



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

DISPOSICIÓN N°

2734

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

BUENOS AIRES, **27 MAY 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022134-09-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TREXAM / PEMETREXED, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 500mg, aprobada por Certificado N° 54.885.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 316 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



DISPOSICIÓN N° 2734

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TREXAM / PEMETREXED, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 500mg, aprobada por Certificado N° 54.885 y Disposición N° 405/09, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., cuyos textos constan de fojas 241 a 242, 266 a 267 y 291 a 292, para los rótulos y de fojas 243 a 265, 268 a 290 y 293 a 315, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 405/09 los rótulos autorizados por las fojas 241 a 242 y los prospectos autorizados por las fojas 243 a 265, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.885 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



DISPOSICIÓN N° 2734

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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-022134-09-6

DISPOSICION N°

2734

js

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 2734 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.885 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TREXAM / PEMETREXED, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 500mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0405/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-015847-07-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 3445/09.-	Rótulos de fs. 241 a 242, 266 a 267 y 291 a 292, corresponde desglosar de fs. 241 a 242. Prospectos de fs. 243 a 265, 268 a 290 y 293 a 315, corresponde desglosar de fs. 243 a 265.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Titular del Certificado de Autorización N° 54.885
en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....**27 MAY 2010**.....del mes de.....de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-022134-09-6

DISPOSICIÓN N° **2734**

js

**DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

2734

PROYECTO DE ROTULO

TREXAM
PEMETREXED 500 mg
Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:
Pemetrexed (como Pemetrexed Disódico Hemipentahidrato) 500 mg
Excipientes: Manitol.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C. Las soluciones reconstituídas y para infusión tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración (2°-8°C).

PRESENTACIÓN

Se presenta en frascos ampolla unidos estériles que contienen 500 mg de pemetrexed.

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

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

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

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

1

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Medicamento administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°.....

**Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. Elcano 4938 C1427CIU Capital
Director Técnico: Pablo Da Pos -Farmacéutico**

**Elaborado en: IMA, Palpa 2870/76, Capital Federal
Elaborador Alternativo: Quality Pharma, Gral. Villegas 1510, San Justo,
Pcia. de Bs As**

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



PROYECTO DE PROSPECTO

**TREXAM
PEMETREXED 500 mg
Polvo liofilizado para solución inyectable**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:
Pemetrexed (como Pemetrexed Disódico Hemipentahidrato) 500 mg
Excipientes: Manitol.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. Análogo del Ácido Fólico.
Código ATC: L01BA04

INDICACIONES

Cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas-combinación con cisplatino

Pemetrexed está indicado en combinación con la terapia de cisplatino para el tratamiento inicial de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas localmente avanzado o metastásico.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas-mantenimiento

Pemetrexed está indicado para el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas localmente avanzado o metastásico que no haya progresado luego de 4 ciclos de quimioterapia de primera línea basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas-posterior a quimioterapia previa

Pemetrexed está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas localmente avanzado o metastásico luego de quimioterapia previa.

2734

Mesotelioma

Pemetrexed en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno cuya enfermedad no es resecable o que de cualquier modo no son candidatos a cirugía curativa

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

FARMACODINAMIA

Pemetrexed es un antifolato que contiene el núcleo basado en la pirrolopirimidina que ejerce su actividad antineoplásica mediante la interrupción de los procesos metabólicos dependientes del folato esenciales para la replicación celular. Los estudios *in vitro* han demostrado que pemetrexed inhibe la timidilato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR), y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT), todas enzimas dependientes del folato que participan en la biosíntesis de novo de los nucleótidos timidina y purina. Pemetrexed es transportado hacia las células tanto por los sistemas de transporte tanto del transportador de folato reducido como de la proteína de unión a folato asociada a membrana. Una vez en la célula, la enzima folil poliglutamato sintetasa convierte al pemetrexed en las formas poliglutamato. Las formas poliglutamato son retenidas en las células y son inhibitoras de la TS y la GARFT. La poliglutamación es un proceso dependiente del tiempo y la concentración que ocurre en células tumorales y, en menor grado, en tejidos normales. Los metabolitos poliglutamados tienen una mayor vida media intracelular que da como resultado una acción prolongada del fármaco en las células malignas.

Los estudios preclínicos demostraron que pemetrexed inhibe el crecimiento *in vitro* de las líneas celulares del mesotelioma (MSTO-211H, NCI-H2052). Los estudios con línea celular de mesotelioma MSTO-211H revelaron efectos sinérgicos cuando se combinaron pemetrexed y el cisplatino concomitantemente.

Los recuentos absolutos de neutrófilos (RAN) luego de la administración como monoterapia de pemetrexed a pacientes que no recibían suplementación con ácido fólico y con vitamina B₁₂ fueron caracterizados utilizando análisis farmacodinámicos poblacionales. La severidad de la toxicidad hematológica, determinada por la profundidad del nadir del recuento absoluto de neutrófilos, es inversamente proporcional a la exposición sistémica de pemetrexed. También se observó que los pacientes con concentraciones basales elevadas de cistationina u homocisteína tenían recuento absoluto de neutrófilos con nadires más bajos. La suplementación con ácido fólico y con vitamina B₁₂ puede disminuir los niveles de estas sustancias. No se observa efecto acumulativo de la exposición al pemetrexed en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos durante ciclos de tratamiento múltiples.





El tiempo hasta el nadir del recuento absoluto de neutrófilos con la exposición sistémica pemetrexed (AUC) varió entre 8 a 9,6 días en un rango de exposiciones de 38,3 a 316,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. El recuento absoluto de neutrófilos volvió a los valores basales entre 4,2 y 7,5 días después del nadir en el mismo rango de exposiciones.

