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

DISPOSICIÓN Nº 2763

BUENOS AIRES, 10 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020456-11-4 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por dichas actuaciones la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A., solicita autorización para el cambio de fórmula para el producto denominado EKEL / PEMETREXED (DISODICO HEMIPENTAHIDRATO), forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, PEMETREXED (DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 100 mg – 500 mg, inscripta bajo el Certificado Nº 56.063.

Que lo solicitado se encuadra en los términos legales de la Ley Nº 16.463, Decreto Reglamentario Nº 9763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros.: 1.890/92 y 177/93.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº 5904/96 .

Que existe en plaza productos con similar formulación y condición de expendio a la peticionada.

Que a fojas 572 obra el informe técnico favorable del INAME.

Que a fojas 574 obra el informe favorable de la Dirección de

Evaluación de Medicamentos.

Que la presente se dicta en base a las atribuciones conferidas por los Decretos Nros 1.490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A., el cambio de fórmula que en lo sucesivo será: Cada frasco ampolla de Pemetrexed 100 mg contiene: Pemetrexed (como Pemetrexed disódico hemipentahidrato) 100,00 mg. Excipientes: Manitol 100,00 mg, Acido clorhídrico c.s.p. ajustar pH, Hidróxido de sodio c.s.p. ajustar pH. Cada frasco ampolla de Pemetrexed 500 mg contiene: Pemetrexed (como Pemetrexed disódico hemipentahidrato) 500,00 mg. Excipientes: Manitol 500,00 mg, Acido clorhídrico c.s.p. ajustar pH, Hidróxido de sodio c.s.p. ajustar pH; que será elaborada en: LABORATORIOS IMA S.A.I.C., sito en Palpa 2870, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

ARTICULO 2º. – Autorizase a la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A., propietaria de la especialidad medicinal mencionada en el artículo anterior las presentaciones de venta de: Frasco ampolla unidosis estériles que contienen 100 mg y 500 mg, siendo su período de vida útil: 24 meses.

ARTICULO 3º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal ya mencionada, aprobada por Certificado Nº 56.063 y Disposición Nº 0549/11, propiedad de la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A., cuyos textos constan de fojas 385 a 390, para los rótulos y de fojas 422 a 469, para los prospectos.

ARTICULO 4º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0549/11 los prospectos autorizados por las fojas 422 a 437 y los rótulos autorizados por las fojas 385 y 388, de las aprobadas en el artículo 3º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 5º. - 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 Nº 56.063 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 6º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

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

Expediente Nº 1-0047-0000-020456-11-4

DISPOSICION Nº 2763

js

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....2763..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 56.063 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: EKEL / PEMETREXED (DISODICO HEMIPENTAHIDRATO), forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, PEMETREXED (DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 100 mg – 500 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 0549/11.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-014669-09-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Nueva fórmula	Cada frasco ampolla de Pemetrexed 100 mg contiene: Pemetrexed (disódico trihidrato) 100,00 mg. Excipientes: Acido clorhídrico c.s.p. ajustar pH, Manitol 100,00 mg, Hidróxido de sodio c.s.p. ajustar pH.---------- Cada frasco ampolla de Pemetrexed 500 mg contiene: Pemetrexed (disódico	Cada frasco ampolla de Pemetrexed 100 mg contiene: Pemetrexed (como Pemetrexed disódico hemipentahi-drato) 100,00 mg. Excipientes: Manitol 100,00 mg, Acido clorhídrico c.s.p. ajustar pH, Hidróxido de sodio c.s.p. ajustar pH.--------- Cada frasco ampolla de Pemetrexed 500 mg contiene: Pemetrexed (disódico hemipentahi-

	trihidrato) 500,00 mg. Excipientes: Acido Clorhídrico c.s.p. ajustar pH, Manitol 500,00 mg, Hidróxido de sodio c.s.p. ajustar pH.-	drato) 500,00 mg. Excipientes: Manitol 500,00 mg, Acido clorhídrico c.s.p. ajustar pH, Hidróxido de sodio c.s.p. ajustar pH.-
Rótulos y prospectos	Anexo de Disposición N° 0549/11.-	Rótulos de fs. 385 a 390, corresponde desglosar fs. 385 y 388. Prospectos de fs. 422 a 469, corresponde desglosar de fs. 422 a 437.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A., Titular del Certificado de Autorización Nº 56.063 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....10 MAY 2013.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-020456-11-4

