



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-35660164-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-35660164-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, prospecto e información para el paciente con la actualización de indicaciones, para la Especialidad Medicinal denominada TREXAM / PEMETREXED, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 500 mg; aprobado por Certificado N° 54.885.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- 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 (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 500 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrantes en los documentos: IF-2023-71573001-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-71573156-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-71573272-APN-DERM#ANMAT; con la actualización de indicaciones como se detalla a continuación: Mesotelioma pleural maligno: Trexam en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no reseca que no han recibido quimioterapia previamente. Cáncer de pulmón de células no pequeñas no microcítico (NSCLC) 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 aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa, cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico basado en un platino. 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.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.885, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2023-35660164-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab



TREXAM®

PROYECTO DE PROSPECTO

**TREXAM®
PEMETREXED (como disódico hemipentahidrato) 500 mg
Polvo Liofilizado para Inyectable**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Pemetrexed (como Disódico Hemipentahidrato)	500 mg
Manitol	500 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA Y CÓDIGO ATC:

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.

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.

Trexam® está indicado en combinación con pembrolizumab y quimioterapia con platino, para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico no microcítico, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

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®.

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 recomendaciones específicas de dosificación).

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.

Trexam® en combinación con pembrolizumab y quimioterapia de platino

La dosis recomendada de Trexam® cuando se administra con pembrolizumab y quimioterapia con platino para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) metastásico no escamoso en pacientes con un aclaramiento de creatinina (calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault) de 45 ml/min o mayor es de 500 mg/m² como dosis inicial. Administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos después de pembrolizumab y antes de

carboplatino o cisplatino el día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos. Luego de completar la terapia basada en platino, se administra tratamiento con Trexam® con o sin pembrolizumab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (consultar el prospecto de pembrolizumab y de carboplatino o cisplatino para recomendaciones específicas de dosificación).

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®.

Monitoreo

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 $\leq 1,5$ 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

Nadir del recuento absoluto de neutrófilos <500/mm ³ y nadir de plaquetas ≥50.000/mm ³	75% de la dosis previa (ambas drogas)
Nadir de plaquetas <50.000/mm ³ independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos	75% de la dosis previa (ambas drogas)
Nadir de plaquetas < 50.000/mm ³ con hemorragia ^a , 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 Instituto Nacional del Cáncer (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 o 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 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

^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 o 4.

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

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

^a Criterios Comunes de Toxicidad del NCI

El tratamiento con Trexam® 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 inmediatamente si se observa neurotoxicidad de Grado 3 o 4.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: No se ha demostrado que los pacientes de 65 años de edad o mayores posean un mayor riesgo de presentar reacciones adversas que los pacientes menores de 65 años. No son necesarios otros ajustes de la dosis aparte de los recomendados 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 disfunción renal (fórmula estandarizada de cockcroft y gault o tasa de filtración glomerular medida por el método radioisotópico de aclaración sérica de Tc99m-DPTA): Trexam® se elimina inalterado principalmente por excreción renal.

Pacientes con un aclaramiento de creatinina ≥ 45 ml/min no requirieron ajustes de dosis diferentes de los recomendados para todos los pacientes. 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 disfunción 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) $> 5,0$ veces el límite superior de la normalidad (en presencia de metástasis hepáticas).

Modo de administración

Trexam® se utiliza por vía intravenosa. Trexam® se debe administrar como perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días.

Precauciones de preparación y administración

Como cualquier otro agente antineoplásico potencialmente tóxico, se debe poner especial cuidado en el manejo y preparación de las soluciones de

Trexam® para perfusión. Se recomienda el uso de guantes para su manejo. Si las soluciones de Trexam® entran en contacto con la piel, se debe lavar la piel inmediatamente y abundantemente con agua y jabón. Si las soluciones de Trexam® entran en contacto con mucosas, lavar con agua abundante. Trexam® no es un fármaco vesicante. No existe un antídoto específico para la extravasación de Trexam®. Se han comunicado algunos casos de extravasación de Trexam®, los cuales no fueron valorados como graves por el investigador. La extravasación 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 técnicas asépticas 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

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

Pemetrexed 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 pemetrexed se debe vigilar la mielosupresión de los pacientes y no se debe administrar pemetrexed 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 pemetrexed 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 pemetrexed en estos 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 pemetrexed.