FARMACOCINÉTICA

-Absorción: Se evaluó la farmacocinética de pemetrexed administrado como monoterapia en dosis que variaban de 0,2 a 838 mg/m^2 durante un periodo de infusión de 10 minutos en 426 pacientes con cáncer que tenían diversos tumores sólidos. La exposición sistémica total al pemetrexed (AUC) y la concentración máxima en plasma ($C_{\text{máx}}$) aumentan proporcionalmente a la dosis. La farmacocinética de pemetrexed no cambia en los múltiples ciclos de tratamiento.

-Distribución: Pemetrexed tiene un volumen de distribución constante de 16,1 litros. Los estudios *in vitro* indican que pemetrexed se une a las proteínas plasmáticas en un 81%. La unión no se ve afectada por el Grado de insuficiencia renal.

-Metabolismo y excreción:

Pemetrexed no se metaboliza en un Grado importante y se elimina principalmente en la orina, con un 70% al 90% de la dosis recuperada sin cambios dentro de las primeras 24 horas siguientes a la administración. El clearance sistémico total de pemetrexed es 91,8 ml/min y la vida media de eliminación de pemetrexed es de 3,5 horas en pacientes con función renal normal (clearance de creatinina de 90 ml/min). Cuando la función renal disminuye (disminución del clearance), la exposición (AUC) aumenta.

Poblaciones Especiales

La farmacocinética de pemetrexed en poblaciones especiales fue estudiada aproximadamente en 400 pacientes en estudios controlados y unigrupales.

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

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

- **Género:** La farmacocinética de pemetrexed no difirió entre los pacientes de ambos sexos.

- **Raza:** La farmacocinética de pemetrexed fue similar en pacientes caucásicos y en descendientes de africanos. Los datos disponibles son insuficientes para comparar la farmacocinética para otros grupos étnicos.

- **Insuficiencia hepática:** No se observó efecto de aumento de AST, ALT o bilirrubina total sobre la farmacocinética de pemetrexed. Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios de pacientes con insuficiencia hepática.



Laboratorios
RICHMOND

2734

TREXAM



- *Insuficiencia renal*: Se realizaron análisis farmacocinéticos en 127 pacientes con insuficiencia renal. El clearance plasmático de pemetrexed disminuye en presencia del cisplatino a medida que crece la función renal, con aumento en la exposición sistémica. Los pacientes con clearance de creatinina de 45, 50 y 80 ml/min tuvieron aumentos del 65%, 54% y 13%, respectivamente, en la exposición sistémica total a pemetrexed (AUC) en comparación con los pacientes con clearance de creatinina de 100 ml/min.

- *Efecto de ibuprofeno*: Las dosis de ibuprofeno de 400 mg cuatro veces al día reduce el clearance de pemetrexed en aproximadamente un 20% (y un aumento del AUC de un 20%) en pacientes con función renal normal. Se desconoce el efecto de dosis mayores sobre la farmacocinética de pemetrexed.

- *Efecto de la aspirina*: La aspirina, administrada en dosis bajas a moderadas (325 mg cada 6 horas) no afecta la farmacocinética de pemetrexed. Se desconoce el efecto de dosis mayores sobre la farmacocinética de pemetrexed.

- *Efecto del cisplatino*: El cisplatino no afecta la farmacocinética de pemetrexed y la farmacocinética del platino total no se ve alterada por pemetrexed.

- *Efecto de las vitaminas*: la coadministración de ácido fólico oral o vitamina B₁₂ intramuscular no afecta la farmacocinética de pemetrexed.

- *Drogas metabolizadas por el citocromo P450*: Los resultados de estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos predicen que pemetrexed no causaría inhibición clínicamente importante del clearance metabólico de las drogas metabolizadas por CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 y CYP1A2.

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Pemetrexed se debe administrar sólo por vía intravenosa.

Pemetrexed debe ser administrado sólo bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

Uso combinado con cisplatino

Cáncer pulmonar de células no pequeñas (en inglés NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer) y Mesotelioma pleural maligno: La dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m² administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de cisplatino es de 75 mg/m² infundida durante 2 horas comenzando aproximadamente 30 minutos después de finalizada la administración de pemetrexed. Los pacientes deberán recibir tratamiento antiemético adecuado y ser hidratados conforme a la práctica clínica local antes y/o después de recibir cisplatino. Ver prospecto de cisplatino para mayor información.

Uso como agente solo (monoterapia):

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (en inglés NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer): La dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m²

6

2734

administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días.

Régimen de premedicación

Corticosteroide: Se informó rash cutáneo con mayor frecuencia en los pacientes no tratados previamente con corticoesteroides. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea. En los estudios clínicos, se administraron 4 mg de dexametasona por vía oral dos veces diarias el día de la administración de pemetrexed así como el día anterior y al día siguiente de la misma.

Suplementación con vitaminas: Para reducir la toxicidad, se debe indicar a los pacientes tratados con pemetrexed que diariamente tomen una dosis baja por vía oral de ácido fólico o complejo multivitamínico con ácido fólico. Durante el período de 7 días precedente a la primera dosis de pemetrexed se deben tomar por lo menos 5 dosis diarias de ácido fólico; y la administración deberá continuar durante la totalidad del tratamiento y durante los 21 días posteriores a la última dosis de pemetrexed. Los pacientes deben recibir también una (1) inyección por vía intramuscular de vitamina B₁₂ durante la semana precedente a la primera dosis de pemetrexed y cada 3 ciclos de allí en más. Las inyecciones subsiguientes de vitamina B₁₂ pueden administrarse el mismo día que pemetrexed. En los estudios clínicos, la dosis de ácido fólico estudiado varió de 350 a 1000 µg, y la dosis de vitamina B₁₂ fue de 1000 µg. La dosis más comúnmente utilizada de ácido fólico por vía oral en estudios clínicos fue de 400 µg.

