



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-02900829-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-02900829-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TREXAM / PEMETREXED Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, PEMETREXED (DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 500 mg; aprobada por Certificado N° 54.805.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TREXAM / PEMETREXED Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, PEMETREXED (DISODICO

HEMIPENTAHIDRATO) 500 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2019-53097246-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-53096976-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-53096733-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.805, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-02900829-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.07.20 17:33:16 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.20 17:33:19 -0300'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TREXAM®
PEMETREXED (como Disódico Hemipentahidrato) 500 mg
Polvo liofilizado para Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa

Cada frasco ampolla contiene:

Pemetrexed (como Disódico Hemipentahidrato): 500 mg
Excipientes: Manitol: 500 mg

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en éste prospecto.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es TREXAM® y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de usar TREXAM®?
3. ¿Cómo usar TREXAM®?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TREXAM®
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿QUÉ ES TREXAM® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

TREXAM® es un medicamento usado para el tratamiento del cáncer.

TREXAM® se puede administrar junto con cisplatino, otro medicamento anticanceroso, como tratamiento para el mesotelioma pleural maligno, una forma de cáncer que afecta a la mucosa del pulmón, a pacientes que no han recibido quimioterapia previa.

TREXAM® también se puede administrar, junto con cisplatino, para el tratamiento inicial de pacientes en estadios avanzados de cáncer de pulmón.



Laboratorios
RICHMOND

TREXAM®



TREXAM® se le puede prescribir si tiene cáncer de pulmón en un estadio avanzado, si su enfermedad ha respondido al tratamiento o si permanece inalterada tras la quimioterapia inicial.

TREXAM® también se puede administrar para el tratamiento de aquellos pacientes en estadios avanzados de cáncer de pulmón cuya enfermedad ha progresado, que ya han recibido otro tratamiento inicial de quimioterapia.

2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE USAR TREXAM®?

No use TREXAM®:

- Si es alérgico (hipersensible) a pemetrexed o a cualquiera de los demás componentes de TREXAM® (incluidos en la fórmula cualicuantitativa).
- Si está dando el pecho, debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con TREXAM®.
- Si le han administrado recientemente la vacuna contra la fiebre amarilla o se la van a administrar.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de que le administren TREXAM®.


Si ha tenido o tiene problemas de riñón dígaselo a su médico ya que cabe la posibilidad de que no pueda recibir TREXAM®.

Antes de cada perfusión tendrá que dar muestras de su sangre para evaluar si la función renal y hepática es suficiente y para evaluar si tiene suficientes células sanguíneas para recibir TREXAM®. Su médico puede decidir cambiar su dosis o retrasar el tratamiento dependiendo de su estado general y de si el recuento de sus células sanguíneas es demasiado bajo. Si está usted recibiendo además cisplatino, su médico se asegurará de que está correctamente hidratado y recibirá el tratamiento apropiado antes y después de recibir cisplatino para prevenir el vómito.

Si ha recibido o va a recibir radioterapia, por favor consulte con su médico, ya que se puede producir una reacción precoz o tardía entre la radiación y TREXAM®.

Si usted se ha vacunado recientemente, por favor consulte con su médico, dado que es posible que esta pueda causar algún efecto negativo con TREXAM®.

Si tiene una enfermedad del corazón o historia previa de enfermedad de corazón, por favor consulte con su médico.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

2

IF-2019-5114608-2019-000000000
LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

Página 99 de 105

Si tiene líquido acumulado alrededor del pulmón, su médico puede decidir extraer el fluido antes de administrarle TREXAM®.

Niños y adolescentes

No se dispone de datos relevantes del uso de TREXAM® en la población pediátrica

Uso de TREXAM® con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando medicamentos para el dolor o la inflamación (hinchazón), tales como los medicamentos denominados “medicamentos antiinflamatorios no esteroideos” (AINEs), incluyendo los adquiridos sin receta (como ibuprofeno). Hay muchas clases de AINEs con duración de acción diferente. Basándose en la fecha en la que le corresponde su perfusión de TREXAM® y/o el estado de su función renal, su médico le aconsejará qué medicamentos puede utilizar y cuándo puede hacerlo. Si no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico por si algún medicamento que esté tomando es un AINE.

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Si usted está embarazada, piensa quedar embarazada o cree que pudiera estarlo, **informe a su médico**. Durante el embarazo debe evitarse el uso de TREXAM®. Su médico le informará de los posibles riesgos de tomar TREXAM® durante el embarazo. Las mujeres deben emplear métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con TREXAM®.

Lactancia

Si usted está dando el pecho, informe a su médico.
Durante el tratamiento con TREXAM® se debe interrumpir la lactancia.

Fertilidad

Se advierte a los pacientes varones, que no engendren un hijo durante y hasta 6 meses después del tratamiento con TREXAM®, y por tanto, deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses después del tratamiento con TREXAM®. Si desea tener un hijo durante el tratamiento o en los 6 meses siguientes tras haber recibido el tratamiento, pida consejo a su médico. Es posible que desee solicitar información sobre conservación de espermatozoides antes de comenzar su tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Puede que TREXAM® haga que se sienta cansado. Tenga cuidado cuando conduzca un vehículo o use máquinas.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781



Laboratorios
RICHMOND

TREXAM®



3. ¿CÓMO USAR TREXAM®?

La dosis de TREXAM® es de 500 miligramos por cada metro cuadrado de la superficie de su cuerpo. Le medirán la altura y el peso para calcular cuál es su superficie corporal. Su médico usará esta superficie para calcular la dosis correcta para usted. Esta dosis puede ajustarse o el tratamiento puede retrasarse dependiendo de su recuento de células sanguíneas y de su estado general. El farmacéutico del hospital, la enfermera o el médico habrá mezclado el polvo de TREXAM® con una solución de cloruro de sodio para inyección de 9 mg/ml (0,9 %), antes de que se le administre.

Usted siempre recibirá TREXAM® mediante una perfusión (gotero) en una de sus venas. La perfusión durará al menos 10 minutos.

Cuando use TREXAM® en combinación con cisplatino:

El médico calculará cual es la dosis que usted necesita basándose en su altura y en su peso. El cisplatino también se administra mediante perfusión en una de sus venas y se da aproximadamente 30 minutos después de que haya terminado la perfusión de TREXAM®. La perfusión de cisplatino dura aproximadamente dos horas.


Normalmente debe recibir su perfusión una vez cada tres semanas.

Medicación adicional:

Corticosteroides: su médico le prescribirá unos comprimidos de esteroides (equivalentes a 4 miligramos de dexametasona dos veces al día) que tendrá que tomar el día anterior, el mismo día y el día siguiente al tratamiento con TREXAM®. Su médico le da este medicamento para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas que puede experimentar durante su tratamiento para el cáncer.