Los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada candidatos a ser tratados con pemetrexed, 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 pemetrexed.

Se han notificado acontecimientos renales graves, incluyendo fallo renal agudo, relacionados con el uso de pemetrexed 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 pemetrexed no está completamente definido. Se debe considerar el drenaje del tercer espacio antes de la administración de pemetrexed, aunque puede que no sea necesario.

Se ha observado deshidratación severa a causa de la toxicidad gastrointestinal asociada al tratamiento con pemetrexed 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 pemetrexed. 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:

Pemetrexed 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 pemetrexed. Esta combinación debe usarse con precaución. Si fuera necesario utilizar alguno de estos fármacos, el aclaramiento de creatinina debe vigilarse estrechamente.

La administración concomitante de sustancias que también se eliminan por secreción tubular (p. ej. probenecid, penicilina) potencialmente pueden resultar en un retraso en el aclaramiento de pemetrexed. Se debe tener precaución cuando se administren estos fármacos en combinación con Pemetrexed. 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 ($\geq 1,3$ g diarios) pueden disminuir la eliminación de pemetrexed y, en consecuencia aumentar la aparición de efectos adversos asociados a pemetrexed. Por tanto, debe tenerse precaución durante la administración concomitante de altas dosis de AINEs o ácido acetilsalicílico con pemetrexed 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 pemetrexed.

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 pemetrexed durante al menos los 5 días anteriores, el mismo día y 2 días después de la administración de pemetrexed. Si es necesaria la administración concomitante de AINEs, los pacientes deben ser vigilados estrechamente por si hubiese toxicidad, especialmente mielosupresión y toxicidad gastrointestinal.

El pemetrexed sufre un metabolismo hepático limitado. Los resultados de los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indicaron que no es previsible que pemetrexed 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 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 y mutagénesis

No se dispone de información de valoración del potencial carcinogénico de pemetrexed.

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

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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres fértiles/Anticoncepción en hombres y mujeres

Pemetrexed puede ser genotóxico. Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con pemetrexed y durante los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento.

Se advierte a los pacientes varones en edad fértil que usen medidas anticonceptivas adecuadas y no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 3 meses después.

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.

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.

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

Se desconoce si 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.

Fertilidad:

Debido a la posibilidad de que el tratamiento con pemetrexed 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.

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) en perros de raza beagle tratados con inyección intravenosa en bolus. Esto sugiere que el pemetrexed puede alterar la fertilidad masculina. No se ha investigado la fertilidad en mujeres.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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 necrosis epidérmica tóxica.

Tabla de reacciones adversas

La tabla 4 enumera las reacciones adversas de la bibliografía, asociadas a pemetrexed, utilizado como tratamiento en monoterapia o en combinación con cisplatino.

Se listan las reacciones adversas a medicamentos (RAM) según el sistema de clasificación de órganos de MedDRA. La siguiente convención ha sido utilizada para clasificar la frecuencia: muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$; muy raras: $< 1/10\ 000$ y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4 – Reacciones adversas con su respectiva frecuencia asociadas a pemetrexed

Sistema de Clasificación de Órganos (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección ^a Faringitis	Sepsis ^b			Dermo-hipodermatitis	
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Neutropenia Leucopenia Disminución de hemoglobina	Neutropenia febril Reducción del recuento de plaquetas	Pancitopenia	Anemia hemolítica autoinmune		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad		Shock anafiláctico		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso		Trastorno del gusto Neuropatía motora periférica Neuropatía sensorial periférica Mareos	Accidente cerebrovascular Accidente cerebrovascular isquémico Hemorragia intracraneal			
Trastornos oculares		Conjuntivitis Sequedad ocular Aumento del lagrimeo Queratoconjuntivitis seca Edema palpebral Enfermedad de la superficie ocular				
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca Arritmia	Angina Infarto de Miocardio Arteriopatía coronaria Arritmia supraventricular			
Trastornos vasculares			Isquemia periférica ^c			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Embolia pulmonar Neumonitis intersticial ^{b d}			

