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

DISPOSICIÓN Nº 1289

BUENOS AIRES, 02 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-004171-11-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

DISPOSICIÓN N° 1289

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.

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.

Por ello;

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

DISPONE:

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

DISPOSICIÓN N° 1289

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Técnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial PEMETREXED ERIOCHEM 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 ERIOCHEM 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 - Autorízanse 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.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripcion 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

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

DISPOSICIÓN N° 1289

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. Inscríbase 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:1-0047-0000-004171-11-0

DISPOSICIÓN Nº: 1289

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

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 1289

Nombre comercial: PEMETREXED ERIOCHEM

Nombre/s genérico/s: PEMETREXED

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: RUTA NACIONAL 12, KM 452 (3107), COLONIA AVELLANEDA, DEPARTAMENTO DE PARANA, PROVINCIA DE ENTRE RIOS.

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: PEMETREXED ERIOCHEM.

Clasificación ATC: L01AB.

Indicación/es autorizada/s: EL PERMETREXED ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE: MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO: EN COMBINACION CON UN AGENTE COMO EL CISPLATINO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO CUYA ENFERMEDAD NO ES

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

RESECABLE O QUE DE CUALQUIER MODO NO SON CANDIDATOS A LA CIRUGIA CURATIVA. CANCER DE PULMON A NO PEQUEÑAS CELULAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO: EN COMBINACION CON CISPLATINO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO EN PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON A NO PEQUEÑAS CELULAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, EXCEPTO AQUELLOS QUE TENGAN HISTOLOGIA PREDOMINANTE DE CELULAS ESCAMOSAS. ESTA INDICADO COMO MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CANCER DE PULMON A NO PEQUEÑAS CELULAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO EXCEPTO AQUELLOS QUE TENGAN HISTOLOGIA PREDOMINANTEMENTE A CELULAS ESCAMOSAS, DESPUES DE LA QUIMIOTERAPIA PREVIA.

Concentración/es: 100 mg de PEMETREXED (DISODICO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 100 mg de PEMETREXED (DISODICO).

Excipientes: MANITOL 100 mg, HIDROXIDO DE SODIO, ACIDO CLORHIDRIDO/HIDROXIDO DE SODIO C.S.P Ph=7,2.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

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

Presentación: ENVASE CON 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses

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

Forma de conservación: TEMPERATURA DESDE: 15°C. HASTA: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: PEMETREXED ERIOCHEM.

Clasificación ATC: L01AB.

Indicación/es autorizada/s: EL PERMETREXED ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE: MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO: EN COMBINACION CON UN AGENTE COMO EL CISPLATINO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO CUYA ENFERMEDAD NO ES RESECABLE O QUE DE CUALQUIER MODO NO SON CANDIDATOS A LA CIRUGIA CURATIVA. CANCER DE PULMON A NO PEQUEÑAS CELULAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO: EN COMBINACION CON CISPLATINO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO EN PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON A NO PEQUEÑAS CELULAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, EXCEPTO AQUELLOS QUE TENGAN HISTOLOGIA PREDOMINANTE DE CELULAS ESCAMOSAS. ESTA INDICADO COMO MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CANCER DE PULMON A NO PEQUEÑAS CELULAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO EXCEPTO AQUELLOS QUE TENGAN HISTOLOGIA PREDOMINANTEMENTE A CELULAS ESCAMOSAS, DESPUES DE LA QUIMIOTERAPIA PREVIA.

Concentración/es: 500 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: 500 mg DE PEMETREXED (DISODICO).

Excipientes: ACIDO CLORHÍDRICO/HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH=7,2, MANITOL 500 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

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

Presentación: ENVASE CON 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA DESDE: 15°C. HASTA: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 1289

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

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 1289

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

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 891 MESA DE ENTRADAS

ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

[illegible] PROYECTO
según Disposición [illegible]

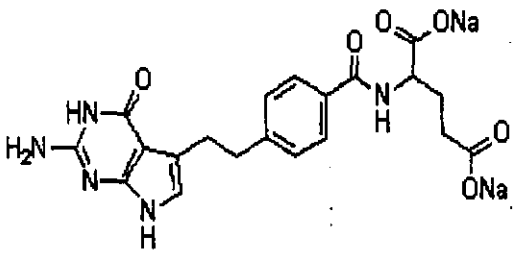
PEMETREXED ERIOCHEM
PEMETREXEL
Polvo liofilizado para Solución Inyectable para Infusión Intravenosa
100 mg y 500 mg
Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

INFORMACION PARA EL MEDICO

FORMULA cuali-cuantitativa:

Cada frasco ampolla de Pemetrexed Eriochem de Contiene:	100 mg	500 mg
Pemetrexed (como pemetrexed disódico)	100 mg	500 mg
Manitol	100 mg	500 mg
HCl y/o NaOH c.s.p. pH 7,2		

Fórmula estructural de Pemetrexed disódico



Nombre químico:
L-Glutamic acid, *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1*H* pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]-, disodium salt

Formula molecular
$C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6$

Peso molecular: 471.37

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A .

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2011

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

A.N.M.A.T. FOLIO Nº MESA DE ENTRADAS

ACCION TERAPEUTICA: agente antineoplásico antifolato, que ejerce su acción mediante la interrupción de los procesos metabólicos folato dependientes, esenciales para la replicación celular.

INDICACIONES: El pemetrexed está indicado en el tratamiento de:
Mesotelioma Pleural Maligno: en combinación con un agente como el cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno cuya enfermedad no es resecable o que de cualquier modo no son candidatos a la cirugía curativa.
Cáncer de pulmón a no pequeñas células localmente avanzado o metastásico: en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón a no pequeñas células localmente avanzado o metastásico, excepto aquellos que tengan histología predominantemente de células escamosas.
Cáncer de pulmón a no pequeñas células localmente avanzado o metastásico: está indicado como monoterapia para el tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón a no pequeñas células localmente avanzado o metastásico, excepto aquellos que tengan histología predominantemente a células escamosas, después de la quimioterapia previa.

FARMACOLOGIA/FARMACOCINETICA:
Mecanismos de acción
El pemetrexed inyectable, es un análogo del folato, inhibidor metabólico que ejerce su acción mediante la interrupción de los procesos metabólicos folato- dependientes esenciales para la replicación celular.
Los estudios in vitro han demostrado que el pemetrexed inhibe la timidilato sintasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR), y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT), las que son enzimas folato-dependientes involucradas en la biosíntesis de novo de los nucleótidos de timidina y de purina. El pemetrexed es transportado al interior de las células tanto por los transportadores de membranas tales como el transportador de folato reducido y por los sistemas de transporte de membrana de las proteínas de fijación de folato. Una vez en la célula, pemetrexed se convierte en formas poliglutamato por la enzima folilpoliglutamato sintetasa. Las formas de poliglutamato se retienen en las células y son inhibidoras del TS y GARFT. La poliglutamación es un proceso tiempo y concentración dependiente que ocurre en las células tumorales y, se cree que en una menor medida, en los tejidos normales. Se cree que los metabolitos poliglutamados tienen una vida-media intracelular incrementada que da como resultado la prolongación de la acción de la droga en las células malignas.

Farmacodinamia
Estudios preclínicos han demostrado que el pemetrexed inhibe el crecimiento in vitro de las líneas de células de mesotelioma (MSTO-211H, NCI-H2052). Estudios realizados con líneas de células de mesotelioma MSTO-211H demostraron efectos sinérgicos cuando pemetrexed se combinó simultáneamente con cisplatino.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Irie Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2011

ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Los recuentos absolutos de neutrófilos (ANC) luego de una administración de pemetrexed como agente único en pacientes que no reciben ácido fólico y suplementos de vitamina B_{12} se caracterizaron utilizando análisis farmacodinámicos de la población. La gravedad de la toxicidad hematológica, medida por la severidad del nadir de ANC, se correlaciona con la exposición sistémica o área debajo de la curva (AUC) de los recuentos absolutos de neutrófilos de pemetrexed. También se observó que los niveles nadir más bajos de ANC ocurrieron en pacientes con concentraciones elevadas de cistationina u homocisteína de referencia. Los niveles de estas sustancias se pueden reducir con ácido fólico y suplementos de vitamina B_{12}. No hay efectos acumulativos a la exposición de pemetrexed en nadir de ANC durante múltiples ciclos de tratamiento.
El tiempo del nadir de ANC con exposiciones sistémicas a pemetrexed (AUC) vario entre 8 y 9,6 días en un rango de exposiciones de 38,3 a 316,8 mcg.hr/mL. El retomo a los valores normales del ANC ocurrió 4,2 a 7,5 días después del nadir durante el rango de exposiciones.

