durante los siete días previos a la primera dosis de PEMETREXED QUALITY PHARMA; y la dosificación debe continuar durante todo el tratamiento y durante 21 días después de la última dosis de PEMETREXED QUALITY PHARMA. Los pacientes deben recibir también una inyección intramuscular de vitamina B12 en la semana anterior a la de la primera dosis de PEMETREXED QUALITY PHARMA y a partir de ahí una vez cada tres ciclos. Tras la primera inyección de vitamina B12, las inyecciones posteriores se pueden administrar el mismo día que la perfusión de PEMETREXED QUALITY PHARMA.

En los estudios clínicos, la dosis de ácido fólico estudiado varió de 350 a 1,000 µg, y la dosis de vitamina B12 recibida fue de 1,000


Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

33


Dr. JORGE DE RIZ
Médico de Familia
C. de Medicina Familiar



µg. La dosis más frecuentemente utilizada de ácido fólico vía oral fue de 400 µg. (Ver *Advertencias y Precauciones*).

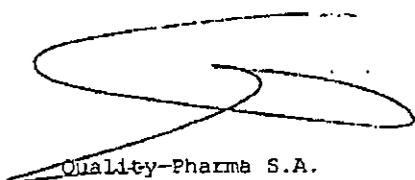
Corticosteroides: Se ha reportado erupción cutánea en los pacientes no tratados previamente con un corticosteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o un equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea.

En los estudios clínicos, se administraron 4 mg de dexametasona vía oral dos veces diarias el día previo, el día de la administración y el día posterior a la administración de Pemetrexed. (Ver *Advertencias y Precauciones*).

4. Monitoreo de laboratorio y recomendaciones para la reducción / discontinuidad de la dosis:

Monitoreo: En todos los pacientes que reciban PEMETREXED QUALITY PHARMA 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 iniciar 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 de creatinina sea > 45 ml/min. Se deberán realizar pruebas químicas periódicas en sangre para evaluar la función renal y hepática. (Ver *Advertencias y Precauciones*).

Recomendaciones para la reducción de la dosis: Los ajustes de la dosis al inicio de un ciclo subsiguiente deberán basarse en los



Quality-Pharma S.A.
Raúl Gonzalez
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

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 1-3, las cuales son aplicables para PEMETREXED QUALITY PHARMA usado como agente único o en combinación con Cisplatino.

Tabla 1: Reducción de la dosis para PEMETREXED QUALITY PHARMA (como agente único o en combinación) y Cisplatino – Toxicidades hematológicas.

Nadir del recuento absoluto de neutrófilos $< 500/mm^3$ y nadir de plaquetas

$> 50.000/mm^3$. 75% de la dosis previa (pemetrexed y cisplatino)

Nadir de plaquetas $< 50.000/mm^3$ sin sangrado

independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos. 75% de la dosis previa (pemetrexed y cisplatino)

Nadir de plaquetas $< 50.000/mm^3$ con sangrado*

independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos. 50% de la dosis previa (pemetrexed y cisplatino)

* Cumple con el criterio de toxicidad (CTC) versión 2.0 (NCI 1998) – definición de $> CTC$ para el Grado 2 de sangrado.

Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

35

DR. JOSÉ DE RIZ
Jefe de Dpto. Dirección
de Atención de Medicamentos.

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas (excluyendo neurotoxicidad) > Grado 3, el tratamiento debería suspenderse hasta la resolución de un valor inferior o idéntico al que tenía el paciente antes del tratamiento. El tratamiento debería ser reanudado de acuerdo con los lineamientos de la Tabla 2

Tabla 2: Reducción de la dosis para PEMETREXED QUALITY PHARMA (como agente único o en combinación) y Cisplatino – Toxicidades no hematológicas
a,b

	Dosis de PEMETREXED QUALITY PHARMA (mg/m ²)	Dosis de Cisplatino (mg/m ²)
Cualquier toxicidad de Grado 3 o 4, excepto mucositis.	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización (sin importar el Grado) o diarrea de Grado 3 o 4.	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Mucositis de Grado 3 o 4.	50% de la dosis previa	100% de la dosis previa

^aCriterios comunes de toxicidad (CTC) del NCI.

^bExcluyendo neurotoxicidad (ver la Tabla 3).

En el caso de neurotoxicidad, los ajustes de dosis recomendados para PEMETREXED QUALITY PHARMA y Cisplatino se describen en la Tabla 3. Los pacientes deberán interrumpir el tratamiento si experimentan neurotoxicidad de Grado 3 o 4.

Tabla 3: Reducción de la dosis para PEMETREXED QUALITY PHARMA (como agente único o en combinación) y Cisplatino – Neurotoxicidad.

Grado según los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC)	Dosis de PEMETREXED QUALITY PHARMA (mg/m ²)	Dosis de Cisplatino (mg/m ²)
0-1	100% de la dosis previa	100% de la dosis previa

De JORGE D.F. RIZ
Jefe de Depto. de
Evaluación de

Quality Pharma-S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

4834



2	100% de la dosis previa	80% de la dosis previa
---	-------------------------	------------------------

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

Pacientes con insuficiencia renal: En estudios clínicos, los pacientes con clearance de creatinina > 45 ml/min no requirieron ajustes de dosis diferentes 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. (Ver *Farmacología Clínica*). Por consiguiente, PEMETREXED QUALITY PHARMA no deberá ser administrado a pacientes cuyo clearance de creatinina sea < 45 ml/min usando la fórmula estándar de Cockcroft y Gault o TFG determinada mediante el método de clearance plasmático de ^{99m}Tc – DPTA:

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

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

Se deberá tener cuidado cuando se administra PEMETREXED QUALITY PHARMA concomitantemente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos a pacientes cuyo clearance de creatinina es < 80 ml/min (Ver *Interacciones medicamentosas*)

Dr. JORGE Dr. H...
Jefe de Depto. de...
Evaluación de...
(Handwritten signature)

(Handwritten signature)
Quality-Pharma S.A.
Raúl Gonzalez
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

37

(Handwritten signature)

4834



Precauciones de preparación y administración: Al igual que con otros agentes antineoplásicos potencialmente tóxicos, se deberá tener cuidado en la manipulación y preparación de las soluciones para infusión de PEMETREXED QUALITY PHARMA. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de PEMETREXED QUALITY PHARMA entra en contacto con la piel, lave la piel de inmediato y en su totalidad con jabón y agua. Si PEMETREXED QUALITY PHARMA entra en contacto con las membranas mucosas, enjuague bien con agua.

