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

DISPOSICIÓN Nº 3182

BUENOS AIRES, 29 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-005991-13-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ALIMTA / PEMETREXED, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 100 mg - 500 mg, aprobada por Certificado Nº 51.500.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 283 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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 prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ALIMTA / PEMETREXED, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 100 mg – 500 mg, aprobada por Certificado Nº 51.500 y Disposición Nº 3527/04, propiedad de la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), cuyos textos constan de fojas 111 a 145, 147 a 181 y 183 a 217.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3527/04 los prospectos autorizados por las fojas 111 a 145, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

DISPOSICIÓN N° 3182

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 Nº 51.500 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-005991-13-3

DISPOSICIÓN Nº 3182

js

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....3182..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 51.500 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ALIMTA / PEMETREXED, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 100 mg – 500 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3527/04.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004957-04-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3033/12.-	Prospectos de fs. 111 a 145, 147 a 181 y 183 a 217, corresponde desglosar de fs. 111 a 145.-

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), Titular del Certificado de Autorización Nº 51.500 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 29 MAY 2013,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-005991-13-3

DISPOSICIÓN Nº 3182

js

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

FOLIO MESA DE ENTRADAS

Información para el Médico

ALIMTA®
PEMETREXED
100mg
Polvo Liofilizado para Solución Inyectable.
Para Infusión Intravenosa únicamente

ALIMTA®
PEMETREXED
500mg
Polvo Liofilizado para Solución Inyectable.
Para Infusión Intravenosa únicamente

Venta bajo receta archivada. Industria Norteamericana

DESCRIPCIÓN

ALIMTA®, pemetrexed inyectable, es un agente antineoplásico antifolato que ejerce su acción mediante la interrupción de los procesos metabólicos dependientes del folato, esenciales para la replicación celular. El pemetrexed disódico heptahidratado lleva el nombre químico L-Ácido glutámico *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-*1*H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil] benzoil]-, sal disódica, heptahidratada. Es un sólido de color blanco a blanquecino cuya fórmula molecular es $C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6 \cdot 7H_2O$ y tiene un peso molecular de 597,49.
ALIMTA® se presenta en polvo liofilizado estéril para infusión intravenosa disponible en frascos ampolla (viales) unidosis. El producto es un polvo liofilizado que va de color blanco a ligeramente amarillento o verde amarillento.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla (vial) de ALIMTA® 100 mg* contiene:
Pemetrexed (como pemetrexed disódico heptahidratado)..... .100 mg
Manitol.....106,4 mg
Solución de ácido clorhídrico al 10% y/o solución de hidróxido de sodio al 10%.....c.s.p ajustar el pH
Cada vial contiene aproximadamente 11mg de sodio.

Cada frasco ampolla (vial) de ALIMTA® 500 mg contiene:
Pemetrexed (como pemetrexed disódico heptahidratado).....500 mg
Manitol..... .500 mg
Solución de ácido clorhídrico al 10% y/o solución de hidróxido de sodio al 10%.....c.s.p ajustar el pH
Cada vial contiene aproximadamente 54mg de sodio.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

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

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

MARCELA LAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

ANMAT FOLIO MESA DE ENTRADAS

INDICACIONES

Mesotelioma pleural maligno:

ALIMTA en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no resecable que no han recibido quimioterapia previamente.

Cáncer de pulmón no microcítico:

ALIMTA en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan una histología predominantemente de célula escamosa (ver *Eficacia Clínica*).

ALIMTA en monoterapia está indicado como tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquéllos que tengan histología predominantemente de célula escamosa, cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico basado en un platino (ver *Eficacia Clínica*).

ALIMTA en monoterapia está indicado para el tratamiento en segunda línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa (ver *Eficacia Clínica*).

ALIMTA no está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas escamosas.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

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

Los estudios *in vitro* han mostrado que pemetrexed se comporta como un antifolato multidiana inhibiendo la timidilato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR) y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT), que son enzimas dependientes del folato, claves para la biosíntesis *de novo* de los nucleótidos de timidina y purina. Pemetrexed se transporta al interior de las células tanto mediante el transportador de folato reducido como mediante sistemas transportadores de membrana proteicos unidos a folato. Una vez en la célula, pemetrexed se convierte rápida y eficazmente en formas poliglutamato mediante la enzima folilpoliglutamato sintetasa. Las formas poliglutamato se retienen en las células y son inhibidores incluso más potentes de la TS y la GARFT. La poliglutamación es un proceso dependiente del tiempo y de la concentración que ocurre en las células tumorales y, en menor medida, en tejidos normales. Los metabolitos poliglutamados poseen una semivida intracelular más larga que se traduce en una acción del fármaco prolongada en las células malignas.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

ANMAT FOLIO 113 MESA DE ENTRADAS

Eficacia Clínica

1. Mesotelioma

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

Durante el estudio se introdujo la administración de un suplemento a dosis bajas de ácido fólico y vitamina B_{12} para reducir la toxicidad. El análisis primario de este estudio se realizó sobre la población que incluía a todos los pacientes asignados al azar al brazo de tratamiento que recibía el fármaco en estudio (aleatorizados y tratados). Se realizó un análisis de subgrupos con los pacientes que recibieron suplemento de ácido fólico y vitamina B_{12} durante todo el tratamiento (suplemento completo). Los resultados de estos análisis de eficacia se resumen en la siguiente tabla.