Farmacocinética
Absorción
La farmacocinética de pemetrexed administrada como un agente único en dosis que varían de 0,2 a 838 mg/m^2 infundidas durante períodos de 10 minutos ha sido evaluada en 426 pacientes con cáncer con diferentes tumores sólidos. La exposición sistémica total del pemetrexed (AUC) y la concentración plasmática máxima (C_{max}) aumenta de manera proporcional con la dosis. La farmacocinética del pemetrexed no cambia a lo largo de múltiples ciclos de tratamiento.
Distribución
Pemetrexed tiene un volumen de estado estacionario de distribución de 16,1 litros. Los estudios in vitro indican que pemetrexed está ligado aproximadamente el 81% a las proteínas plasmáticas. Esta unión no afecta el grado de insuficiencia renal.
Metabolismo y Excreción
El Pemetrexed no se metaboliza en una medida apreciable y principalmente se elimina en la orina, el 70% al 90% de la dosis recuperada sin cambios dentro de las primeras 24 horas después de la administración. Cuando el clearance renal disminuye por alteraciones en la función renal, el área bajo la curva (AUC) aumenta. El clearance sistémico total de pemetrexed es de 91,8 mL/min y la eliminación de la vida media de pemetrexed es de 3,5 horas en pacientes con función renal normal (clearance de creatinina de 90 mL/min). Se examinó la farmacocinética de pemetrexed en las poblaciones especiales en aproximadamente 400 pacientes en los estudios de grupos de control e individuales.
Edad
No se han observado efectos de acuerdo a la edad en la farmacocinética de pemetrexed en un variación de 26 a 80 años.
Género
La farmacocinética de pemetrexed no es diferente en pacientes masculinos y femeninos.
Efecto de raza

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2011

ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

La farmacocinética de pemetrexed fue similar tanto en pacientes Caucásicos como en descendientes de Africanos. Existe insuficiente información disponible para comparar la farmacocinética para otros grupos étnicos.

Insuficiencia hepática

No hubo efectos sobre la elevación de los valores de AST, ALT, o bilirrubina total en la farmacocinética de pemetrexed. Sin embargo, no se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

Los análisis de la farmacocinética de pemetrexed incluyeron 127 pacientes con función renal reducida. El clearance plasmático de pemetrexed disminuye a medida que la función renal disminuye, con un aumento de la exposición sistémica como resultado de esta alteración. Los pacientes con un clearance de creatinina de 45, 50, y 80 mL/min tuvieron 65%, 54% y 13% de aumento, respectivamente en la exposición sistémica total al pemetrexed (AUC) comparado con pacientes con un clearance de creatinina de 100 mL/min.

Pediátricos

Los pacientes pediátricos no estuvieron incluidos en los ensayos clínicos.

Efectos del ibuprofeno

Las dosis de ibuprofeno 400 mg administradas cuatro veces al día reducen el clearance de pemetrexed en un 20% (y aumentan el AUC en un 20%) en pacientes con función renal normal. Se desconoce el efecto de las dosis más altas de ibuprofeno en la farmacocinética de pemetrexed.

Efectos de la aspirina

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

Efectos del cisplatino

El cisplatino no afecta la farmacocinética del pemetrexed y la farmacocinética del platino total no se altera con la administración de premetrexed.

Efectos de las vitaminas

La coadministración de ácido fólico oral o vitamina B_{12} intramuscular no afecta la farmacocinética de pemetrexed.

Fármacos que se metabolizan con enzimas de citocromo P450

Los resultados de los estudios in vitro en los microsomas hepáticos humanos predicen que pemetrexed no causaría inhibición clínica significativa del clearance metabólico de las drogas metabolizadas por CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 y CYP1A2.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Mofura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2011

ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 285 MESA DE ENTRADAS

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Régimen de pre-medicación

Necesidad de suplementos de folato y vitamina B_{12}

Se debe instruir a los pacientes tratados con pemetrexed que tomen ácido fólico y vitamina B_{12} como una medida profiláctica para reducir la toxicidad hematológica relacionada con el tratamiento y la toxicidad Gastro-Intestinal.

En estudios clínicos, se registró una toxicidad general menor y reducciones Grados 3/4 de la toxicidad hematológica y no hematológica tales como la neutropenia, la neutropenia febril y la infección con neutropenia Grados 3/4 cuando se administró el pre-tratamiento con ácido fólico y vitamina B_{12}.

Suplementos con corticoesteroides

Se ha registrado en ensayos clínicos la aparición de rash cutáneo más frecuentemente en pacientes no tratados previamente con corticoesteroides. El pre-tratamiento con dexametasona (o algún equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea.

Mielosupresión

El pemetrexed puede suprimir la función de la médula ósea, como lo manifiesta la neutropenia, trombocitopenía y anemia (o pancitopenia); la mielosupresión es normalmente la toxicidad limitante de la dosis. Las reducciones de dosis para ciclos subsiguientes están basadas en el nadir del RAN (Recuento Absoluto de Neutrófilos), recuento de plaquetas y la toxicidad no hematológica máxima observada en los ciclos previos.

Disminución de la función renal

El pemetrexed es eliminado principalmente sin cambios por excreción renal. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con clearance de creatinina ≥ 45 mL/min. Se ha estudiado un número insuficiente de pacientes con clearance de creatinina <45 mL/min para recomendar una dosis. Como consecuencia, pemetrexed no se debe administrar en pacientes en los que el clearance de creatinina es <45 mL/min.

Un paciente con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina 19 mL/min) que no recibió ácido fólico y vitamina B_{12} falleció de toxicidad relacionada con la droga luego de la administración de pemetrexed como agente único.

El uso con drogas anti-inflamatorias no esteroideas con insuficiencia renal de leve a moderada.

Se debe tener precaución cuando se administra ibuprofeno en forma conjunta con pemetrexed en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (clearance de creatinina de 45 a 79 mL/min). También se debe utilizar con precaución otros AINEs.

Monitoreo de laboratorio requerido

Los pacientes no deben comenzar un nuevo ciclo de tratamiento al menos que el RN (recuento de neutrófilos) sea ≥ 1500 células/mm^3, el recuento de plaquetas sea ≥ 100,000 células/mm^3 y el clearance de creatinina sea ≥ 45 mL/min).

Embarazo Categoría D

Basándose en su mecanismo de acción, el pemetrexed puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. El Pemetrexed administrado por vía intraperitoneal a ratones durante la organogénesis fue embriotóxico, fetotóxico y teratogénico en ratones en

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 296 MESA DE ENTRADAS

ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

una proporción mayor 1/833 que la dosis recomendada en humanos. Si el pemetrexed se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está recibiendo esta droga, se debe informar a la paciente del daño potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar el embarazo. Se les debe aconsejar a las mujeres sobre el uso de métodos anticonceptivos efectivos para prevenir el embarazo durante el tratamiento con pemetrexed.

Fluidos en el tercer espacio

Se desconoce el efecto de los fluidos del tercer espacio tales como derrame pleural y ascitis, sobre el pemetrexed. Se debe considerar el drenaje del derrame pleural en pacientes con líquido en el tercer espacio clínicamente significativo antes de administrar pemetrexed.

CONTRAINDICACIONES:

El pemetrexed está contraindicado en pacientes que tienen un historia clínica de reacciones graves de hipersensibilidad al pemetrexed o a cualquier otro ingrediente utilizado en la formula.

EFECTOS COLATERALES/ADVERSOS

La experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas no se pueden comparar directamente con las tasas de otros ensayos clínicos y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas más comunes (incidencia ≥ 20%) durante la terapia con pemetrexed como agente único fueron fatiga, nauseas y anorexia. Las reacciones adversas adicionales comunes (incidencia ≥ 20%) durante la terapia con pemetrexed utilizada en combinación con cisplatino incluyeron vómitos, neutropenia, leucopenia, anemia, estomatitis/faringitis, trombocitopenia, y constipación.