Se han publicado varias pautas para la manipulación y eliminación de agentes.

Pemetrexed no es un vesicante. No existe un antídoto específico en caso de extravasación del producto. Hasta el momento se han informado pocos casos de extravasación de Pemetrexed, que no han sido considerados serios por el investigador. La extravasación de Pemetrexed deberá manejarse de acuerdo con la práctica local utilizada para otros no vesicantes

Preparación para la administración de la infusión intravenosa:

1. Emplear una técnica aséptica durante la reconstitución y posterior dilución de PEMETREXED QUALITY PHARMA para la administración de la infusión intravenosa.
2. Calcular la dosis de PEMETREXED QUALITY PHARMA y determinar la cantidad de frascos ampolla necesarios. Cada frasco ampolla contiene 100 mg o 500 mg de PEMETREXED QUALITY PHARMA. El frasco ampolla contiene un pequeño exceso de


Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050
MARGE DE RIZ
U. 000 0 11-88
nos

4834



PEMETREXED QUALITY PHARMA para facilitar la administración de la cantidad indicada en el prospecto.

3. Reconstituir cada frasco ampolla de 100 mg con 4,2 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes). Reconstituir cada frasco ampolla de 500 mg con 20 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes). En cualquiera de los casos, se obtendrá una solución que contiene 25 mg/ml de PEMETREXED QUALITY PHARMA. Agite 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 QUALITY PHARMA 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 (siempre que el envase y la solución así lo permitan) para detectar la presencia de partículas y cambio de color. Si se observasen partículas, el producto no deberá administrarse.

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

6. Se demostró que las soluciones reconstituidas y las soluciones para infusión de PEMETREXED QUALITY PHARMA tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas después de su reconstitución inicial, cuando se las conserva refrigeradas o a una

Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

39

DR. JUAN CARLOS DE RIVERA
Jefe de División de Farmacia
y Química (en NE) - 11.050

temperatura ambiente inferior a 25°C (Véase la "Temperatura Ambiente Controlada" definida en la Farmacopea de los EE.UU. (USP, por sus siglas en inglés)). Cuando se las prepara siguiendo las instrucciones, las soluciones reconstituidas y para infusión de PEMETREXED QUALITY PHARMA no contienen conservantes antimicrobianos. Desechar cualquier remanente.

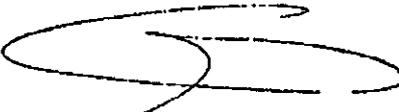
Su reconstitución y posterior dilución antes de proceder a la infusión intravenosa sólo se recomienda con una inyección de cloruro de sodio al 0,9% (sin conservantes). PEMETREXED QUALITY PHARMA es físicamente incompatible con diluyentes que contienen calcio, incluyendo la solución de Lactato Ringer para inyección, y la solución de Ringer para inyección, y por lo tanto no deberán ser utilizadas. La administración concomitante de PEMETREXED QUALITY PHARMA con otras drogas y diluyentes no ha sido estudiada, y por lo tanto no se recomienda. PEMETREXED QUALITY PHARMA es compatible con equipos estándar de infusión intravenosa de policloruro de vinilo (PVC) y bolsas para solución intravenosa.

CONTRAINDICACIONES

PEMETREXED QUALITY PHARMA está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones severas de hipersensibilidad al pemetrexed o a cualquiera de los demás excipientes que componen la fórmula.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

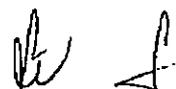
1. Régimen de premedicación:



Quality-Pharma S.A.
Raúl Gonzalez
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

40

JR
JURGE DE RIZ
D- Dña. Dirección de
OP. M. D. Documentos



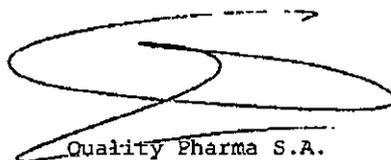
Necesidad de suplementación con ácido fólico y vitamina B₁₂: Se debe indicar a los pacientes tratados con PEMETREXED QUALITY PHARMA que tomen ácido fólico y vitamina B₁₂ como medida profiláctica para reducir la toxicidad hematológica y GI relacionada con el tratamiento (Ver *Posología y Administración*).

En los estudios clínicos se observó una menor toxicidad general y reducciones en las toxicidades hematológicas y no hematológicas de Grado 3/4 como neutropenia, neutropenia febril, e infección neutropénica de Grado 3/4, cuando se administraron ácido fólico y vitamina B₁₂ antes del tratamiento.

Suplementación con corticosteroides: En los estudios clínicos se informó rash cutáneo con mayor frecuencia en pacientes no tratados previamente con un corticosteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea. (Ver *Posología y Administración*)

2. Supresión de la médula ósea:

PEMETREXED QUALITY PHARMA puede suprimir la función de la médula ósea, manifestada por neutropenia, trombocitopenia, y anemia (o pancitopenia) (Ver *Reacciones Adversas*). La mielosupresión usualmente es la toxicidad que limita la dosis. 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 *Posología y Administración*).



Quality Pharma S.A.
Raúl González

DR. JORGE DE RIVERA
JEFE DE DEPTO. DE INVESTIGACIONES
EVALUACION DE FARMACOS
DIRECTOR TÉCNICO - Apoderado
MN 11.050



3. Disminución de la función renal:

PEMETREXED QUALITY PHARMA se elimina principalmente por vía renal sin cambios. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con clearance de creatinina ≥ 45 ml/min. Debido a que la cantidad de pacientes estudiados con clearance de creatinina < 45 ml/min es insuficiente, no se pueden hacer recomendaciones sobre la dosis. Por lo tanto, PEMETREXED QUALITY PHARMA no deberá ser administrado a pacientes con clearance de creatinina < 45 ml/min. (Ver *Posología y Administración*)

Un paciente con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina: 19 ml/min) que no recibió ácido fólico ni vitamina B₁₂ murió por toxicidad droga-relacionada después de la administración de Pemetrexed como agente único.