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

	Pacientes aleatorizados y tratados		**Pacientes con suplemento vitamínico completo**	
Parámetro de eficacia	**ALIMTA/ cisplatino (N = 226)**	**Cisplatino (N = 222)**	**ALIMTA/ cisplatino (N = 168)**	**Cisplatino (N = 163)**
Mediana de supervivencia global (meses) (95 % IC)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8 - 10,7)	13,3 (11,4 - 14,9)	10,0 (8,4 - 11,9)
valor de p* (Log Rank)	0,020		0,051	
Mediana tiempo hasta progresión tumoral (meses) (95 % IC)	5,7 (4,9 - 6,5)	3,9 (2,8 - 4,4)	6,1 (5,3 - 7,0)	3,9 (2,8 - 4,5)
valor de p* (Log Rank)	0,001		0,008	
Tiempo hasta fracaso del tratamiento (meses) (95 % IC)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
valor de p* (Log Rank)	0,001		0,001	
Tasa de respuesta global ** (95 % IC)	41,3 % (34,8 – 48,1)	16,7 % (12,0 - 22,2)	45,5 % (37,8 – 53,4)	19,6 % (13,8 - 26,6)
Test exacto Fisher valor de p*	< 0,001		< 0,001	

Abreviaturas: IC= intervalo de confianza

*valor de p se refiere a la comparación entre brazos

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

Usando la Escala de Síntomas del Cáncer de Pulmón se demostró una mejoría estadísticamente significativa de los síntomas clínicamente relevantes (dolor y disnea) asociados al mesotelioma pleural maligno en la rama de tratamiento con Alimta/Cisplatino (212 pacientes) frente a la rama

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

ANMAT FOLIO MESA DE ENTRADAS

de Cisplatino en monoterapia (218 pacientes). También se demostraron diferencias estadísticamente significativas en los tests de función pulmonar. La diferencia entre ambos brazos es debida a la mejoría de la función pulmonar en el brazo de ALIMTA/cisplatino combinado y al deterioro de la misma en el brazo control.

Los datos de los pacientes con mesotelioma pleural maligno tratados con ALIMTA como agente único son escasos. La dosis de ALIMTA de 500 mg/m^2 en monoterapia fue estudiada en 64 pacientes diagnosticados de mesotelioma pleural maligno no tratados con quimioterapia previamente. La tasa de respuesta global fue 14,1 %.

2. Cáncer de pulmón no microcítico - tratamiento en segunda línea

Un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto que comparaba ALIMTA frente a docetaxel en pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico tras tratamiento quimioterápico previo, demostró una mediana de supervivencia de 8,3 meses en los pacientes tratados con ALIMTA (población por intención de tratar n = 283) y de 7,9 meses en los pacientes tratados con docetaxel (n = 288). El tratamiento quimioterápico previo no incluía ALIMTA. Un análisis acerca de la influencia de la histología del CPNM sobre el efecto del tratamiento en la supervivencia global, fue favorable a ALIMTA frente a docetaxel salvo cuando la histología era predominantemente escamosa (n = 399; 9,3 frente a 8,0 meses, HR ajustado = 0,78; IC 95 % = 0,61 – 1,00, p = 0,047) y fue favorable a docetaxel para la histología del carcinoma celular escamoso (n = 172; 6,2 frente a 7,4 meses, HR ajustado = 1,56; IC 95 % = 1,08 – 2,26, p = 0,018). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en el perfil de seguridad de ALIMTA entre los subgrupos histológicos.

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

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

ANMAT FOLIO MESA DE ENTRADAS

Eficacia de ALIMTA vs docetaxel en CPNM en la Población por Intención de Tratar (ITT)

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

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

3. Cáncer de pulmón no microcítico - tratamiento en primera línea

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

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

La supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta global fueron similares entre los dos brazos de tratamiento; la mediana de SLP fue de 4,8 meses para ALIMTA frente a 5,1 meses para gemcitabina más cisplatino (cociente de riesgo ajustado 1,04; IC del 95 %: 0,94 – 1,15) y tasa de respuesta global del 30,6 % (IC del 95 %: 27,3 – 33,9) para ALIMTA más cisplatino frente al 28,2 % (IC del 95 % = 25,0 – 31,4) para gemcitabina más cisplatino. Los datos de SLP fueron parcialmente confirmados por una revisión independiente (400/1725 pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para la revisión).

El análisis relativo a la influencia de la histología del CPNM sobre la supervivencia global demostró que existían diferencias clínicamente relevantes en supervivencia según la histología. Ver tabla incluida a continuación:

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

ANMAT FOLIO MESA DE ENTRADAS

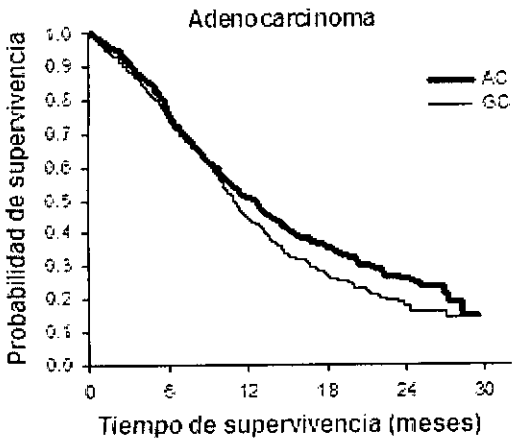
Eficacia de ALIMTA + cisplatino frente a gemcitabina + cisplatino en primera línea para cáncer de pulmón no microcítico – población ITT y subgrupos histológicos

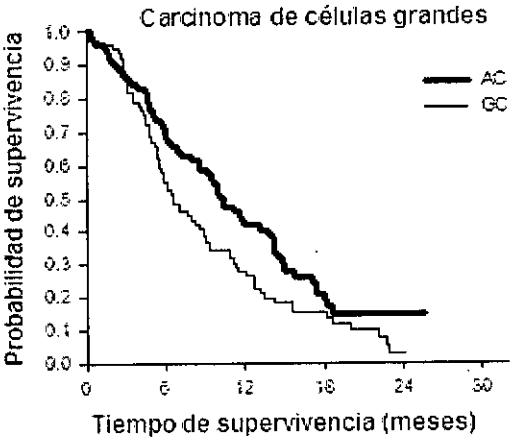
Población ITT y subgrupos histológicos	Mediana de supervivencia global en meses (IC 95 %)				Cociente de riesgo ajustado (HR) (IC 95 %)	Superioridad valor de p
	ALIMTA + cisplatino		Gemcitabina + cisplatino			
Población ITT (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94[a] (0,84 – 1,05)	0,259
Adenocarcinoma (N = 847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N = 436	10,9 (10,2 – 11,9)	N = 411	0,84 (0,71 – 0,99)	0,033
Células grandes (N = 153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N = 76	6,7 (5,5 – 9,0)	N = 77	0,67 (0,48 – 0,96)	0,027
Otros (N = 252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N = 106	9,2 (8,1 – 10,6)	N = 146	1,08 (0,81 – 1,45)	0,586
Células escamosas (N = 473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N = 244	10,8 (9,5 – 12,1)	N = 229	1,23 (1,00 – 1,51)	0,050

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

[a] Estadísticamente significativo para no inferioridad, con el intervalo de confianza completo para el HR bastante por debajo del margen de no inferioridad de 1,17645 (p< 0,001).