Recomendaciones para monitoreo de laboratorio y reducción de la dosis

- *Monitoreo:* En todos los pacientes que reciban pemetrexed, se deberán realizar hemogramas completos incluyendo recuentos plaquetarios. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar el nadir y la recuperación, los cuales fueron evaluados en el estudio clínico antes de cada dosis y en los días 8 y 15 de cada ciclo. Los pacientes no deberán comenzar un nuevo ciclo de tratamiento a menos que el recuento absoluto de neutrófilos sea ≥ 1.500 células/mm³, el recuento plaquetario sea ≥ 100.000 células/mm³, y el clearance de creatinina sea ≥ 45 ml/min. Se deberán realizar pruebas periódicas en sangre para evaluar la función renal y hepática.

- *Recomendaciones para la reducción de la dosis:* Los ajustes de la dosis al inicio de un ciclo subsiguiente deberán basarse en los recuentos de nadir hematológicos o en la toxicidad máxima no hematológica del ciclo de tratamiento precedente. El tratamiento puede ser demorado para permitir el tiempo suficiente para la recuperación. Al recuperarse, los pacientes deberán



Laboratorios
RICHMOND

2734

TREXAM



ser tratados nuevamente utilizando las recomendaciones que se presentan en la *Tablas 1 a 3*, las cuales son aplicables para pemetrexed cuando se usa como agente solo o en combinación con cisplatino.

Tabla 1 - Reducción de la dosis para pemetrexed (como agente solo o en combinación) y cisplatino – Toxicidades hematológicas

Nadir del recuento absoluto de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$ y nadir de plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$	75% de la dosis previa (pemetrexed y cisplatino)
Nadir de plaquetas $<50.000/\text{mm}^3$ sin hemorragia independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos	75% de la dosis previa (pemetrexed y cisplatino)
Nadir de plaquetas $<50.000/\text{mm}^3$ con hemorragia ^a independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos	50% de la dosis previa (pemetrexed y cisplatino)

^a Estos criterios cumplen la definición de criterios de toxicidad común versión 2.0 del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos de \geq hemorragia de Grado 2.

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas (excluyendo neurotoxicidad) \geq Grado 3 (excepto aumentos de las transaminasas de Grado 3), se deberá suspender la administración de pemetrexed hasta la resolución a un valor inferior o idéntico al que tenía el paciente antes del tratamiento. El tratamiento deberá ser reanudado de acuerdo con los lineamientos de la *Tabla 2*.

Tabla 2 - Reducción de la dosis para pemetrexed (como agente solo o en combinación) y cisplatino – Toxicidades no hematológicas ^{a,b}

	Dosis de pemetrexed (mg/m²)	Dosis de cisplatino (mg/m²)
Cualquier toxicidad de Grado 3 ó 4, excepto mucositis	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización o diarreas Grado 3 ó 4	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Mucositis de Grado 3 ó 4	50% de la dosis previa	100% de la dosis previa

^a Criterios comunes de Toxicidad (CTC) del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos.

^b Excluyendo neurotoxicidad

En el caso de neurotoxicidad, los ajustes de dosis recomendadas para pemetrexed y cisplatino se describen en la *Tabla 3*. Los pacientes deberán interrumpir el tratamiento si experimentan neurotoxicidad de Grado 3 ó 4.

Tabla 3 - Reducción de la dosis para pemetrexed (como agente solo o en combinación) y cisplatino - Neurotoxicidad

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariána C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Eliara Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

2734 TREXAM



El tratamiento con pemetrexed deberá ser interrumpido si el paciente experimenta cualquier toxicidad hematológica o no hematológica de Grado 3 ó 4 después de 2 reducciones de la dosis (excepto los aumentos de las transaminasas de Grado 3) o de inmediato si se observa neurotoxicidad de Grado 3 ó 4.

INSTRUCCIONES PARA USO

Precauciones de preparación y administración

Al igual que con otros agentes antineoplásicos potencialmente tóxicos, se deberá tener cuidado en la manipulación y preparación de las soluciones para infusión de pemetrexed. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de pemetrexed entra en contacto con la piel, lavar la piel de inmediato y en su totalidad con jabón y agua. Si pemetrexed entra en contacto con las membranas mucosas, enjuagar bien con agua. Se han publicado varias pautas para la manipulación y disposición de agentes antineoplásicos. No hay consenso general acerca de si todos los procedimientos recomendados en las pautas son necesarios o apropiados.

Pemetrexed no es un vesicante. No existe un antídoto específico para el caso de extravasación de pemetrexed. Hasta el momento, se han informado pocos casos de extravasación de pemetrexed, los cuales no fueron considerados serios por el investigador. Para la extravasación de pemetrexed se deberá implementar la práctica estándar local utilizada para otros no vesicantes.

Preparación para la administración de la infusión por vía intravenosa

Emplear una técnica aséptica durante la reconstitución y posterior dilución de pemetrexed para la administración de la infusión por vía intravenosa.