4. Administración concomitante de PEMETREXED QUALITY PHARMA con medicamentos antiinflamatorios no esteroides en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada

Debe utilizarse con precaución si PEMETREXED QUALITY PHARMA se administra en forma concomitante con Ibuprofeno a pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina entre 45 y 79 ml/min), al igual que con otros medicamentos antiinflamatorios no esteroides. (Ver *Interacciones Medicamentosas*)

5. Monitoreo de laboratorio

Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

42

JORGE DE RIZ
de Udo Director de
de medicamentos

4834



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 de creatinina sea ≥ 45 ml/min. (Ver *Posología y Administración*)

6. Embarazo Categoría D:

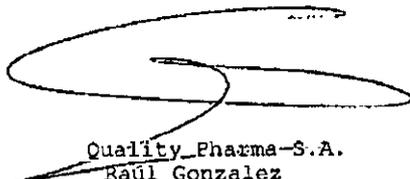
Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, PEMETREXED QUALITY PHARMA puede causar daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. El pemetrexed administrado por vía intraperitoneal a ratas durante la organogénesis resultó embriotóxico, fetotóxico, y teratogénico a dosis de alrededor de 1/833 la dosis recomendada para los seres humanos. Si PEMETREXED QUALITY PHARMA se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, deberá ser advertida sobre el potencial riesgo para el feto. Se debe recomendar a las pacientes que eviten quedarse embarazadas y que utilicen medidas anticonceptivas eficaces para evitar el embarazo durante el tratamiento con PEMETREXED QUALITY PHARMA.

7. Líquido en el tercer espacio:

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

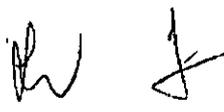


RIZ
n105



Quality Pharma-S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

43



6. REACCIONES ADVERSAS

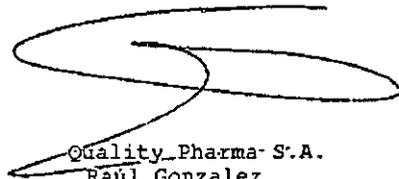
Experiencia de los Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones muy variadas, los resultados de las reacciones adversas no pueden compararse directamente con los resultados obtenidos en otros estudios clínicos y no reflejan los resultados observados en la práctica clínica.

En los estudios clínicos, las reacciones adversas más comunes (incidencia $\geq 20\%$) registradas durante la terapia con Pemetrexed como agente único fueron: fatiga, náuseas, y anorexia. Otras reacciones adversas comunes (incidencia $\geq 20\%$) observadas durante la terapia con Pemetrexed en combinación con cisplatino fueron: vómitos, neutropenia, leucopenia, anemia, estomatitis/faringitis, trombocitopenia, y constipación.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) - combinación con Cisplatino: La Tabla 4 muestra la frecuencia y severidad de las reacciones adversas que fueron reportadas en $> 5\%$ de 839 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas seleccionados al azar para ser estudiados y tratados con Pemetrexed + Cisplatino, y 830 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas seleccionados al azar para ser estudiados y tratados con Gemcitabina + Cisplatino. Todos los pacientes recibieron la terapia del estudio como tratamiento inicial para el cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o

DR. JORGE DE RIZ
Jefe de Depto. de
Evaluación de Medicamentos


Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

4834



metastásico, y los pacientes en ambos grupos de tratamiento recibieron un suplemento de ácido fólico y vitamina B₁₂.

Quality Pharma S.A.
Raúl Gonzalez
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

DR. JORGE DE RIZ
00-0000 Director de
de Entos

45

Tabla 4: Reacciones adversas en pacientes con suplemento vitamínico completo tratados con Pemetrexed + Cisplatino, todos con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas^a.

Reacción ^b	Pemetrexed/Cisplatino (N=839)		Gemcitabina/Cisplatino (N=830)	
	Toxicidad de todos los Grados (%)	Toxicidad de Grados 3-4 (%)	Toxicidad de todos los Grados (%)	Toxicidad de Grados 3-4 (%)
Total de reacciones adversas	90	37	91	53
Laboratorio				
Hematológicas				
Anemia	33	6	46	10
Neutropenia	29	15	38	27
Leucopenia	18	5	21	8
Trombocitopenia	10	4	27	13
Renales				
Incremento de la creatinina	10	1	7	1
Clínicas				
Síntomas constitucionales				
Fatiga	43	7	45	5
Gastrointestinales				
Náuseas	56	7	53	4
Vómitos	40	6	36	6
Anorexia	27	2	24	1
Constipación	21	1	20	0
Estomatitis/faringitis	14	1	12	0
Diarrea	12	1	12	0
Dispepsia/ardor de	5	0	6	0

Quality-Pharma S.A.
Raúl Gonzalez
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

46

DR. JORGE DE RIZ
Cf. de Dolo. Dirección de
FARMACIA



estómago				
Neurológicas				
Neuropatía sensorial	9	0	12	1
Trastornos en el gusto	8	0 ^c	9	0 ^c
Dermatológicas/ piel				
Alopecia	12	0 ^c	21	1 ^c
Rash/Descamación	7	0	8	1

Las siguientes reacciones adversas adicionales se observaron en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que fueron seleccionados al azar para recibir Pemetrexed + Cisplatino:

Incidencia del 1% al 5%:

Organismo en general: neutropenia febril, infección, pirexia

Trastornos generales: Deshidratación.-

Metabolismo y nutrición: aumento en los niveles de AST (aspartato aminotransferasa) y de ALT (alanina aminotransferasa).

Renales: disminución del clearance de creatinina, insuficiencia renal.

Sentidos especiales: conjuntivitis.