Cáncer de pulmón a no pequeñas células (CPNPC) en combinación con cisplatino

La Tabla 1 proporciona la frecuencia y la severidad de las reacciones adversas que se han registrado en >5% de 839 pacientes con CPNPC que fueron randomizados para ser estudiados y recibieron pemetrexed más cisplatino y 830 pacientes con CPNPC los que fueron randomizados para ser estudiados y recibieron gemcitabina más cisplatino. Todos los pacientes recibieron la terapia de estudio como tratamiento inicial para CPNPC metastásico o localmente avanzado y los pacientes en ambos grupos de tratamiento recibieron suplementos con ácido fólico y vitamina B_{12}.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Moura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 89 MESA DE ENTRADAS

ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Tabla 1: Las Reacciones adversas en pacientes con suplemento vitamínico completo que reciben pemetrexed más cisplatino en CPNPC[a]

Reacción	pemetrexed/cisplatino (N=839)		Gemcitabina/cisplatino (N=830)	
	Todos los Grados Toxicidad (%)	Grado 3-4 Toxicidad (%)	Todos los Grados Toxicidad (%)	Grado 3-4 Toxicidad (%)
Todas las reacciones adversas	90	37	91	53
Laboratorio				
Hematológicas				
Anemia	33	6	46	10
Neutropenia	29	15	38	27
Leucopenia	18	5	21	8
Trombocitopenia	10	4	27	13
Renal				
Elevación de Creatinina	10	1	7	1
Clínico				
Síntomas Constitucionales				
Fatiga	43	7	45	5
Gastrointestinales				
Nausea	56	7	53	4
Vómitos	40	6	36	6
Anorexia	27	2	24	1
Constipación	21	1	20	0
Estomatitis/Faringitis	14	1	12	0
Diarrea	12	1	13	2
Dispepsia/Acidez	5	0	6	0
Neurológicas				
Neuropatía sensorial	9	0	12	1
Alteración del gusto	8	0[c]	9	0[c]
Dermatológicas/Piel				
Alopecia	12	0[c]	21	1[c]
Rash/Descamación	7	0	8	1

[a] A los efectos de esta tabla se utilizó un corte del 5% para la inclusión de todos los eventos donde el informante consideró una relación posible con pemetrexed.

[b] Se refiere al criterio CTC versión 2.0 para cada Grado de toxicidad del INC

[c] De acuerdo al criterio CTC versión 2.0 del INC, este término de eventos adversos se debe registrar únicamente como Grado 1 o 2.

No se observaron diferencias clínicas relevantes en las reacciones adversas de pacientes basadas en la histología.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A .

Dra.Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2011

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 298 MESA DE ENTRADAS

ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Además de la menor incidencia de toxicidad hematológica en el grupo de pemetrexed y cisplatino, el uso de transfusiones (RBC y plaquetas) y factores de crecimiento hematopoyéticos fue menor en el grupo de pemetrexed y cisplatino comparados con el grupo de gemcitabina y cisplatino.

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes con cáncer de pulmón a no pequeñas células asignados de manera aleatoria para recibir pemetrexed más cisplatino.

Incidencia del 1% al 5%

Corporales en general— neutropenia febril, infección, pirexia.
Trastornos generales — deshidratación.
Metabolismo y Nutrición — incremento de AST, incremento de ALT.
Renal — disminución del clearance de creatinina, insuficiencia renal.
Órganos de los sentidos — conjuntivitis.

Incidencia menor al 1%

Cardiovascular — arritmia.
Trastornos generales — dolor en el pecho.
Metabolismo y Nutrición — incremento de la GGT.
Neurología — neuropatía motora.

Cáncer de pulmón a no pequeñas células (CPNPC) — Mantenimiento

La Tabla 2 proporciona la frecuencia y la severidad de las reacciones adversas que se han registrado en >5% de 438 pacientes con CPNPC los que recibieron pemetrexed y 218 pacientes con CPNPC los que recibieron placebo. Todos los pacientes recibieron terapia de estudio inmediatamente después de los 4 ciclos de tratamiento basado en platino para CPNPC localmente avanzado o metastásico. Los pacientes en ambos grupos de estudio recibieron suplementos con ácido fólico y vitamina B_{12} completos.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra.Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 289 MESA DE ENTRADAS

ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Tabla 2: Reacciones adversas en pacientes que recibieron pemetrexed versus placebo en CPNPC [a]

Reacción [b]	pemetrexed (N=438)		Placebo (N=218)	
	Todos los Grados Toxicidad (%)	Grado 3-4 Toxicidad (%)	Todos los Grados Toxicidad (%)	Grado 3-4 Toxicidad (%)
Todas las Reacciones Adversas	66	16	37	4
Laboratorio				
Hematológicas				
Anemia	15	3	6	1
Neutropenia	6	3	0	0
Leucopenia	6	2	1	1
Hepáticas				
Incremento del ALT	10	0	4	0
Incremento del AST	8	0	4	0
Clínicas				
Síntomas Constitucionales				
Fatiga	25	5	11	1
Gastrointestinales				
Nausea	19	1	6	1
Anorexia	19	2	5	0
Vómitos	9	0	1	0
Mucositis/estomatitis	7	1	2	0
Diarrea	5	1	3	0
Infección	5	2	2	0
Neurológicas				
Neuropatía sensorial	9	1	4	0
Dermatológicas/Piel				
Rash/Descamación	10	0	3	0

[a] A los efectos de esta tabla se utilizó un corte en el 5% para la inclusión de todos los eventos donde el informante consideró una relación posible con pemetrexed.

[b] Se refiere al criterio CTCEA version 3.0 del INC para cada Grado de toxicidad.

No se han observado diferencias clínicas relevantes en las reacciones adversas Grado 3/4 en pacientes basados en edad, sexo, origen étnico, o la historia clínica excepto en una incidencia alta de fatiga Grados 3/4 en pacientes Caucásicos comparados con pacientes no-Caucásicos (6,5% versus 0,6%).

La seguridad se evaluó por la exposición de pacientes que recibieron por los menos una dosis de pemetrexed (N=438). La incidencia de las reacciones adversas se evaluó para pacientes que recibieron ≤ 6 ciclos de pemetrexed y comparada con pacientes que recibieron >6 ciclos de pemetrexed. Se observó un aumento en las reacciones adversas (en

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra.Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

todos los grados) en exposiciones más largas; de todas formas no se han observado diferencias clínicas relevantes en las reacciones adversas de los Grados 3/4.
De acuerdo con la mayor incidencia de la anemia (en todos los grados) en el grupo de pemetrexed, el uso de las transfusiones (principalmente RBC) y en agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESAs; eritropoyetina y darbepoetina) fueron mayores en el grupo pemetrexed comparado con el grupo placebo (transfusiones 9,5% versus 3,2 %, ESAs 5,9% versus 1,8%).
Se observaron las siguientes reacciones adversas adicionales en pacientes con Cáncer de pulmón a no pequeñas células los que recibieron pemetrexed.

Incidencia del 1% al 5%

Dermatológicas/Piel — alopecia, prurito/picazón.
Gastrointestinales — constipación.
Trastornos Generales — edema, fiebre (en ausencia de la neutropenia).
Hematológicas — trombocitopenia.
Renal — disminución del clearance de creatinina, aumento de la creatinina, disminución de la tasa de filtración glomerular.
Órganos de los sentidos — enfermedad de la superficie ocular (incluyendo conjuntivitis), aumento del lagrimeo.

Incidencia menor al 1%

Cardiovascular — arritmia supraventricular.
Dermatológicas/Piel — eritema multiforme.
Trastornos Generales —neutropenia febril, reacciones alérgicas/hipersensibilidad.
Neurológicas — neuropatía motora.
Renal — insuficiencia renal.

Cáncer de pulmón a no pequeñas células (CPNPC) – Después de la quimioterapia previa

La Tabla 3 proporciona la frecuencia y la severidad de las reacciones adversas que se han registrado en >5% de los 265 pacientes asignados aleatoriamente para recibir una dosis única del agente pemetrexed con un suplemento de ácido fólico y vitamina B_{12} y 276 pacientes asignados aleatoriamente para recibir una dosis única del agente docetaxel. Todos los pacientes fueron diagnosticados con CPNPC localmente avanzado o metastásico y recibieron quimioterapia previa.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra.Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2011

ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Tabla 3: Reacciones adversas en pacientes con suplemento vitamínico completo que recibieron pemetrexed versus Docetaxel en CPNPC[a]

	pemetrexed (N=265)		Docetaxel (N=276)	
Reacción[b]	**Todos los Grados Toxicidad (%)**	**Grados 3-4 Toxicidad (%)**	**Todos los Grados Toxicidad (%)**	**Grados 3-4 Toxicidad (%)**
Laboratorio				
Hematológicas				
Anemia	19	4	22	4
Leucopenia	12	4	34	27
Neutropenia	11	5	45	40
Trombocitopenia	8	2	1	0
Hepáticas				
Incremento del ALT	8	2	1	0
Incremento del AST	7	1	1	0
Clínicas				
Gastrointestinales				
Nausea	31	3	17	2
Anorexia	22	2	24	3
Vómitos	16	2	12	1
Estomatitis/Faringitis	15	1	17	1
Diarrea	13	0	24	3
Constipación	6	0	4	0
Síntomas Constitucionales				
Fatiga	34	5	36	5
Fiebre	8	0	8	0
Dermatológicas/Piel				
Rash/Descamación	14	0	6	0
Prurito	7	0	2	0
Alopecia	6	1	38	2

[a] A efectos de esta tabla se utilizó un corte en el 5% para la inclusión de todos los eventos donde el informante consideró una relación posible con pemetrexed.