DISPOSICIÓN Nº 2763

js

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

2763

A.N.M.A.T. FOLIO 385 MESA DE ENTRADAS

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F.yA.
EKEL, POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE
Proyecto de Rotulo 100 mg

PROYECTO DE ROTULO

EKEL
PEMETREXED 100 mg

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

Industria Argentina **Venta Bajo Receta Archivada**

COMPOSICIÓN:
Cada frasco ampolla de EKEL 100 mg contiene:
Pemetrexed (Como Pemetrexed Disódico hemipentahidrato).....100 mg
Manitol.....100 mg
Acido clorhídrico e Hidroxido de sodio.....c.s.p ajustar el pH
Agua para inyectable csp.....4,00 ml

POSOLOGIA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN
Pemetrexed inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 25°C, con excursiones permitidas de hasta 30°C. Se demostró que las soluciones reconstituidas y para infusión de pemetrexed tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración [2°-8°C]. Pemetrexed no es sensible a la luz.

PRESENTACIÓN
EKEL inyectable se presenta en frascos ampolla unidosis estériles que contiene 100 mg. de pemetrexed.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 56.063
Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A
Sanabria 2353, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Director Técnico: Isaac Nisenbaum, Farmacéutico
Elaborado en Palpa 2870/76, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Lote:
Vencimiento

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

A.N.M.A.T. FOLIO 388 MESA DE ENTRADAS

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F.yA.
EKEL, POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE
Proyecto de Rotulo 500 mg

PROYECTO DE ROTULO

EKEL
PEMETREXED 500 mg

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

Industria Argentina **Venta Bajo Receta Archivada**

COMPOSICIÓN:
Cada frasco ampolla de EKEL 500 mg contiene:
Pemetrexed (Como Pemetrexed Disódico hemipentahidrato) .....500 mg.
Manitol .....500 mg.
Ácido clorhídrico e Hidroxido de sodio .....c.s.p. ajustar el pH
Agua para inyectable csp.....20,00 ml

POSOLOGIA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN
Pemetrexed inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 25°C, con excursiones permitidas de hasta 30°C. Se demostró que las soluciones reconstituidas y para infusión de pemetrexed tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración [2°-8°C]. Pemetrexed no es sensible a la luz.

PRESENTACIÓN
EKEL inyectable se presenta en frascos ampolla unidosis estériles que contiene 500 mg. de pemetrexed.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 56.063
Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A
Sanabria 2353, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Director Técnico: Isaac Nisenbaum, Farmacéutico
Elaborado en Palpa 2870/76, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Lote:
Vencimiento

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378525

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Directora Técnica
M.N. 15.693

2763

A.N.M.A.T. FOLIO 422 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

EKEL

PEMETREXED 100 mg

PEMETREXED 500 mg

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

Industria Argentina **Venta Bajo Receta Archivada**

COMPOSICIÓN:

Cada frasco ampolla de EKEL 100 mg contiene:

Pemetrexed (Como Pemetrexed Disódico hemipentahidrato)... .....100 mg

Manitol.....100 mg

Acido clorhídrico e Hidróxido de sodio.....c.s.p ajustar el pH

Agua para inyectable csp.....4,00 ml

Cada frasco ampolla de EKEL 500 mg contiene:

Pemetrexed (Como Pemetrexed Disódico hemipentahidrato) .....500 mg.

Manitol .....500 mg.

Ácido clorhídrico e Hidróxido de sodio .....c.s.p. ajustar el pH.

Agua para inyectable csp.....20,00 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Codigo ATC L01BA04

Antineoplásico. Análogo del ácido fólico.

INDICACIONES

Mesotelioma pleural maligno

EKEL® en combinación con 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 cirugía curativa.

