



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

DISPOSICIÓN Nº 4020

BUENOS AIRES, -9 JUN 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011175-10-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

5 -
Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

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

8
3
Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



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

DISPOSICIÓN Nº 4020

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

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

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

8 M
Por ello;



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

DISPOSICIÓN Nº 4020

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial PEMETREXED DOSA y nombre/s genérico/s PEMETREXED, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LABORATORIO DOSA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

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

5

83



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

DISPOSICIÓN Nº 4020

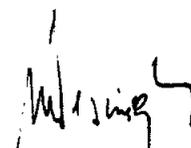
ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar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

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

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

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-011175-10-6

DISPOSICIÓN Nº: **4020**


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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

4020

Nombre comercial: PEMETREXED DOSA

Nombre/s genérico/s: PEMETREXED

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE N° 3446/54 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

5
Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE.

Nombre Comercial: PEMETREXED 100 DOSA.

Clasificación ATC: L01BA04.

Indicación/es autorizada/s: MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO: PEMETREXED EN COMBINACION CON CISPLATINO, ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO NO RESECABLE QUE NO HAN RECIBIDO QUIMIOTERAPIA PREVIAMENTE. CANCER DE PULMON NO MICROCITICO: PEMETREXED EN COMBINACION CON CISPLATINO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON

8



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

4020

CANCER DE PULMON NO MICROCITICO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, SALVO AQUELLOS QUE TENGAN UNA HISTOLOGIA PREDOMINANTEMENTE DE CELULA ESCAMOSA. EN MONOTERAPIA ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON NO MICROCITICO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, SALVO AQUELLOS QUE TENGAN HISTOLOGIA PREDOMINANTEMENTE DE CELULAS ESCAMOSAS CUYA ENFERMEDAD NO HA PROGRESADO INMEDIATAMENTE DESPUES DE UN REGIMEN QUIMIOTERAPICO BASADO EN PLATINO. EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEBERIA INCLUIR UN DOBLETE FORMADO POR UN PLATINO CON GEMCITABINA, PACLITAXEL O DOCETAXEL. EN MONOTERAPIA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO EN SEGUNDA LINEA DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON NO MICROCITICO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO SALVO AQUELLOS QUE TENGAN HISTOLOGIA PREDOMINANTEMENTE DE CELULAS ESCAMOSAS.

5,

Concentración/es: 110,8 mg de PEMETREXED DISODICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PEMETREXED DISODICO 110,8 mg.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO Y/O ACIDO CLORHIDRICO CS PARA AJUSTAR PH, MANITOL 100 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

8/3



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

4020

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ESTUCHE ORIGINAL AL ABRIGO DE LA LUZ; desde: 15° C. hasta: 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE.

Nombre Comercial: PEMETREXED 500 DOSA.

Clasificación ATC: L01BA04.

Indicación/es autorizada/s: MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO: PEMETREXED EN COMBINACION CON CISPLATINO, ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO NO RESECABLE QUE NO HAN RECIBIDO QUIMIOTERAPIA PREVIAMENTE. CANCER DE PULMON NO MICROCITICO: PEMETREXED EN COMBINACION CON CISPLATINO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON NO MICROCITICO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, SALVO AQUELLOS QUE TENGAN UNA HISTOLOGIA PREDOMINANTEMENTE DE CELULA ESCAMOSA. EN MONOTERAPIA ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE PACIENTES CON

5.



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

4020

CANCER DE PULMON NO MICROCITICO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, SALVO AQUELLOS QUE TENGAN HISTOLOGIA PREDOMINANTEMENTE DE CELULAS ESCAMOSAS CUYA ENFERMEDAD NO HA PROGRESADO INMEDIATAMENTE DESPUES DE UN REGIMEN QUIMIOTERAPICO BASADO EN PLATINO. EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEBERIA INCLUIR UN DOBLETE FORMADO POR UN PLATINO CON GEMCITABINA, PACLITAXEL O DOCETAXEL. EN MONOTERAPIA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO EN SEGUNDA LINEA DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON NO MICROCITICO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO SALVO AQUELLOS QUE TENGAN HISTOLOGIA PREDOMINANTEMENTE DE CELULAS ESCAMOSAS.

Concentración/es: 554,03 mg de PEMETREXED DISODICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PEMETREXED DISODICO 554,03 mg.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO Y/O ACIDO CLORHIDRICO CS PARA AJUSTAR PH, MANITOL 500 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses

S



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

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ESTUCHE ORIGINAL AL ABRIGO DE
LA LUZ; desde: 15° C. hasta: 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: 4020

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



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

ANEXO II

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

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 4020


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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-011175-10-6

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4020, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por LABORATORIO DOSA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: PEMETREXED DOSA

Nombre/s genérico/s: PEMETREXED

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE Nº 3446/54 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE.

Nombre Comercial: PEMETREXED 100 DOSA.

Clasificación ATC: L01BA04.

5.

M



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

Indicación/es autorizada/s: MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO: PEMETREXED EN COMBINACION CON CISPLATINO, ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO NO RESECABLE QUE NO HAN RECIBIDO QUIMIOTERAPIA PREVIAMENTE. CANCER DE PULMON NO MICROCITICO: PEMETREXED EN COMBINACION CON CISPLATINO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON NO MICROCITICO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, SALVO AQUELLOS QUE TENGAN UNA HISTOLOGIA PREDOMINANTEMENTE DE CELULA ESCAMOSA. EN MONOTERAPIA ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON NO MICROCITICO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, SALVO AQUELLOS QUE TENGAN HISTOLOGIA PREDOMINANTEMENTE DE CELULAS ESCAMOSAS CUYA ENFERMEDAD NO HA PROGRESADO INMEDIATAMENTE DESPUES DE UN REGIMEN QUIMIOTERAPICO BASADO EN PLATINO. EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEBERIA INCLUIR UN DOBLETE FORMADO POR UN PLATINO CON GEMCITABINA, PACLITAXEL O DOCETAXEL. EN MONOTERAPIA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO EN SEGUNDA LINEA DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON NO MICROCITICO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO SALVO AQUELLOS QUE TENGAN HISTOLOGIA PREDOMINANTEMENTE DE CELULAS ESCAMOSAS.