Incidencia menor al 1%:

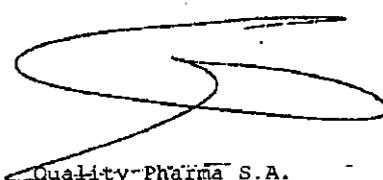
Cardiovasculares: arritmia.

Trastornos generales: dolor de pecho.

Metabolismo y nutrición: aumento en los niveles de GGT (gammaglutamiltransferasa).-

Neurológicos: neuropatía motora.


DR. JORGE D. RIZO
 Jefe de Oplo Dirección
 de Control de Medicamentos


 Quality-Pharma S.A.
 Raúl González
 Director Técnico - Apoderado
 MN 11.050





Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) – Mantenimiento: La Tabla 5 muestra la frecuencia y severidad de las reacciones adversas que fueron reportadas en > 5% de 438 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con Pemetrexed y 218 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con un placebo. Todos los pacientes recibieron la terapia del estudio inmediatamente después de 4 ciclos de tratamiento a base de platino para cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico. Los pacientes en ambos brazos de estudio recibieron un suplemento completo de ácido fólico y vitamina B₁₂.

Tabla 5: Reacciones adversas en pacientes tratados con Pemetrexed en comparación con los que recibieron el placebo, todos con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas^a.

Reacción ^b	Pemetrexed (N=438)		Placebo (N=218)	
	Toxicidad de todos los Grados (%)	Toxicidad de Grados 3-4 (%)	Toxicidad de todos los Grados (%)	Toxicidad de Grados 3-4 (%)

Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

48

DR. JORGE DE RIVERA
Jefe de Depto. Diagnóstico
Evaluación de Medicamentos

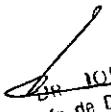
4834

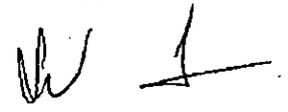


Total de reacciones adversas	66	16	37	4
Laboratorio				
Hematológicas				
Anemia	15	3	6	1
Neutropenia	6	3	0	0
Leucopenia	6	2	1	1
Hepáticas				
Aumento en los niveles de ALT (alanina aminotransferasa)	10	0	4	0
Aumento en los niveles de AST (aspartato aminotransferasa)	8	0	4	0
Clínicas				
Síntomas constitucionales				
Fatiga	25	5	11	1
Gastrointestinales				
Náuseas	19	1	6	1
Anorexia	19	2	5	0
Vómitos	9	0	1	0
Mucositis/estomatitis	7	1	2	0
Diarrea	5	1	3	0
Infección	5	2	2	0
Neurológicas				
Neuropatía sensorial	9	1	4	0
Dermatológicas/piel				
Rash/Descamación	10	0	3	0


 Quality Pharma-SrA
 Raúl González
 Director Técnico - Apoderado
 MN 11.050

49


 DR. JORGE DE RITZ
 Jefe de Dpto. Dirección
 Evaluación de Medicamentos





^a Para los fines de esta Tabla 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 Criterios de Toxicidad (CTC) versión 3 del National Cancer Institute para obtener información sobre cada Grado de toxicidad.

No se observaron diferencias clínicamente significativas de reacciones adversas de Grado 3-4 en los pacientes en relación con la edad, el sexo, el origen étnico, o la histología, a excepción de una mayor incidencia de fatiga de Grado 3-4 entre los pacientes caucásicos en comparación con los no caucásicos (6,5% contra 0,6%).

La seguridad se evaluó por la exposición de los pacientes que recibieron al menos una dosis de Pemetrexed (N=438). Se evaluó la incidencia de reacciones adversas entre los pacientes que recibieron ≤ 6 ciclos de Pemetrexed, y se compararon con las de los pacientes que recibieron > 6 ciclos de Pemetrexed. Se observaron aumentos en las reacciones adversas (de todos los Grados) con exposiciones más largas; sin embargo, no se observaron diferencias clínicamente significativas en las reacciones adversas de Grado 3-4.

En relación con la mayor incidencia de anemia (de todos los Grados) en el brazo de Pemetrexed el uso de transfusiones (principalmente de RBC) y de agentes estimulantes de la

Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

De JORGE DE RIZ
Jefe de Dpto. Dirección
M. de la U. de la Plata

eritropoyesis (ESAs, por sus siglas en inglés; eritropoietin y darbepoetin) fueron mayores en el brazo de Pemetrexed en comparación con el del placebo (transfusiones: 9,5% contra 3,2%, ESAs: 5,9% contra 1,8%).

Las siguientes reacciones adversas adicionales se observaron en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que recibieron Pemetrexed.

Incidencia del 1% al 5%:

Dermatológicas/Piel: alopecia, prurito/escozor.

Gastrointestinales: constipación.

Trastornos generales: edema, fiebre (en ausencia de neutropenia).

Hematológicas: trombocitopenia.

Renales: disminución del clearance de creatinina, incremento de la creatinina, reducción del índice de filtración glomerular.

Sentidos especiales: enfermedad de la superficie ocular (incluyendo conjuntivitis), aumento del lagrimeo.

Incidencia menor al 1%:

Cardiovasculares: arritmia supraventricular.

Dermatológicas/Piel: eritema multiforme.

Trastornos generales: neutropenia febril, reacciones alérgicas/hipersensibilidad. Neurológicas: neuropatía motora.

Renales: insuficiencia renal.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) – Después de la quimioterapia previa:

Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

51

Dr. JORGE DE RÍZ
Jefe de Depto. Dirección de
Evaluación de Medicamentos

4834



La Tabla 6 muestra la frecuencia y severidad de las reacciones adversas que fueron reportadas en > 5% de 265 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas seleccionados al azar para recibir Pemetrexed como agente único con suplemento de ácido fólico y vitamina B₁₂, y 276 pacientes seleccionados al azar para recibir docetaxel como agente único. Todos los pacientes fueron diagnosticados con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico y recibieron quimioterapia previa.