Cáncer de pulmón no células pequeñas

EKEL® está indicado en combinación con cisplatino para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado o metastásico, excepto en pacientes con histología escamosa.

LABO ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

Veronica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

2763

A.N.M.A.T. FOLIO 123 MESA DE ENTRADAS

EKEL® está indicado como monoterapia para el tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado o metastasico después de quimioterapia previa, excepto en pacientes con histología escamosa.

EKEL® está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado o metastásico, excepto en pacientes con histología escamosa, cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico basado en un platino.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

El EKEL® 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 el pemetrexed inhibe la timidinato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR) y la glicinamida ribonucleótida formiltransferasa (GARFT), todas enzimas dependientes del folato que participan en la biosíntesis de novo de los nucleótidos timidina y purina. El pemetrexed es transportado hacia las células tanto por los sistemas de transporte del transportador de folato reducido como de la proteína de unión a folato asociado a membrana. Una vez en la célula, la enzima folil poliglutamato sintetasa convierte al pemetrexed en la forma poliglutamato. Las formas poliglutamato son retenidas en las células y son inhibidoras de la TS y la GARFT. Los poliglutamatados tienen una mayor vida media intracelular que da como resultado una acción prolongada del fármaco en las células malignas.

Farmacocinética

EKEL® 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 clearence sistémico total del EKEL® es 91,8 mil/min y la vida media de eliminación de PEMETREXED es de 3,5 horas en pacientes con función renal normal (clearence de creatinina de 90 mil/min). Cuando la función renal disminuye (disminución del clearence), la exposición (área bajo la curva) aumenta.

La exposición sistémica total al PEMETREXED y la concentración máxima en plasma (C_{max}) aumentan proporcionalmente a la dosis. La farmacocinética del PEMETREXED no cambia en los múltiples ciclos de tratamiento. El PEMETREXED tiene un volumen de distribución

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

Veronica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

constante de 16,1 litros. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 81 %. La unión se ve afectada por el grado de insuficiencia renal.

Poblaciones especiales

Ancianos: No se observó efecto de la edad sobre la farmacocinética del PEMETREXED en un rango de 26 a 80 años.

Sexo: La farmacocinética del PEMETREXED no difirió en los pacientes de ambos sexos.

Raza: La farmacocinética del PEMETREXED fue similar en pacientes caucásicos y en descendentes de africanos. Los datos disponibles son insuficientes para comparar la farmacocinética para otros grupos étnicos.

Insuficiencia Hepática: No se observó aumento de las transaminasas hepáticas, o la bilirrubina total elevada sobre la farmacocinética del PEMETREXED. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia Renal: El clearence plasmático del PEMETREXED disminuye en presencia de cisplatino a medida que decrece la función renal, con aumento en la exposición sistémica total al PEMETREXED (área bajo la curva) en comparación con los pacientes con clearence de creatinina de 100 ml/min.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

EKEL® se debe administrar solo por vía intravenosa.

EKEL® debe ser administrado solo bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

Uso combinado con Cisplatino

Mesotelioma pleural maligno: La dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m^2 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/m^2 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):

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica

Veronica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.595.675

2763
A.N.M.A.T. FOLIO 425 MESA DE ENTRADAS

Cáncer pulmonar a células no pequeñas (su sigla en Inglés NSCLC): La dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m^2 administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos el Día 1 de cada ciclo de 21 días.

Régimen de premedicación

Corticoesteroides: Se informó rash cutáneo con más frecuencia en los pacientes no tratados previamente con un corticoesteroide. 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 vitamina

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 B_{12} durante la semana precedente a la primera dosis de pemetrexed y cada 3 ciclos de allí en más. Las inyecciones subsiguientes de vitamina B_{12} 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 B_{12} fue de 1000 µg. La dosis más comúnmente utilizada de ácido fólico por vía oral en estudios clínicos fue de 400 µg (*ver* **ADVERTENCIAS**).

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/mm^3, el recuento plaquetario sea ≥ 100.000 células/mm^3, y el clearance de creatinina sea ≥ 45 ml/min. Se deberán realizar pruebas químicas periódicas en sangre para evaluar la función renal y hepática.

ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Directora Técnica
M.N. 15.693

Veronica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

276/3
A.N.M.A.T. FOLIO 426 MESA DE ENTRADAS

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 ser tratados nuevamente utilizando las recomendaciones que se presentan en las Tablas 1 a 3, las cuales son aplicables para pemetrexed usado como agente solo o en combinación con Cisplatino.

Tabla 1.Reducción de dosis para Pemetrexed (como agente solo o en combinación) y Cisplatino-Toxicidades hematológicas

Nadir del recuento absoluto de neutrófilos < 500 /mm^3 y nadir de plaquetas ≥ 50.000/mm^3	75% de la dosis previa (ambas drogas)
Nadir de plaquetas < 50.000/mm^3 sin hemorragia independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos	75% de la dosis previa (ambas drogas)
Nadir de plaquetas < 50.000/mm^3 con hemorragia independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrofilos	50 % de la dosis previa (ambas drogas)

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas (excluyendo neurotoxicidad) ≥ 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 tenia el paciente antes del tratamiento. El tratamiento deberá ser reanudado de acuerdo con los lineamientos de la Tabla 4.

Tabla 2: Reducción de la dosis para Pemetrexed (como agente solo o en combinación) y Cisplatino-Toxicidades no hematológicas.

Efectos adversos	Dosis de Pemetrexed mg/m^2	Dosis de Cisplatino mg/m^2

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 16.693

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

2785
A.N.M.A.T. FOLIO 42 MESA DE ENTRADAS

Cualquier toxicidad de Grado 3 o 4 ,excepto mucositis	75 % de la dosis previa	75 % de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalizacion o diarrea grado 3 o 4	75 % de la dosis previa	75 % de la dosis previa
Mucosistis de grado 3 o 4	50 % de la dosis previa	100 % de la dosis previa

En el caso de neurotoxicidad, los ajustes de dosis recomendados 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 Pemeterxed (como agente solo o en combinación) y Cisplatino-Neurotoxicidad.

Grado según los estudios clínicos	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

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.

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693

Veronica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

27613
A.N.M.A.T. FOLIO 428 MESA DE ENTRADAS

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

Niños y Adolescentes: No se recomienda el uso de pemetrexed en pacientes menores de 18 años debido a que no se ha establecido su seguridad y eficacia en éste tipo de pacientes.

Pacientes con 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 ml/min usando la fórmula de Cockcroft y Gault (abajo) o TFG determinada mediante el método de clearance plasmático de 99m Tc -DPTA:

Hombres: [140 – Edad en años] x Peso corporal real (kg) = ml/min
72 x Creatinina sérica (mg/dL)

Mujeres: Clearance de creatinina calculado para hombres x 0,85.

Se deberá tener cuidado cuando se administra pemetrexed concomitantemente con AINEs a pacientes cuyo clearance de creatinina es <80 ml/min (*ver* **Interacciones farmacológicas** *en* **PRECAUCIONES**).

Pacientes con insuficiencia hepática: pemetrexed no se metaboliza extensamente en el hígado. En la Tabla 4 se proporcionan los ajustes de dosis basado en el deterioro hepático experimentado durante el tratamiento con EKEL® (*ver* **Pacientes con insuficiencia hepática** *en* **PRECAUCIONES**).

INSTRUCCIONES PARA USO

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

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

Verónica Grimaldi
Apoderada
DNI 22.695.675

2763
A.N.M.A.T. FOLIO 429 MESA DE ENTRADAS

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 SU POSTERIOR DILUCIÓN.

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 [ver CONSERVACIÓN]. 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 reconstituida y diluida 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, incluido 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

El uso de Pemetrexed está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas al pemetrexed o a cualquiera de los demás excipientes que componen la fórmula.