Concentración/es: 110,8 mg de PEMETREXED DISODICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



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

Genérico/s: PEMETREXED DISODICO 110,8 mg.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO Y/O ACIDO CLORHIDRICO CS PARA AJUSTAR PH, MANITOL 100 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ESTUCHE ORIGINAL AL ABRIGO DE LA LUZ; desde: 15° C. hasta: 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE.

Nombre Comercial: PEMETREXED 500 DOSA.

Clasificación ATC: L01BA04.

Indicación/es autorizada/s: MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO: PEMETREXED EN COMBINACION CON CISPLATINO, ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO NO RESECABLE QUE NO HAN RECIBIDO QUIMIOTERAPIA PREVIAMENTE. CANCER DE PULMON NO MICROCITICO: PEMETREXED EN COMBINACION CON CISPLATINO ESTA



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

INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON NO MICROCITICO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, SALVO AQUELLOS QUE TENGAN UNA HISTOLOGIA PREDOMINANTEMENTE DE CELULA ESCAMOSA. EN MONOTERAPIA ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON NO MICROCITICO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, SALVO AQUELLOS QUE TENGAN HISTOLOGIA PREDOMINANTEMENTE DE CELULAS ESCAMOSAS CUYA ENFERMEDAD NO HA PROGRESADO INMEDIATAMENTE DESPUES DE UN REGIMEN QUIMIOTERAPICO BASADO EN PLATINO. EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEBERIA INCLUIR UN DOBLETE FORMADO POR UN PLATINO CON GEMCITABINA, PACLITAXEL O DOCETAXEL. EN MONOTERAPIA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO EN SEGUNDA LINEA DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON NO MICROCITICO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO SALVO AQUELLOS QUE TENGAN HISTOLOGIA PREDOMINANTEMENTE DE CELULAS ESCAMOSAS.

Concentración/es: 554,03 mg de PEMETREXED DISODICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PEMETREXED DISODICO 554,03 mg.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO Y/O ACIDO CLORHIDRICO CS PARA AJUSTAR PH, MANITOL 500 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV



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

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ESTUCHE ORIGINAL AL ABRIGO DE
LA LUZ; desde: 15° C. hasta: 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO DOSA S.A. el Certificado N° **56303**, en la
Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **29 JUN 2011** de
_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

4020

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

402042

PROYECTO DE PROSPECTO
Pemetrexed 100 DOSA
Pemetrexed 100mg (Como Pemetrexed disódico)
Pemetrexed 500 DOSA
Pemetrexed 500mg (Como Pemetrexed disódico)

Polvo Liofilizado para Infusión intravenosa exclusivamente
Industria Argentina **Venta bajo receta archivada**

PEMETREXED 500 DOSA

Cada frasco-ampolla de Pemetrexed 500 mg contiene: Pemetrexed (como Pemetrexed disódico) 500 mg; Manitol 500 mg; solución de Acido Clorhídrico al 10% y/o Hidróxido de Sodio al 10% c.s.p. Ajustar el pH.

PEMETREXED 100 DOSA

Cada frasco-ampolla de Pemetrexed 100 mg contiene: Pemetrexed (como Pemetrexed disódico) 100 mg; Manitol 100 mg; solución de Acido Clorhídrico al 10% y/o Hidróxido de Sodio al 10% c.s.p. Ajustar el pH.

Indicaciones terapéuticas

Mesotelioma pleural maligno:

PEMETREXED DOSA 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:

PEMETREXED DOSA 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 (ver Propiedades farmacodinámicas).
PEMETREXED DOSA 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. El tratamiento en primera línea debería incluir un doblete formado por un platino con gemcitabina, paclitaxel, o docetaxel (ver Propiedades farmacodinámicas).
PEMETREXED DOSA 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 (ver Propiedades farmacodinámicas).

Posología y forma de administración

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

PEMETREXED DOSA en combinación con cisplatino:

La dosis recomendada de PEMETREXED DOSA es 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) administrados en perfusión durante dos horas, aproximadamente 30 minutos después de completar la perfusión de pemetrexed durante el primer día de cada ciclo de 21-días.

Los pacientes deben recibir un tratamiento antiemético adecuado e hidratación apropiada antes de recibir cisplatino, después o en ambas ocasiones (consultar

Juan T. O'Connor
LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Marta Cecilia Terzo
LABORATORIO DOSA S.A.
Marta Cecilia Terzo
Ingeniero M.N. 12.163
Director Técnico

también el Resumen de Características del Producto de cisplatino para dosificación específica).

PEMETREXED DOSA en monoterapia:

En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que han sido tratados previamente con quimioterapia, la dosis recomendada de PEMETREXED DOSA 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 pemetrexed. El corticosteroide debe ser equivalente a 4 mg de dexametasona administrados por vía oral dos veces al día (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Para reducir la toxicidad, los pacientes tratados con pemetrexed deben recibir también un suplemento vitamínico (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Los pacientes deben tomar diariamente ácido fólico por vía oral o un complejo polivitamínico que contenga ácido fólico (350 a 1.000 microgramos). Deben tomarse por lo menos cinco dosis de ácido fólico durante los siete días previos a la primera dosis de pemetrexed, y la dosificación debe continuar durante todo el tratamiento y durante 21 días después de la última dosis de pemetrexed. Los pacientes deben recibir también una inyección intramuscular de vitamina B12 (1.000 microgramos) en la semana anterior a la de la primera dosis de pemetrexed y a partir de ahí una vez cada tres ciclos. Tras la primera inyección de vitamina B12, las inyecciones posteriores se pueden administrar el mismo día que la perfusión de pemetrexed.

Monitorización:

Antes de cada dosis se debe vigilar a los pacientes que reciben pemetrexed 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 las

Plaquetas ≥ 100.000 células/mm³.

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

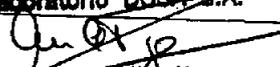
La bilirubina total debe ser $\leq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad. La fosfatasa alcalina (FA), aspartato transaminasa (AST o SGOT) y alanina transaminasa (ALT o SGPT) deben ser ≤ 3 veces el límite superior de la normalidad. Se aceptan valores de fosfatasa alcalina, AST y ALT ≤ 5 veces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

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 3 pacientes pueden volver a tratarse empleando las pautas de ajuste de dosis que aparecen en las tablas 1, 2 y 3, que son aplicables para PEMETREXED DOSA empleado como agente único o en combinación con cisplatino.