1. Calcular la dosis y la cantidad de frascos ampolla de pemetrexed necesarios. Cada frasco ampolla contiene 500 mg de pemetrexed. El frasco ampolla contiene pemetrexed con un pequeño exceso sólo para facilitar la administración de la cantidad indicada en el prospecto.
2. Reconstituir los frascos ampolla de 500 mg con 20 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes) para obtener una solución que contenga 25 mg/ml de pemetrexed. Hacer girar suavemente cada frasco ampolla hasta la disolución completa del polvo. La solución resultante es clara y su color varía de incolora a amarillo o amarillo-verdoso sin afectar de manera adversa la calidad del producto. La solución reconstituida de pemetrexed tiene un pH que oscila entre 6,6 y 7,8. SE REQUIERE POSTERIOR DILUCIÓN.

2734

TREXAM



Laboratorios
RICHMOND

3. El volumen apropiado de la solución reconstituida de pemetrexed deberá ser luego diluido hasta completar 100 ml con solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes) y administrado como infusión intravenosa durante 10 minutos.
4. Los fármacos parenterales deberán ser inspeccionados visualmente antes de su administración para detectar la presencia de partículas y cambio de color. Si se observan partículas, el producto no deberá ser administrado.
5. Se demostró que las soluciones reconstituidas y las soluciones para infusión de pemetrexed tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración o a temperatura ambiente inferior a 25°C. Cuando se las prepara siguiendo las instrucciones, las soluciones reconstituidas y para infusión de pemetrexed no contienen conservantes antimicrobianos.
6. Desechar cualquier remanente.

INCOMPATIBILIDADES

Pemetrexed SÓLO deberá ser reconstituido y diluido con una inyección de cloruro de sodio al 0,9%, para inyección sin conservantes. Pemetrexed es compatible con equipos estándar de infusión intravenosa de polivinil cloruro y bolsas para solución intravenosa. Pemetrexed es físicamente incompatible con diluyentes que contienen calcio, incluidas la solución de Lactato Ringer para inyección y la solución de Ringer para inyección, por lo tanto, no deberán ser utilizados. La administración concomitante de pemetrexed con otras drogas y diluyentes no ha sido estudiada y, por consiguiente, no se la recomienda.

CONTRAINDICACIONES

-Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Régimen de premedicación

Suplementación de ácido fólico y vitamina B₁₂.

Los pacientes tratados con pemetrexed deben tomar ácido fólico y vitamina B₁₂, como medida profiláctica para reducir las toxicidades gastrointestinal y hematológica relacionadas con el tratamiento. En estudios clínicos, se reportaron menor toxicidad general y reducciones en las toxicidades hematológica y no hematológicas Grado 3/ 4 como neutropenia, neutropenia

Laboratorios
RICHMOND

TREXAM

2734



febril e infección con neutropenia Grado 3/ 4 cuando se administró pretratamiento con ácido fólico y vitamina B₁₂.

Suplementación con corticosteroide

Se ha reportado rash cutáneo más frecuentemente en pacientes no pretratados con corticosteroides en ensayos clínicos. El pretratamiento con dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y severidad de las reacciones cutáneas.

Supresión de la médula osea

Pemetrexed puede suprimir la función de la médula ósea, que se manifiesta como neutropenia, trombocitopenia, y anemia (o pancitopenia); la mielosupresión es generalmente la toxicidad dosis limitante. Las reducciones de dosis para ciclos subsiguientes están basadas en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos, recuento de plaquetas y la toxicidad no hematológica máxima observada en el ciclo previo.

Disminución de la función renal

Pemetrexed se elimina principalmente de forma inalterada por excreción renal. No se necesita ajuste de dosis en pacientes con clearance de creatinina ≥ 45 ml/min. Han sido estudiados pocos pacientes con clearance de creatinina < 45 ml/min para poder sugerir una recomendación de dosis. Por lo tanto, pemetrexed no debe administrarse a pacientes cuyo 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 B₁₂ murió debido a toxicidad relacionada con la droga luego de la administración de pemetrexed solo.

Uso de drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs) en insuficiencia renal leve a moderada

Se debe tener cuidado cuando se administra ibuprofeno concurrentemente con pemetrexed a pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance creatinina de 45 a 79 ml/min). Otros AINEs también deben ser usados con cuidado.

Monitoreo de laboratorio

Los pacientes no deben iniciar un nuevo ciclo de tratamiento a menos que el recuento absoluto de neutrófilos sea ≥ 1.500 células/mm³, el recuento de plaquetas sea ≥ 100.000 células/mm³, y el clearance de creatinina sea ≥ 45 ml/min.

2734

Fluido en el tercer espacio

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.

Embarazo

Se recomienda que las mujeres fértiles empleen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con pemetrexed (*Ver Precauciones - Embarazo*) ya que pemetrexed puede causar daño fetal.

Se han notificado casos de radiation recall, que es una reacción inflamatoria que aparece en determinadas áreas del cuerpo que fueron previamente sometidas a radioterapia. Esta reacción tiene lugar luego de la administración de pemetrexed. En los casos evaluados, el tiempo medio de inicio desde la administración de pemetrexed hasta la aparición de radiation recall fue de 6 días (rango 1 a 35 días). Todos los eventos de radiation recall estuvieron temporalmente relacionados con el inicio de pemetrexed. El intervalo de tiempo entre la terapia de radiación y la administración quimioterápica varió entre 15 días a 27 años. La radiation recall suele aparecer como un rash cutáneo pero también puede ser más severa y ocasionar daño de la piel y mionecrosis, llegando incluso a requerir cirugía. El tratamiento de la radiation recall incluye corticosteroides (tópicos, orales e intravenosos) o agentes antiinflamatorios no esteroides en conjunto con la suspensión de la droga. Los factores que incrementan el riesgo de radiation recall son la dosis de la radiación y el intervalo de tiempo entre la terapia de radiación y la exposición a pemetrexed.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

-Ibuprofeno: Aunque ibuprofeno (400 mg cuatro veces al día) puede disminuir el clearance de pemetrexed, puede ser administrado con pemetrexed en pacientes con función renal normal (clearance de creatinina \geq 80 ml/min). Se debe tener cuidado cuando se administra concurrentemente con pemetrexed en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina desde 45 a 79 ml/min).