Quadrity Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

DR. JOSÉ URBANO
Jefe de Departamento de
Evaluación de Medicamentos

4834



Tabla 6: Reacciones adversas en pacientes con suplemento vitamínico completo tratados con Pemetrexed en comparación con los tratados con Docetaxel, todos con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas ^a.

Reacción ^b	Pemetrexed (N=265)		Docetaxel (N=276)	
	Toxicidad de todos los Grados (%)	Toxicidad de Grados 3-4 (%)	Toxicidad de todos los Grados (%)	Toxicidad de Grados 3-4 (%)
Laboratorio				
Hematológicas				
Anemia	19	4	22	4
Leucopenia	12	4	34	27
Neutropenia	11	5	45	40
Trombocitopenia	8	2	1	0
Hepáticas				
Aumento en los niveles de ALT (alanina aminotransferasa)	8	2	1	0
Aumento en los niveles de AST (aspartato aminotransferasa)	7	1	1	0
Clínicas				
Gastrointestinales				
Náuseas	31	3	17	2
Anorexia	22	2	24	3
Vómitos	16	2	12	1
Estomatitis/faringitis	15	1	17	1
Diarrea	13	0	24	3
Constipación	6	0	4	0
Síntomas constitucionales				

Quality-Pharma S.A.
Raúl Gonzalez
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

53

DR. JORGE DE RIZ
Jefe de Departamento
de Asesoría Médica



Fatiga	34	5	36	5
Fiebre	8	0	8	0
Dermatológicas/piel				
Rash/Descamación	14	0	6	0
Prurito	7	0	2	0
Alopecia	6	1 ^c	38	2 ^c

^a Para los fines de esta Tabla 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 Criterios de Toxicidad (CTC) del National Cancer Institute para los valores de laboratorio, a fin de obtener información sobre cada Grado de toxicidad (versión 2).

^c Según los Criterios de Toxicidad (CTC) versión 2 del National Cancer Institute este término sólo debería reportarse como Grado 1 o 2.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes de reacciones adversas en pacientes en relación con la histología.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes ocurridas en < 5% de los pacientes tratados con Pemetrexed pero en > 5% de los tratados con docetaxel incluyen la neutropenia febril de Grado 3-4 según los CTC, (1,9% Pemetrexed, 12,7% docetaxel).

Las siguientes reacciones adversas adicionales se observaron en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que fueron seleccionados al azar para recibir Pemetrexed:

Incidencia del 1% al 5%:

Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

DR. JORGE DE RIVERA
Jefe de Upto
Evaluación dentor



Organismo en general: dolor abdominal, reacción alérgica / hipersensibilidad, neutropenia febril, infección.

Dermatológicas/Piel: eritema multiforme.

Neurológicas: neuropatía motora, neuropatía sensorial.

Renales: incremento de la creatinina.

Incidencia menor al 1%:

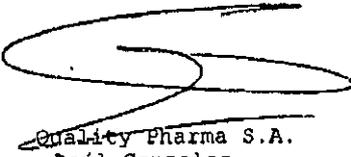
Cardiovasculares: arritmias supraventriculares.-

Mesotelioma Pleural Maligno (MPM):-

La Tabla 7 muestra la frecuencia y severidad de las reacciones adversas reportadas en > 5% de 168 pacientes con mesotelioma que fueron seleccionados al azar para recibir cisplatino y Pemetrexed, y 193 pacientes con mesotelioma seleccionados al azar para recibir cisplatino como agente único. En ambos brazos, estos pacientes sin experiencia previa en quimioterapia recibieron un suplemento completo de ácido fólico y vitamina B₁₂.

Tabla 7: Reacciones adversas en pacientes con suplemento vitamínico completo tratados con Pemetrexed + Cisplatino, todos con diagnóstico de mesotelioma pleural maligno^a-

Reacción ^b	Pemetrexed/Cisplatino (N=168)		Cisplatino (N=163)	
	Toxicidad de todos los Grados (%)	Toxicidad de Grados 3-4 (%)	Toxicidad de todos los Grados (%)	Toxicidad de Grados 3-4 (%)
Laboratorio				
Hematológicas				
Neutropenia	56	23	13	3
Leucopenia	53	15	17	1
Anemia	26	4	10	0
Trombocitopenia	23	5	9	0


Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

55


Dr. JORGE DE RITZ
Médico
HE

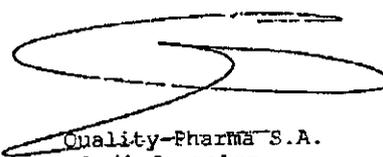


Renales				
Incremento de la creatinina	11	1	10	1
Disminución del clearance de creatinina	16	1	18	2
Clinicas				
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5	0	1	0
Gastrointestinales				
Náuseas	82	12	77	6
Vómitos	57	11	50	4
Estomatitis/faringitis	23	3	6	0
Anorexia	20	1	14	1
Diarrea	17	4	8	0
Constipación	12	1	7	1
Dispepsia	5	1	1	0
Síntomas constitucionales				
Fatiga	48	10	42	9
Metabolismo/nutrición				
Deshidratación	7	4	1	1
Neurológicas				
Neuropatía sensorial	10	0	10	1
Trastornos en el gusto	8	0 ^c	6	0 ^c
Dermatológicas/piel				
Rash	16	1	5	0
Alopecia	11	0 ^c	6	0 ^c

^a Para los fines de esta Tabla 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.

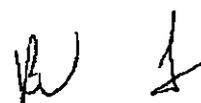
^b Remítase a los Criterios de Toxicidad (CTC) versión 3 del National Cancer Institute para obtener información sobre cada Grado de toxicidad, excepto para el término "Disminución del clearance de creatinina" que deriva del término "renal/genitourinario-otro" de los CTC

^c Según los Criterios de Toxicidad (CTC) versión 2 del National Cancer Institute este término sólo debería reportarse como Grado 1 o 2.


 Quality-Pharma S.A.
 Raúl González
 Director Técnico - Apoderado
 MN 11.050

56

DR. JOSÉ DE RIZ
 Jefe de DDIO
 Evaluación de... entos



4834



Las siguientes reacciones adversas adicionales se observaron en pacientes con diagnóstico de mesotelioma pleural maligno que fueron seleccionados al azar para recibir Pemetrexed + Cisplatino:

Incidencia del 1% al 5%:

-Organismo en general: neutropenia febril, infección, pirexia

Dermatológicas/Piel: urticaria.