TABLA 1 - Tabla de modificación de la dosis de Pemetrexed (como agente único ó en combinación) y cisplatino - Toxicidades hematológicas


LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO


Laboratorio DOSA S.A.

María Osalim Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.183
Directora Técnica

4020 44

Nadir de recuento absoluto de neutrófilos (ANC) < 500 /mm ³ y nadir de plaquetas \geq 50.000 /mm ³	75 % de la dosis previa (de Pemetrexed y de cisplatino).
Nadir de plaquetas < 50.000 /mm ³ independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	75 % de la dosis previa (de Pemetrexed y de cisplatino).
Nadir de plaquetas < 50.000 /mm ³ con hemorragia, con independencia del nadir de recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	50 % de la dosis previa (de Pemetrexed y de cisplatino).

*Estos criterios satisfacen la definición de hemorragia \geq Grado 2 establecida por los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) del Instituto Nacional del Cáncer (CTC v2.0; NCI 1998)

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas \geq Grado 3 (excluyendo neurotoxicidad), se debe retrasar la administración de PEMETREXED DOSA 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.

Juor
LABORATORIO DOSA S.A.
 JUAN T. O'CONNOR
 APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.
Maria Cecilia Torres
Maria Cecilia Torres
 Farmacéutica I.B.N.: 18.11.9
 Director Técnico

Tabla 2 - Tabla de modificación de la dosis de PEMETREXED DOSA (como agente único ó en combinación) y cisplatino - Toxicidades no hematológicas ^{a, b}

	Dosis de PEMETREXED (mg/m ²)	Dosis de cisplatino (mg/m ²)
Cualquier toxicidad 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 diarrea grado 3 ó 4	75 % de la dosis previa	75 % de la dosis previa
Mucositis grado 3 ó 4	50 % de la dosis previa	100 % de la dosis previa

^a Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (CTC v2.0; NCI 1998)

^b Se excluye neurotoxicidad

En el caso de que aparezca neurotoxicidad, el ajuste de dosis recomendado de PEMETREXED y cisplatino aparece en la Tabla 3. Los pacientes deben interrumpir el tratamiento si se observa neurotoxicidad grado 3 ó 4.

Tabla 3 - Tabla de modificación de la dosis de PEMETREXED DOSA (como agente único o en combinación) y cisplatino - Neurotoxicidad

Grado CTC ^a	Dosis de PEMETREXED (mg/m ²)	Dosis de cisplatino (mg/m ²)
0-1	100 % de la dosis previa	100 % de la dosis previa
2	100 % de la dosis previa	50 % de la dosis previa

^a Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (CTC v2.0; NCI 1998)

El tratamiento con PEMETREXED DOSA debe suspenderse si el paciente presenta cualquier toxicidad hematológica o no hematológica grado 3 ó 4 tras dos reducciones de dosis, o inmediatamente si se observa neurotoxicidad grado 3 ó 4.

Ancianos: no se ha demostrado en ningún ensayo clínico que los pacientes de 65 años de edad o mayores posean un riesgo mayor de presentar efectos adversos que los pacientes menores de 65 años. No son necesarios otros ajustes de la dosis aparte de los recomendados para todos los pacientes.

Niños y adolescentes: no se recomienda el uso de PEMETREXED DOSA en niños menores de 18 años, debido a que los datos de seguridad y eficacia son insuficientes.

Pacientes con disfunción renal (Fórmula estandarizada de Cockcroft y Gault o tasa de filtración glomerular medida por el método radioisotópico)

Juan T. O'Connor
LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Maria Cecilia Terzo
LABORATORIO DOSA S.A.
MARIA CECILIA TERZO
DIRECTOR TÉCNICO

Tc99m-DPTA): el pemetrexed se elimina inalterado principalmente por excreción renal. En estudios clínicos, los 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 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 (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Pacientes con disfunción hepática: no se ha identificado ninguna relación entre la farmacocinética de pemetrexed 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 transaminasas $> 3,0$ veces el límite superior de la normalidad o ambas en ausencia de metástasis hepáticas, o transaminasas $> 5,0$ veces el límite superior de la normalidad en presencia de metástasis hepáticas.

La solución de PEMETREXED DOSA debe prepararse de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Lactancia materna (ver sección Embarazo y Lactancia).

Administración concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pemetrexed puede suprimir la función de la médula ósea lo que se manifiesta como neutropenia, trombocitopenia y anemia (o pancitopenia) (ver Reacciones Adversas). 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 (ver *Posología y formas de administración*).

Se observó 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 (ver *Posología y formas de administración*).

Se han comunicado 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 (ver *Posología y formas de administración*).

Se ha estudiado un número insuficiente de pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min. Por tanto, no se recomienda el uso de pemetrexed en pacientes con aclaramiento de creatinina < 45 ml/min (ver *Posología y formas de administración*).

Los pacientes que presenten insuficiencia renal 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 (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Todos los pacientes candidatos a ser tratados con pemetrexed, deben evitar la administración de AINEs con semividas prolongadas durante al menos cinco días antes, el mismo día y dos días

LABORATORIO DOSA S.A.
 JUAN T. O'CONNOR
 APODERADO
 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.N.: 13.153
 Director Técnico

después de la administración de pemetrexed (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). 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.

Se desconoce el efecto de la presencia de líquido en tercer espacio, tal como derrame pleural o ascitis, en el tratamiento con pemetrexed. En pacientes con líquido en tercer espacio en cantidad clínicamente significativa, se debe considerar drenar el derrame antes de la administración de pemetrexed.

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 de recibir el tratamiento, después o en ambas ocasiones.

Durante los ensayos clínicos con pemetrexed 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 (ver Reacciones Adversas). El estado de inmunodepresión es habitual en los pacientes oncológicos. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de vacunas con microorganismos vivos atenuados (ver Contraindicaciones y Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

El pemetrexed 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 y se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas o abstinencia sexual durante este periodo. 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.

Se recomienda que las mujeres fértiles empleen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con pemetrexed (ver Embarazo y Lactancia).