Gráficas de Kaplan Meier para supervivencia global por histología





No se observaron diferencias clínicamente significativas en cuanto al perfil de seguridad de ALIMTA más cisplatino entre los subgrupos histológicos.

Los pacientes tratados con ALIMTA más cisplatino requirieron un menor número de transfusiones (16,4 % frente a 28,9 %, p< 0,001), tanto de hematíes (16,1 % frente a 27,3 %, p< 0,001) como de plaquetas (1,8 % frente a 4,5 %, p = 0,002). Asimismo, estos pacientes necesitaron una menor administración de eritropoyetina/darbopoyetina (10,4 % frente a 18,1 %, p< 0,001), de G-CSF/GM-CSF (3,1 % frente a 6,1 %, p = 0,004) y de preparados de hierro (4,3 % frente a 7,0 %, p = 0,021).

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-

MARCELA MAURIÑO
DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

ANMAT MESA DE ENTRADAS FOLIO 117

4. Cáncer de pulmón no microcítico - tratamiento de mantenimiento

JMEN

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

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

Como ocurrió con otros estudios con ALIMTA, en el estudio JMEN se observó una diferencia en la eficacia de acuerdo con la histología del CPNM. Los pacientes con CPNM salvo aquellos que presentaban histología predominantemente de célula escamosa (n = 430, población revisada de forma independiente), presentaron una mediana de SLP de 4,4 meses para la rama de tratamiento con ALIMTA y 1,8 meses para la rama de placebo, cociente de riesgo = 0,47, IC del 95 %: 0,37-0,60, p = 0,00001. La mediana de SG para los pacientes con CPNM salvo aquellos que presentaban histología predominantemente de célula escamosa (n = 481) fue de 15,5 meses para la rama de tratamiento con ALIMTA y 10,3 meses para la rama de placebo (cociente de riesgo = 0,70, IC 95 %: 0,56-0,88, p = 0,002). Incluyendo la fase de inducción, la mediana de SG para pacientes con CPNM salvo aquellos que presentaban histología predominantemente de célula escamosa fue de 18,6 meses para la rama de tratamiento con ALIMTA y de 13,6 meses para la rama de tratamiento con placebo (cociente de riesgo = 0,71, IC 95 %: 0,56-0,88, p=0,002).

Los resultados de SLP y de SG en pacientes con histología de célula escamosa sugirieron que ALIMTA no ofrecía ninguna ventaja comparada con placebo.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en cuanto al perfil de seguridad de ALIMTA entre los distintos grupos histológicos.

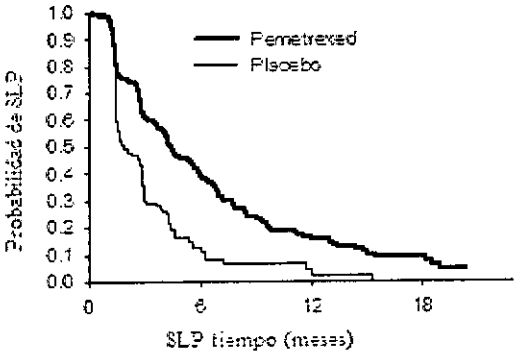
ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA LAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

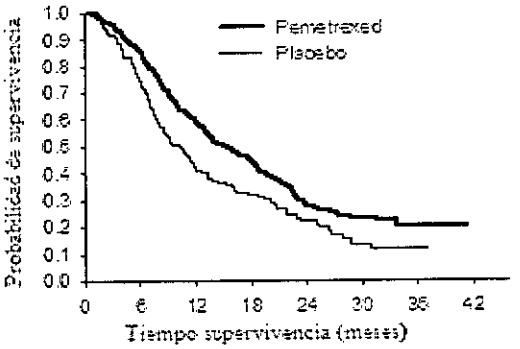
ANMAT FOLIO 118 MESA DE ENTRADAS

JMEN: Gráficas de Kaplan Meier para supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global de ALIMTA frente a placebo en pacientes con CPNM salvo aquellos que presentaban histología predominantemente de célula escamosa:

Supervivencia libre de progresión



Supervivencia global



PARAMOUNT

En un estudio en fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo (PARAMOUNT) se comparó la seguridad y eficacia de la continuación del tratamiento de mantenimiento con ALIMTA más cuidados de soporte (n = 359) con placebo más cuidados de soporte (n = 180) en pacientes con CPNM localmente avanzado (Estadío IIIB) o metastásico (Estadío IV), salvo aquellos que presentaban histología predominantemente de célula escamosa que no progresaron tras 4 ciclos de una primera línea de terapia de combinación de ALIMTA con cisplatino. De los 939 pacientes tratados con ALIMTA más cisplatino en inducción, 539 pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento de mantenimiento con pemetrexed o placebo. De los pacientes aleatorizados, 44,9 % tuvieron una respuesta completa/parcial y el 51,9 % tuvieron una respuesta de estabilización de la enfermedad a la inducción con ALIMTA más cisplatino. A los pacientes aleatorizados al tratamiento de mantenimiento, se les exigió tener un valor de 0 ó 1 en la escala ECOG. La mediana de tiempo, desde el comienzo de la terapia de inducción con ALIMTA más cisplatino hasta el comienzo del tratamiento de mantenimiento fue de 2,96 meses, tanto en el brazo de pemetrexed como en el brazo de placebo. Los pacientes aleatorizados, recibieron el tratamiento de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad. La eficacia y seguridad fueron medidas desde la aleatorización tras haber completado la primera línea terapéutica (inducción). Los pacientes recibieron una mediana de 4 ciclos de tratamiento de mantenimiento con ALIMTA y 4 ciclos de placebo. Un total de 169 pacientes (47,1 %) completaron ≥ 6 ciclos de tratamiento de mantenimiento con ALIMTA, que representan al menos un total de 10 ciclos de ALIMTA.