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

Veronica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

2763
A.N.M.A.T. FOLIO 430 MESA DE ENTRADAS

ADVERTENCIAS

Disminución de la función renal: Pemetrexed se elimina principalmente por vía renal sin cambios. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con clearance de creatinina ≥ 45 ml/min. Debido a que la cantidad de pacientes con clearance de creatinina < 45 ml/min estudiada es insuficiente no se pueden hacer recomendaciones sobre la dosis. Por consiguiente, Pemetrexed no deberá ser administrado a pacientes con clearance de creatinina < 45 ml/min (ver **Recomendaciones sobre la reducción de la dosis** en **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN)**

Supresión de la medula ósea: Pemetrexed puede suprimir la función de la medula ósea, manifestada por neutropenia, trombocitopenia, anemia (o pancitopenia) (ver **REACCIONES ADVERSAS**); la mielosupresión usualmente es la toxicidad que limita la dosis. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar la aparición de mielosupresión durante la terapia y no deberán recibir Pemetrexed hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) regrese a ≥1500 células/mm^3 y el recuento de plaquetas a ≥100,000 células/mm^3. Las reducciones de las dosis para los ciclos subsiguientes se basan en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos, el recuento plaquetario, y la toxicidad no hematológica máxima observada en el ciclo anterior (ver **Recomendaciones para la reducción de la dosis** en **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**).

Necesidad de suplementación con folato y vitamina B_{12}: Se debe indicar a los pacientes tratados con Pemetrexed que tomen ácido fólico y vitamina B_{12} como medida profiláctica para reducir la toxicidad hematológica y GI relacionada con el tratamiento (ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**). En estudios clínicos fase III para registro de Pemetrexed, cuando se administraron ácido fólico y vitamina B_{12} antes del tratamiento, se observaron menos toxicidad global y reducciones en las toxicidades hematológicas y no hematológicas de Grado ¾ como neutropenia, neutropenia febril, e infección con neutropenia grado ¾.

Embarazo categoría D: Pemetrexed puede causar daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. El pemetrexed produjo toxicidad y teratogenicidad en ratones con dosis de 0,2 mg./kg (0,6 mg./m^2) o 5 mg./kg (15 mg./m^2) administradas por vía I.V. durante los días 6 a 15 de la gestación. El pemetrexed causó malformaciones fetales (osificación incompleta del talus y hueso del cráneo) con 0,2 mg./kg (alrededor de 1/1833 la dosis I.V. recomendada en humanos sobre una base mg./m^2) y paladar hendido con 5 mg/kg (alrededor

Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

Veronica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

276
A.N.M.A.T. FOLIO 431 MESA DE ENTRADAS

de 1/33 la dosis I.V. recomendada en humanos sobre una base mg./m^2). La embriotoxicidad se caracterizó por un aumento de muertes embrio-fetales y reducción en el tamaño de la cría. No se han realizado estudios con Pemetrexed en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las pacientes que eviten quedar embarazadas. Si se utiliza Pemetrexed durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con Pemetrexed, se deberá advertir a la paciente acerca de los posibles riesgos para el feto.

PRECAUCIONES

Pemetrexed deberá ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos. El tratamiento apropiado de las complicaciones es posible sólo cuando hay instalaciones adecuadas para diagnóstico y tratamiento rápidamente disponibles. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento causados por Pemetrexed en los estudios clínicos fueron reversibles. En los estudios clínicos, se observó con más frecuencia rash cutáneo en pacientes no tratados previamente con un corticoesteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea (*ver* **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**).

Se desconoce el efecto de líquido en el tercer espacio, como derrame pleural y ascitis, con el uso de Pemetrexed. En pacientes con líquido en el tercer espacio clínicamente significativo, se deberá considerar el drenaje del derrame antes de administrar Pemetrexed.

Pemetrexed puede ocasionar efectos genéticamente dañinos. Se recomienda que hombres sexualmente maduros no intenten tener descendencia durante el tratamiento con Pemetrexed y hasta 6 meses después de éste. Medidas anticonceptivas o abstinencia son recomendadas.

Debido a la posibilidad de que el tratamiento con Pemetrexed cause infertilidad irreversible, los hombres deben ser advertidos de buscar consejo sobre el almacenamiento de espermios antes de comenzar el tratamiento.