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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El 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) pueden potencialmente 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.

Juan
LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR

Marta Cecilia Torzo
Marta Cecilia Torzo
Farmacóloga M.N. 12.163
Directora Técnica

En pacientes con la función renal normal (aclaramiento de creatinina \geq 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 \geq 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 pemetrexed con AINEs (p. ej. ibuprofeno) o ácido acetilsalicílico a dosis elevadas durante 2 días antes, el mismo día y dos días después de la administración de pemetrexed (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

En ausencia de datos relativos a la posible interacción con AINEs de semividas más largas tales como piroxicam o rofecoxib, debe evitarse la administración concomitante con pemetrexed durante al menos los cinco días anteriores, el mismo día y dos días después de la administración de pemetrexed (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

El pemetrexed sufre un metabolismo hepático limitado. Los resultados de los estudios *in vitro* con microsomas de hígado humano 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 (ver Contraindicaciones).

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 que sufren. Si existe, se debe emplear una vacuna con microorganismos inactivados (poliomelitis) (Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Embarazo y lactancia

No se dispone de datos sobre el uso de pemetrexed en mujeres embarazadas pero se sospecha que el pemetrexed, al igual que otros antimetabolitos, cuando se administra durante el embarazo, puede causar defectos serios en el feto. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción (ver Datos preclínicos sobre seguridad). No debe administrarse pemetrexed durante el embarazo.

Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con pemetrexed.

El pemetrexed 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, y se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas o abstinencia sexual durante este periodo. 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.

Juan
LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.
Maria Cecilia Terzo
Marta Cecilia Terzo
Farmaceutica M.N.: 13.153
Biotecnica Técnica

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 (ver Contraindicaciones).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar 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 este acontecimiento ocurre.

Reacciones adversas

La tabla que aparece a continuación proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados que se han comunicado en > 5 % de los 168 pacientes con mesotelioma que aleatoriamente recibieron cisplatino y pemetrexed y de los 163 pacientes con mesotelioma que aleatoriamente recibieron cisplatino como agente único. En los dos brazos de tratamiento, estos pacientes que no habían recibido quimioterapia previamente, recibieron suplementos con ácido fólico y vitamina B12.

Reacciones adversas

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$), Muy raras ($< 1/10,000$) y no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles-notificaciones espontáneas).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Juo
LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODEADA

Laboratorio DOSA S.A.

Maria Cecilia Terzo
Maria Cecilia Terzo
Farmacóloga M.N.: 13.153
Director Técnico

Clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento*	Pemetrexed-Cisplatino		Cisplatino	
			(N=168)		(N=163)	
			Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)	Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	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 piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema	16,1	0,6	4,9	0,0
	Frecuentes	Alopecia	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Elevación de creatinina	10,7	0,6	9,8	1,2

LABORATORIO DOSA S.A.
 JUAN T. O'CONNOR
 APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.

Maria Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.N.: 13.153
 Director Técnico

		Descenso del aclaramiento de creatinina**	16,1	0,6	17,8	,18
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	47,6	10,1	42,3	9,2
		Alopecia	11,3	0,0***	5,5	0,0***

* 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 (v2.0; NCI 1998), la alteración del gusto y la alopecia sólo deben notificarse como de Grado 1 ó 2.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se comunicaron en $> 1\%$ y $< 5\%$ de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente para recibir cisplatino y pemetrexed incluyen: fallo renal, infección, pirexia, neutropenia febril, aumento de AST, ALT y GGT, urticaria y dolor torácico. Las toxicidades CTC clínicamente relevantes aparecidas en $< 1\%$ de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente al grupo que recibió cisplatino y pemetrexed incluyen arritmia y neuropatía motora.

La siguiente tabla proporciona la frecuencia y gravedad de efectos indeseables que se han comunicado en $> 5\%$ de los 265 pacientes asignados aleatoriamente al grupo que recibió pemetrexed como agente único con suplemento de ácido fólico y vitamina B12 y los 276 pacientes asignados aleatoriamente al grupo que recibió docetaxel como agente único. A todos los pacientes se les había diagnosticado cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastático y habían recibido quimioterapia previa.

Clasificación de los órganos	Frecuencia	Acontecimiento	Pemetrexed N=265		Docetaxel N=276	
			Toxicidad. Todos los grados (%)	Toxicidad grado 3-4 (%)	Toxicidad. Todos los grados (%)	Toxicidad grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de neutrófilos/gránulos	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
	Frecuentes	Disminución de plaquetas	8,3	1,9	1,1	0,4
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	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
		Nauseas	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexia	21,9	1,9	23,9	2,5

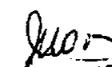
Juan T. O'Connor
LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

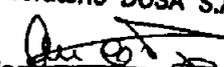
Laboratorio DOSA S.A.

Maria Cecilia Terzo
Mária Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N. 13.153
Directora Técnica

4020⁸²

	Frecuentes	Estreñimiento	5,7	0,0	4,0	0,0
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	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 de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema/descamación	14,0	0,0	6,2	0,0
	frecuentes	Prurito	6,8	0,4	1,8	0,0


LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.

Maria Cecilia Torzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

* 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 (v2.0; NCI 1998), la alopecia sólo debe notificarse como de grado 1 ó 2.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes comunicadas en $> 1\%$ y $< 5\%$ de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de pemetrexed incluyen: infección sin neutropenia, neutropenia febril, reacción alérgica/hipersensibilidad, aumento de creatinina, neuropatía motora, neuropatía sensorial, eritema multiforme y dolor abdominal.

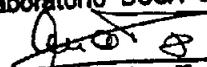
Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se comunicaron en $< 1\%$ de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con pemetrexed incluyen arritmias supraventriculares.

Las toxicidades de laboratorio clínicamente relevantes grado 3 y grado 4 fueron similares entre los resultados de los ensayos fase II, reunidos a partir de tres estudios con pemetrexed como único agente ($n = 164$) y el ensayo fase III con pemetrexed como único agente descrito anteriormente, con la excepción de la neutropenia (12,8 % frente a 5,3 % respectivamente) y el aumento de alanina transaminasa (15,2 % frente a 1,9 %, respectivamente). Esas diferencias se debieron probablemente a las diferencias en la población de pacientes entre ambos grupos, ya que los ensayos fase II incluyeron tanto pacientes sin quimioterapia previa como pacientes con cáncer de mama intensamente tratados previamente con metástasis preexistentes en hígado, función basal hepática anormal o ambos.