Trastornos generales: dolor de pecho.

Metabolismo y nutrición: aumentos en los valores de AST (aspartato aminotransferasa), ALT (alanina aminotransferasa), y GGT (gammaglutamiltransferasa)..

Renales: insuficiencia renal.

Incidencia menor al 1%:

Cardiovasculares: arritmia.

Neurológicos: neuropatía motora

Efectos de los complementos vitamínicos: La Tabla 8 compara la incidencia (porcentaje de pacientes) de las toxicidades de Grado 3-4 según los CTC en pacientes que recibieron un suplemento vitamínico diario con ácido fólico y vitamina B₁₂ desde el inicio del estudio (suplemento completo), con la incidencia en pacientes que nunca recibieron un suplemento vitamínico durante el estudio en el brazo de Pemetrexed + Cisplatino.

~~DR. JORGE DE RIZ~~
Jefe de Depto. Complementos
Quality-Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

Tabla 8: Reacciones adversas de Grado 3-4 seleccionadas para comparar los pacientes que recibieron suplemento completo con los no suplementados, en el brazo de Pemetrexed + Cisplatino (% de Incidencia).

Reacción adversa* (%)	Pacientes con suplemento completo (N=168)	Pacientes no suplementados (N=32)
Neutropenia / granulocitopenia	23	38
Trombocitopenia	5	9
Vómitos	11	31
Neutropenia febril	1	9
Infección con neutropenia de Grado 3-4	0	6
Diarrea	4	9

*Remítase a los Criterios de Toxicidad (CTC) del National Cancer Institute para obtener información sobre los valores de laboratorio y no laboratorio para cada grado de toxicidad

Las siguientes reacciones adversas fueron mayores en el grupo con suplemento completo en comparación con el grupo nunca suplementado: hipertensión (11%, 3%), dolor de pecho (8%, 6%), y trombosis / embolismo (6%, 3%).-

Subpoblaciones:

No se identificó ningún efecto adverso de importancia en cuanto a la seguridad de Pemetrexed en relación con el sexo o la raza, a excepción de una mayor incidencia de rash entre los hombres (24%) en comparación con las mujeres (16%).

Quality Pharma S.A.
Raúl Gonzalez
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

58

DR. JORGE DE RIZ
Jefe de Departamento
Farmacología

4834



puede ser mayor entre los pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes ancianos están más propensos al deterioro de la función renal, de manera que deben estar sumamente controlados. Se recomienda monitorear la función renal durante la administración de PEMETREXED QUALITY PHARMA. No se requirieron ajustes de las dosis entre los pacientes de 65 años de edad o mayores, fuera de las recomendadas para todos los pacientes. (Ver *Posología y Administración*)

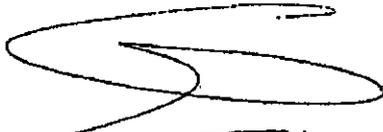
Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

62

Dr. JORGE DE RIZ
a- Dpto. Dirección de
H. entos

En la fase inicial del estudio clínico del cáncer de pulmón de células no pequeñas, el 37,7% de los pacientes tratados con Pemetrexed + Cisplatino eran de > 65 años de edad y la neutropenia de Grado 3-4 era mayor en relación a los pacientes de < 65 años de edad (19,9% contra 12,2%). En el caso de los pacientes de < 65 años de edad el riesgo relativo (HR) de supervivencia general fue de 0,96 (Intervalo de Confianza (CI) 95%: 0,83 - 1,10), mientras que en los pacientes de > 65 años de edad el riesgo relativo (HR) fue de 0,88 (Intervalo de Confianza (CI) 95%: 0,74 -1,06) entre la población con intención de tratar. Durante la fase de mantenimiento del estudio clínico del cáncer de pulmón de células no pequeñas, el 33,3% de los pacientes tratados con Pemetrexed tenía > 65 años de edad y no se observaron diferencias en las reacciones adversas de Grado 3-4 en comparación con los pacientes de < 65 años de edad. En el caso de los pacientes de < 65 años de edad el riesgo relativo (HR) de supervivencia general fue de 0,74 (Intervalo de Confianza (CI) 95%: 0,58 - 0,93), mientras que para los pacientes de > 65 años de edad el riesgo relativo fue de 0,88 (Intervalo de Confianza (CI) 95%: 0,65 - 1,21) entre la población con intención de tratar.

En el estudio clínico del cáncer de pulmón de células no pequeñas después de la quimioterapia previa, el 29,7% de los pacientes tratados con Pemetrexed tenía > 65 años de edad y mayor hipertensión de Grado 3-4 que los pacientes de < 65 años de edad. En el caso de los pacientes de < 65 años de edad el riesgo relativo (HR) de supervivencia general fue de 0,95 (Intervalo de Confianza (CI) 95%: 0,76 - 1,19), mientras que para los pacientes de > 65 años de edad el riesgo relativo fue de 1,15 (Intervalo de Confianza (CI) 95%: 0,79 - 1,68) entre la población con intención de tratar.



Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

DR. JOSÉ DE RIZ
Dr. Odo. Dirección de
de
de

El estudio clínico del mesotelioma incluyó a 36,7% pacientes tratados con Pemetrexed + Cisplatino que tenían > 65 años de edad, y los valores de trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, y fatiga de Grado 3-4 eran superiores a los valores registrados en los pacientes de < 65 años de edad. En el caso de los pacientes de < 65 años de edad el riesgo relativo (HR) de supervivencia general fue de 0,71 (Intervalo de Confianza (CI) 95%: 0,53 – 1,96), mientras que para los pacientes de > 65 años de edad el riesgo relativo fue de 0,85 (Intervalo de Confianza (CI) 95%: 0,59 – 1,22) entre la población con intención de tratar.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se observó efecto de valores elevados de AST (aspartato aminotransferasa), ALT (alanina aminotransferasa), o de la bilirrubina total sobre la farmacocinética del pemetrexed.