Suplemento vitamínico: su médico le prescribirá ácido fólico oral (vitamina) o un complejo multivitamínico que contenga ácido fólico (350 a 1.000 microgramos) y que debe tomar una vez al día mientras está tomando TREXAM®. Debe tomar por lo menos cinco dosis durante los siete días anteriores a la primera dosis de TREXAM®. Debe continuar tomando ácido fólico durante 21 días después de la última dosis de TREXAM®. Además recibirá una inyección de vitamina B₁₂ (1.000 microgramos) en la semana anterior a la administración de TREXAM® y después aproximadamente cada 9 semanas (correspondientes a 3 ciclos del tratamiento con TREXAM®). La vitamina B₁₂ y el ácido fólico se le dan para reducir los posibles efectos tóxicos del tratamiento para el cáncer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

4

IF-2019-51105769-APN-DICAMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Debe informar a su médico inmediatamente si usted nota algunos de los siguientes síntomas:

- Fiebre o infección (frecuentes): si usted tiene una temperatura de 38 °C o superior, sudoración u otros signos de infección (ya que usted podría tener menos células blancas de lo normal, lo cual es muy frecuente). Las infecciones (sepsis) pueden ser graves y causar la muerte.
- Si comienza a sentir dolor en el pecho (frecuente) o el ritmo del corazón es más rápido (poco frecuente).
- Si tiene dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca (muy frecuentes).
- Reacción alérgica: si desarrolla sarpullido (muy frecuente), sensación de quemazón o picor (frecuentes), o fiebre (frecuente). En raras ocasiones las reacciones de la piel pueden ser graves y pueden causar la muerte. Contacte con su médico si usted presenta erupción grave, picor o aparición de ampollas (síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica).
- Si se siente cansado o mareado, si le falta la respiración o está pálido (debido a que usted tiene menos hemoglobina de lo normal, lo cual es muy frecuente).
- Si experimenta sangrado de las encías, nariz o boca o cualquier sangrado que no cesa, orina roja o rosa o hematomas inesperados (debido a que usted tiene menos plaquetas de lo normal, lo cual es muy frecuente).
- Si experimenta dificultad para respirar de forma repentina, dolor intenso en el pecho o tos con sangre en el esputo (poco frecuentes) (puede indicar que haya un coágulo de sangre en las venas de los pulmones).

Los efectos adversos con TREXAM® pueden incluir:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Recuento bajo de células blancas de la sangre
- Niveles bajos de hemoglobina (anemia)
- Recuento bajo de plaquetas
- Diarrea
- Vómitos
- Dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca
- Náuseas
- Pérdida de apetito
- Astenia (cansancio)
- Erupción en la piel
- Pérdida de cabello



Laboratorios
RICHMOND

TREXAM®



- Estreñimiento
- Pérdida de sensibilidad
- Riñón: alteraciones en los análisis de sangre

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Reacción alérgica: sarpullido / sensación de quemazón o picor
- Infección incluyendo sepsis
- Fiebre
- Deshidratación
- Fallo renal
- Irritación de la piel y picores
- Dolor en el pecho
- Debilidad muscular
- Conjuntivitis (inflamación ocular)
- Estómago revuelto
- Dolor en el abdomen
- Alteraciones en el sentido del gusto
- Hígado: alteraciones en los análisis de sangre
- Ojos llorosos

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- Fallo renal agudo
- Aceleración del ritmo del corazón
- Inflamación de la mucosa del esófago (garganta) tras la combinación de TREXAM® y radioterapia
- Colitis (inflamación de la mucosa del intestino grueso, que puede estar acompañada de sangrado intestinal o rectal)
- Neumonitis intersticial (endurecimiento de las paredes de los alveolos pulmonares)
- Edema (exceso de líquido en los tejidos corporales que provoca hinchazón)
- Algunos pacientes han experimentado un infarto, una embolia o "pequeña embolia" mientras recibían TREXAM®, normalmente en combinación con otro tratamiento anticancerígeno
- Pancitopenia: combinación de un bajo recuento de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas
- Neumonitis por radiación (cicatrización de los sacos de aire del pulmón asociado a la radioterapia) puede ocurrir en pacientes que están siendo tratados con radiación bien antes, durante o tras su tratamiento con TREXAM®
- Se ha notificado dolor en las extremidades, baja temperatura y cambios en la coloración de la piel
- Coágulos de sangre en las venas de los pulmones (embolia pulmonar)


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

6

IF-2019-51105054-2019-00000000000
LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- Toxicidad cutánea tardía (erupción cutánea parecida a una quemadura solar grave) que puede aparecer en la piel que ha sido previamente expuesta a radiaciones, desde días a años después de dicha radiación
- Trastornos bullosos (enfermedades con formación de ampollas en la piel) incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis epidérmica tóxica
- Anemia hemolítica inmunoinducida (destrucción de los glóbulos rojos por anticuerpos)
- Hepatitis (inflamación del hígado)
- Shock anafiláctico (reacción alérgica grave)

Frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- Hinchazón de las extremidades inferiores con dolor y enrojecimiento
- Excreción urinaria aumentada
- Sed y aumento del consumo de agua
- Hipernatremia: sodio elevado en sangre

Puede padecer alguno de estos síntomas y/o situaciones. Debe avisar a su médico tan pronto como comience a experimentar cualquiera de estos efectos adversos.

Si está preocupado por algún efecto adverso, consulte con su médico.

Si experimenta cualquier efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. CONSERVACIÓN DE TREXAM®

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No usar después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

Conservar en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Solución reconstituida y de perfusión: el medicamento debe usarse inmediatamente.

Cuando se prepara como se ha indicado, la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida y de la de perfusión es de 24 horas, cuando se la conserva a una temperatura de 2° a 8°C

Este medicamento es para un solo uso. La solución no usada debe desecharse de acuerdo con los requerimientos locales.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de TREXAM®

TREXAM® es un polvo para concentrado para solución para perfusión en un vial. Es un polvo liofilizado de color blanco. El principio activo es pemetrexed.

Después de la reconstitución, la solución contiene 25 mg/ml de pemetrexed. Antes de la administración se requiere que el profesional sanitario realice otra dilución.

7. PRESENTACIÓN

Se presenta en 1 frasco-ampolla que contiene 500 mg de TREXAM®.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

Certificado N° 54.885


**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

D.T.: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.

**Elaborado en:
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Laboratorio Kemex S.A.
Laboratorio Filaxis S.A.**

**Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Andreani Logística S.A.**

Fecha de la última revisión:/...../.....



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

8



IF-2019-5114506-APNS-RICHMOND-ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-02900829- RICHMOND - Inf. pacientes - Certificado N54805

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.07 09:16:07 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.07 09:16:08 -0300'

TREXAM®

PEMETREXED (como disódico hemipentahidrato) 500 mg

Polvo Liofilizado para Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada Industria Argentina

Lote: Vencimiento:

IF-2019-03174250-APN-DGA#ANMAT

Fórmula Cualicuantitativa

Cada frasco ampolla contiene:

Pemetrexed (como Disódico Hemipentahidrato): 500 mg

Excipientes: Manitol 500 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antineoplásico. Análogo del Ácido Fólico

Código ATC: L01BA04

INDICACIONES:

Mesotelioma pleural maligno

Trexam® en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no resecable que no han recibido quimioterapia previamente.