Trastornos gastrointestinales	Estomatitis Anorexia Vómitos Diarrea Náuseas	Dispepsia Estreñimiento Dolor abdominal	Hemorragia rectal Hemorragia gastrointestinal Perforación intestinal Esofagitis Colitis ^e			
Trastornos hepato biliares		Elevación de alanina aminotransferasa Elevación de aspartato aminotransferasa		Hepatitis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema Exfoliación de la piel	Hiperpigmentación Prurito Eritema multiforme Alopecia Urticaria		Eritema	Síndrome de Stevens-Johnson ^b Necrolisis epidérmica tóxica ^b Penfigoide Dermatitis bullosa Epidermolisis ampollosa adquirida Edema eritematoso ^f Pseudocelulitis Dermatitis Eczema Prurigo	
Trastornos renales y urinarios	Descenso del aclaramiento de creatinina Aumento de creatinina en sangre ^e	Fallo renal Disminución de la tasa de filtración glomerular				Diabetes insípida nefrogénica Necrosis tubular renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Pirexia Dolor Edema Dolor torácico Inflamación de la mucosa				
Exploraciones complementarias		Elevación de Gamma-glutamyltransferasa				

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Esofagitis por irradiación Neumonitis por irradiación	Fenómeno de recuerdo		
--	--	--	--	----------------------	--	--

^a con y sin neutropenia

^b en algunos casos mortal

^c en ocasiones, derivando en necrosis en las extremidades

^d con insuficiencia respiratoria

^e visto solo en combinación con cisplatino

^f principalmente de las extremidades inferiores

SOBREDOSIFICACIÓN

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
Optativamente a otros centros de intoxicaciones.**

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.

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

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**



TREXAM®

**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**

Director Técnico: Pablo Da Pos –Farmacéutico

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

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

*“Ante cualquier inconveniente con el producto, comunicarse con Laboratorios
Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo
farmacovigilancia@richmondlab.com”*

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-35660164 - RICHMOND - prospectos- Certificado N54.885

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.22 19:27:39 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.22 19:27:40 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Fórmula Cualicuantitativa

Cada frasco ampolla contiene:

Pemetrexed (como Disódico Hemipentahidrato)	500 mg
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 este 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 que se utiliza?

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

Mesotelioma pleural maligno

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.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas no microcítico (NSCLC)

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

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® 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.

TREXAM® también se puede administrar en combinación con pembrolizumab y quimioterapia con platino cuando su cáncer de pulmón sin que se haya diseminado el gen EGFR o ALK anormal (NSCLC avanzado). en combinación con pembrolizumab y quimioterapia con platino, para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico no microcítico, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK

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.

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

Niños y adolescentes

Este medicamento no debe ser utilizado en niños o adolescentes, ya que no existe experiencia del uso de TREXAM® en niños y adolescentes menores de 18 años.

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, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, **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® y durante 6 meses después de recibir la última dosis.

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 3 meses después del tratamiento con TREXAM®, y por tanto, deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses después del tratamiento con TREXAM®. Si desea tener un hijo durante el tratamiento o en los 3 meses siguientes tras haber recibido el tratamiento, pida consejo a su médico. Es posible que desee solicitar información sobre conservación de esperma 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.

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.

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 o muy frecuentes respectivamente): 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)

- Infección
- Faringitis (dolor de garganta)
- Número bajo de granulocitos neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco)

- Recuento bajo de glóbulos blancos de la sangre
- Niveles bajos de hemoglobina
- Dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca
- Pérdida de apetito
- Vómitos
- Diarrea
- Náuseas
- Erupción en la piel
- Piel escamosa
- Alteraciones en los análisis de sangre que muestran una funcionalidad reducida de los riñones
- Astenia (cansancio)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Infección en la sangre
- Fiebre con número bajo de granulocitos neutrófilos (un tipo de leucocitos)
- Reacción alérgica
- Pérdida de líquidos corporales
- Alteraciones en el sentido del gusto
- Daño en los nervios motores que puede causar debilidad muscular y atrofia (emaciación fundamentalmente en brazos y piernas)
- Daño en los nervios sensoriales que pueden causar pérdida de sensibilidad, ardor (dolor urente) y marcha inestable
- Mareos
- Inflamación o hinchazón de la conjuntiva (membrana que recubre los párpados y cubre la parte blanca del ojo)
- Sequedad ocular
- Ojos llorosos
- Sequedad de la conjuntiva (membrana interna de los párpados y cubre la parte blanca del ojo) y la córnea (capa transparente frente al iris y la pupila)
- Hinchazón de los párpados
- Trastorno ocular con sequedad, lagrimeo, irritación y/o dolor
- Insuficiencia cardíaca (afección que afecta la capacidad de bombeo de los músculos del corazón)
- Ritmo cardíaco irregular
- Indigestión
- Estreñimiento
- Dolor abdominal
- Hígado: aumento de las sustancias químicas en la sangre producidas por el hígado
- Aumento de la pigmentación de la piel
- Picor de la piel
- Erupción en el cuerpo donde cada lesión se asemeja a una diana
- Pérdida de cabello