(Ver *Farmacología Clínica*)

Los ajustes en las dosis realizados sobre la base de la insuficiencia hepática experimentada durante el tratamiento con Pemetrexed se muestran en la Tabla 2 (ver *Posología y Administración*)

Pacientes con insuficiencia renal: PEMETREXED QUALITY PHARMA es eliminado principalmente por vía renal. Una función renal disminuida provocará una disminución en el clearance y una mayor exposición (ABC) a PEMETREXED QUALITY PHARMA, en relación con los pacientes con una función renal normal.

La administración concomitante de Cisplatino y Pemetrexed aún no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Quality Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

64

~~Dr. JORGE DE RIVERA~~
Jefe de Oplo. Unica
Evaluación de Medicamentos

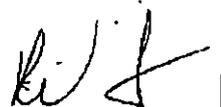


Sexo: En la fase inicial del estudio clínico del cáncer de pulmón de células no pequeñas, el 70% de los pacientes eran hombres y el 30% eran mujeres. Entre los hombres, el riesgo relativo (HR) de supervivencia general fue de 0,97 (Intervalo de Confianza (CI) 95%: 0,85 – 1,10), mientras que entre las mujeres el HR fue de 0,86 (Intervalo de Confianza (CI) 95%: 0,70 – 1,06) entre la población con intención de tratar.

Durante la fase de mantenimiento del estudio clínico del cáncer de pulmón de células no pequeñas, el 73% de los pacientes eran hombres y el 27% eran mujeres. Entre los hombres, el riesgo relativo (HR) de supervivencia general fue de 0,78 (Intervalo de Confianza (CI) 95%: 0,63 – 0,96), mientras que entre las mujeres el HR fue de 0,83 (Intervalo de Confianza (CI) 95%: 0,56 – 1,21) entre la población con intención de tratar.

En el estudio clínico del cáncer de pulmón de células no pequeñas después de la quimioterapia previa, el 72% de los pacientes eran hombres y el 28% eran mujeres.


JOSÉ DE RIZ Quality Pharma S.A.
Raúl González
Jefe de Departamento Director Técnico - Apoderado
MN 11.050



Entre los hombres, el riesgo relativo (HR) de supervivencia general fue de 0,95 (Intervalo de Confianza (CI) 95%: 0,76 – 1,19), mientras que entre las mujeres el HR fue de 1,28 (Intervalo de Confianza (CI) 95%: 0,86 – 1,91) entre la población con intención de tratar.

En el estudio clínico del mesotelioma el 82% de los pacientes eran hombres y el 18% eran mujeres. Entre los hombres, el riesgo relativo (HR) de supervivencia general fue de 0,85 (Intervalo de Confianza (CI) 95%: 0,66 – 1,09), mientras que entre las mujeres el HR fue de 0,48 (Intervalo de Confianza (CI) 95%: 0,27 – 0,85) entre la población con intención de tratar.

Raza: En la fase inicial del estudio clínico del cáncer de pulmón de células no pequeñas, el 78% de los pacientes eran de origen caucásico, el 13% procedían del este/sudeste asiático, y el 9% restante eran pacientes de otras razas. El riesgo relativo (HR) de supervivencia general para los pacientes caucásicos fue de 0,92 (Intervalo de Confianza (CI) 95%: 0,82 – 1,04), para los del este/sudeste asiático fue de 0,86 (Intervalo de Confianza (CI) 95%: 0,61 – 1,21), y para los pacientes de otras razas fue de 1,24 (Intervalo de Confianza (CI) 95%: 0,84 – 1,84) entre la población con intención de tratar.

Durante la fase de mantenimiento del estudio clínico del cáncer de pulmón de células no pequeñas, el 65% de los pacientes eran de origen caucásico, el 23% procedían del este/sudeste asiático, y el 12% restante eran pacientes de otras razas. El riesgo relativo (HR) de supervivencia general para los pacientes caucásicos fue de 0,77 (Intervalo de Confianza (CI) 95%: 0,62 – 0,97), para los del este/sudeste asiático fue de 1,05 (Intervalo de Confianza (CI) 95%: 0,70 – 1,59), y para los pacientes de otras razas fue de 0,46 (Intervalo de Confianza (CI) 95%: 0,26 – 0,79) entre la población con intención de tratar.


 Quality Pharma S.A.
 Raúl González
 Director Técnico - Apoderado
 MN 11.050

66


 DR. JORGE DE LA CRUZ
 Jefe de Departamento de
 Estudios



En el estudio clínico del cáncer de pulmón de células no pequeñas después de la quimioterapia previa, el 71% de los pacientes eran de origen caucásico, y el 29% restante eran pacientes de otras razas. El riesgo relativo (HR) de supervivencia general para los pacientes caucásicos fue de 0,91 (Intervalo de Confianza (CI) 95%: 0,73 – 1,15), y para los pacientes de otras razas fue de 1,27 (Intervalo de Confianza (CI) 95%: 0,87 – 1,87) entre la población con intención de tratar.

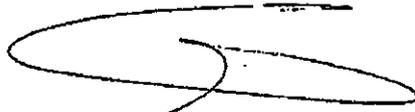
En el estudio clínico del mesotelioma el 92% de los pacientes eran de origen caucásico, y el 8% restante eran pacientes de otras razas.

El riesgo relativo (HR) de supervivencia general para los pacientes caucásicos fue de 0,77 (Intervalo de Confianza (CI) 95%: 0,61 – 0,97), y para los pacientes de otras razas fue de 0,86 (Intervalo de Confianza (CI) 95%: 0,39 – 1,90) entre la población con intención de tratar.