El estudio alcanzó su variable primaria y demostró una mejora estadísticamente significativa de SLP en el brazo de ALIMTA, sobre el brazo de placebo (n =472), población revisada independientemente; mediana de 3,9 meses y 2,6 meses respectivamente) (cociente de riesgo = 0,64, 95% IC = 0,51-0,81, p = 0,0002). La revisión independiente de los escáneres de los pacientes, confirmó el hallazgo de la evaluación de los investigadores de SLP. Para los pacientes aleatorizados, medidos desde el comienzo del tratamiento de inducción de primera línea de ALIMTA más cisplatino, la media de SLP evaluada por los investigadores fue de 6,9 meses para el

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

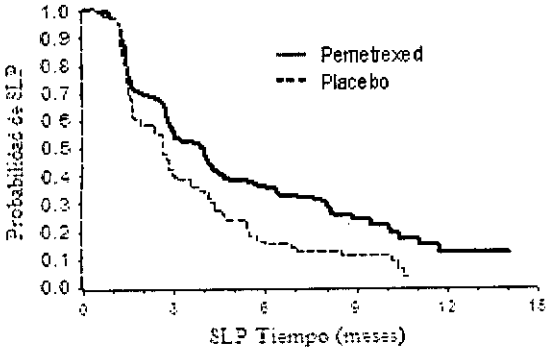
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

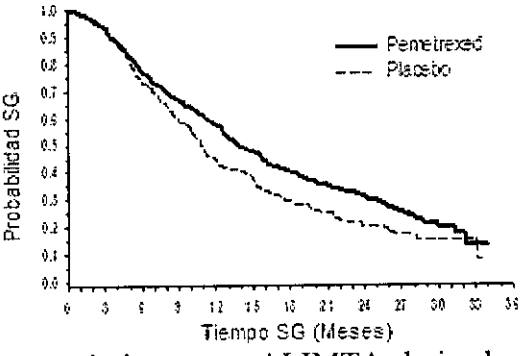
ANMAT FOLIO MESA DE ENTRADAS

brazo de ALIMTA y de 5,6 meses para el brazo de placebo (cociente de riesgo = 0,59, 95% IC = 0,47-0,74).
Tras la inducción de ALIMTA más cisplatino (4 ciclos), el tratamiento de mantenimiento continuado con ALIMTA fue estadísticamente superior al mantenimiento con placebo para SG (mediana de 13,9 meses frente a 11,0 meses, cociente de riesgo = 0.78, IC 95% = 0,64-0,96, p= 0,0195). En el momento del análisis final de supervivencia, el 28,7% de los pacientes estaban vivos o se perdieron para el seguimiento en el brazo de ALIMTA frente al 21,7% en el brazo de placebo. El efecto relativo al tratamiento de ALIMTA fue internamente consistente entre los subgrupos (incluyendo estadío de la enfermedad, respuesta a la inducción, ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance status), hábito tabáquico, sexo, histología y edad) y fue similar a aquel observado en los análisis sin ajustar por SG y SLP. Las tasas de supervivencia de 1 año y 2 años para pacientes tratados con ALIMTA fueron de un 58% y 32% respectivamente, comparado con el 45% y el 21% de los pacientes que recibieron placebo. Desde el inicio del tratamiento de inducción de primera línea de ALIMTA más cisplatino, la mediana de SG de los pacientes fue de 16,9 meses para el brazo de ALIMTA y de 14,0 meses para el brazo de placebo (cociente de riesgo =0,78, IC 95% =0,64-0,96). El porcentaje de pacientes que recibieron un tratamiento posterior a la fase activa del estudio fue del 64,3% para ALIMTA y 71,7% para placebo.

PARAMOUNT: Gráficas de Kaplan Meier para supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) para la continuación del tratamiento de mantenimiento con ALIMTA frente placebo en pacientes con CPNM salvo aquéllos que presentaban histología predominantemente de célula escamosa (medida desde la aleatorización)

Supervivencia libre de Progresión **Supervivencia Global**





Los perfiles de seguridad del tratamiento de mantenimiento con ALIMTA derivados de los dos estudios JMEN y PARAMOUNT fueron similares.

Propiedades Farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de pemetrexed tras su administración como agente único, han sido evaluadas en 426 pacientes con cáncer, con diferentes tipos de tumores sólidos, con un intervalo de dosis desde 0,2 hasta 838 mg/m^2 durante un período de perfusión de 10 minutos. El

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

ANMAT FOLIO 120 MESA DE ENTRADA

pemetrexed tiene un volumen de distribución en estado de equilibrio de 9 l/m^2. Estudios *in vitro* indican que pemetrexed es transportado por las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 81 %. La unión a proteínas plasmáticas no se ve afectada de manera notable por los diferentes grados de disfunción renal. El pemetrexed sufre un escaso metabolismo hepático. El pemetrexed es principalmente eliminado por vía urinaria; entre un 70 %-90 % de la dosis administrada se recupera inalterada en orina en las primeras 24 horas tras su administración. Estudios *in vitro* indican que pemetrexed se secreta de forma activa por el TAO3 (transportador de aniones orgánicos). El clearance (aclaramiento) sistémico total de pemetrexed es de 91,8 ml/min y la vida media de eliminación del plasma es de 3,5 horas en pacientes con función renal normal (clearance (aclaramiento) de creatinina de 90 ml/min). La variabilidad del clearance (aclaramiento) entre pacientes es moderada (19,3 %). El área bajo la curva de pemetrexed (AUC) y la concentración máxima en plasma, aumentan proporcionalmente con la dosis. Las propiedades farmacocinéticas de pemetrexed permanecen durante múltiples ciclos de tratamiento.