Cáncer de pulmón no microcítico

Trexam® en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan una histología predominantemente de célula escamosa.

Trexam® en monoterapia está indicado como tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquéllos que tengan histología predominantemente de célula escamosa, cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico basado en un platino.

IF-2019-03174250-APN-DGA#ANMAT

Trexam® en monoterapia está indicado para el tratamiento en segunda línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES:

Farmacodinamia

Trexam® es un agente antineoplásico antifolato multidiana, que ejerce su acción mediante la interrupción de los procesos metabólicos esenciales dependientes de folato necesarios para la replicación celular.

En estudios in vitro se comporta como un antifolato multidiana inhibiendo la timidilato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR) y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT), que son enzimas dependientes del folato, claves para la biosíntesis de novo de los nucleótidos de timidina y purina. Trexam® se transporta al interior de las células tanto mediante el transportador de folato reducido como mediante sistemas proteicos transportadores de membrana unidos a folato. Una vez en la célula, Trexam® 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.

Farmacocinética

Trexam® tiene un volumen de distribución en estado de equilibrio de 9 l/m² y se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 81 %. La unión a proteínas plasmáticas no se ve afectada de manera notable por los diferentes grados de disfunción renal. Trexam® sufre un escaso metabolismo hepático.

Trexam® se elimina principalmente por vía urinaria. Entre un 70 % y un 90 % de la dosis administrada se recupera inalterada en orina en las primeras 24 horas tras su

administración. Trexam® se secreta de forma activa por el TAO3 (transportador de aniones orgánicos). El aclaramiento sistémico total de Trexam® es de 91,8 ml/min y la vida media de eliminación del plasma es de 3,5 horas en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina de 90 ml/min). La variabilidad del aclaramiento entre pacientes es moderada (19,3 %). El área bajo la curva de Trexam® (AUC) y la concentración máxima en plasma, aumentan proporcionalmente con la dosis. Las propiedades farmacocinéticas de Trexam® permanecen durante múltiples ciclos de tratamiento.

Las propiedades farmacocinéticas de Trexam® no se ven influenciadas por la administración concomitante de cisplatino. Los suplementos con ácido fólico oral y vitamina B12 intramuscular no afectan a la farmacocinética de Trexam®.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: Para los pacientes = 65 años no se requieren otras reducciones de la dosis además de las recomendadas para todos los pacientes.

Población pediátrica: No hay datos relevantes del uso de Trexam® en pacientes pediátricos con mesotelioma pleural maligno o cáncer de pulmón no microcítico.

Pacientes con insuficiencia renal: Trexam® se elimina inalterado principalmente por excreción renal. No existen suficientes datos sobre el uso de Trexam® en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min, por lo tanto no se recomienda el uso de Trexam® en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se ha identificado ninguna relación entre la farmacocinética de Trexam® y la AST (SGOT), la ALT (SGPT) o la bilirrubina total. Sin embargo, no se han estudiado específicamente pacientes con disfunción hepática tales como bilirrubina > 1,5 veces el límite superior de la normalidad y/o aminotransferasas > 3,0 veces el límite superior de la normalidad en ausencia de metástasis hepáticas, o aminotransferasas > 5,0 veces el límite superior de la normalidad en presencia de metástasis hepáticas.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN

Trexam® debe ser administrado bajo la supervisión de un médico cualificado en el uso de quimioterapia antineoplásica.

Trexam® en combinación con cisplatino

La dosis recomendada de Trexam® es de 500 mg/m² del área de superficie corporal (ASC) administrados por perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de cisplatino es de 75 mg/m² ASC administrada en perfusión durante dos horas, aproximadamente 30 minutos después de completar la perfusión de Trexam®. Los pacientes deben recibir un tratamiento antiemético adecuado e hidratación apropiada antes y/o después de recibir cisplatino (consultar el prospecto de cisplatino para más información).

Trexam® en monoterapia

En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que han sido tratados previamente con quimioterapia, la dosis recomendada de Trexam® es de 500 mg/m² (ASC) administrados como una perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días.

Pauta de premedicación

Para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones cutáneas, se debe administrar un corticosteroide el día anterior, el mismo día y el día después de la administración de Trexam®. El corticosteroide debe ser equivalente a 4 mg de dexametasona administrados por vía oral dos veces al día.

Para reducir la toxicidad, los pacientes tratados con Trexam® deben recibir también un suplemento vitamínico. Los pacientes deben tomar diariamente ácido fólico por vía oral o un complejo polivitamínico que contenga ácido fólico (350 a 1.000 µg). Deben tomarse por lo menos cinco dosis de ácido fólico durante los siete días previos a la primera dosis de Trexam®, y la administración debe continuar durante todo el tratamiento y durante 21 días después de la última dosis de Trexam®. Los pacientes deben recibir también una inyección intramuscular de vitamina B12 (1.000 µg) en la semana anterior a la de la primera dosis de Trexam® 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 Trexam®.

Monitorización

Antes de cada dosis se debe vigilar a los pacientes que reciben Trexam® y realizar un recuento sanguíneo completo que incluya un recuento diferencial de células blancas (WCC) y un recuento de plaquetas. Antes de cada administración de quimioterapia se deben realizar pruebas bioquímicas sanguíneas para evaluar la función renal y hepática. Antes del comienzo de cada ciclo de quimioterapia, es necesario que el paciente presente: recuento absoluto de neutrófilos (ANC) = 1.500 células/mm³ y recuento de plaquetas = 100.000 células/mm³.

El aclaramiento de creatinina debe ser = 45 ml/min.

La bilirrubina total debe ser = 1,5 veces el límite superior de la normalidad. La fosfatasa alcalina (FA), aspartato aminotransferasa (AST o SGOT) y alanina aminotransferasa (ALT o SGPT) deben ser = 3 veces el límite superior de la normalidad. Se aceptan valores de fosfatasa alcalina, AST y ALT = 5 veces el límite superior de la normalidad si existe afectación tumoral en el hígado.

Ajuste de la dosis

Los ajustes de la dosis al comienzo de un nuevo ciclo deben basarse en el nadir de los recuentos hematológicos o en la máxima toxicidad no hematológica del ciclo anterior. El tratamiento debe retrasarse hasta permitir un tiempo de recuperación suficiente. Después de la recuperación de la toxicidad los pacientes deben volver a tratarse empleando las pautas de ajuste de dosis que aparecen en las tablas 1, 2 y 3, que son aplicables para Trexam® empleado como agente único o en combinación con cisplatino.