- Urticaria
- Fallo renal
- Función renal reducida
- Fiebre
- Dolor
- Exceso de líquido en el tejido corporal que provoca hinchazón
- Dolor en el pecho
- Inflamación y ulceración de las mucosas que recubren internamente el tracto digestivo

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

- Reducción en el número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas
- Isquemia o falta de riego
- Isquemia por taponamiento de una arteria cerebral
- Sangrado intracraneal
- Angina (dolor en el pecho causado por reducción del flujo sanguíneo hacia el corazón)
- Infarto
- Estrechamiento o bloqueo de las arterias coronarias
- Aumento del ritmo cardíaco
- Distribución deficiente de sangre a las extremidades
- Obstrucción en una de las arterias pulmonares en los pulmones
- Inflamación y cicatrización de la mucosa de los pulmones con problemas respiratorios
- Pérdida de sangre roja brillante por el ano
- Sangrado en el tracto gastrointestinal
- Perforación del intestino
- Inflamación de la mucosa del esófago
- Inflamación de la mucosa del intestino grueso, que puede estar acompañada de sangrado intestinal o rectal (visto solo en combinación con cisplatino)
- Inflamación, edema, eritema y erosión de la superficie mucosa del esófago causada por la radioterapia
- Inflamación del pulmón causada por radioterapia

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Destrucción de los glóbulos rojos
- Shock anafiláctico (reacción alérgica grave)
- Enfermedad inflamatoria del hígado
- Enrojecimiento de la piel
- Erupción en la piel que se desarrolla en un área previamente irradiada

Muy Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- Infecciones de piel y tejidos blandos

- Síndrome de Stevens-Johnson (un tipo de reacción grave de la piel y mucosas que puede ser mortal)
- Necrólisis epidérmica tóxica (un tipo de reacción grave de la piel que puede ser mortal)
- Trastorno autoinmune que provoca erupciones en la piel y ampollas en las piernas, brazos y abdomen
- Inflamación de la piel caracterizada por la presencia de ampollas que están llenas de líquido
- Fragilidad de la piel, ampollas y erosiones y cicatrices en la piel
- Enrojecimiento, dolor e hinchazón principalmente de los miembros inferiores
- Inflamación de la piel y de la grasa debajo de la piel (pseudocelulitis)
- Inflamación de la piel (dermatitis)
- La piel se inflama, pica, enrojece, agrieta y se vuelve áspera
- Manchas que pican intensamente
-
-
- Enrojecimiento de la piel
- Erupción en la piel que se desarrolla en un área previamente irradiada

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

- Un tipo de diabetes derivada principalmente de una enfermedad del riñón
- Trastorno de los riñones que implica la muerte de las células epiteliales tubulares que forman los túbulos renales

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.
Laboratorio Microsules Argentina S.A. de S.C.I.I.A.**

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



TREXAM®

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

ROZENBERG
Myriam Judith

Firmado digitalmente por
ROZENBERG Myriam Judith
Fecha: 2023.03.30 17:26:31
-03'00'



Elvira Beatriz Zni

Firmado digitalmente por:

LABORATORIOS RICHMOND
SACIF

Apoderada

31-03-2023 12:55:57



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-35660164 - RICHMOND - inf pacientes - Certificado N54.885

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.22 19:28:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.22 19:28:05 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

**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
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**



TREXAM®

**Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

Director Técnico: Pablo Da Pos -Farmacéutico

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

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

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-35660164 - RICHMOND - Rotulos - Certificado N54.885

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.22 19:27:12 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.22 19:27:13 -03:00