[b] Se refiere al criterio NCI CTC para valores de laboratorio por cada Grado de toxicidad (versión 2.0).

[c] De acuerdo con el criterio NCI CTC versión 2.0, este término de evento adverso debería ser registrado únicamente como Grado 1 o 2.

No se han visto diferencias clínicas relevantes en reacciones adversas en pacientes tomando la histología como base.

Las reacciones adversas relevantes desde el punto de vista clínico ocurren en <5% de los pacientes que recibieron el tratamiento de pemetrexed pero >5% de los pacientes que

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra.Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2011

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 952 MESA DE ENTRADAS

ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

recibieron docetaxel incluyen CTC de grado 3/4 de neutropenia febril (1,9% pemetrexed, 12,7% docetaxel).

Se observaron las siguientes reacciones adversas adicionales en pacientes con Cáncer de pulmón a no pequeñas células asignados aleatoriamente para recibir pemetrexed.

Incidencia del 1% al 5%

Cuerpo en general— dolor abdominal, reacción alérgica/hipersensibilidad, neutropenia febril, infección

Dermatológicas/Piel — eritema multiforme.

Neurológicas — neuropatía motora, neuropatía sensorial.

Renal — aumento de la creatinina.

Incidencia menor al 1%

Cardiovascular — arritmias supraventriculares

Mesotelioma pleural maligno (MPM)

La Tabla 4 provee la frecuencia y la severidad de las reacciones adversas que han sido registradas en >5% de 168 pacientes con mesotelioma los que se asignaron aleatoriamente para recibir cisplatino y pemetrexed y 163 pacientes con mesotelioma los que se asignaron de manera aleatoria para recibir cisplatino como agente único. En ambos grupos de tratamiento, estos pacientes sin quimioterapia previa recibieron suplementos completos con ácido fólico y vitamina B_{12}.

Tabla 4: Reacciones adversas en pacientes con suplemento vitamínico completo que reciben pemetrexed más cisplatino en MPM[a]

	pemetrexed/cisplatino (N=168)		Cisplatino (N=163)	
Reacción	**Todos los Grados Toxicidad (%)**	**Grado 3-4 Toxicidad (%)**	**Todos los Grados Toxicidad (%)**	**Grado 3-4 Toxicidad (%)**
Laboratorio				
Hematológicas				
Neutropenia	56	23	13	3
Leucopenia	53	15	17	1
Anemia	26	4	10	0
Trombocitopenia	23	5	9	0
Renal				
Elevación de Creatinina	11	1	10	1
Disminución de Clearance Creatinine	16	1	18	2
Clínicas				
Trastornos Oculares				
Conjuntivitis	5	0	1	0
Gastrointestinales				

Bioq. Marta Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra.Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2011

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 102 MESA DE ENTRADAS

ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Nausea	82	12	77	6
Vómitos	57	11	50	4
Estomatitis/Faringitis	23	3	6	0
Anorexia	20	1	14	1
Diarrea	17	4	8	0
Constipación	12	1	7	1
Dispepsia	5	1	1	0
Síntomas Constitucionales				
Fatiga	48	10	42	9
Metabolismo y Nutrición				
Deshidratación	7	4	1	1
Neurológicas				
Neuropatía-sensorial	10	0	10	1
Trastornos del Gusto	8	0[c]	6	0[c]
Dermatológicas/Piel				
Rash	16	1	5	0
Alopecia	11	0[c]	6	0[c]

[a] A efectos de esta tabla se utilizó un corte en el 5% para la inclusión de todos los eventos donde el informante consideró una relación posible con pemetrexed.

[b] Se refiere al criterio NCI CTC versión 2.0 para cada Grado de toxicidad excepto el término "clearance de creatinina disminuido" el que deriva del término "renal/genitourinario-otros".

[c] De acuerdo con el Criterio NCI CTC versión 2.0, este término de evento adverso sólo debe registrarse como de Grado 1 o 2.

Se observaron las siguientes reacciones adversas en pacientes afectados por mesotelioma pleural maligno asignados aleatoriamente para recibir pemetrexed más cisplatino.

Incidencia del 1% al 5%

Cuerpo en general —neutropenia febril, infección, pirexia.

Dermatología/Piel — urticaria.

Trastornos Generales — dolor en el pecho.

Metabolismo y Nutrición — incremento del AST, incremento del ALT, incremento de la GGT.

Renal — insuficiencia renal.

Incidencia Menor del 1%

Cardiovascular — arritmia.

Neurología — neuropatía motora.

Efectos de los suplementos vitamínicos

La Tabla 4 compara la incidencia (porcentaje de pacientes) de CTC Grado 3/4 de toxicidad en pacientes que recibieron suplementos vitamínicos con ácido fólico diario y vitamina B_{12} desde el momento del registro en el estudio (suplemento completo) con la incidencia en pacientes que nunca recibieron suplementos vitamínicos (sin haber recibido nunca

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A .

Dra.Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

suplemento) durante el estudio en el grupo de pemetrexed más cisplatino.

Tabla : Eventos adversos Grado 3/4 seleccionados que compara los pacientes con suplemento completo versus los que nunca recibieron suplemento en el grupo de pemetrexed más cisplatino (% de incidencia)

Eventos adversos * (%)	Pacientes con Suplemento Completo (N=168)	Pacientes que nunca recibieron suplemento (N=32)
Neutropenia/granulocitopenia	23	38
Trombocitopenia	5	9
Vómitos	11	31
Neutropenia Febril	1	9
Infección con neutropenia Grado 3/4	0	6
Diarrea	4	9

* Se refiere al criterio NCI CTC para valores de laboratorio y los que no son de laboratorio para cada grado de toxicidad (versión 2.0).

Los siguientes eventos adversos fueron mayores en el grupo de suplemento completo comparado con el grupo que nunca recibió suplemento: hipertensión (11%, 3%), dolor en el pecho (8%, 6%) y trombosis/embolia (6%, 3%).

Sub-poblaciones

No se identificó efecto relevante para la seguridad de pemetrexed debido al género o raza, excepto un incremento en la incidencia de rash en hombres (24%) comparado con mujeres (16%).

Experiencias post-marketing

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante la post-aprobación del uso de pemetrexed. Debido a que estas reacciones se registran voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición a la droga.

Gastrointestinal — colitis.

Trastornos Generales y Condiciones de administración en el sitio — edema.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos — Se ha registrado el fenómeno de recuerdo de la radiación en pacientes que han recibido previamente radioterapia.

Respiratorio — neumonitis intersticial.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

Medicamentos Anti-inflamatorios no-esteroideos (AINEs)

Ibuprofeno

A pesar que el ibuprofeno administrado (400 mg cuatro veces al día) puede disminuir el clearance de pemetrexed, se puede administrar con pemetrexed en pacientes con funcion renal normal (clearance de creatinina ≥ 80 mL/min). Se deber tener precaución cuando se

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Téonica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 1289 MESA DE ENTRADAS

ERIOCHEM
ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

administre ibuprofeno conjuntamente con pemetrexed en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (clearance de creatinina de 45 a 79 mL/min).

Otros AINEs

Pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada deben evitar tomar AINEs que tengan una vida media de eliminación corta por un período de 2 días antes, el día, y 2 días después de la administración de pemetrexed.

Ante la ausencia de datos de acuerdo con la interacción potencial de pemetrexed y AINEs con vida media más prolongada, todos los pacientes que toman estos AINEs deben interrumpir la dosis por lo menos 5 días antes, el día, y dos días después de la administración de pemetrexed. Si la administración concomitante del AINE es necesaria, se deben monitorear los pacientes de cerca por la toxicidad, especialmente la mielosupresión, renal y la toxicidad gastrointestinal.

Medicamentos nefrotóxicos

pemetrexed principalmente se elimina por vía renal sin cambios como resultado de la filtración glomerular y la secreción tubular. La administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos podría dar como resultado una alteración del clearance de pemetrexed. La administración concomitante de sustancias que también se secretan tubularmente (por ejemplo: probenecid) podría de manera potencial retrasar o alterar el clearance de pemetrexed.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Basado en su mecanismo de acción, pemetrexed puede causar daños en el feto cuando se administra en mujeres embarazadas. No hay estudios controlados de pemetrexed buenos y adecuados en mujeres embarazadas. Pemetrexed fue embriotóxico, fetotóxico y teratogénico en ratones. En ratones, la administración repetida de dosis intraperitoneal de pemetrexed cuando se administra durante la organogénesis causó malformaciones fetales (osificación incompleta del astrágalo y huesos del cráneo; casi 1/833rd de la dosis intravenosa recomendada en humanos en base a mg/m^2), y paladar hendido (1/33rd de la dosis intravenosa recomendada en humanos en base a mg/m^2).