Las propiedades farmacocinéticas de pemetrexed no se ven influenciadas por la administración concomitante de cisplatino. Los suplementos con ácido fólico oral y vitamina B_{12} intramuscular no afectan a la farmacocinética de pemetrexed.

Datos preclínicos sobre seguridad

La administración de pemetrexed a ratones preñados resultó en una disminución de la viabilidad fetal, disminución del peso fetal y osificación incompleta de algunas estructuras óseas incluyendo el paladar hendido.

La administración de pemetrexed en ratones macho resultó en toxicidad sobre la función reproductiva caracterizada por una tasa de fertilidad reducida y atrofia testicular. En un estudio llevado a cabo durante 9 meses en perros de raza beagle tratados con inyección intravenosa en bolus, se han observado alteraciones testiculares (degeneración/ necrosis del epitelio seminífero). Esto sugiere que el pemetrexed puede alterar la fertilidad masculina. No se ha investigado la fertilidad en mujeres.

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

No se han realizado estudios de valoración del potencial carcinogénico de pemetrexed.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

ALIMTA® se debe administrar **sólo** por vía intravenosa.

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

Uso combinado con cisplatino

La dosis recomendada de ALIMTA® es de 500 mg/m^2 del área de superficie corporal (ASC) administrados por perfusión intravenosa durante 10 minutos el Día 1 de cada ciclo de 21 días. La

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

dosis recomendada de cisplatino es de 75 mg/m^2 (ASC) administrados por perfusión intravenosa durante 2 horas comenzando aproximadamente 30 minutos después de finalizada la administración de ALIMTA® en el primer día de cada ciclo de 21 días. Los pacientes deberán recibir tratamiento antiemético adecuado y ser hidratados apropiadamente antes y/o después de recibir cisplatino. Ver prospecto de cisplatino para mayor información.

Uso como monoterapia:
En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que han sido tratados previamente con quimioterapia, la dosis recomendada de ALIMTA® es de 500 mg/m^2 (ASC) administrados por perfusión intravenosa durante 10 minutos el Día 1 de cada ciclo de 21 días.

Régimen de premedicación
Para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones cutáneas, se debe administrar un corticosteroide el día anterior, el mismo día y el día después de la administración de pemetrexed. El corticosteroide debe ser equivalente a 4 mg de dexametasona administrados por vía oral dos veces al día (ver *ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO*).

Para reducir la toxicidad, los pacientes tratados con pemetrexed deben recibir también un suplemento vitamínico (ver *ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO*). Los pacientes deben tomar diariamente ácido fólico por vía oral o un complejo polivitamínico que contenga ácido fólico (350 a 1.000 microgramos). Deben tomarse por lo menos cinco dosis de ácido fólico durante los siete días previos a la primera dosis de pemetrexed, y la dosificación debe continuar durante todo el tratamiento y durante 21 días después de la última dosis de pemetrexed. Los pacientes deben recibir también una inyección intramuscular de vitamina B_{12} (1.000 microgramos) en la semana anterior a la de la primera dosis de pemetrexed y a partir de ahí una vez cada tres ciclos. Tras la primera inyección de vitamina B_{12}, las inyecciones posteriores se pueden administrar el mismo día que la perfusión de pemetrexed.

Monitoreo y Ajuste de dosis
Monitoreo
Antes de cada dosis se debe vigilar a los pacientes que reciben pemetrexed y realizar un recuento sanguíneo completo que incluya un recuento diferencial de células blancas (WCC) y un recuento de plaquetas. Antes de cada administración de quimioterapia se deben realizar pruebas bioquímicas sanguíneas para evaluar la función renal y hepática.
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 (aclaramiento) de creatinina sea ≥45 ml/min.
La bilirrubina total debe ser ≤ 1,5 veces el límite superior de la normalidad. La fosfatasa alcalina (FA), aspartato aminotransferasa (AST o SGOT) y alanina aminotransferasa (ALT o SGPT) deben ser ≤ 3 veces el límite superior de la normalidad. Se aceptan valores de fosfatasa alcalina, AST y ALT ≤ 5 veces el límite superior de la normalidad si existe afectación tumoral en el hígado.

Ajuste de la dosis
Los ajustes de la dosis al 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

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

ANMAT FOLIO 122 MESA DE ENTRADAS

recuperarse, los pacientes deberán ser tratados nuevamente utilizando las recomendaciones que se presentan en las Tablas 1 al 3, las cuales son aplicables para ALIMTA® usado como agente solo o en combinación con Cisplatino.

Tabla 1: Reducción de la dosis para ALIMTA® (como agente solo o en combinación) y Cisplatino – Toxicidades hematológicas

Nadir del recuento absoluto de neutrófilos (ANC) <500/mm^3 y nadir de plaquetas ≥50.000/mm^3	75% de la dosis previa (de ALIMTA® y de cisplatino)
Nadir de plaquetas <50.000/mm^3, independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	75% de la dosis previa (de ALIMTA® y de cisplatino)
Nadir de plaquetas <50.000/mm^3 con hemorragia[a], independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	50% de la dosis previa (de ALIMTA® y de cisplatino)

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

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas ≥Grado 3 (excluyendo neurotoxicidad), se deberá suspender la administración de ALIMTA® hasta la resolución a un valor inferior o idéntico al que tenía el paciente antes del tratamiento. Los ajustes de dosis por toxicidad no hematológica se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Reducción de la dosis para ALIMTA® (como agente solo o en combinación) y Cisplatino– Toxicidades no hematológicas[a,b]

	Dosis de ALIMTA® (mg/m^2)	Dosis de cisplatino (mg/m^2)
Cualquier toxicidad de Grado 3 ó 4, excepto mucositis	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización (independientemente del grado) o 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 del Instituto Nacional del Cáncer (CTC v2.0; NCI 1998)
[b] Excluyendo neurotoxicidad.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

ANMAT FOLIO 123 MESA DE ENTRADAS

En el caso de neurotoxicidad, los ajustes de dosis recomendados para ALIMTA® 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 ALIMTA® (como agente solo o en combinación) y Cisplatino – Neurotoxicidad

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

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

El tratamiento con ALIMTA® 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 o de inmediato si se observa neurotoxicidad de Grado 3 ó 4.