Dada la toxicidad gastrointestinal de Pemetrexed cuando se administra en combinación con Cisplatino, puede ocurrir deshidratación severa. Por lo tanto, los pacientes deben recibir un tratamiento antiemético adecuado y una apropiada hidratación antes y/o después de recibir el tratamiento.

Pruebas de laboratorio: Se deberán realizar hemogramas completos, incluyendo recuentos plaquetarios y pruebas de química periódicas en todos los pacientes que reciben Pemetrexed. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar el nadir y la recuperación, los cuales

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

Veronica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

2763
P.N.M.T. FOLIO 132 MESA DE ENTRADAS

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/mm^3, el recuento plaquetario sea ≥100.000 células/mm^3, y el clearance de creatinina sea ≥45 ml/min.

Interacción con Otras Especialidades Farmacéuticas y Otras Formas de Interacción: Pemetrexed se elimina principalmente sin cambios por vía renal como resultado de la filtración glomerular y la secreción tubular. La administración concomitante de drogas nefrotóxicas (por Ej. Aminoglucósidos, diuréticos, compuestos de platino, ciclosporina) o de sustancias que también se excretan por vía tubular (por Ej. Probenecid, Penicilina) podrían posiblemente dar como resultado un clearance demorado de pemetrexed. Estas combinaciones deben ser usadas con precaución. Si es necesario, el clearance de creatinina debe ser cuidadosamente monitoreado.

Si bien durante el uso de Pemetrexed en pacientes con función renal normal (clearance de creatinina ≥80 ml/min) se pueden administrar altas dosis de AINEs como Ibuprofeno (400 mg cuatro veces al día) y Aspirina (1,3 mg/día), se deberá tener precaución en su uso en estas dosis ya que podrían disminuir la eliminación de Pemetrexed y por lo tanto incrementar la ocurrencia de efectos adversos por Pemetrexed.

Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina de 45 a 79 ml/min) deberán evitar el uso concomitante de pemetrexed con altas dosis de AINEs (por Ej. Ibuprofeno) o Aspirina a altas dosis el día de la administración de pemetrexed, 2 días antes y 2 días después de la misma.

En ausencia de datos respecto de interacciones potenciales entre pemetrexed y AINEs con vida media de eliminación más prolongada, todos los pacientes que toman estos AINEs deberán interrumpir su administración durante por lo menos 5 días antes de la administración de pemetrexed, el día de la administración de pemetrexed y 2 días después de la misma. Si se requiere la administración concomitante de un AINE, los pacientes deberán ser controlados cuidadosamente para determinar la presencia de toxicidad, especialmente mielosupresión, toxicidad renal y gastrointestinal.

Interacciones comunes a todos los citotóxicos: El uso de tratamientos anticoagulantes es frecuente debido al alto riesgo trombótico en pacientes con Cáncer. La alta variabilidad intra-individual del status de coagulación durante las enfermedades y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y los quimioterápicos requieren de un incremento en la

ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

Veronica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

A.N.M.A.T. FOLIO 433 MESA DE ENTRADAS

frecuencia de monitoreo del INR (Rango Internacional Normalizado) si es que se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales.

Debido a que el status de inmunodepresión es común en pacientes con Cáncer no se recomienda el uso concomitante de citotóxicos con vacunas conteniendo organismos vivos atenuados (excepto vacuna para Fiebre Amarilla) dado el riesgo de que se presente una enfermedad sistémica con consecuencias posiblemente fatales. Use una vacuna inactivada donde esta exista (por Ej. Poliomelitis).

Agentes quimioterapéuticos: El cisplatino no afecta la farmacocinética del pemetrexed ni la farmacocinética del platino total es alterada por el pemetrexed.

Vitaminas: La administración concomitante de ácido fólico oral o de vitamina B_{12} intramuscular no afecta la farmacocinética del pemetrexed.