La tabla que se incluye a continuación proporciona los datos de frecuencia y gravedad de reacciones adversas consideradas como posiblemente relacionadas con el medicamento en estudio y que han sido notificadas en $> 5\%$ de los 839 pacientes con CPNM que fueron aleatorizados a recibir cisplatino y pemetrexed, y de los 830 pacientes con CPNM que fueron aleatorizados a recibir cisplatino y gemcitabina.

Todos los pacientes recibieron el régimen de tratamiento en estudio como tratamiento inicial para el CPNM localmente avanzado o metastásico, y en ambos grupos de tratamiento los pacientes recibieron suplemento de ácido fólico y vitamina B12.


LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

Clasificación de los órganos	Frecuencia	Acontecimiento	Pemetrexed/Cisplatino (N=839)		Gemcitabina/Cisplatino (N=830)	
			Toxicidad. Todos los grados (%)	Toxicidad grado 3-4 (%)	Toxicidad. Todos los grados (%)	Toxicidad grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y del 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	frecuentes	Neuropatía sensorial	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Alteración del gusto	8,1*	0,0***	8,9*	0,0***
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vómitos	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexia	26,6	2,4	24,2	0,7
		Estreñimiento	21,0	0,8	19,5	0,4
		Estomatitis/faringitis	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diarrea sin colostomía	12,4	1,3	12,8	1,6
		Dispepsia/ardor	5,2	0,1	5,9	0,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia	11,9*	0,0***	21,4*	0,5***
	frecuentes	Exantema/descamación	6,6	0,1	8,0	0,5
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Elevación de creatinina	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	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 del Instituto Nacional del Cáncer (v2.0; NCI 1998) para cada grado de toxicidad.

*** De acuerdo con los CTC del Instituto Nacional del Cáncer (v2.0; NCI 1998), las alteraciones del gusto y la alopecia sólo deben notificarse como de grado 1 ó 2.

Laboratorio DOSA S.A.

Juan

Maria Cecilia
Maria Cecilia
 Farmacéutica M.N.: 13.153
 Director Técnico

Las toxicidades clínicamente relevantes notificadas en $> 1\%$ y $< 5\%$ de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de cisplatino y pemetrexed incluyen: aumento de AST, aumento de ALT, infección, neutropenia febril, fallo renal, pirexia, deshidratación, conjuntivitis y disminución del aclaramiento de creatinina.

Las toxicidades clínicamente relevantes que se comunicaron en $< 1\%$ en los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed incluyen: aumento de GGT, dolor torácico, arritmia y neuropatía motora.

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

Durante los estudios clínicos con pemetrexed se han comunicado con poca frecuencia acontecimientos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares graves incluyendo infarto de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular y accidente isquémico transitorio; habitualmente estos acontecimientos se han comunicado cuando se ha administrado pemetrexed en combinación con otro agente citotóxico. La mayoría de los pacientes en los que se ha observado estos acontecimientos tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular.

Durante los ensayos clínicos con pemetrexed se han comunicado, raramente, casos de hepatitis potencialmente graves.

En los ensayos clínicos con pemetrexed se han comunicado, poco frecuentemente, casos de pancitopenia.

En pacientes tratados con pemetrexed en ensayos clínicos se han notificado, con poca frecuencia, casos de colitis (incluyendo sangrado intestinal y rectal en algunos casos mortales, perforación intestinal, necrosis intestinal y tiflitis).

En pacientes tratados con pemetrexed en ensayos clínicos, 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 han notificado casos de edema de forma poco frecuente.

En pacientes tratados con pemetrexed en ensayos clínicos, se han notificado de forma poco frecuente casos de esofagitis/esofagitis por radiación.

Durante la vigilancia postcomercialización, se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con pemetrexed:

Se han comunicado casos de fallo renal agudo con el uso de pemetrexed solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Se han notificado casos de neumonitis por irradiación en pacientes tratados con radioterapia previa, concomitante o posterior a su tratamiento con pemetrexed (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Se han notificado casos de toxicidad cutánea tardía en pacientes que habían recibido radioterapia previamente (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Se han notificado casos de isquemia periférica que, en ocasiones, han derivado en necrosis en las extremidades.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: análogos del ácido fólico, código ATC: L01BA04

Juan
LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Maria Coella
Laboratorio Dosa S.A.
Farmacéutica M.N.: 12.199
Director Técnico



4020

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

Los estudios *in vitro* han mostrado que pemetrexed 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. Pemetrexed se transporta al interior de las células tanto mediante el transportador de folato reducido como mediante sistemas transportadores de membrana proteicos unidos a folato. Una vez en la célula, pemetrexed se convierte rápida y eficazmente en formas poliglutamato mediante la enzima folilpoliglutamato sintetasa. Las formas poliglutamato se retienen en las células y son inhibidores incluso más potentes de la TS y la GARFT. La poliglutamación es un proceso dependiente del tiempo y de la concentración que ocurre en las células tumorales y, en menor medida, en tejidos normales.

Los metabolitos poliglutamados poseen una semivida intracelular más larga que se traduce en una acción del fármaco prolongada en las células malignas.

Eficacia clínica:

Mesotelioma:

El estudio fase III EMPHACIS, multicéntrico, aleatorizado, simple ciego con Pemetrexed y cisplatino frente a cisplatino en pacientes con mesotelioma pleural maligno no tratados previamente con quimioterapia, ha demostrado que los pacientes tratados con Pemetrexed y cisplatino poseen un aumento clínicamente significativo de la mediana de supervivencia de 2,8 meses sobre los pacientes que recibieron cisplatino en monoterapia.

Durante el estudio se introdujo la administración de un suplemento a dosis bajas de ácido fólico y vitamina B12 para reducir la toxicidad. El análisis primario de este estudio se realizó sobre la población que incluía a todos los pacientes asignados al azar al brazo de tratamiento que recibía el fármaco en estudio (aleatorizados y tratados). Se realizó un análisis de subgrupos con los pacientes que recibieron suplemento de ácido fólico y vitamina B12 durante todo el tratamiento (suplemento completo). Los resultados de estos análisis de eficacia se resumen en la siguiente tabla.