Pacientes ancianos
No se ha demostrado en ningún ensayo clínico que los pacientes de 65 años de edad o mayores posean un riesgo mayor de presentar efectos adversos que los pacientes menores de 65 años. 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 hay datos relevantes del uso de ALIMTA en niños y adolescentes con mesotelioma pleural maligno y cáncer de pulmón no microcítico. No se recomienda el uso de ALIMTA® 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 (Fórmula estandarizada de Cockcroft y Gault o tasa de filtración glomerular medida por el método radioisotópico de aclaración sérica de Tc99m-DPTA)
El pemetrexed se elimina inalterado principalmente por excreción renal. En estudios clínicos, los pacientes con un clearance (aclaramiento) de creatinina ≥ 45 ml/min no requirieron ajustes de dosis diferentes de los recomendados para todos los pacientes. No existen suficientes datos sobre el uso de pemetrexed en pacientes con clearance (aclaramiento) de creatinina inferior a 45 ml/min, por lo tanto no se recomienda el uso de pemetrexed en estos pacientes (ver *ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO*).

Pacientes con insuficiencia hepática
No se ha identificado ninguna relación entre la farmacocinética de pemetrexed y la AST (SGOT), la ALT (SGPT) o la bilirrubina total. Sin embargo, no se han estudiado específicamente pacientes con disfunción hepática tales como bilirrubina > 1,5 veces el límite superior de la normalidad y/o aminotransferasas > 3,0 veces el límite superior de la normalidad (en ausencia de metástasis hepáticas), o aminotransferasas > 5,0 veces el límite superior de la normalidad (en presencia de metástasis hepáticas).

INSTRUCCIONES PARA USO
Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

1. Emplear una técnica aséptica durante la reconstitución y posterior dilución de ALIMTA® para la administración mediante perfusión intravenosa.
2. Calcular la dosis y la cantidad de frascos ampolla (viales) de ALIMTA® necesarios. Cada frasco ampolla (vial) contiene 100 ó 500 mg de ALIMTA®. El frasco ampolla (vial) contiene ALIMTA® con un pequeño exceso sólo para facilitar la administración de la cantidad indicada en el prospecto.
3. Reconstituir cada frasco ampolla (vial) de 100 mg con aproximadamente 4.2 ml de cloruro de sodio al 0,9% (9mg/ml) para inyección (sin conservantes). Reconstituir cada frasco ampolla (vial) de 500 mg con aproximadamente 20 ml de cloruro de sodio al 0,9% (9mg/ml) para inyección (sin conservantes). La reconstitución nos permite obtener una solución con 25 mg/ml de ALIMTA®. Hacer girar suavemente cada frasco ampolla (vial) 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 ALIMTA® tiene un pH que oscila entre 6,6 y 7,8. SE REQUIERE SU POSTERIOR DILUCIÓN.
4. Una cantidad apropiada de la solución reconstituida de ALIMTA® deberá ser luego diluida en una solución de cloruro de sodio al 0,9% (9mg/ml) para inyección (sin conservantes) de tal forma que el volumen total de solución sea 100 ml. ALIMTA® es administrada mediante perfusión intravenosa durante 10 minutos.
5. Las soluciones de pemetrexed para perfusión preparada según las indicaciones anteriormente descritas son compatibles con los sistemas y bolsas de infusión de cloruro de polivinilo y poliolefina.
6. Los medicamentos para administración parenteral deberán ser inspeccionados visualmente antes de su administración para detectar la presencia de partículas y cambio de color. Si se observan partículas, el producto no deberá ser administrado.
7. Las soluciones de pemetrexed son para un solo uso. Se debe desechar el medicamento y el material no utilizado según los requisitos locales.

Precauciones en la preparación y administración

Al igual que con otros agentes antineoplásicos potencialmente tóxicos, se deberá tener cuidado en la manipulación y preparación de las soluciones para perfusión de ALIMTA®. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de ALIMTA® entra en contacto con la piel, lavar la piel de inmediato y con abundante jabón y agua. Si ALIMTA® entra en contacto con las membranas mucosas, lavar bien con agua. Se han publicado varias pautas para la manipulación y disposición de agentes antineoplásicos.

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

INCOMPATIBILIDADES

ALIMTA® SÓLO deberá ser reconstituida y diluida con una Inyección de Cloruro de Sodio al 0.9 %, para inyección sin conservantes.

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

ANMAT FOLIO 125 MESA DE ENTRADAS

CONTRAINDICACIONES

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

Durante el tratamiento con ALIMTA® se debe interrumpir la lactancia materna (ver **Lactancia materna**).

Administración concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla (ver **Interacciones comunes a todos los citotóxicos**).