SOBREDOSIFICACIÓN

Hubó pocos casos de sobredosis con Pemetrexed. 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 deberán instituirse las medidas de apoyo generales que el médico actuante considere necesarias.-

En los estudios clínicos, se permitió el uso de leucovorina para la leucopenia de Grado 4 (según los CTC) durante ≥ 3 días, la neutropenia de Grado 4 (según los CTC) durante ≥ 3 días, e inmediatamente para la trombocitopenia


Quality-Pharma S.A.
Raúl González
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

JORGE DE RIZ
Jefe de Dirección
FARMACIA

de Grado 4 (según los CTC), la hemorragia relacionada con trombocitopenia de Grado 3 o mucositis de Grado 3 ó 4. Para el 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 Pemetrexed para ser dializado.

CONSERVACIÓN

PEMETREXED QUALITY PHARMA inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 25°C, con excursiones permitidas de hasta 30°C.

Se demostró que las soluciones reconstituidas y para infusión de PEMETREXED QUALITY PHARMA tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración [2°-8°C].

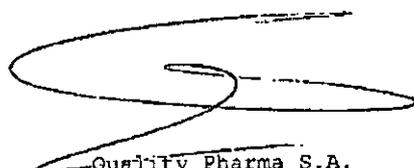
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRESENTACIÓN

PEMETREXED QUALITY PHARMA 500 mg inyectable se presenta en frascos ampolla unidosis estériles que contienen 500 mg de pemetrexed. 25, 50 y 100 frasco ampolla de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

PEMETREXED QUALITY PHARMA 100 mg inyectable, se presenta en frascos ampolla unidosis estériles que contienen 100 mg de pemetrexed.

► ATENCIÓN:


 Quality Pharma S.A.
 Raúl González
 Director Técnico - Apoderado
 MN 11.050


 DR. JORGE DEL RIZO
 Médico de Opto. Director de
 Servicios de Diagnóstico y Tratamiento
 de Neoplasias



483



Advertencia: PEMETREXED QUALITY PHARMA

Debería ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos para cáncer.

No guardar ningún medicamento que tenga fecha de vencimiento vencida
Asegurarse que el medicamento de descarte este fuera del alcance de los niños.

Tomar este medicamento sólo bajo dirección del médico. No aumentar ni disminuir la dosis, ó cambiar los intervalos sin antes consultar con el médico.
Continúe el tratamiento hasta completarlo.

**NO DEJE MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER PROBLEMA CONSULTE AL MÉDICO**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD**

CERTIFICADO N°:

QUALITY PHARMA S.A.

General Villegas 1510, Localidad San Justo. Provincia de Buenos Aires

Director Técnico - Apoderado: Raúl Gonzalez

Elaborado en: Villegas 1510

Localidad: San Justo

Lote:

Vencimiento:

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

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


JOSE DE RIZ
Dpto. Director de
Medicamentos


Quality Pharma S.A.
Raúl Gonzalez
Director Técnico - Apoderado
MN 11.050

69





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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-006932-10-0

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 4834, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por QUALITY 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: PEMETREXED QUALITY PHARMA.

Nombre/s genérico/s: PEMETREXED.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS N° 1320/1510, SAN JUSTO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE.

Nombre Comercial: PEMETREXED QUALITY PHARMA.

Clasificación ATC: L01BA04.



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

Indicación/es autorizada/s: CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSAS - COMBINACION CON CISPLATINO - ESTA INDICADO EN COMBINACION CON LA TERAPIA DE CISPLATINO PARA EL TRATAMIENTO INICIAL DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO. CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSAS - MATENIMIENTO - ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO QUE NO EVIDENCIARON PROGRESION DE LA ENFERMEDAD DESPUES DE CUATRO CICLOS DE QUIMIOTERPIA DE PRIMERA LINEA CON PLATINO. CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSAS - DESPUES DE LA QUIMIOTERAPIA PREVIA. ESTA INDICADO COMO AGENTE UNICO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSAS DESPUES DE LA QUIMIOTERAPIA PREVIA. MESOTELIOMA. EN COMBINACION CON CISPLATINO 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. LIMITACIONES PARA SU USO. NO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS ESCAMOSAS.

Concentración/es: 100,0 mg de PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO).



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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 100,0 mg.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO (SOLUCION 10 %) C.S.P. PARA AJUSTAR A pH 6.7-7.8, MANITOL 100,0 mg, ACIDO CLORHIDRICO (SOLUCION AL 10 %) C.S.P. PARA AJUSTAR A pH 6.7-7.8.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV / INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 25, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLA SIENDO, EL ULTIMO DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 25, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLA, SIENDO EL ULTIMO DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

δ
Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 25°C, CON EXCURSIONES PERMITIDAS DE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE.

Nombre Comercial: PEMETREXED QUALITY PHARMA.

Clasificación ATC: L01BA04.

Indicación/es autorizada/s: CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS NO



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

ESCAMOSAS - COMBINACION CON CISPLATINO - ESTA INDICADO EN COMBINACION CON LA TERAPIA DE CISPLATINO PARA EL TRATAMIENTO INICIAL DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO. CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSAS - MATENIMIENTO - ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO QUE NO EVIDENCIARON PROGRESION DE LA ENFERMEDAD DESPUES DE CUATRO CICLOS DE QUIMIOTERPIA DE PRIMERA LINEA CON PLATINO. CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSAS - DESPUES DE LA QUIMIOTERAPIA PREVIA. ESTA INDICADO COMO AGENTE UNICO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSAS DESPUES DE LA QUIMIOTERAPIA PREVIA. MESOTELIOMA. EN COMBINACION CON CISPLATINO 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. LIMITACIONES PARA SU USO. NO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS ESCAMOSAS.

Concentración/es: 500,0 mg de PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



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

Genérico/s: PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 500,0 mg.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO (SOLUCION 10 %) C.S.P. PARA AJUSTAR A pH 6.7-7.8, MANITOL 500,0 mg, ACIDO CLORHIDRICO (SOLUCION 10 %) C.S.P. PARA AJUSTAR A pH 6.7-7.8.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV / INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 25, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLA, SIENDO EL ULTIMO DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 25, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLA, SIENDO EL ULTIMO DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 25°C, CON EXCURSIONES PERMITIDAS DE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a QUALITY PHARMA S.A. el Certificado N° 57220, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 26 JUL 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **4834**

M