Tabla 1.- Tabla de modificación de la dosis de Trexam® (como agente único o en combinación) y cisplatino - Toxicidades hematológicas

IF-2019-03174250-APN-DGA#ANMAT

Nadir del recuento absoluto de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$ y nadir de plaquetas $=50.000/\text{mm}^3$

75% de la dosis previa (ambas drogas)

Nadir de plaquetas $<50.000/\text{mm}^3$ independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos

75% de la dosis previa (ambas drogas)

Nadir de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ con hemorragiaa, con independencia del nadir de recuento absoluto de neutrófilos.

50% de la dosis previa (ambas drogas)

a Estos criterios satisfacen la definición de hemorragia = Grado 2 establecida por los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) del NCI

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas = grado 3 (excluyendo neurotoxicidad), se deberá retrasar la administración de Trexam® hasta que la toxicidad se haya recuperado hasta un valor menor o igual al que el paciente presentaba antes del tratamiento. Los ajustes de dosis por toxicidad no hematológica se resumen en la tabla 2.

Tabla 2.- Modificación de la dosis de Trexam® (como agente único o en combinación) y cisplatino -
Toxicidades no hematológicas a,b

Dosis de Trexam® (mg/m2)

Dosis de cisplatino (mg/m2)

Cualquier toxicidad de Grado 3 ó 4,
excepto mucositis

75% de la dosis previa

75% de la dosis previa

Cualquier diarrea que requiera
hospitalización (independientemente
del grado) o diarreas grado 3 ó 4

75% de la dosis previa

75% de la dosis previa

Mucositis de Grado 3 ó 4

50% de la dosis previa

100% de la dosis previa

a Criterios comunes de Toxicidad (CTC) del NCI

b Excluyendo neurotoxicidad

En el caso de neurotoxicidad, el ajuste de dosis recomendado para Trexam®
y
cisplatino se describe en la Tabla 3. Los pacientes deberán interrumpir
el tratamiento
si experimentan neurotoxicidad de Grado 3 ó 4.

Tabla 3.- Modificación de la dosis para Trexam® (como agente único o en
combinación) y
cisplatino - Neurotoxicidad

Grado según los CTCa

Dosis de Trexam® (mg/m2)

IF-2019-03174250-APN-DGA#ANMAT

Dosis de cisplatino (mg/m²)

0-1

100% de la dosis previa

100% de la dosis previa

2

100% de la dosis previa

50% de la dosis previa

a Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer

El tratamiento con Trexam® deberá ser interrumpido si el paciente experimenta cualquier toxicidad hematológica o no hematológica de Grado 3 ó 4 después de dos reducciones de la dosis, o inmediatamente si se observa neurotoxicidad de Grado 3 ó 4.

MODO DE ADMINISTRACIÓN

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 Trexam®. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de Trexam® entra en contacto con la piel, lavar la piel inmediata y abundantemente con jabón y agua. Si Trexam® entra en contacto con las membranas mucosas, enjuagar bien con agua.

Trexam® no es un vesicante. No existe un antídoto específico para el caso de extravasación de Trexam®. Hasta el momento, se han informado pocos casos de extravasación de Trexam®, los cuales no fueron considerados serios. La extravasación

de Trexam® debe ser tratada según la práctica clínica habitual con otros fármacos no vesicantes.

Preparación para la administración de la infusión por vía intravenosa

1. Emplear una técnica aséptica durante la reconstitución y posterior dilución de Trexam® para la administración de la infusión por vía intravenosa.
2. Calcular la dosis y la cantidad de frascos ampolla de Trexam® necesarios. Cada frasco ampolla contiene 500 mg de Trexam®. El frasco ampolla contiene Trexam® con un pequeño exceso sólo para facilitar la administración de la cantidad indicada en el prospecto.
3. Reconstituir los frascos ampolla de 500 mg con 20 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes) para obtener una solución que contenga 25 mg/ml de Trexam®. Hacer girar suavemente cada frasco ampolla hasta la disolución completa del polvo. La solución resultante es clara y su color varía de incolora a amarillo o amarillo-verdoso sin afectar de manera negativa la calidad del producto. La solución reconstituida de Trexam® tiene un pH que oscila entre 6,6 y 7,8. SE REQUIERE POSTERIOR DILUCIÓN.
4. El volumen apropiado de la solución reconstituida de Trexam® deberá ser luego diluido hasta completar 100 ml con solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes) y administrado como infusión intravenosa durante 10 minutos.
5. La solución de Trexam® para perfusión preparada según las indicaciones anteriormente descritas es compatible con los sistemas y bolsas de infusión de cloruro de polivinilo y poliolefina.
6. Los fármacos parenterales deberán ser inspeccionados visualmente antes de su administración para detectar la presencia de partículas y cambio de color. Si se observan partículas, el producto no deberá ser administrado.
7. Las soluciones de Trexam® son para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Incompatibilidades

Pemetrexed sólo debe ser reconstituido y diluido con cloruro de sodio al 0,9%. El

IF-2019-03174250-APN-DGA#ANMAT

pemetrexed es físicamente incompatible con diluyentes que contengan calcio, incluyendo el Ringer lactato para inyección y el Ringer para inyección. En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Lactancia materna
- Administración concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla.

ADVERTENCIAS

Trexam® puede suprimir la función de la médula ósea lo que se manifiesta como neutropenia, trombocitopenia y anemia (o pancitopenia). La mielosupresión es, normalmente, la toxicidad limitante de la dosis. Durante el tratamiento con Trexam® se debe vigilar la mielosupresión de los pacientes y no se debe administrar Trexam® a los pacientes hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) vuelva a ser = 1.500 células/mm³ y el recuento de plaquetas vuelva a ser = 100.000 células/mm³. Las reducciones de dosis para ciclos posteriores se basan en el nadir de ANC, el recuento de plaquetas y la toxicidad máxima no hematológica observada en ciclos anteriores.

Se notificó una toxicidad global menor y una reducción de las toxicidades hematológicas y no hematológicas grado 3/4 tales como neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grado 3/4, cuando se administraron como premedicación ácido fólico y vitamina B12. Por tanto, se debe advertir a todos los pacientes tratados con Trexam® de la necesidad de que tomen ácido fólico y vitamina B12 como medida profiláctica para reducir la toxicidad relacionada con el tratamiento.

Se han notificado reacciones cutáneas en pacientes que no han recibido un tratamiento previo con un corticosteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) puede reducir la incidencia y la gravedad de reacciones cutáneas.

No hay suficiente información en pacientes con clearance de creatinina inferior a 45 ml/min. Por tanto, no se recomienda el uso de Trexam® en éstos pacientes.

Los pacientes que presenten insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min) deben evitar tomar antiinflamatorios no esteroideos

(AINEs) como ibuprofeno y ácido acetilsalicílico (> 1,3 g diarios) durante dos días antes, el mismo día y dos días después de la administración de Trexam®.