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Pemetrexed puede suprimir la función de la médula ósea lo que se manifiesta como neutropenia, trombocitopenia y anemia (o pancitopenia) (ver *REACCIONES ADVERSAS*).
La mielosupresión es, normalmente, la toxicidad limitante de la dosis. Durante el tratamiento con pemetrexed se debe vigilar la mielosupresión de los pacientes y no se debe administrar pemetrexed a los pacientes hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) vuelva a ser $\geq$ 1.500 células/mm^3 y el recuento de plaquetas vuelva a ser $\geq$ 100.000 células/mm^3. Las reducciones de dosis para ciclos posteriores se basan en el nadir de ANC, el recuento de plaquetas y la toxicidad máxima no hematológica observada en ciclos anteriores (ver *POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

Se observó una toxicidad global menor y una reducción de las toxicidades hematológicas y no hematológicas grado 3/4 tales como neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grado 3/4, cuando se administraron como premedicación ácido fólico y vitamina B_{12}. Por tanto, se debe advertir a todos los pacientes tratados con pemetrexed de la necesidad de que tomen ácido fólico y vitamina B_{12} como medida profiláctica para reducir la toxicidad relacionada con el tratamiento (ver *POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

Se han comunicado reacciones cutáneas en pacientes que no han recibido un tratamiento previo con un corticosteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) puede reducir la incidencia y la gravedad de reacciones cutáneas (ver *POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

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

Los pacientes que presenten insuficiencia renal leve a moderada (clearance (aclaramiento) de creatinina de 45 a 79 ml/min) deben evitar tomar antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como ibuprofeno y ácido acetilsalicílico (> 1,3 g diarios) durante dos días antes, el mismo día y dos días después de la administración de pemetrexed (ver *INTERACCIONES*).
Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada candidatos a ser tratados con pemetrexed , deberán interrumpir el tratamiento con AINEs con semividas prolongadas durante al menos cinco días antes, el mismo día y dos días después de la administración de pemetrexed (ver *INTERACCIONES*).

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

A N M A T
FOLIO 126
MESA DE ENTRADAS

Se han notificado acontecimientos renales graves, incluyendo fallo renal agudo, relacionados con el uso de pemetrexed solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos. Muchos de los pacientes a los que les ocurrió esto tenían factores de riesgo subyacentes para el desarrollo de acontecimientos renales, incluyendo deshidratación, hipertensión preexistente o diabetes.

El efecto de la presencia de líquido en el tercer espacio, tal como derrame pleural o ascitis, en el tratamiento con pemetrexed no está completamente definido. En un estudio en fase 2 de pemetrexed, con 31 pacientes con tumores sólidos y con líquido estable en el tercer espacio, no se observaron diferencias en las concentraciones normalizadas en plasma de pemetrexed o en su clearance (aclaramiento) en comparación con el grupo de pacientes sin líquido en el tercer espacio. Por lo tanto se debe considerar el drenaje del tercer espacio antes de la administración de pemetrexed, aunque puede que no sea necesario.

Se ha observado deshidratación severa a causa de la toxicidad gastrointestinal asociada al tratamiento con pemetrexed en combinación con cisplatino. Por tanto, los pacientes deben recibir tratamiento antiemético adecuado e hidratación apropiada antes de recibir el tratamiento, después o en ambas ocasiones.

Durante los ensayos clínicos con pemetrexed se han comunicado con poca frecuencia acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, y acontecimientos cerebrovasculares, normalmente cuando se administraba en combinación con otro agente citotóxico. La mayoría de los pacientes en los que se han observado estos efectos tenían factores de riesgo cardiovascular previos (ver *REACCIONES ADVERSAS*).

El estado de inmunodepresión es habitual en los pacientes oncológicos. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de vacunas con microorganismos vivos atenuados (ver *CONTRAINDICACIONES* e *INTERACCIONES*).

El pemetrexed puede ser genotóxico, por ello se advierte a los pacientes varones en edad fértil que no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después y se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas o abstinencia sexual durante este periodo. Debido a la posibilidad de que el tratamiento con pemetrexed produzca infertilidad irreversible, se aconseja que los pacientes varones soliciten asesoramiento sobre la posibilidad de acudir a un banco de esperma antes de comenzar el tratamiento.

Se recomienda que las mujeres fértiles empleen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con pemetrexed (ver *FERTILIDAD, EMBARAZO y LACTANCIA*).

Se han notificado casos de neumonitis por irradiación en pacientes tratados con radioterapia previa, concomitante o posterior a su tratamiento con pemetrexed. Se debe prestar especial atención a estos pacientes, y tener precaución cuando se utilicen otros agentes radiosensibilizantes.

Se han notificado casos de toxicidad cutánea tardía en pacientes sometidos a radioterapia semanas o años antes.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

A N M A T FOLIO 127 MESA DE ENTRADAS

Interacción con Otras Especialidades Farmacéuticas y Otras Formas de Interacción.-
El pemetrexed se elimina inalterado, por vía renal principalmente mediante secreción tubular y, en menor medida mediante filtración glomerular. La administración concomitante de fármacos nefrotóxicos (p. ej. aminoglucósidos, diuréticos del asa, derivados del platino, ciclosporinas) podrían, potencialmente, producir un retraso en el clearance (aclaramiento) de pemetrexed. Esta combinación debe usarse con precaución. Si fuera necesario utilizar alguno de estos fármacos, el clearance (aclaramiento) de creatinina debe vigilarse estrechamente.

La administración concomitante de sustancias que también se eliminan por secreción tubular (p. ej. probenecid, penicilina) pueden potencialmente resultar en un retraso en el clearance (aclaramiento) de pemetrexed. Se debe tener precaución cuando se administren estos fármacos en combinación con pemetrexed. Si fuera necesario administrarlos, se debe vigilar estrechamente el clearance (aclaramiento) de creatinina.

En pacientes con la función renal normal [clearance (aclaramiento) de creatinina ≥ 80 ml/min], la administración de altas dosis de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), como ibuprofeno > 1.600 mg/día y ácido acetilsalicílico a dosis elevadas (≥ 1,3 g diarios) pueden disminuir la eliminación de pemetrexed y, en consecuencia aumentar la aparición de efectos adversos asociados a pemetrexed. Por tanto, debe tenerse precaución durante la administración concomitante de altas dosis de AINEs o ácido acetilsalicílico con pemetrexed en pacientes con la función renal normal [clearance (aclaramiento) de creatinina ≥ 80 ml/min].

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada [clearance (aclaramiento) de creatinina de 45 a 79 ml/min], debe evitarse la administración concomitante de pemetrexed con AINEs (p. ej. ibuprofeno) o ácido acetilsalicílico durante 2 días antes, el mismo día y dos días después de la administración de pemetrexed (ver *ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO*).