La embriotoxicidad se caracterizó por un incremento de las muertes embrio-fetales y una reducción en los tamaños de la camada. Si pemetrexed se utiliza durante el embarazo, o si las pacientes quedan embarazadas mientras toman este medicamento, se debe informar a las pacientes del daño potencial para el feto.

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil el uso de métodos anticonceptivos para prevenir embarazos durante el tratamiento con pemetrexed.

Madres en el período de la lactancia

No se conoce si pemetrexed o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna, y dado su potencial en las reacciones adversas serias de pemetrexed en los lactantes, se debe tomar una decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar la medicación, teniendo en cuenta la importancia del

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 206 MESA DE ENTRADAS

ERIOCHEM
ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

medicamento para la madre.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de pemetrexed en los pacientes pediátricos no se han establecido.

Uso geriátrico

El pemetrexed es conocido porque sustancialmente se excreta por el riñón, y el riesgo de las reacciones adversas de esta droga puede ser mayor en pacientes con insuficiencia de la función renal. Debido a que los pacientes en edad avanzada son más propensos a padecer disfunción renal, se debe tener cuidado en la selección de la dosis. Se recomienda el monitoreo de la función renal con la administración de pemetrexed. No se necesitan otras reducciones más que las recomendadas para todos los pacientes, para los pacientes de 65 años o mayores.

En los ensayos clínicos el tratamiento inicial del Cáncer de pulmón a no pequeñas células, el 37,7% de los pacientes tratados con pemetrexed más cisplatino fueron de ≥ 65 años y el Grado 3/4 de neutropenia fue mayor comparado con pacientes <65 años (19,9% versus 12,2%). Para pacientes <65 años, el IR para la supervivencia total fue de 0,96 (95% CI: 0,83, 1,10) y para pacientes ≥ 65 años el IR fue de 0,88 (95% CI: 0,74, 1,06) en la intención de tratar a la población.

En el ensayo del tratamiento de mantenimiento del Cáncer de pulmón a no pequeñas células el 33,3% de los pacientes tratados con pemetrexed fueron ≥ 65 años y no se observaron diferencias en el Grado 3/4 de las reacciones adversas comparado con pacientes <65 años. Para pacientes <65 años, el IR para la supervivencia total fue de 0,74 (95% CI: 0,58, 0,93) y para pacientes ≥ 65 años el IR fue de 0,88 (95% CI: 0,65, 1,21) en la intención de tratar a la población.

En el ensayo de Cáncer de pulmón a no pequeñas células después de la quimioterapia previa, el 29,7% de los pacientes tratados con pemetrexed fueron ≥ 65 años y el Grado 3/4 de hipertensión fue mayor comparado con los pacientes <65 años. Para pacientes <65 años, el IR para la supervivencia total fue de 0,95 (95% CI: 0,76, 1,19), y para pacientes ≥ 65 años el IR fue 1,15 (95% CI: 0,79, 1,68) en la intención de tratar a la población.

El ensayo del mesotelioma incluyó 36,7% pacientes tratados con pemetrexed más cisplatino los que tenían ≥ 65 años, y la fatiga, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia Grado 3/4 fueron mayores comparadas con los pacientes <65 años. Para pacientes <65 años, el IR para la supervivencia total fue del 0,71 (95% CI: 0,53, 0,96) y para pacientes ≥ 65 años, el IR fue 0,85 (95% CI: 0,59, 1,22) en la intención de tratar a la población.

Pacientes con disfunción hepática

No hubo un efecto de elevación de la AST, ALT, o bilirrubina total sobre la farmacocinética de pemetrexed.

Se proporcionan los ajustes de dosis basados en la experiencia de la insuficiencia hepática durante el tratamiento con pemetrexed.

Pacientes con insuficiencia renal

El pemetrexed es conocido por ser excretado principalmente por los riñones. La disminución de la función renal se traducirá en disminución del clearance y una mayor exposición (AUC) al pemetrexed comparado con pacientes con función renal normal. No se ha estudiado cisplatino co-administrado con pemetrexed en pacientes con insuficiencia

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

renal moderada.

Género

En el ensayo del tratamiento inicial del cáncer de pulmón a no pequeñas células, el 70% de los pacientes fueron hombres y el 30% mujeres. Para los hombres el IR de la supervivencia total fue de 0,97 (95% CI: 0,85, 1,10) y para mujeres el IR fue de 0,86 (95% CI: 0,70, 1,06) en la intención de tratar a la población.

En el ensayo de mantenimiento de cáncer de pulmón a no pequeñas células, el 73% de los pacientes fueron hombres y el 27% fueron mujeres. Para los hombres el IR para la supervivencia total fue 0,78 (95% CI: 0,63, 0,96) y para las mujeres el IR fue 0,83 (95% CI: 0,56, 1,21) en la intención de tratar a la población.

En el ensayo de Cáncer de pulmón a no pequeñas células después de la quimioterapia previa, el 72% de los pacientes fueron hombres y el 28% mujeres. Para los hombres el IR de la supervivencia total fue de 0,95 (95% CI: 0,76, 1,19) y para las mujeres el IR fue de 1,28 (95% CI: 0,86, 1,91) en la intención de tratar a la población.

En el ensayo del mesotelioma, el 82% de los pacientes fueron hombres y el 18% mujeres. Para los hombres el IR de la supervivencia total fue de 0,85 (95% CI: 0,66, 1,09) y para las mujeres el IR fue de 0,48 (95% CI: 0,27, 0,85) en la intención de tratar a la población.

Raza

En el ensayo de tratamiento inicial de cáncer de pulmón a no pequeñas células, el 78% de los pacientes fueron caucásicos, el 13% del Este/Sudoeste de Asia, y el 9% de otros lugares. Para los caucásicos, el IR para la supervivencia total fue de 0,92 (95% CI: 0,82, 1,04), para los del Este/Sudoeste de Asia el IR fue de 0,86 (95% CI: 0,61, 1,21), y para los demás el IR fue de 1,24 (95% CI: 0,84, 1,84) en la intención de tratar a la población.

En el ensayo de mantenimiento de cáncer de pulmón a no pequeñas células, el 65% de los pacientes fueron Caucásicos, el 23% de Asia Oriental, y el 12% de otros lugares. Para los Caucásicos el IR para la supervivencia total fue de 0,77 (95% CI: 0,62, 0,97), para los de Asia Oriental fue de 1,05 (95% CI: 0,70, 1,59) y para los demás el IR fue de 0,46 (95% CI: 0,26, 0,79) en la intención de tratar a la población.

En el ensayo de cáncer de pulmón a no pequeñas células después de la quimioterapia previa, el 71% de los pacientes fueron Caucásicos y el 29% de otros lugares. Para los Caucásicos el IR para la supervivencia total fue de 0,91 (95% CI: 0,73, 1,15) y para los demás el IR fue de 1,27 (95% CI: 0,87, 1,87) en la intención de tratar a la población.

En el ensayo clínico del mesotelioma, el 92% de los pacientes fueron Caucásicos y el 8% de otros lugares. Para los Caucásicos, el IR para la supervivencia global fue del 0,77 (95% CI: 0,61, 0,97) y para los demás el IR fue de 0,86 (95% CI: 0,39, 1,90) en la intención de tratar a la población.

INFORMACION GENERAL DE DOSIS

Uso combinado con cisplatino

Cáncer de pulmón a no pequeñas células no escamosas y mesotelioma pleural maligno

La dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m^2 administrada como una infusión intravenosa durante 10 minutos el Día 1 de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de cisplatino es de una infusión de 75 mg/m^2 durante 2 horas comenzando aproximadamente

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra.Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

30 minutos después de finalizar la administración de pemetrexed. Los pacientes deben recibir una hidratación apropiada antes y/o después de recibir cisplatino. Para mayor información ver el prospecto de cisplatino.

Uso como agente único

Cáncer de pulmón a no pequeñas células no escamosas

La dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m^2 administrada como una infusión intravenosa durante 10 minutos el Día 1 de cada ciclo de 21 días.