Los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada candidatos a ser tratados con Trexam®, deberán interrumpir el tratamiento con AINEs de largas semividas de eliminación durante al menos cinco días antes, el mismo día y dos días después de la administración de Trexam®.

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

Además, tras la comercialización se notificó diabetes insípida nefrogénica y necrosis tubular renal con pemetrexed solo o con otros agentes quimioterápicos. La mayoría de estos acontecimientos se resolvieron tras la retirada de pemetrexed. Se debe controlar de forma periódica a los pacientes para identificar necrosis tubular aguda, función renal disminuida y signos y síntomas de diabetes insípida nefrogénica (Ej. hipernatremia).

El efecto de la presencia de líquido en el tercer espacio, tal como derrame pleural o ascitis, en el tratamiento con Trexam® no está completamente definido. Se debe considerar el drenaje del tercer espacio antes de la administración de Trexam®, aunque puede que no sea necesario.

Se ha observado deshidratación severa a causa de la toxicidad gastrointestinal asociada al tratamiento con Trexam® en combinación con cisplatino. Por tanto, los pacientes deben recibir tratamiento antiemético adecuado e hidratación apropiada antes y/o después de recibir el tratamiento.

Según la bibliografía consultada se han comunicado con poca frecuencia acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, y acontecimientos cerebrovasculares, normalmente cuando se administraba en combinación con otro agente citotóxico. La mayoría de los pacientes en los que se han observado estos efectos tenían factores de riesgo cardiovascular previos.

El estado de inmunodepresión es habitual en los pacientes oncológicos. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de vacunas con microorganismos vivos atenuados.

Se han notificado casos de neumonitis por irradiación en pacientes tratados con radioterapia previa, concomitante o posterior a su tratamiento con Trexam®. Se debe prestar especial atención a estos pacientes, y tener precaución cuando se utilicen otros agentes radiosensibilizantes.

Se han notificado casos de toxicidad cutánea tardía en pacientes sometidos a radioterapia semanas o años antes.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Trexam® se elimina inalterado, por vía renal principalmente mediante secreción tubular y, en menor medida mediante filtración glomerular. La administración concomitante de fármacos nefrotóxicos (p. ej. aminoglucósidos, diuréticos del asa, derivados del platino, ciclosporinas) podrían, potencialmente, producir un retraso en el aclaramiento de Trexam®. Esta combinación debe usarse con precaución. Si fuera necesario utilizar alguno de estos fármacos, el aclaramiento de creatinina debe vigilarse estrechamente.

La administración concomitante de sustancias que también se eliminan por secreción tubular (p. ej. probenecid, penicilina) potencialmente pueden resultar en un retraso en el aclaramiento de Trexam®. Se debe tener precaución cuando se administren estos fármacos en combinación con Trexam®. Si fuera necesario administrarlos, se debe vigilar estrechamente el aclaramiento de creatinina.

En pacientes con la función renal normal (aclaramiento de creatinina = 80 ml/min), la administración de altas dosis de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, como ibuprofeno > 1.600 mg/día) y ácido acetilsalicílico a dosis elevadas (= 1,3 g diarios) pueden disminuir la eliminación de Trexam® y, en consecuencia aumentar la aparición de efectos adversos asociados a Trexam®. Por tanto, debe tenerse precaución durante la administración concomitante de altas dosis de AINEs o ácido acetilsalicílico con Trexam® en pacientes con la función renal normal (aclaramiento de creatinina = 80 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min), debe evitarse la administración concomitante de Trexam® con AINEs (p. ej. ibuprofeno) o ácido acetilsalicílico a altas dosis durante 2 días antes, el mismo día y 2 días después de la administración de Trexam®.

En ausencia de datos relativos a la posible interacción con AINEs de semividas más largas tales como piroxicam o rofecoxib, en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, debe interrumpirse la administración concomitante con Trexam® durante al menos los 5 días anteriores, el mismo día y 2 días después de la administración de Trexam®. Si es necesaria la administración concomitante de AINEs, los pacientes deben ser vigilados estrechamente por si hubiese toxicidad, especialmente mielosupresión y toxicidad gastrointestinal.

El Trexam® sufre un metabolismo hepático limitado. Los resultados de los estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos indicaron que no es previsible que Trexam® produzca una inhibición clínicamente significativa del aclaramiento metabólico de los fármacos metabolizados a través de los citocromos CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 y CYP1A2.

Interacciones comunes a todos los citotóxicos:

Debido al aumento del riesgo de padecer trombosis, en pacientes con cáncer, es

IF-2019-03174250-APN-DGA#ANMAT

frecuente el empleo de tratamiento anticoagulante. La elevada variabilidad intraindividual del estado de la coagulación durante las enfermedades y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia antineoplásica, requiere un aumento de la frecuencia de control del INR (cociente normalizado internacional) si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales.

Uso concomitante contraindicado: vacuna de la fiebre amarilla: riesgo de padecer la enfermedad generalizada.

Uso concomitante no recomendado: vacunas con microorganismos vivos atenuados (excepto la fiebre amarilla, cuyo uso concomitante está contraindicado): riesgo de padecer la enfermedad sistémica, posiblemente fatal. El riesgo aumenta en pacientes que ya están inmunodeprimidos por la enfermedad subyacente. Si existe, se debe emplear una vacuna con microorganismos inactivados (poliomielitis).

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

La administración de pemetrexed a ratones preñados resultó en una disminución de la viabilidad fetal, disminución del peso fetal y osificación incompleta de algunas estructuras óseas incluyendo el paladar hendido.

La administración de pemetrexed a ratones macho resultó en toxicidad sobre la función reproductiva caracterizada por una tasa de fertilidad reducida y atrofia testicular. Se han observado alteraciones testiculares (degeneración/necrosis del epitelio seminífero). Esto sugiere que el pemetrexed puede alterar la fertilidad masculina. No se ha investigado la fertilidad en mujeres.

El pemetrexed no ha demostrado ser mutagénico ni en el test in vitro de aberración cromosómica en células ováricas de hámster chino, ni en el test de Ames. El pemetrexed ha demostrado ser clastogénico en el test in vivo de micronúcleo en ratones.

No se han realizado estudios de valoración del potencial carcinogénico de pemetrexed.

Fertilidad: El Trexam® puede ser genotóxico, por ello se advierte a los pacientes varones en edad fértil que no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después. Se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas o abstinencia sexual durante este periodo. Debido a la posibilidad de que el tratamiento con Trexam® produzca infertilidad irreversible, se aconseja que los pacientes varones soliciten asesoramiento sobre la posibilidad de acudir a un banco de esperma antes de comenzar el tratamiento.

Se recomienda que las mujeres fértiles empleen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Trexam®.