-Otros AINEs: Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada deben evitar tomar AINEs con semividas de eliminación cortas por un período de 2 días previos, el mismo día ó 2 días posteriores a la administración de pemetrexed. En ausencia de datos respecto de la interacción potencial entre pemetrexed y AINEs con semividas más largas, todos los pacientes que toman estos AINEs deben interrumpir su uso por al menos 5 días previos, el mismo día y 2 días

posteriores a la administración de pemetrexed. Si la administración concomitante de AINE es necesaria, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente para evaluar aparición de toxicidad, especialmente, mielosupresión, y toxicidad renal y gastrointestinal.

Drogas nefrotóxicas

Pemetrexed se elimina principalmente sin cambios por vía renal como consecuencia de la filtración glomerular y la secreción tubular. La administración concomitante de drogas nefrotóxicas puede resultar en clearance disminuido de pemetrexed. La administración concomitante de sustancias que son secretadas también tubularmente (por ej probenecid) puede potencialmente resultar en un clearance disminuido de pemetrexed.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogénesis con pemetrexed. Pemetrexed fue clastogénico en el ensayo de micronúcleo *in vivo* en medula ósea de ratón pero no fue mutagénico en múltiples tests *in vitro* (test de Ames, ensayo de células ováricas de hámster chino). Pemetrexed administrado a dosis IV de 0,1 mg/kg/día o mayores a ratones machos (aproximadamente 1/666 de la dosis recomendada humana expresado como mg/m²) resultaron en fertilidad reducida, hipospermia y atrofia testicular.

Embarazo

Categoría D. Basado en su mecanismo de acción, pemetrexed puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Pemetrexed administrado intraperitonealmente a ratones durante la organogénesis fue embriotóxico, fetotóxico y teratogénico en ratones a una dosis mayor que 1/833 de la dosis humana recomendada. En ratones, dosis intraperitoneales repetidas de pemetrexed cuando fue administrado durante la organogénesis causó malformaciones fetales como osificación incompleta de algunas estructuras óseas incluyendo el paladar hendido.

La embriotoxicidad puede ser caracterizada por aumento de muertes embriofetales y menor tamaño de las crías. Si pemetrexed se usa durante el embarazo, o si la paciente se embaraza durante el tratamiento con la droga, la paciente debe conocer el peligro potencial sobre el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser aconsejadas de evitar quedar embarazadas. Las mujeres deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con pemetrexed para evitar el embarazo.



2734

Laboratorios
RICHMOND**Lactancia**

Se desconoce si pemetrexed o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna, y al potencial de reacciones adversas serias de pemetrexed en lactantes, se recomienda interrumpir el amamantamiento si la madre es tratada con pemetrexed.

Empleo en pediatría

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

Empleo en ancianos

Se sabe que pemetrexed se excreta sustancialmente por el riñón y el riesgo de reacciones adversas con esta droga puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes ancianos tienen mayor probabilidad de tener función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis. Se recomienda monitoreo de la función renal cuando se administra pemetrexed. No se requiere reducción de dosis en forma diferente a aquellas reducciones necesarias recomendadas para todos los pacientes de 65 años o más.

Género

Además de los ajustes recomendados para todos los pacientes, no se requirieron ajustes de la dosis según el sexo.

Empleo en insuficiencia hepática

No hay efecto de aumentos de AST, ALT, y bilirrubina total en la farmacocinética de pemetrexed. En la Tabla 2 se proporcionan los ajustes de dosis basados en el deterioro hepático experimentado durante el tratamiento con pemetrexed.

Empleo en insuficiencia renal

En estudios clínicos, los pacientes con clearance de creatinina ≥ 45 ml/min no requirieron ajustes de la dosis además de los recomendados para todos los pacientes. Debido a que la cantidad de pacientes con clearance de creatinina inferior a 45 ml/min es escasa no se pueden hacer recomendaciones posológicas para este grupo de pacientes. Por consiguiente, pemetrexed no deberá ser administrado a pacientes cuyo clearance de creatinina sea < 45

2734

ml/min usando la fórmula de Cockcroft y Gault (abajo) o TGF determinada mediante el método de clearance plasmático de ^{99m}Tc -DPTA:

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

Mujeres: clearance de creatinina calculado para hombres $\times 0,85$

Se deberá tener cuidado cuando se administra pemetrexed concomitantemente con AINEs a pacientes cuyo clearance de creatinina es <80 ml/min.

La coadministración con cisplatino no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

No se han desarrollado estudios; sin embargo, se ha reportado que pemetrexed puede causar fatiga, por lo tanto los pacientes deben ser aconsejados de no conducir u operar máquinas si este evento ocurre.

REACCIONES ADVERSAS

Debido a que los ensayos clínicos son llevados a cabo ampliamente variando las condiciones, las frecuencias de las reacciones adversas no pueden ser comparadas directamente a las frecuencias de otros ensayos clínicos y pueden no reflejar las frecuencias observadas en la práctica clínica.