Eficacia de Pemetrexed más cisplatino vs. cisplatino en pacientes con mesotelioma pleural maligno

Parámetros de eficacia	Pacientes aleatorizados y tratados		Pacientes con suplemento vitamínico completo	
	Pemetrexed/Cisplatino (N=226)	Cisplatino	Pemetrexed/Cisplatino (N=226)	Cisplatino (N=163)
Mediana de supervivencia global (Meses) (95%IC)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8-10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4-11,9)
Valor de p* (Log Rank)	0,020		0,051	
Mediana tiempo hasta progresión tumoral (meses) (95%IC)	5,7 (4,9-6,5)	3,9 (2,8-4,4)	6,1 (5,3-7,0)	3,9 (2,8-4,5)
Valor de p* (Log Rank)	0,001		0,008	

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.
María Beatriz Terzo
Farmacóloga M.N. 12.153
Ejecutor Técnico

Tiempo hasta fracaso del tratamiento (meses) (95%IC)	4,5 (3,9 - 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
Valor de p* (Log Rank)	0,001		0,001	
Tasa de respuesta global** (95% IC)	41,3% (34,8-48,1)	16,7% (12,0-22,2)	45,5% (37,8-53,4)	19,6% (13,8-26,6)
Test exacto Fisher p-valor*	< 0,001		< 0,001	

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza

*valor p se refiere a la comparación entre brazos

**En el brazo de pemetrexed/cisplatino, aleatorizados y tratados (n = 225) y con suplemento vitamínico completo (n = 167)

Usando la Escala de Síntomas del Cáncer de Pulmón se demostró una mejoría estadísticamente significativa de los síntomas clínicamente relevantes (dolor y disnea) asociados al mesotelioma pleural maligno en la rama de tratamiento con Pemetrexed /Cisplatino (212 pacientes) frente a la rama de Cisplatino en monoterapia (218 pacientes). También se demostraron diferencias estadísticamente significativas en los tests de función pulmonar. La diferencia entre ambos brazos es debida a la mejoría de la función pulmonar en el brazo de pemetrexed/cisplatino combinado y al deterioro de la misma en el brazo control.

Los datos de los pacientes con mesotelioma pleural maligno tratados con pemetrexed como agente único son escasos. La dosis de pemetrexed de 500 mg/m² en monoterapia fue estudiada en 64 pacientes diagnosticados de mesotelioma pleural maligno no tratados con quimioterapia previamente. La tasa de respuesta global fue 14,1 %.

CPNM, tratamiento en segunda línea:

Un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto que comparaba pemetrexed frente a docetaxel en pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastático tras tratamiento quimioterápico previo, demostró una mediana de supervivencia de 8,3 meses en los pacientes tratados con pemetrexed (población por intención de tratar n = 283) y de 7,9 meses en los pacientes tratados con docetaxel (n = 288). El tratamiento quimioterápico previo no incluía PEMETREXED DOSA. Un análisis acerca de la influencia de la histología del CPNM sobre el efecto del tratamiento en la supervivencia global, fue favorable a pemetrexed frente a docetaxel salvo cuando la histología era predominantemente escamosa (n = 399; 9,3 frente a 8,0 meses, HR ajustado = 0,78; IC 95 % = 0,61 - 1,00, p = 0,047) y fue favorable a docetaxel para la histología del carcinoma celular escamoso (n = 172; 16,2 frente a 7,4 meses, HR ajustado = 1,56; IC 95 % = 1,08 - 2,26, p = 0,018). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en el perfil de seguridad de pemetrexed entre los subgrupos histológicos.

Los datos clínicos limitados procedentes de otro ensayo fase III controlado sugieren que los datos de eficacia (supervivencia global, supervivencia libre de progresión) obtenidos para pemetrexed son similares entre los pacientes que habían sido tratados previamente con docetaxel (n = 41) y aquellos pacientes que no habían recibido tratamiento previo con docetaxel (n = 540).

LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.

María Osella Terzo
Farmacéutica M.N. 12.152
Directora Técnica

Eficacia de pemetrexed vs docetaxel en pacientes por intención de tratar en CPNM

	Pemetrexed	Docetaxel
Tiempo Supervivencia (meses) • Mediana (m) • 95% IC para la mediana. • HR • 95% IC HR • No-inferioridad de valor p (HR)	(n=283) 8,3 (7,0 – 9,4)	(n=288) 7,9 (6,3 – 9,2) 0,99 (0,82 – 1,20) 0,226
Supervivencia libre progresión (meses) • Mediana • HR (95%IC)	(n=283) 2,9	(n=288) 2,9 0,97 (0,82 – 1,16)
Tiempo hasta fracaso del tratamiento (meses) • Mediana • HR (95%IC)	(N=283) 2,3	(N=288) 2,1 0,84 (0,71-0,997)
Respuesta (n: cualificados para respuesta) • Tasa de respuesta (%) (95%IC) • Enfermedad estable (%)	(n=264) 9,1 (5,9-13,2) 45,8	(n=274) 8,8 (5,7-12,8) 46,4

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; HR: cociente de riesgo; ITT: por intención de tratar; n: tamaño población total

CPNM, tratamiento en primera línea:

En un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto, en el que se comparaba pemetrexed más cisplatino frente a gemcitabina más cisplatino en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico (fase IIIb o IV) no tratados previamente con quimioterapia, se observó que pemetrexed más cisplatino (Población por intención de tratar (ITT) n = 862) cumplía con la variable principal de eficacia y mostraba una eficacia clínica similar a gemcitabina más cisplatino (ITT n = 863) en términos de supervivencia global (cociente de riesgo ajustado 0,94; IC del 95 % = 0,84 – 1,05). Todos los pacientes incluidos en este ensayo presentaban un valor de entre 0 y 1 en la escala ECOG.

El análisis principal de eficacia se realizó sobre la población ITT. Los análisis de sensibilidad de los parámetros principales de eficacia fueron también analizados en la población por protocolo (PP). Los resultados de los análisis de eficacia para la población PP son consistentes con los resultados obtenidos para la población ITT y avalan la no inferioridad de AC frente GC.

La supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta global fueron similares entre los dos brazos de tratamiento; la mediana de SLP fue de 4,8 meses para pemetrexed frente a 5,1 meses para gemcitabina más cisplatino (cociente de riesgo ajustado 1,04; IC del 95 % = 0,94 – 1,15) y tasa de respuesta global del 30,6 % (IC del 95 %: 27,3 – 33,9) para pemetrexed más cisplatino frente al 28,2 % (IC del 95 % = 25,0 – 31,4) para gemcitabina más cisplatino. Los datos

LABORATORIO DOSA S.A.
 JUAN T. O'CONNELL
 APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.

 Mafía Cecilia Toranzo
 Farmacéutica M.N.: 13.153
 Director Técnico

de SLP fueron parcialmente confirmados por una revisión independiente (400/1725 pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para la revisión).

CPNM, tratamiento de mantenimiento:

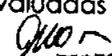
Un estudio fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (JMEN), comparó la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento con pemetrexed junto con los mejores cuidados de soporte (MCS) (n = 441) frente a placebo más MCS (n = 222), en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado (estadio IIIB) o metastásico (fase IV), que no hubieran progresado tras cuatro ciclos de tratamiento en primera línea con un doblete conteniendo Cisplatino o Carboplatino junto con Gemcitabina, Paclitaxel o Docetaxel. No se incluyó como tratamiento de primera línea ningún doblete con pemetrexed. Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían un valor entre 0 y 1 en la escala ECOG. Los pacientes recibieron tratamiento de mantenimiento hasta progresión de la enfermedad. Los parámetros de eficacia y seguridad se midieron desde el momento de la aleatorización después de haber completado el tratamiento en primera línea (inducción). Los pacientes recibieron una mediana de 5 ciclos de mantenimiento con pemetrexed, y 3,5 ciclos de placebo. Un total de 213 pacientes (48,3 %) completaron \geq 6 ciclos, y un total de 103 pacientes (23,4 %) completaron \geq 10 ciclos de tratamiento con pemetrexed.

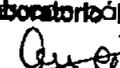
El estudio cumplió el parámetro principal de eficacia y mostró una mejora estadísticamente significativa en SLP en la rama de tratamiento con PEMETREXED DOSA comparada con la rama de placebo (n = 581, población revisada de forma independiente; mediana de 4,0 meses y 2,0 meses, respectivamente) (cociente de riesgo = 0,60, IC 95 % = 0,49-0,73, p < 0,00001). La revisión independiente de las tomografías (TAC) de pacientes confirmó los hallazgos de la evaluación realizada por los investigadores sobre SLP. La mediana de la supervivencia global para la población global (n = 663) fue de 13,4 meses para la rama de pemetrexed y de 10,6 meses para la rama de placebo, con un cociente de riesgo = 0,79 (IC del 95 % = 0,65-0,95; p = 0,01192).

Como ocurrió con otros estudios con pemetrexed, en el estudio JMEN se observó una diferencia en la eficacia de acuerdo con la histología del CPNM. Los pacientes con CPNM salvo aquellos que presentaban histología predominantemente de célula escamosa (n = 430, población revisada de forma independiente), presentaron una mediana de SLP de 4,4 meses para la rama de tratamiento con pemetrexed y 1,8 meses para la rama de placebo, cociente de riesgo = 0,47, IC del 95 % = 0,37-0,60, p = 0,00001. La mediana de SG para los pacientes con CPNM salvo aquellos que presentaban histología predominantemente de célula escamosa (n = 481) fue de 15,5 meses para la rama de tratamiento con pemetrexed y 10,3 meses para la rama de placebo (cociente de riesgo = 0,70, IC 95 % = 0,56-0,88, p = 0,002). Incluyendo la fase de inducción, la mediana de SG para pacientes con CPNM salvo aquellos que presentaban histología predominantemente de célula escamosa fue de 18,6 meses para la rama de tratamiento con pemetrexed y de 13,6 meses para la rama de tratamiento con placebo (cociente de riesgo = 0,71, IC 95 % = 0,56-0,88, p = 0,002). Los resultados de SLP y de SG en pacientes con histología de célula escamosa sugirieron que pemetrexed no ofrecía ninguna ventaja comparada con placebo. No hubo diferencias clínicamente relevantes en cuanto al perfil de seguridad de pemetrexed entre los distintos grupos histológicos.

Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de pemetrexed tras su administración como agente único, han sido evaluadas en 426 pacientes de diferentes tipos


LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODEGAL'S


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

de tumores sólidos, con un intervalo de dosis desde 0,2 hasta 838 mg/m² durante un período de perfusión de 10 minutos. El pemetrexed tiene un volumen de distribución en estado de equilibrio de 9 l/m². Estudios *in vitro* indican que pemetrexed es transportado por las 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. El pemetrexed sufre un escaso metabolismo hepático. El pemetrexed es principalmente eliminado por vía urinaria; entre un 70%-90 % de la dosis administrada se recupera inalterada en orina en las primeras 24 horas tras su administración. El aclaramiento sistémico total de pemetrexed 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 pemetrexed (AUC) y la concentración máxima en plasma, aumentan proporcionalmente con la dosis. Las propiedades farmacocinéticas de pemetrexed permanecen durante múltiples ciclos de tratamiento. Las propiedades farmacocinéticas de pemetrexed 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 pemetrexed.

Datos preclínicos sobre seguridad

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 en ratones macho resultó en toxicidad sobre la función reproductiva caracterizada por una tasa de fertilidad reducida y atrofia testicular. En un estudio llevado a cabo durante 9 meses en perros de raza beagle tratados con inyección intravenosa en bolus, 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 hamster 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.

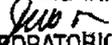
DATOS FARMACÉUTICOS

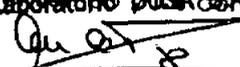
Incompatibilidades

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

Soluciones Reconstituidas

Solución reconstituida y solución para perfusión:
PEMETREXED DOSA no contienen conservantes antimicrobianos.
Se ha demostrado que la estabilidad química y Física de las soluciones de pemetrexed, reconstituida y para perfusión, es de 24 horas en refrigeración (Entre 2 - 8°C).
Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente tras su reconstitución. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones de


LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

conservación son responsabilidad del usuario y no deberían ser mayores de 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C, a no ser que la reconstitución/dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas validadas y controladas.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Usar técnicas asépticas durante la reconstitución y posterior dilución de pemetrexed para su administración mediante perfusión intravenosa.
Calcular la dosis y el número de viales de PEMETREXED DOSA necesarios.