Régimen de premedicación

Suplemento vitamínico

Para reducir la toxicidad, se debe instruir a los pacientes tratados con pemetrexed que tomen una dosis baja de una preparación oral de ácido fólico o multivitamínicos conteniendo ácido fólico a diario. Por lo menos deben tomar 5 dosis diarias de ácido fólico durante un período de 7 días antes de la primera dosis de pemetrexed; y la dosificación debe continuar durante todo el curso del tratamiento y durante 21 días después de la última dosis de pemetrexed. Los pacientes deben recibir también una inyección intramuscular de vitamina B_{12} durante la semana anterior a la primera dosis de pemetrexed y cada 3 ciclos a partir de entonces. Las inyecciones de vitamina B_{12} subsiguientes pueden darse el mismo día que el pemetrexed. En los ensayos clínicos, la dosis de ácido fólico estudiada varió de 350 a 1000 mcg, y la dosis de vitamina B_{12} fue de 1000 mcg. La dosis oral de ácido fólico usada más común en los ensayos clínicos fue de 400 mcg. *[ver Advertencias y precauciones].*

Corticosteroides

El rash cutáneo se ha registrado con mayor frecuencia en pacientes no tratados previamente con un corticosteroide. El pretratamiento con dexametasona (o algún equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea. En los ensayos clínicos, se administró 4 mg de dexametasona oral dos veces al día el día antes, el día de la administración de pemetrexed y el día después *[ver Advertencias y precauciones].*

Recomendaciones sobre monitoreo de laboratorio y reducción/discontinuidad de la dosis.

Monitoreo

Se debe realizar un recuento completo de hematíes, incluyendo un recuento de plaquetas a todos los pacientes que reciben pemetrexed. Se debe controlar a los pacientes en el nadir y en la recuperación, los que se evaluaron en los estudios clínicos antes de cada dosis y en los días 8 y 15 de cada ciclo. Los pacientes no deben comenzar un nuevo ciclo de tratamiento al menos que el RAN sea $\geq$ 1500 células/mm^3, el recuento de plaquetas sea $\geq$ 100.000 células/mm^3 y el clearance de creatinina sea $\geq$ 45 mL/min. Estudios químicos periódicos deben llevarse a cabo para evaluar la función renal y hepática.

Recomendaciones de reducción de dosis

Los ajustes de la dosis al comienzo de un ciclo subsiguiente se deben basar en el nadir de los recuentos hematológicos o en la toxicidad no hematológica máxima del ciclo anterior de la terapia. El tratamiento se puede retrasar para permitir tiempo suficiente de recuperación. Tras la recuperación, se deben tratar los pacientes nuevamente utilizando los lineamientos

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra.Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº MESA DE ENTRADAS

ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

de las Tablas 1-3, que son adecuadas para el uso de pemetrexed como un agente único o en combinación con cisplatino.

Tabla 1: Reducción de la dosis de pemetrexed (como agente único o en combinación) y cisplatino - Toxicidades hematológicas

RAN del nadir <500/mm^3 y plaquetas del nadir ≥ 50.000/mm^3.	75% de la dosis previa (pemetrexed y cisplatino).
Plaquetas del nadir <50.000/mm^3 sin sangrado independientemente del nadir del RAN.	75% de la dosis previa (pemetrexed y cisplatino).
Plaquetas del nadir <50.000/mm^3 con sangrado[a], independientemente del nadir del RAN.	50% de la dosis previa (pemetrexed y cisplatino).

[a] Este criterio cumple con la versión CTC 2.0 (NCI 1998) definición de ≥ Grado de sangrado 2 de CTC.

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas (excluyendo la neurotoxicidad) ≥ Grado 3, el tratamiento se debe suspender hasta la resolución de un valor menor o igual al del paciente en la pre-terapia. El tratamiento se debe retomar de acuerdo con los lineamientos de la Tabla 2.

Tabla 2: Reducción de dosis para pemetrexed (como agente único o en combinación) y cisplatino - Toxicidades[a,b] no hematológicas

	Dosis de pemetrexed (mg/m^2)	**Dosis de cisplatino (mg/m^2)**
Cualquier Grado de toxicidad 3 o 4 excepto mucositis.	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización (independientemente del Grado) o Grado 3 o 4 de diarrea	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Grado 3 o 4 de mucositis	50% de la dosis previa	100% de la dosis previa

[a] NCI Criterios Comunes de Toxicidad (CTC).

[b] Excluyendo neurotoxicidad (ver Tabla 3).

En el caso de neurotoxicidad, los ajustes de dosis recomendados de pemetrexed y cisplatino están descriptos en la Tabla 3. Los pacientes deben discontinuar la terapia si experimentan neurotoxicidad de Grado 3 o 4.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra.Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Tabla 3: Reducción de la dosis de pemetrexed (como agente único o en combinación) y cisplatino – Neurotoxicidad

	Dosis de pemetrexed	Dosis de cisplatino
Grado de CTC	(mg/m^2)	(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

Recomendación de discontinuidad.

La terapia de pemetrexed se debe discontinuar si el paciente experimenta cualquier toxicidad hematológica o no hematológica grado 3 o 4 después de 2 reducciones de dosis o inmediatamente si se observa Grado 3 o 4 de neurotoxicidad.

Pacientes con insuficiencia renal

En los estudios clínicos, los pacientes con clearance de creatinina ≥ 45 mL/min no requieren ajustes de dosis más que aquellas recomendadas para todos los pacientes. Se ha tratado un número insuficiente de pacientes con clearance de creatinina por debajo de 45 mL/min para dar recomendaciones de dosis para este grupo de pacientes *[ver Farmacología Clínica]*. Por lo tanto, pemetrexed no se debe administrar en pacientes en los que el clearance de creatinina es <45 mL/min utilizando la fórmula estándar de Cockcroft y Gault (debajo) o IFG medido por el método de Tc99m-DPTA del clearance sérico:

Hombres:	$\frac{[140 - \text{Edad en años}] \times \text{Peso actual del cuerpo (kg)}}{72 \times \text{Creatinina sérica (mg/dL)}}$	= mL/min
Mujeres:	Clearance de creatinina estimado para hombres × 0,85	

Se debe ser cauteloso cuando se administra pemetrexed al mismo tiempo que AINEs en pacientes en los que su clearance de creatinina es <80 mL/min *[ver Interacciones medicamentosas]*.

Precauciones en la preparación y en la administración

Al igual que con cualquier otro agente antineoplásico potencialmente tóxico, se debe tener cuidado en el manejo y preparación de las soluciones para infusión de pemetrexed. Se recomienda la utilización de guantes. Si una solución de pemetrexed entra en contacto con la piel, lavarla inmediatamente con agua y jabón. Si pemetrexed entra en contacto con las membranas de las mucosas, enjuagar con agua de manera minuciosa. Hay disponible varios lineamientos publicados acerca del manejo y como descartar los agentes contra el cáncer.

pemetrexed no es una sustancia vesicante. No hay un antídoto específico para la extravasación de pemetrexed. A la fecha, se han registrado pocos casos de extravasación de pemetrexed, los que se evaluaron como poco serios por el investigador. Se debe manejar la extravasación de pemetrexed con la práctica de extravasación estándar local como con otras sustancias no vesicantes.

Preparación para la administración de la infusión intravenosa

1. Utilice técnicas asépticas durante la reconstitución y posterior dilución de pemetrexed para la administración de la infusión intravenosa.

Bioq. Marta Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Moura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

ERIOCHEM
ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

2. Calcule la dosis de pemetrexed y determine el número de viales necesarios. Los viales contienen 100 mg o 500 mg de pemetrexed. El vial de 100 mg, posee un sobre dosaje del 6% para compensar las retenciones en jeringa y vial y garantizar la dosis correcta.

3. Reconstituya cada vial de 100 mg con 4,2 ml de Cloruro de Sodio 0,9% inyectable (sin conservantes). Reconstituya cada vial de 500 mg con 20 mL de Cloruro de Sodio 0,9% inyectable (sin conservantes). La reconstitución de cada vial da una solución que contiene 25 mg/mL de pemetrexed. Agite suavemente cada vial hasta que el polvo esté completamente disuelto. La solución obtenida es clara y el color varía de incoloro a amarillo o amarillo-verdoso sin afectar de manera adversa la calidad del producto. El pH de la reconstitución de la solución de pemetrexed es entre 6,6 y 7,8. SE REQUIERE UNA DILUCIÓN POSTERIOR.

4. Previo a la administración se deben inspeccionar visualmente los productos de drogas parenterales para detectar partículas y decoloración, siempre que la solución y el recipiente así lo permitan. Si se observan partículas, no administrar.

5. Una cantidad apropiada de solución reconstituida de pemetrexed se debe diluir en una solución de Cloruro de Sodio 0,9% inyectable (sin conservantes), de modo que el volumen total de la solución sea de 100 ml. Pemetrexed se administra como una infusión intravenosa durante 10 minutos.

6. Se demostró la estabilidad física y química de las soluciones reconstituidas y de infusión de pemetrexed por hasta 24 horas después de la reconstitución inicial, cuando se almacena a temperatura ambiente o refrigerada [ver USP Control de la Temperatura Ambiente] y luz. Cuando se prepara según las instrucciones, la reconstitución y soluciones para infusión de pemetrexed no contienen conservantes antimicrobianos. Descartar cualquier fracción no utilizada.