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 20\%$) durante la terapia con pemetrexed como agente único fueron fatiga, náusea y anorexia. Reacciones adversas frecuentes adicionales (incidencia $\geq 20\%$) durante la terapia con pemetrexed cuando se usó en combinación con cisplatino incluyó vómitos, neutropenia, leucopenia, anemia, estomatitis/faringitis, trombocitopenia y constipación.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)-combinación con cisplatino.

La *Tabla 4* proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados que se han comunicado en $> 5\%$ de los 1839 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que fueron randomizados para el estudio y recibieron pemetrexed más cisplatino y 830 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que aleatoriamente recibieron gemcitabina más cisplatino.



Todos los pacientes recibieron en ambos grupos de tratamiento suplementos con ácido fólico y vitamina B₁₂.

Tabla 4 - Reacciones adversas en pacientes completamente suplementados que recibieron pemetrexed más cisplatino en cáncer de pulmón de células no pequeñas

Reacción	Pemetrexed / cisplatino (N = 839)		Gemcitabina/Cisplatino (N = 830)	
	Toxicidad todos los Grados (%)	Toxicidad Grado 3 - 4 (%)	Toxicidad todos los Grados (%)	Toxicidad Grado 3 - 4 (%)
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
Clínicas				
Síntomas constitucionales				
Fatiga	43	7	45	5
Gastrointestinales				
Náuseas	56	7	53	4
Vómitos	40	6	36	6
Anorexia	27	2	24	1
Constipación	21	1	20	0
Estomatitis/faringitis	14	1	12	0
Diarrea	12	1	13	2
Dispepsia/quemazón	5	0	6	0
Neurología				
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 para el propósito de esta tabla fue usado un corte en el 5% para incluir todos los eventos adversos donde el informante consideró una posible relación con pemetrexed.

^b Referido a los CTC (criterios de toxicidad común) del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos versión 2.0 para cada Grado de toxicidad.

^c de acuerdo a los CTC (criterios de toxicidad común) del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos versión 2.0, este evento adverso debe ser reportado solamente como Grado 1 ó 2.



Laboratorios
RICHMOND

2734

TREXAM



No se observaron diferencias clínicamente relevantes en las reacciones adversas basadas en la histología.

Además de la baja incidencia de toxicidad hematológica en el grupo de pemetrexed con cisplatino, el uso de transfusiones (glóbulos rojos y plaquetas) y factores de crecimiento hematopoyéticos fue más bajo en el grupo de pemetrexed+cisplatino comparado con el grupo gemcitabina+cisplatino.

Incidencia del 1% al 5%

Cuerpo como un todos: neutropenia febril, infección, pirexia.

Trastornos generales: deshidratación

Metabolismo y nutrición: AST aumentado, ALT aumentado.

Renal: disminución del clearance de creatinina, falla renal

Sensaciones especiales: conjuntivitis

Incidencia menor al 1%

Cardiovascular: arritmia

Trastornos generales: dolor de pecho

Metabolismo y nutrición: GGT aumentado

Neurología: neuropatía motora

Cáncer de pulmón de células no pequeñas-mantenimiento

La *Tabla 5* proporciona la frecuencia y gravedad de reacciones adversas que se han comunicado en > 5 % de los 2438 pacientes con cáncer de células pequeñas no escamosas que recibieron pemetrexed y 218 pacientes con NSCLC que recibieron placebo. Todos los pacientes recibieron la terapia del estudio inmediatamente luego de 4 ciclos de tratamiento basado en platino para cáncer de células no pequeñas localmente avanzados y metastáticos. Los pacientes de ambos estudios fueron suplementados con ácido fólico y vitamina B₁₂.

Tabla 5- Reacciones adversas en pacientes que recibieron pemetrexed versus placebo en células de pulmón ^a

Reacción ^b	Pemetrexed N = 438		Placebo N = 218	
	Toxicidad todos los Grados (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)	Toxicidad todos los Grados (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)
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				
ALT aumentado	10	0	4	0
AST aumentado	8	0	4	0
Clínicas				
Síntomas constitucionales				
Fatiga	25	5	11	1
Gastrointestinales				
Náuseas	19	1	6	1
Anorexia	19	2	5	0
Vómitos	9	0	1	0
Mucositis/estomatitis	7	1	2	0
Diarrea	5	1	3	0
Infección	5	2	2	0
Neurología				
Neuropatía sensorial	9	1	4	0
Dermatológicas/piel				
Rash/descamación	10	0	3	0

^a Para el propósito de esta tabla fue usado un corte en el 5% para incluir todos los eventos adversos donde el informante consideró una posible relación con pemetrexed.

^b Referido a los CTCAE (criterios de terminología común para efectos adversos) del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos versión 3.0 para cada Grado de toxicidad.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en reacciones adversas Grado 3 / 4 en pacientes basadas en la edad, género, origen étnico o histología excepto una alta incidencia en la fatiga de Grado 3 / 4 para pacientes caucásicos comparados con pacientes no caucásicos (6,5% versus 0,6%).

La seguridad fue evaluada por la exposición para pacientes que recibieron al menos una dosis de pemetrexed (N=438). La incidencia de reacciones adversas fue evaluada en pacientes que recibieron ≤ 6 ciclos de pemetrexed, y comparada con pacientes que recibieron > 6 ciclos de pemetrexed. Aumentos en las reacciones adversas (todos los Grados) fueron observadas con exposiciones mayores; sin embargo no se observaron diferencias clínicamente relevantes en las reacciones de Grado 3 / 4.