Embarazo: No se dispone de datos sobre el uso de pemetrexed en mujeres embarazadas pero se sospecha que pemetrexed, al igual que otros antimetabolitos, cuando se administra durante el embarazo, puede causar defectos congénitos graves. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción. No debe administrarse pemetrexed durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario, después de evaluar cuidadosamente la necesidad de tratamiento de la madre y el riesgo para el feto.

Lactancia: No se sabe si el pemetrexed se excreta en la leche materna por lo que no se puede excluir la posibilidad de aparición de reacciones adversas en el lactante. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con pemetrexed.

Uso en niños y adolescentes: No se ha establecido la seguridad y eficacia de pemetrexed en pacientes menores de 18 años.

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

Pacientes con insuficiencia hepática: No se han realizado estudios en pacientes con disfunción hepática tales como bilirrubina >1,5 veces el límite superior normal y/o transaminasas >3,0 veces el límite superior de la normalidad en ausencia de metástasis hepáticas, o aminotransferasas > 5,0 veces el límite superior de la normalidad en presencia de metástasis hepáticas

Pacientes con insuficiencia renal: Trexam® se excreta inalterado principalmente por vía renal. No existen suficientes datos sobre el uso de pemetrexed en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min, por lo tanto no se recomienda el uso de pemetrexed en estos pacientes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas: No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, se ha comunicado que pemetrexed puede causar astenia. Por tanto, se debe informar a los pacientes de que tengan precaución a la hora de conducir y manejar maquinaria si ocurre este efecto.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en relación al tratamiento con pemetrexed, tanto si se utiliza en monoterapia como en combinación, son la supresión de médula ósea que se manifiesta como anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia y toxicidad gastrointestinal que se manifiesta como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, faringitis, mucositis y estomatitis. Otras reacciones adversas incluyen toxicidad renal, aumento de aminotransferasas, alopecia, fatiga, deshidratación, exantema, infección/sepsis y neuropatía.

Rara vez se han visto efectos como el síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica.

La tabla 4 proporciona la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas en pacientes con mesotelioma tratados con cisplatino y pemetrexed o cisplatino como agente único según la siguiente clasificación: Muy frecuentes (= 1/10), Frecuentes (= 1/100 a < 1/10), Poco frecuentes (= 1/1.000 a < 1/100), Raras (= 1/10.000 a < 1/1.000), Muy raras (< 1/10.000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4 - Frecuencia y gravedad de las reacciones adversas en pacientes con mesotelioma tratados con cisplatino y pemetrexed o cisplatino como agente único

Sistema de órganos

Frecuencia

Evento*

Pemetrexed/cisplatino

Cisplatino

Toxicidad de todos los grados

(%)

Toxicidad de grado 3-4

(%)

Toxicidad de todos los grados

(%)

Toxicidad de grado 3-4

(%)

Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático

Muy frecuentes

Disminución de neutrófilos/granulocitos

56,0

23,2

13,5

3,1

Disminución de
leucocitos

53,0

14,9

16,6

0,6

Disminución de
hemoglobina

26,2

4,2

10,4

0,0

Disminución de
plaquetas

23,2

5,4

8,6

0,0

Trastornos del
metabolismo y
de la nutrición

Frecuentes

Deshidratación

6,5

4,2

0,6

0,6

Trastornos del
sistema nervioso

Muy
Frecuentes

Neuropatía sensorial

10,1

0,0

9,8

0,6

Frecuentes

Alteración del gusto

7,7

0,0***

6,1

0,0***

Trastornos
Oculares

Frecuentes

Conjuntivitis

5,4

0,0

0,6

0,0

Trastornos
gastrointestinales

Muy
Frecuentes

Diarrea

16,7

3,6

8,0

0,0

Vómitos

56,5

10,7

49,7

4,3

Estomatitis/ Faringitis

23,2

3,0

6,1

0,0

Náuseas

82,1

11,9

76,7

5,5

Anorexia

20,2

1,2

14,1

0,6

Estreñimiento

11,9

0,6

7,4

0,6

Frecuentes

Dispepsia

5,4

0,6

0,6

0,0

Trastornos de la
piel y del tejido
subcutáneo

Muy
Frecuentes

Exantema

16,1

0,6

4,9

0,0

Alopecia

11,3

0,0***

5,5

0,0***

Trastornos
Renales y
Urinaris

Muy
Frecuentes

Elevación de
Creatinina

10,7

0,6

9,8

1,2

Disminución del
aclaramiento de
creatinina**

16,1

0,6

17,8

1,8

Trastornos
generales y
alteraciones en
el lugar de
administración

Muy
Frecuentes

Astenia

47,6

10,1

42,3

9,2

* Referido a los CTC del instituto nacional del cáncer versión 2 para cada grado de toxicidad excepto el término "descenso del aclaramiento de creatinina".

**Deriva del término "otros renal/genitourinario"

***De acuerdo con los CTC del instituto nacional del cáncer, la alteración del gusto y la alopecia sólo deben notificarse de grado 1 ó 2.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se notificaron en = 1 % y = 5 % de los pacientes incluyeron: fallo renal, infección, pirexia, neutropenia febril, aumento de AST, ALT y GGT, urticaria y dolor torácico. Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se notificaron en < 1 % de los pacientes fueron arritmia y neuropatía motora.

La siguiente tabla proporciona la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas en los pacientes tratados con pemetrexed como agente único con suplementos de ácido fólico y vitamina B12 y pacientes tratados con docetaxel como agente único. A todos los pacientes se les había diagnosticado cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico y habían recibido quimioterapia previa.

Tabla 5 - Pacientes tratados con pemetrexed como agente único con suplementos de ácido fólico y vitamina B12 y pacientes tratados con docetaxel como agente único

Sistema de órganos

Frecuencia

Evento*

Pemetrexed

Docetaxel

Toxicidad de todos los grados

(%)

Toxicidad de grado 3-4

(%)

Toxicidad de todos los grados

(%)

Toxicidad
de grado 3-
4

(%)

Trastornos en la
Sangre y el Sistema
Linfático

Muy frecuente

Disminución de
neutrófilos/granulocitos

10,9

5,3

45,3

40,2

Disminución de
leucocitos

12,1

4,2

34,1

27,2

Disminución de
hemoglobina

19,2

4,2

22,1

4,3

Frecuente

Disminución de
Plaquetas

8,3

1,9

1,1

0,4

Trastornos
Gastrointestinales

Muy Frecuente

Diarrea

12,8

0,4

24,3

2,5

Vómitos

16,2

1,5

12,0

1,1

Estomatitis/
Faringitis

14,7

1,1

17,4

1,1

Náuseas

30,9

2,6

16,7

1,8

Anorexia

21,9

1,9

23,9

2,5

Frecuente

Estreñimiento

5,7

0,0

4,0

0,0

Trastornos
Hepatobiliares

Frecuente

Aumento de ALT
(SGPT)