Drogas metabolizadas por las enzimas del citocromo P450: Los resultados de los estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos predicen que el pemetrexed no causaría una inhibición clínicamente significativa del clearance metabólico de las drogas metabolizadas por las enzimas CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 y CYP1A2. No se llevaron a cabo estudios para determinar el potencial de inducción de las isoenzimas del citocromo P450 del pemetrexed. Debido a que no se espera que pemetrexed utilizado de acuerdo con las recomendaciones (una vez cada 21 días) cause alguna inducción enzimática significativa.

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

Carcinogenicidad, mutagenicidad, deterioro de la fertilidad No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con pemetrexed. El pemetrexed fue clastogénico en el ensayo in vivo del micronúcleo en médula ósea de ratón; sin embargo, no fue mutagénico en múltiples pruebas in vitro (Prueba de Ames, ensayo en células de CHO). La administración I.V. de pemetrexed en dosis de 0,1 mgkg/día o más altas a ratones macho (alrededor de 1/1666 la dosis recomendada en humanos sobre una base mg/m^2) dio como resultado disminución de la fertilidad, hipospermia, y atrofia testicular. La administración de pemetrexed en ratas hembra preñadas dio como resultado una disminución del peso del feto, osificación incompleta de algunas estructuras esqueléticas y paladar agrietado.

Embarazo: Embarazo categoria D (*ver* **ADVERTENCIAS**). Debe evitarse el uso de pemetrexed en mujeres embarazadas dado el potencial riesgo para el feto. Estudios en animales de experimentación han demostrado toxicidad reproductiva tales como defectos al

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 27.695.675

2463
A.N.M.A.T. FOLIO 434 MESA DE ENTRADAS

nacer y otros efectos en el desarrollo del feto, en el curso de la gestión o en el desarrollo peri y post -natal (ver **PRECAUCIONES** – Carcinogenicidad, mutagenicidad y deterioro de la fertilidad-).

Lactancia materna: 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 debido al potencial de reacciones adversas serias de pemetrexed en lactantes, se recomienda interrumpir el amamantamiento si la madre es tratada con pemetrexed.

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

Uso en ancianos: No se requirieron ajustes de la dosis de acuerdo con la edad además de los recomendados para todos los pacientes (*ver* Poblaciones especiales *en* **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS *y* POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**).

Sexo: No se requirieron ajustes de la dosis de acuerdo con sexo además de los recomendados para todos los pacientes (*ver* Poblaciones especiales *en* **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS *y* POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**).

Pacientes con insuficiencia hepática: Los pacientes con un nivel de bilirrubina >1,5 veces el límite superior normal fueron excluidos de los estudios clínicos de pemetrexed. Los pacientes con nivel de transaminasas >3,0 veces el límite superior normal eran sistemáticamente excluidos de los estudios clínicos si no demostraban metástasis hepática. Los pacientes con transaminasas de 3 a 5 veces el límite superior normal eran incluidos en el estudio clínico de pemetrexed si tenían metástasis hepática.

Pacientes con insuficiencia renal: Se sabe que pemetrexed se excreta principalmente por vía renal. La disminución de la función renal dará como resultado reducción del clearance y mayor exposición (ABC) a pemetrexed con respecto a los pacientes que tienen función renal normal. La administración concomitante de cisplatino no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal moderada (*ver* Poblaciones especiales *en* **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

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 que los pacientes deben ser advertidos contra manejar u operar maquinas si este evento ocurre.

REACCIONES ADVERSAS

Las toxicidades clinicamente relevantes según los ensayos clínicos, los cuales se informaron en > 1% y ≤5 % (común) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

27813
A.N.M.A.T. FOLIO 435 MESA DE ENTRADAS

cisplatino y pemetrexed, fueron las siguientes: aumento del AST, ALT y GGT (gammaglutamiltransferasa), infección, pirexia, neutropenia febril, insuficiencia renal, dolor torácico y urticaria.

Las toxicidades clínicamente relevantes según los estudios clínicos, los cuales se informaron en ≤ 1% de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed, fueron arritmia y neuropatía motora.
Las toxicidades clínicamente relevantes según los ensayos clínicos, que fueron informadas en > 1% y ≤ 5% (común) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir pemetrexed, fueron las siguientes: neuropatía sensitiva, neuropatía motora, dolor abdominal, aumento de creatinina, neutropenia febril, infección sin neutropenia, reacción/hipersensibilidad alérgica y eritema multiforme. Las toxicidades clínicamente relevantes según los ensayos clínicos, los cuales se informaron en ≤ 1% de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir pemetrexed, fueron arritmias supraventriculares.