Se recomienda la reconstitución y posterior dilución antes de la infusión intravenosa solamente con Cloruro de Sodio 0,9% inyectable (sin conservantes). pemetrexed es físicamente incompatible con diluyentes que contienen calcio, incluyendo la inyección de Ringer Lactada, USP y la inyección de Ringer, USP y por lo tanto éstas no se deben utilizar.

La coadministración de pemetrexed con otras drogas y diluyentes no ha sido estudiada y por lo tanto no se recomienda. Pemetrexed es compatible con los equipos de administración de cloruro de polivinilo (PVC) estándar y bolsas de solución intravenosa.

SOBREDOSIS

Ha habido pocos casos de sobredosis con pemetrexed. Los registros de toxicidad incluyeron neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis, y rash. Las complicaciones previsibles de sobredosis incluyen supresión de la médula ósea manifestada como neutropenia, trombocitopenia, y anemia. Además, se pueden observar infección con o sin fiebre, diarrea, y mucositis. Si una sobredosis ocurre, se deben instituir medidas generales de apoyo cuando se considere necesario por el médico que hace el tratamiento.

En los ensayos clínicos, se permitió la leucovorina para leucopenia CTC Grado 4 durante ≥ 3 días, neutropenia CTC Grado 4 durante ≥ 3 días e inmediatamente para trombocitopenia

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Molina
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2011

ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

CTC Grado 4, hemorragias asociadas con trombocitopenia Grado 3 o mucositis Grado 3 o 4. Se recomendaron las siguientes dosis intravenosas y horarios de la leucovorina para uso intravenoso: 100 mg/m^2, una vez vía intravenosa, seguido de leucovorina, 50 mg/m^2, intravenosa cada 6 horas durante 8 días.
La capacidad de pemetrexed de ser dializado se desconoce.

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES
(Pemetrexed para inyección).
Lea la información para el paciente que se adjunta con pemetrexed antes de comenzar el tratamiento cada vez que se trate con pemetrexed. Es posible que haya nueva información. Este prospecto no reemplaza la consulta con su médico sobre su condición médica o tratamiento. Hable con su médico si tiene preguntas sobre pemetrexed.
¿Qué es el pemetrexed?
pemetrexed es un tratamiento para:

- **Mesotelioma pleural maligno.** Este cáncer afecta el revestimiento interior de la cavidad torácica. pemetrexed es administrado con cisplatino, otro medicamento contra el cáncer (quimioterapia).
- **Cáncer de pulmón a no pequeñas células No escamosas.** Este cáncer es una enfermedad en la que las células malignas (cáncer) se forman en los tejidos del pulmón. Si usted tiene un tratamiento inicial para el cáncer de pulmón, pemetrexed se puede administrar solo o en combinación con otra droga de quimioterapia. Si esta es la primera vez que se trata para su cáncer de pulmón, pemetrexed se puede administrar con otra droga anti-cáncer llamada cisplatino. Si ha completado su tratamiento inicial para su cáncer de pulmón, pemetrexed se puede administrar solo inmediatamente después del tratamiento inicial. Si está siendo tratado porque su cáncer ha vuelto o ha tenido problemas para tolerar un tratamiento previo, pemetrexed se puede administrar solo. Su médico le indicará si pemetrexed es apropiado para su tipo específico de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Para reducir la probabilidad de efectos secundarios del pemetrexed, también se debe tomar ácido fólico y vitamina B_{12} antes y durante el tratamiento con pemetrexed. Su médico prescribirá una medicina llamada "corticosteroide" para tomarla 3 días durante su tratamiento con pemetrexed. Los medicamentos con corticoesteroides reducen sus posibilidades de tener reacciones alérgicas con pemetrexed.
pemetrexed no ha sido estudiado en niños.
¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar pemetrexed?
Dígale a su médico todo sobre sus condiciones médicas, incluso si:

- **Está embarazada o planea quedar embarazada.** pemetrexed puede dañar al feto.
- **Está amamantando.** Se desconoce si pemetrexed pasa a la leche materna. Debe dejar de amamantar una vez que inicie el tratamiento con pemetrexed.
- **Está tomando otros medicamentos,** incluso medicinas prescriptas y no prescriptas, vitaminas y suplementos a base de hierbas. pemetrexed y otros medicamentos pueden afectarse entre sí provocando efectos secundarios graves. Especialmente, dígale a su

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra.Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 93 MESA DE ENTRADAS

ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

médico si está tomando medicinas llamadas "drogas anti-inflamatorios no esteroides" (AINEs) para el dolor o inflamación. Hay muchos medicamentos AINES. Si no está seguro, consulte con su MEDICO o FARMACÉUTICO si alguna de sus medicinas son AINEs.

¿Cómo se administra pemetrexed?

- pemetrexed es infundida lentamente (inyectada) en una vena. La inyección o la infusión tardará aproximadamente 10 minutos. Recibirá usualmente pemetrexed una vez cada 21 días (3 semanas).
- Si está siendo tratado con pemetrexed y cisplatino para el tratamiento inicial ya sea de mesotelioma o cáncer de pulmón de células no pequeñas, pemetrexed se dará por primera vez como una infusión de 10 minutos en la vena y cisplatino (otra droga anti-cáncer) también se dará a través de la vena comenzando unos 30 minutos después de pemetrexed y finalizando aproximadamente 2 horas después.
- Si ha completado su tratamiento inicial para su cáncer de pulmón de células no pequeñas, puede recibir pemetrexed solo, administrado en infusiones de 10 minutos en su vena.
- Si está siendo tratado porque su cáncer de pulmón de células no pequeñas ha vuelto a aparecer, puede recibir pemetrexed solo, dado en infusiones de 10 minutos en su vena.
- Su médico prescribirá un medicamento llamado "corticosteroide" para tomarse por 3 días durante el tratamiento con pemetrexed. Los medicamentos con corticosteroides reducen sus posibilidades de tener reacciones alérgicas con pemetrexed.
- **Es muy importante tomar ácido fólico y vitamina B_{12} durante su tratamiento con pemetrexed para reducir las posibilidades de tener efectos secundarios perjudiciales.** Debe comenzar tomando 350-1000 microgramos de ácido fólico cada día por los menos 5 días de los 7 días antes de su primera dosis de pemetrexed. Debe seguir tomando ácido fólico por día durante el tiempo que esté recibiendo el tratamiento con pemetrexed, y por 21 días después de su último tratamiento. Puede obtener las vitaminas de ácido fólico sin receta. El ácido fólico se encuentra también en muchas píldoras de multivitaminas. Pida ayuda a su médico o farmacéutico si no está seguro como elegir un producto con ácido fólico. El médico le dará inyecciones de vitamina B_{12} mientras está recibiendo el tratamiento con pemetrexed. Recibirá su primera inyección de vitamina B_{12} durante la semana anterior a su primera dosis con pemetrexed, y luego cada 9 semanas durante el tratamiento.
- Tendrá exámenes regulares de sangre antes y durante su tratamiento con pemetrexed. Su doctor puede ajustar su dosis de pemetrexed o retrasar el tratamiento basándose en los resultados o en sus exámenes de sangre y en su condición general.

¿Qué debo evitar mientras tomo pemetrexed?

- **Las mujeres que pueden quedar embarazadas no deberían quedar embarazadas durante el tratamiento con pemetrexed.** Pemetrexed puede causar daño al bebé antes de nacer.
- **Consulte con su médico antes de tomar medicamentos llamados AINEs.** Hay muchos medicamentos que son AINEs (antiinflamatorios no esteroideos). Si no está seguro, consulte con su doctor o farmacéutico si alguno de sus medicamentos son AINEs.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2011

ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de pemetrexed?

La mayoría de los pacientes que toman pemetrexed tendrán efectos secundarios. A veces, no siempre es posible decir si pemetrexed, otro medicamento, o el cáncer en sí mismo es causante de estos efectos secundarios. **Llame a su médico de inmediato si tiene fiebre, escalofríos, diarrea o llagas en la boca.** Estos síntomas pueden significar que tiene una infección.