7,9

1,9

1,4

0,0

Aumento de AST
(SGOT)

6,8

1,1

0,7

0,0

Trastornos en la Piel
y del Tejido
Subcutáneo

Muy Frecuente

Exantema/
Descamación

14,0

0,0

6,2

0,0

Frecuente

Prurito

6,8

0,4

1,8

0,0

Alopecia

6,4

0,4**

37,7

2,2**

Trastornos
Generales y
alteraciones en el
lugar de
administración

Muy Frecuente

Astenia

34,0

5,3

35,9

5,4

Frecuente

Fiebre

8,3

0,0

7,6

0,0

* Referido a los CTC del Instituto Nacional del Cáncer versión 2 para cada grado de toxicidad

** De acuerdo con los CTC del Instituto Nacional del Cáncer, la alopecia sólo debe notificarse como de grado 1 ó 2.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes notificadas en = 1 % y = 5 % de los pacientes incluyen: infección sin neutropenia, neutropenia febril, reacción alérgica/hipersensibilidad, aumento de creatinina, neuropatía motora, neuropatía sensorial, eritema multiforme y dolor abdominal.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se notificaron en < 1 % de los pacientes tratados con pemetrexed incluyeron arritmias supraventriculares.

La tabla que se incluye a continuación proporciona los datos de frecuencia y gravedad de reacciones adversas reportadas para los pacientes con CPNM tratados con pemetrexed y cisplatino o cisplatino y gemcitabina. Todos los pacientes tenían cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico y recibieron suplementos de ácido fólico y vitamina B12.

Tabla 6 - Reacciones adversas reportadas para los pacientes con CPNM tratados con pemetrexed y cisplatino o cisplatino y gemcitabina

Sistema de órganos

Frecuencia

Evento*

Pemetrexed/cisplatino

Gemcitabina/Cisplatino

Toxicidad de todos los grados

(%)

Toxicidad de grado 3-4

(%)

Toxicidad

de todos
los grados

(%)

Toxicidad
de grado
3-4

(%)

Trastornos de la
Sangre y el
Sistema Linfático

Muy
frecuentes

Disminución de
hemoglobina

33,0*

5,6*

45,7*

9,9*

Disminución de
neutrófilos/granulocitos

29,0*

15,1*

38,4*

26,7*

Disminución de
leucocitos

17,8

4,8*

20,6

7,6*

Disminución de
plaquetas

10,1*

4,1*

26,6*

12,7*

Trastornos del
sistema nervioso

Frecuente

Neuropatía sensorial

8,5*

0,0*

12,4*

0,6*

Alteración del gusto

8,1

0,0***

8,9

0,0***

Trastornos
Gastrointestinales

Muy
Frecuente

Nauseas

56,1

7,2*

53,4

3,9*

Vómitos

39,7

6,1

35,5

6,1

Anorexia

26,6

2,4*

24,2

0,7*

Estreñimiento

21,0

0,8

19,5

0,4

Estomatitis/ Faringitis

13,5

0,8

12,4

0,1

Diarrea sin colostomía

12,4

1,3

12,8

1,6

Frecuente

Dispepsia/ Ardor

5,2

0,1

5,9

0,0

Trastornos de la
piel y del tejido
subcutáneo

Muy
Frecuente

Alopecia

11,9*

0,0***

21,4*

0,5***

Frecuente

Exantema/descamación

6,6

0,1

8,0

0,5

Trastornos
renales y
urinarios

Muy
Frecuente

Elevación de creatinina

10,1*

0,8

6,9*

0,5

Trastornos
generales y
alteraciones en el
lugar de
administración

Muy
Frecuente

Astenia

42,7

6,7

44,9

4,9

* Valor de $p < 0,05$, cuando se comparó pemetrexed/cisplatino frente a gemcitabina/cisplatino utilizando el test exacto de Fisher.

**Referido a los CTC de Instituto Nacional del Cáncer para cada grado de toxicidad.

***De acuerdo con los CTC de Instituto Nacional del Cáncer, las alteraciones del gusto y la alopecia sólo deben notificarse como de grado 1 ó 2.

Las toxicidades clínicamente relevantes notificadas en = 1% y = 5% de los pacientes:

aumento de AST, aumento de ALT, infección, neutropenia febril, fallo renal, pirexia, deshidratación, conjuntivitis y disminución del aclaramiento de creatinina.

Las toxicidades clínicamente relevantes notificadas en < 1% de los pacientes incluyen:

aumento de GGT, dolor torácico, arritmia y neuropatía motora.

Las toxicidades clínicamente relevantes en función del sexo en pacientes que

recibieron pemetrexed más cisplatino fueron similares a las de la población en general.

La siguiente tabla proporciona la frecuencia y gravedad de efectos adversos

notificados en > 5% de los pacientes tratados con pemetrexed en monoterapia y

pacientes que recibieron placebo. Todos los pacientes fueron diagnosticados con

CPNM grado IIIB o IV, y todos habían recibido previamente un régimen quimioterapéutico basado en platino. También recibieron suplementos de ácido fólico y vitamina B12.

Tabla 7 - Pacientes tratados con pemetrexed en monoterapia y pacientes que recibieron placebo

Sistema de órganos

Frecuencia*

Evento**

Pemetrexed***

Placebo***

Toxicidad
de todos
los grados

(%)

Toxicidad
de grado
3-4

(%)

Toxicidad
de todos
los grados

(%)

Toxicidad
de grado
3-4

(%)

Trastornos de la
Sangre y el
Sistema Linfático

Muy
frecuentes

Disminución de
hemoglobina

18,0

4,5*

5,2

0,5

Frecuentes

Disminución de
leucocitos

5,8

1,9*

IF-2019-03174250-APN-DGA#ANMAT

0,7

0,2

Disminución de
neutrófilos

8,4

4,4

0,2

0,0

Trastornos del
sistema nervioso

Frecuente

Neuropatía sensorial

7,4

0,6

5,0

0,2

Trastornos
Gastrointestinales

Muy
Frecuentes

Nauseas

17,3

0,8

4,0

0,2

Anorexia

12,8

1,1

3,2

0,0

Frecuente

Vómitos

8,4

0,3

1,5

0,0

Mucositis/ estomatitis

6,8

0,8

1,7

0,0

Trastornos
hepatobiliares

Frecuentes

Elevación de ALT
(SGPT)

6,5

0,1

2,2

0,0

Elevación de AST
(SGOT)

5,9

0,0

1,7

0,0

Trastornos de la
piel y tejido

subcutáneo

Frecuentes

Exantema/
descamación

8,1

0,1

3,7

0,0

Trastornos
generales y
alteraciones en el
lugar de
administración

Muy
Frecuentes

Astenia

24,1

5,3

10,9

0,7

Frecuentes

Dolor

7,6

0,9

4,5

0,0

Edema

5,6

0,0

1,5

0,0

Trastornos
Renales

Frecuentes

Trastornos Renales****

7,6

0,9

1,7

0,0

Abreviaturas: ALT=alanina aminotransferasa; AST=aspartato aminotransferasa; CTCAE=Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos, NCI=Instituto Nacional del Cáncer; SGOT=oxalacético glutámico aminotransferasa sérica; SGPT=piruvico glutámico aminotransferasa sérica.