PEMETREXED 100 DOSA: Reconstituir los viales de 100 mg con 4,0 ml de solución de cloruro de sodio para inyección al 0,9 %, sin conservantes obteniendo una solución que contiene 25 mg/ml de pemetrexed.

Agitar cuidadosamente el vial hasta que el polvo esté completamente disuelto. La solución resultante es clara con un rango de color que puede variar desde incoloro a amarillo o amarillo-verdoso sin que esto afecte de forma negativa a la calidad del producto. El pH de la solución reconstituida está entre 6,6 y 7,8. Se requiere dilución posterior.

PEMETREXED 500 DOSA: Reconstituir los viales de 500 mg con 20 ml de solución de cloruro de sodio para inyección al 0,9 %, sin conservantes obteniendo una solución que contiene 25 mg/ml de pemetrexed. Agitar cuidadosamente el vial hasta que el polvo esté completamente disuelto. La solución resultante es clara con un rango de color que puede variar desde incoloro a amarillo o amarillo-verdoso sin que esto afecte de forma negativa a la calidad del producto. El pH de la solución reconstituida está entre 6,6 y 7,8. Se requiere dilución posterior.

Se debe diluir el volumen apropiado de la solución reconstituida de pemetrexed hasta 100 ml con solución para inyección de cloruro de sodio al 0,9 % sin conservantes y administrada como perfusión intravenosa durante 10 minutos.

Los medicamentos para administración parenteral deben ser inspeccionados visualmente previamente a su administración, para descartar la aparición de partículas o alteración del color. Si se observan partículas no se debe administrar el medicamento.

Las soluciones de pemetrexed son para un solo uso. Se debe desechar el medicamento y el material no utilizado según los requisitos locales.

Precauciones en la preparación y administración:

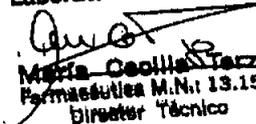
Como cualquier otro agente antineoplásico potencialmente tóxico, se debe poner especial cuidado en el manejo y preparación de las soluciones de pemetrexed para perfusión. Se recomienda el uso de guantes para su manejo. Si las soluciones de pemetrexed entran en contacto con la piel, se debe lavar la piel inmediatamente y abundantemente con agua y jabón. Si las soluciones de pemetrexed entran en contacto con mucosas, lavar con agua abundante.

Pemetrexed no es un fármaco vesicante. No existe un antídoto específico para la extravasación de pemetrexed. Se han comunicado algunos casos de extravasación de pemetrexed, 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.

Sobredosis

Los síntomas de sobredosis que se han comunicado incluyen neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis, polineuropatía sensorial y exantema. Las complicaciones


LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Tarzo
Farmacéutica M.N. 13.153
Directora Técnica

previsibles de sobredosis incluyen la supresión de la médula ósea que se manifiesta por la aparición de neutropenia, trombocitopenia y anemia.

Además, pueden 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 fólico 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 de:

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

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

Presentaciones: Pemetrexed 100 Dosa: Vial de vidrio Tipo I con tapón de bromobutilo conteniendo 100 mg de pemetrexed.

Envases conteniendo 1 frasco ampolla

Presentaciones: Pemetrexed 500 Dosa: Vial de vidrio Tipo I, con tapón de bromobutilo que contiene 500 mg de pemetrexed.

Envases conteniendo 1 frasco ampolla

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Conservar el medicamento a temperatura ambiente (Entre 15 - 30°C).

Certificado N°

Fecha de última actualización:

Elaborado en:

Nazare 3446 [C1417DXH] Cdad. Autónoma de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. – Girardot 1369 – (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica


LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

4020
63

Laboratorio DOSA S.A.

**Producto: PEMETREXED 100 DOSA
 PEMETREXED 100mg**

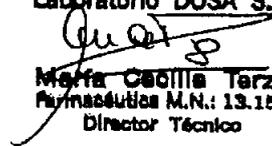
**PEMETREXED 500 DOSA
 PEMETREXED 500mg**

Inyectable Liofilizado

9- Proyecto de rótulos.


LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Tarzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Directora Técnica

0207

PROYECTO DE ROTULO

PEMETREXED 100 DOSA

Pemetrexed 100mg

Polvo Liofilizado para Infusión Intravenosa exclusivamente.

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Formula Cualitativa: Cada frasco ampolla contiene

Pemetrexed (como Pemetrexed disódico) 100 mg; Manitol 100 mg; solución de Acido Clorhídrico al 10% y/o Hidróxido de Sodio al 10% c.s.p. Ajustar el pH.

Conservación:

Conservar entre 15 - 30° C, en su envase original.

Presentación:

Envase conteniendo 1 frasco ampolla

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Elaborado en:

Nazarre 3446 [C1417DXH] Cdad. Autónoma de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.


LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 12.153
Director Técnico

020
63

PROYECTO DE ROTULO

PEMETREXED 500 DOSA

Pemetrexed 500mg

Polvo Liofilizado para Infusión Intravenosa exclusivamente.

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Formula Cualitativa-cuantitativa: Cada frasco ampolla contiene

Pemetrexed (como Pemetrexed disódico) 500 mg; Manitol 500 mg; solución de Acido Clorhídrico al 10% y/o Hidróxido de Sodio al 10% c.s.p. Ajustar el pH.

Conservación:

Conservar entre 15 - 30° C, en su envase original.

Presentación:

Envase conteniendo 1 frasco ampolla

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Elaborado en:

Nazarre 3446 [C1417DXH] Cdad. Autónoma de Buenos Aires.

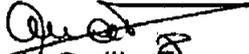
Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.


LABORATORIO DOSA S.A.
JUAN T. O'CONNOR
APODERADO

Laboratorio DOSA S.A.


María Colette Terzo
Farmacéutica M.N. 13.153
Director Técnico