Los efectos secundarios más comunes de pemetrexed cuando se administra sólo o en combinación con cisplatino son:

- **Malestar estomacal, incluso nauseas, vómitos y diarrea.** Puede obtener medicamentos para ayudar a controlar alguno de estos síntomas.
- **Baja recuento de células en sangre:**
  - **Glóbulos rojos bajos.** Un bajo nivel de glóbulos rojos puede hacer que se sienta cansado, o que se cansa fácilmente, con aspecto pálido y con falta de aliento.
  - **Glóbulos blancos bajos.** Bajo nivel de glóbulos blancos puede darle una mayor probabilidad de infección. Si tiene fiebre (temperatura de 38C) u otros signos de infección, llame a su médico de inmediato.
  - **Plaquetas bajas.** Un bajo nivel de plaquetas le dará una mayor posibilidad de hemorragia. Su médico le hará un examen de sangre para controlar su recuento sanguíneo antes y durante su tratamiento con pemetrexed.
- **Cansacio.** Puede sentirse cansado o débil durante unos pocos días después de su tratamiento con pemetrexed. Si tiene debilidad severa o cansancio, llame a su médico.
- **Úlceras en la boca, garganta o en los labios** (estomatitis, faringitis). Puede tener enrojecimiento o úlceras en la boca, garganta o en sus labios. Estos síntomas pueden ocurrir unos pocos días después del tratamiento con pemetrexed. Hable con su médico acerca del cuidado apropiado para la boca y la garganta.
- **Pérdida del apetito.** Puede perder el apetito y su peso durante el tratamiento. Hable con su médico si esto es un problema para usted.
- **Rash cutáneo.** Puede tener rash cutáneo o comezón durante el tratamiento. Esto usualmente aparece entre los tratamientos con pemetrexed y por lo general desaparecen antes del próximo tratamiento. Llame a su médico si tiene una severa picazón o rash cutáneo.

Hable con su médico, enfermera o farmacéutico sobre cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

Estos no son todos los efectos secundarios de pemetrexed. Para mayor información, consulte con su médico, enfermera o farmacéutico.

Información general sobre pemetrexed

Los medicamentos a veces se prescriben para tratar otros síntomas de los que figuran en los prospectos de información para el paciente. pemetrexed fue prescripto para su condición médica.

Este prospecto resume la información importante acerca de pemetrexed. Si desea obtener más información, hable con su médico.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra.Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2011

1289

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 915 MESA DE ENTRADAS

ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

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

CONSERVAR A 25°C, CON EXCURSIONES PERMITIDAS A 15-30°C.

PEMETREXED ERIOCHEM, 100 mg x 1 frasco ampolla.
PEMETREXED ERIOCHEM, 500 mg x 1 frasco ampolla.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:
Directora Técnica: Marisa Iris Motura. Farmacéutica y Doctora en Química.
Elaborado en ERIOCHEM S.A. Ruta Nac. 12, Km 452 (3107), Colonia Avellaneda, Dto. Paraná, Entre Ríos.
Bibliografía: PDR 2010.
Revisión: enero 2011.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2011

1289

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

A.N.M.A.T. FOLIO N° 916 MESA DE ENTRADAS

5.- PROYECTO DE RÓTULOS

PEMETREXED ERIOCHEM

PEMETREXED

Polvo liofilizado para Solución Inyectable para Infusión Intravenosa 100 mg

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA: Pemetrexed (como pemetrexed disódico) 100 mg, Manitol 100 mg, HCl y/o NaOH c.p ajustar el pH a 7,2.

POSOLOGÍA: ver prospecto interior.

CONSERVAR A 25°C, CON EXCURSIONES PERMITIDAS A 15-30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Contenido: x 1 vial.

EMAMS, Certificado N°:

Elaborado por ERIOCHEM S.A., Ruta Nacional 12, km 452. (3107) Colonia Avellaneda. Dpto Paraná., Entre Ríos, Argentina.

Directora Técnica: Marisa I. Motura. Fca. y Dra. en Química.

Lote:

Vto:

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A .

Dra.Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

A.N.M.A.T. FOLIO N° MESA DE ENTRADAS

PEMETREXED ERIOCHEM

PEMETREXED

Polvo liofilizado para Solución Inyectable para Infusión Intravenosa y 500 mg

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA: Pemetrexed (como pemetrexed disódico) 500 mg, Manitol 500 mg, HCl y/o NaOH c.p ajustar el pH a 7,2.

POSOLOGÍA: ver prospecto interior.

CONSERVAR A 25°C, CON EXCURSIONES PERMITIDAS A 15-30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Contenido: x 1 vial.

EMAMS, Certificado N°:

Elaborado por ERIOCHEM S.A., Ruta Nacional 12, km 452. (3107) Colonia Avellaneda. Dpto Paraná., Entre Ríos, Argentina.

Directora Técnica: Marisa I. Motura. Fca. y Dra. en Química.

Lote:

Vto:

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A .

Dra.Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

1289

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

A.N.M.A.T. FOLIO N° 918 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ETIQUETA

PEMETREXED ERIOCHEM

PEMETREXED

Polvo liofilizado para Solución Inyectable para Infusión Intravenosa 100 mg

FORMULA: Pemetrexed (como pemetrexed disódico) 100 mg, Manitol, HCl y/o NaOH c.p ajustar el pH.

CONSERVAR A 25°C, CON EXCURSIONES PERMITIDAS A 15-30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

EMAMS, Certificado N°:

Directora Tca: Marisa I. Motura. Fca y Dra. en Química.

Lote:

Vto:

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra.Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

1289

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 910 MESA DE ENTRADAS

PEMETREXED ERIOCHEM

PEMETREXED

Polvo liofilizado para Solución Inyectable para Infusión Intravenosa 500 mg

FORMULA: Pemetrexed (como pemetrexed disódico) 500 mg, Manitol, HCl y/o NaOH c.p ajustar el pH.

CONSERVAR A 25°C, CON EXCURSIONES PERMITIDAS A 15-30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

EMAMS, Certificado N°

Directora Tca: Marisa I. Motura. Fca y Dra. en Química.

Lote:

Vto:

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A .

Dra.Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-004171-11-0

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1289, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por ERIOCHEM 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 ERIOCHEM

Nombre/s genérico/s: PEMETREXED

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: RUTA NACIONAL 12, KM 452 (3107), COLONIA AVELLANEDA, DEPARTAMENTO DE PARANA, PROVINCIA DE ENTRE RIOS.

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: PEMETREXED ERIOCHEM.

Clasificación ATC: L01AB.

Indicación/es autorizada/s: EL PERMETREXED ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE: MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO: EN COMBINACION CON

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

UN AGENTE COMO EL CISPLATINO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO CUYA ENFERMEDAD NO ES RESECABLE O QUE DE CUALQUIER MODO NO SON CANDIDATOS A LA CIRUGIA CURATIVA. CANCER DE PULMON A NO PEQUEÑAS CELULAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO: EN COMBINACION CON CISPLATINO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO EN PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON A NO PEQUEÑAS CELULAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, EXCEPTO AQUELLOS QUE TENGAN HISTOLOGIA PREDOMINANTE DE CELULAS ESCAMOSAS. ESTA INDICADO COMO MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CANCER DE PULMON A NO PEQUEÑAS CELULAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO EXCEPTO AQUELLOS QUE TENGAN HISTOLOGIA PREDOMINANTEMENTE A CELULAS ESCAMOSAS, DESPUES DE LA QUIMIOTERAPIA PREVIA.

Concentración/es: 100 mg de PEMETREXED (DISODICO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 100 mg de PEMETREXED (DISODICO).

Excipientes: MANITOL 100 mg, HIDROXIDO DE SODIO, ACIDO CLORHIDRIDO/HIDROXIDO DE SODIO C.S.P Ph=7,2.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

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

Presentación: ENVASE CON 1 FRASCO AMPOLLA.

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

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA DESDE: 15°C. HASTA: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: PEMETREXED ERIOCHEM.

Clasificación ATC: L01AB.

Indicación/es autorizada/s: EL PERMETREXED ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE: MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO: EN COMBINACION CON UN AGENTE COMO EL CISPLATINO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO CUYA ENFERMEDAD NO ES RESECABLE O QUE DE CUALQUIER MODO NO SON CANDIDATOS A LA CIRUGIA CURATIVA. CANCER DE PULMON A NO PEQUEÑAS CELULAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO: EN COMBINACION CON CISPLATINO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO EN PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON A NO PEQUEÑAS CELULAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, EXCEPTO AQUELLOS QUE TENGAN HISTOLOGIA PREDOMINANTE DE CELULAS ESCAMOSAS. ESTA INDICADO COMO MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CANCER DE PULMON A NO PEQUEÑAS CELULAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO EXCEPTO AQUELLOS QUE TENGAN HISTOLOGIA PREDOMINANTEMENTE A CELULAS ESCAMOSAS, DESPUES DE LA QUIMIOTERAPIA PREVIA.

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

Concentración/es: 500 mg DE PEMETREXED (DISODICO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 500 mg DE PEMETREXED (DISODICO).

Excipientes: ACIDO CLORHÍDRICO/HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH=7,2, MANITOL 500 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

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

Presentación: ENVASE CON 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA DESDE: 15°C. HASTA: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a ERIOCHEM S.A. el Certificado Nº 56618, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 07 MAR 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 1289

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