*Definición de los términos de frecuencia: Muy frecuente =10%; Frecuente =5% y <10%. Para esta tabla se realizó un corte en el 5% para incluir todos los acontecimientos en los que el informador consideró que existía una posible relación del efecto con pemetrexed.

**Referir a los Criterios CTCAE del NCI para cada grado de toxicidad. Los valores mostrados se corresponden con la versión 3.0 de CTCAE.

***La tabla integrada de reacciones adversas combina con los resultados de dos estudios

****Este término incluye aumento de la creatinina sérica en sangre, disminución de la tasa de filtración glomerular, fallo renal y otros trastornos renales/genitourinarios.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes de cualquier grado notificadas en = 1% y =5% de los pacientes tratados con pemetrexed incluyen: neutropenia febril, infección, disminución de plaquetas, diarrea, estreñimiento, alopecia, prurito/picor, fiebre (en ausencia de neutropenia), enfermedad de la superficie ocular (incluyendo conjuntivitis), aumento del lagrimeo, mareos y neuropatía motora.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se notificaron en <1% de los pacientes tratados con pemetrexed incluyen: reacción alérgica/hipersensibilidad, eritema multiforme, arritmia supraventricular y embolia pulmonar.

Se ha observado con el uso de pemetrexed un incremento en las reacciones adversas a medida que aumenta la exposición. Se observó un incremento significativo en la

incidencia de neutropenia de grado 3/4 posiblemente relacionada con la medicación de estudio a mayor exposición.

Se han reportado con poca frecuencia acontecimientos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares graves incluyendo infarto de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular y accidente isquémico transitorio; habitualmente al administrar pemetrexed en combinación con otro agente citotóxico. La mayoría de los pacientes tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular.

Rara vez se han notificado casos de hepatitis potencialmente graves.

Se han notificado, con poca frecuencia, casos de pancitopenia.

Han sido poco frecuentes los, casos de colitis (incluyendo sangrado intestinal y rectal en algunos casos mortales, perforación intestinal, necrosis intestinal y tifilitis).

Se han notificado de forma poco frecuente casos de neumonitis intersticial con insuficiencia respiratoria que, en algunos casos, fueron mortales.

En pacientes tratados con pemetrexed se ha observado con poca frecuencia casos de edema.

Durante los ensayos clínicos con pemetrexed, se han notificado de forma poco frecuente casos de esofagitis/esofagitis por radiación.

Se ha notificado frecuentemente sepsis, que en algunos casos, fue mortal.

Experiencia posmarketing

Se han identificado los siguientes efectos adversos:

Gastrointestinal: colitis, pancreatitis

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:
toxicidad cutánea tardía en pacientes que habían recibido radioterapia previamente
(raro)

Renal: Fallo renal agudo (poco frecuente), diabetes insípida nefrogénica (frecuencia desconocida) y necrosis tubular renal (frecuencia desconocida)

Respiratorio: neumonitis por irradiación en pacientes tratados con radioterapia previa, concomitante o posterior al tratamiento (poco frecuente)

Piel: alteraciones bullosas incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (raro) y necrólisis epidérmica tóxica (raro), en algunos casos fatales.

Vascular: Isquemia periférica que en ocasiones deriva en necrosis de las extremidades (poco frecuente); edema eritematoso, principalmente en extremidades inferiores (frecuencia desconocida)

Sistema inmune: Shock anafiláctico (raro), anemia hemolítica inmunoinducida (raro)

SOBREDOSIS

Los síntomas de sobredosis que se han notificado incluyen neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis, polineuropatía sensorial y exantema. Las complicaciones previsibles de sobredosis incluyen la supresión de la médula ósea que se manifiesta por la aparición de neutropenia, trombocitopenia y anemia. Además, puede observarse infección con o sin fiebre, diarrea y/o mucositis. En el caso de sospecha de sobredosis, se debe vigilar a los pacientes realizando recuentos sanguíneos y deben recibir tratamiento de apoyo cuando sea necesario. Debe considerarse el uso de folinato de calcio / ácido folínico en el tratamiento de la sobredosis por pemetrexed.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIÓN

Se presenta en 1 frasco ampolla que contiene 500 mg de Trexam®.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Trexam® inyectable deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente tras su reconstitución. Se demostró que las soluciones reconstituídas y para infusión de Trexam® tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución, cuando se las conserva a una temperatura de 2° a 8°C.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

CERTIFICADO N° 54.885

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. Calle 3 N° 519

Parque Industrial Pilar - Buenos Aires

IF-2019-03174250-APN-DGA#ANMAT

Director Técnico: Pablo Da Pos -Farmacéutico

Elaborado en:

Laboratorios IMA S.A.I.C.

Laboratorio Kemex S.A.

Laboratorio Filaxis S.A.

Acondicionado en:

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

Andreani Logística S.A.

Fecha de la última revisión:/...../.....



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-02900829- RICHMOND - Prospectos - Certificado N54805

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 54 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.07 09:16:41 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.07 09:16:42 -0300'

PROYECTO DE ROTULO

TREXAM®

PEMETREXED (como disódico hemipentahidrato) 500 mg

Polvo liofilizado para Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada Industria Argentina

Lote: Vencimiento:

IF-2019-03174250-APN-DGA#ANMAT

Fórmula Cualicuantitativa

Cada frasco ampolla contiene:

Pemetrexed (como Disódico Hemipentahidrato): 500 mg

Excipientes: Manitol 500 mg

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación:

Deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente tras su reconstitución. Se demostró que las soluciones reconstituidas y para infusión de Trexam® tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución, cuando se las conserva a una temperatura de 2° a 8°C.

Presentaciones:

Se presenta en 1 frasco ampolla que contiene 500 mg de Trexam®.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD DE LA NACIÓN

CERTIFICADO N° 54.885

IF-2019-03174250-APN-DGA#ANMAT

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. Calle 3 N° 519

Parque Industrial Pilar - Buenos Aires

Director Técnico: Pablo Da Pos -Farmacéutico

IF-2019-03174250-APN-DGA#ANMAT

Elaborado en:

Laboratorios IMA S.A.I.C.

Laboratorio Kemex S.A.

Laboratorio Filaxis S.A.

Acondicionado en:

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

Andreani Logística S.A.

Fecha de la última revisión:/...../.....

PROYECTO DE PROSPECTO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-02900829- RICHMOND - Rotulos - Certificado N54805.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.07 09:17:21 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.07 09:17:23 -03'00'