Consistente con la más alta incidencia de anemia (todos los Grados) en el grupo con pemetrexed, el uso de transfusiones (principalmente de glóbulos rojos) y agentes estimulantes de la eritropoyesis (eritropoyetina y darbapoetina) fue más alto en el grupo de pemetrexed comparado con el grupo placebo (transfusiones 9,5% versus 3,2%, agentes estimulantes de eritropoyesis 5,9% versus 1,8%).

Las siguientes reacciones adversas fueron observadas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que recibieron pemetrexed.



Incidencia 1% al 5%.

Dermatológica/piel: alopecia, prurito/ picazón.

Gastrointestinal: constipación

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

Hematológicos: trombocitopenia

Renal: clearance de creatinina disminuido, creatinina aumentada, tasa de filtración glomerular disminuida.

Sensaciones especiales: enfermedad de la superficie ocular (que incluye conjuntivitis), aumento de lagrimación.

Incidencia menor a 1%.

Cardiovascular: arritmia supraventricular

Dermatológica/piel: eritema multiforme

Trastornos generales: neutropenia febril, reacción alérgica/hipersensibilidad

Neurología: neuropatía motora

Renal: falla renal

Cáncer de pulmón de células no pequeñas-posterior a quimioterapia previa

La Tabla 6 provee la frecuencia y severidad de las reacciones adversas que han sido reportadas en > 5 % de 265 pacientes aleatoriamente asignados para recibir el agente único pemetrexed suplementado con ácido fólico y vitamina B₁₂ y 276 pacientes aleatoriamente asignados para recibir docetaxel como agente simple. Todos los pacientes fueron diagnosticados con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico y recibieron quimioterapia previa.

Tabla 6-Reacciones adversas en pacientes completamente suplementados que reciben pemetrexed versus docetaxel en cáncer de pulmón de células no pequeñas ^a

Reacción	Pemetrexed N = 265		Docetaxel N = 276	
	Toxicidad todos los Grados (%)	Toxicidad Grado 3 - 4 (%)	Toxicidad todos los Grados (%)	Toxicidad Grado 3 - 4 (%)
Laboratorio				
Hematológicas				
Anemia	19	4	22	4
Leucopenia	12	4	34	27
Neutropenia	11	5	45	40
Trombocitopenia	8	2	1	0

hepática				
ALT aumentada	8	2	1	0
AST aumentado	7	1	1	0
Clínicas				
Gastrointestinal				
Náuseas	31	3	17	2
Anorexia	22	2	24	3
Vómitos	16	2	12	1
Estomatitis/faringitis	15	1	17	1
Diarrea	13	0	24	3
Constipación	6	0	4	0
Síntomas constitucionales				
Fatiga	34	5	36	5
Fiebre	8	0	8	0
Dermatológicos/piel				
Rash/descamación	14	0	6	0
Prurito	7	0	2	0
Alopecia	6	1 ^c	38	2 ^c

^a Para el propósito de esta tabla fue usado un corte en el 5% para incluir todos los eventos adversos donde el informante consideró una posible relación con pemetrexed.

^b Referido a los CTC (criterios de toxicidad común) del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos para valores de laboratorio para cada Grado de toxicidad versión 2.0.

^c de acuerdo a los CTC (criterios de toxicidad común) del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos versión 2.0, este evento adverso debe ser reportado solamente como Grado 1 ó 2.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en las reacciones adversas basadas en la histología.

Reacciones adversas clínicamente relevantes que ocurren en <5% de los pacientes que recibieron tratamiento con pemetrexed pero > 5% de los pacientes que recibieron docetaxel que incluyeron neutropenia Grado 3 / 4 según CTC (1,9% pemetrexed, 12,7% docetaxel).

Las siguientes reacciones adversas adicionales fueron observadas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas aleatoriamente asignados para recibir pemetrexed.

Incidencia del 1% al 5%.

Cuerpo como un todo: dolor abdominal, reacción alérgica/hipersensibilidad, neutropenia febril, infección

Dermatología/piel. Eritema multiforme

Neurológica: neuropatía motora, neuropatía sensorial

Renal: aumento de creatinina

Incidencia menor al 1%
Cardiovascular: arritmias supraventriculares

Mesotelioma pleural maligno

La tabla 7 provee la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas que han sido reportadas en > 5 % de los 168 pacientes con mesotelioma que fueron asignados aleatoriamente para recibir cisplatino y pemetrexed y 163 pacientes con mesotelioma aleatoriamente asignados para recibir cisplatino como agente simple. En ambos grupos de tratamiento, estos pacientes naïve a la quimioterapia fueron completamente suplementados con ácido fólico y vitamina B₁₂.

Tabla 7- Reacciones adversas en pacientes completamente suplementados que recibieron pemetrexed más cisplatino en mesotelioma pleural maligno ^a

Reacción	Pemetrexed / cisplatino (N = 168)		Cisplatino (N = 163)	
	Toxicidad de todos los Grados (%)	Toxicidad de Grado 3 - 4 (%)	Toxicidad de todos los Grados (%)	Toxicidad de Grado 3 - 4 (%)
Laboratorio				
Hematológicas				
Neutropenia	56	23	13	3
Leucopenia	53	15	177	1
Anemia	26	4	10	0
Trombocitopenia	23	5	9	0
Renal				
Elevación de creatinina	11	1	10	1
Disminución del clearance de creatinina	16	1	18	2
Clínicas				
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5	0	1	0
Gastrointestinal				
Náuseas	82	12	77	6
Vómitos	57	11	50	4
Estomatitis/faringitis	23	3	6	0
Anorexia	20	1	14	1
Diarrea	17	4	8	0
Constipación	12	1	7	1
Dispepsia	5	1	1	0
Síntomas constitucionales				



Laboratorios
RICHMOND

2734

TREXAM



Fatiga	48	10	42	9
Metabolismo y nutrición				
Deshidratación	7	4	1	1
Neurología				
Neuropatía sensorial	10	0	10	1
Trastornos del gusto	8	0 ^c	6	0 ^c
Dermatológicos/piel				
Rash	16	1	5	0
Alopecia	11	0 ^c	6	0 ^c

^a Para el propósito de esta tabla fue usado un corte en el 5% para incluir todos los eventos adversos donde el informante consideró una posible relación con pemetrexed.