Las toxicidades de laboratorio clínicamente relevantes de Grado 3 y Grado 4 fueron similares entre los resultados integrales de la Fase 2 obtenidos de tres s estudios realizados con el agente único pemetrexed (n = 164) y del estudio de la Fase 3 realizado con el agente único pemetrexed descrito anteriormente, a excepción de neutropenia (12.8 % frente a 5.3 %, respectivamente) y elevación de alanina transaminasa (15.2 % frente 1.9 %, respectivamente). Estas diferencias se debieron probablemente a las diferencias en la población de pacientes, ya que los estudios de la Fase 2 incluyeron tanto a pacientes que no habían recibido quimioterapia previa como a pacientes con cáncer de mama que habían recibido anteriormente gran cantidad de tratamiento, con metástasis hepática preexistente y/o pruebas de la función hepática basal anormal.

Durante los estudios clínicos con Pemetrexed, usualmente administrado en combinación con otro agente citotóxico, se reportaron muy raramente eventos cardiovasculares serios incluyendo infarto al miocardio y angina de pecho, accidentes cerebrovasculares e isquemia transitoria. Muchos de los pacientes en los cuales se observaron dichos eventos tuvieron factores de riesgo cardiovascular pre-existentes. Raros casos de Hepatitis, potencialmente seria, también fueron reportados.

SOBREDOSIS

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

Veronica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

Hubo pocos casos de sobredosis con Pemetrexed. Los casos de toxicidad informados incluyeron neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis y rash. Las complicaciones por sobredosis previstas incluyen supresión de la medula osea mnifestada por neutropenia, trombocitopenia y anemia. Ademas, pueden observarse infección con o sin fiebre, diarrea, y mucositis. Si se produce una sobredosis, se deberán instituir las medidas de apoyo generales que el medico actuante considere necesarias. El manejo de sobredosis de Pemetrexed debe incluir el uso de leucovorina o timidina. El uso de Folinato de Calcio/acido Folinico también debe ser considerado ene l manejo de la sobredosis de Pemetrexed.

En estudios clínicos, se permitió el uso de leucovorina para leucopenia grado 4 según los ensayos clínicos, que duraba > 3 días, neutropenia grado 4 según los ensayos clínicos que duraba > de 3 días, e inmediatamente para trombocitopenia de grado 4 según los ensayos clínicos, hemorragia asociada con trombocitopenia de grado 3 o mucositis de grado 3 o 4.Para uso intravenoso se recomendaron las siguientes dosis y esquemas de administración de leucovorina: 100 mg/m^2,por vía intravenosa una vez, seguidos de leucovorina,50 mg/m^2,por vía intravenosa cada 6 horas durante 8 días.

Se desconoce la propiedad de Pemetrexed para ser dializado.

Ante la eventualida de una sobredosificacion concurrir al Hospital más cercana o comunicarse a los centros de Toxicología.

Hospital de Pediatria Ricardo Gutiérrez: 4962_6666/2247

Hospital A.Posadas: 4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN

Pemetrexed inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 25°C, con excursiones permitidas de hasta 30°C. Se demostró que las soluciones reconstituidas y para infusión de pemetrexed tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración [2°-8°C].

Pemetrexed no es sensible a la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRESENTACIÓN

EKEL inyectable se presenta en frascos ampolla unidosis estériles que contienen 100 y 500 mg. de pemetrexed.

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

Veronica Grimaldi
Apoderada
DNI 2.695.675

2763

A.N.M.A.T. FOLIO 138 MESA DE ENTRADAS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 56.063

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A

Sanabria 2353, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Director Técnico: Isaac Nisenbaum, Farmacéutico

Elaborado en Palpa 2870/76, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fecha de última revisión: 01/2011

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.875