^b Referido a los CTC (criterios de toxicidad común) del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos para cada Grado de toxicidad excepto el término "disminución del clearance de creatinina" que surge del término de CTC "otros renales/genitorurarios"

^c según los CTC (criterios de toxicidad común) del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos versión 2.0, este término de evento adversos debe ser reportado solamente como Grado 1 ó 2.

Las siguientes reacciones adversas adicionales fueron observadas en pacientes con mesotelioma pleural maligno aleatoriamente asignados para recibir pemetrexed más cisplatino.

Incidencia del 1% al 5%

Cuerpo como un todo: neutropenia febril, infección, pirexia.

Dermatológico/piel: urticaria

Trastornos generales: dolor de pecho

Metabolismo y nutrición: Aumento de AST, aumento de ALT aumento de GGT

Renal: falla renal.

Incidencia menor al 1%.

Cardiovascular: arritmia

Neurología: neuropatía motora.

Efecto de la suplementación con vitaminas

La Tabla 8 compara la incidencia (porcentaje de pacientes) con toxicidades Grado 3/ 4 según CTC en pacientes que recibieron suplementación con vitaminas diarias de ácido fólico y vitamina B₁₂, desde el momento de la inscripción en el estudio (completamente suplementados) con la incidencia en pacientes que nunca recibieron suplementación con vitaminas (nunca suplementados) durante el estudio en el grupo de pemetrexed más cisplatino.



2734

TREXAM



Laboratorios
RICHMOND

Tabla 8 - Eventos adversos Grado 3 / 4 seleccionados comparados los pacientes completamente suplementados versus los nunca suplementados en el grupo de pemetrexed más cisplatino (% incidencia)

Evento adverso ^a (%)	Pacientes completamente suplementados (N=168)	Pacientes nunca suplementados (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

^a referido a los criterios CTC (criterios de toxicidad común) del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos para valores de laboratorio y no laboratorio para cada Grado de toxicidad (versión 2.0)

Los siguientes eventos adversos fueron mayores en los el grupo completamente suplementado comparado con el grupo nunca suplementados: hipertensión (11%,3%, dolor de pecho (8%,6%) y trombosis/embolismo (6%,3%).

Subpoblaciones

No se identificaron efectos relevantes en la seguridad de pemetrexed debido a género o raza, excepto una incidencia aumentada de rash en hombres (24%) comparado con mujeres (16%).

Seguimiento postcomercialización

Los siguientes eventos adversos han sido identificados durante el uso postaprobación de pemetrexed. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar en forma confiable sus frecuencias o establecer una relación con la exposición a la droga.

Estas reacciones ocurrieron con pemetrexed cuando se usa como agente único y en terapias de combinación.

Gastrointestinal: colitis

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: edema

Daño, envenenamiento y complicaciones del procedimiento: Se han notificado casos de radiation recall en pacientes que habían recibido radioterapia previamente (Ver Advertencias).

Respiratorio: neumonitis intersticial



SOBREDOSIFICACIÓN

Hubo pocos casos de sobredosis con pemetrexed. Los síntomas de sobredosis que se han comunicado incluyen neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis y rash. Las complicaciones de la sobredosis incluyen supresión de la médula ósea manifestadas como neutropenia, trombocitopenia y anemia. Además, puede ser observada infección con o sin fiebre, diarrea y mucositis. Si ocurre una sobredosis, deben instalarse medidas de soporte según lo estime necesario el médico tratante.

En ensayos clínicos, la leucovorina fue permitida para leucopenia Grado 4 (CTC) que duraba ≥ 3 días, neutropenia Grado 4 (CTC) que duraba ≥ 3 días, e inmediatamente para trombocitopenia Grado 4 (CTC), hemorragia asociada con trombocitopenia Grado 3 o mucositis Grado 3 ó 4. Las siguientes dosis intravenosas y esquemas de leucovorina se recomendaron para el uso intravenoso: 100 mg/m², una vez por vía intravenosa, seguido de leucovorina, 50 mg/m², por vía IV cada 6 horas durante 8 días.

Se desconoce si pemetrexed puede ser dializado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIÓN

Se presenta en frascos ampolla unidos estériles que contienen 500 mg de pemetrexed.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Pemetrexed inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 30° C. Se demostró que las soluciones reconstituídas y para infusión de pemetrexed tienen una estabilidad fisico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración (2°-8°C).



Laboratorios
RICHMOND

273 / TREXAM



MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

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

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO
DE SALUD DE LA NACIÓN.
CERTIFICADO N°**

**LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Capital (1427)
DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en: IMA, Palpa 2870/76, Capital Federal
Elaborador Alternativo: Quality Pharma, Gral. Villegas 1510, San Justo,
Pcia. de Bs As**

Fecha de última revisión:/...../.....