En ausencia de datos relativos a la posible interacción con AINEs de semividas más largas tales como piroxicam o rofecoxib, en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, debe interrumpirse la administración concomitante con pemetrexed durante al menos los cinco días anteriores, el mismo día y dos días después de la administración de pemetrexed (ver *ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO*).

El pemetrexed sufre un metabolismo hepático limitado. Los resultados de los estudios *in vitro* con microsomas de hígado humano indicaron que no es previsible que pemetrexed produzca una inhibición clínicamente significativa del clearance (aclaramiento) metabólico de los fármacos metabolizados a través de los citocromos CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 y CYP1A2.

Interacciones comunes a todos los citotóxicos.-
Debido al aumento del riesgo de padecer trombosis, en pacientes con cáncer, es frecuente el empleo de tratamiento anticoagulante. La elevada variabilidad intraindividual del estado de la coagulación durante las enfermedades y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia antineoplásica requiere un aumento de la frecuencia de control del INR (Cociente Normalizado Internacional), si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTOR DE LA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

ANMAT FOLIO 128 MESA DE ENTRADAS

Uso concomitante contraindicado: vacuna de la fiebre amarilla: riesgo de padecer la enfermedad generalizada (ver *CONTRAINDICACIONES*).
Uso concomitante no recomendado: vacunas con microorganismos vivos atenuados (excepto la fiebre amarilla, cuyo uso concomitante está contraindicado): riesgo de padecer la enfermedad sistémica, posiblemente fatal. El riesgo aumenta en pacientes que ya están immunodeprimidos por la enfermedad que sufren. Si existe, se debe emplear una vacuna con microorganismos inactivados (poliomelitis) (ver *ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO*).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres:
Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con pemetrexed. El pemetrexed puede ser genotóxico, por ello se advierte a los pacientes varones en edad fértil que no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después, y se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas o abstinencia sexual durante este periodo.

Embarazo:
No se dispone de datos sobre el uso de pemetrexed en mujeres embarazadas pero se sospecha que el pemetrexed, al igual que otros antimetabolitos, cuando se administra durante el embarazo, puede causar defectos serios en el feto. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción (ver *DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD*). No debe administrarse pemetrexed durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario, después de evaluar cuidadosamente la necesidad de tratamiento de la madre y el riesgo para el feto (ver *ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO*).

Lactancia:
No se sabe si el pemetrexed se excreta en la leche materna por lo que no se puede excluir la posibilidad de aparición de reacciones adversas en el lactante. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con pemetrexed (ver *CONTRAINDICACIONES*).

Fertilidad:
Debido a la posibilidad de que el tratamiento con pemetrexed produzca infertilidad irreversible, se aconseja que los pacientes varones soliciten asesoramiento sobre la posibilidad de acudir a un banco de esperma antes de comenzar el tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas-
No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, se ha comunicado que pemetrexed puede causar astenia. Por tanto, se debe informar a los pacientes de que tengan precaución a la hora de conducir y manejar maquinaria si este acontecimiento ocurre.

REACCIONES ADVERSAS

Resúmen de perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en relación al tratamiento con pemetrexed, bien sea cuando se utiliza en monoterapia como en combinación, son la supresión de médula ósea que se manifiesta como anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia y toxicidad gastrointestinal que se manifiesta como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, faringitis, mucositis y estomatitis. Otras reacciones adversas incluyen toxicidad renal, aumento de aminotransferasas, alopecia, fatiga, deshidratación, exantema, infección/sepsis y neuropatía. Rara vez se han visto efectos como el síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica.

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

ANMAT MESA DE ENTRADAS 12

Lista Tabulada de reacciones adversas

La Tabla 4 proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados que se han informado en > 5 % de 168 pacientes con mesotelioma, quienes fueron aleatorizados para recibir cisplatino y pemetrexed, y 163 pacientes con mesotelioma, aleatorizados para recibir el agente único cisplatino. En ambos brazos del tratamiento, estos pacientes sin quimioterapia previa recibieron suplemento completo con ácido fólico y vitamina B_{12}.

Frecuencia estimada: Muy frecuentes (≥ 1/10), Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), Muy raras (<1/10.000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles-notificaciones espontáneas).

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

ANMAT FOLIO MESA DE ENTRADAS

TABLA 4

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento*	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 (%)
Trastornos en la Sangre y el Sistema Linfático	Muy frecuentes	Disminución de neutrófilos / granulocitos	56.0	23.2	13.5	3.1
		Disminución de Leucocitos	53.0	14.9	16.6	0.6
		Disminución de Hemoglobina	26.2	4.2	10.4	0.0
		Disminución de Plaquetas	23.2	5.4	8.6	0.0
Trastornos en el Metabolismo y Nutrición	Frecuentes	Deshidratación	6.5	4.2	0.6	0.6
Trastornos en el Sistema Nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía sensorial	10.1	0.0	9.8	0.6
	Frecuentes	Alteración del gusto	7.7	0.0***	6.1	0.0***
Trastornos Oculares	Frecuentes	Conjuntivitis	5.4	0.0	0.6	0.0
Trastornos Gastrointestinales	Muy frecuentes	Nauseas	82.1	11.9	76.7	5.5
		Vómitos	56.5	10.7	49.7	4.3
		Estomatitis/ Faringitis	23.2	3.0	6.1	0.0
		Anorexia	20.2	1.2	14.1	0.6
		Diarrea	16.7	3.6	8.0	0.0
		Estreñimiento	11.9	0.6	7.4	0.6
	Frecuentes	Dispepsia	5.4	0.6	0.6	0.0
Trastornos en la Piel y el Tejido Subcutáneo	Muy Frecuentes	Exantema	16.1	0.6	4.9	0.0
		Alopecia	11.3	0.0***	5.5	0.0***
Trastornos Renales y	Muy frecuentes	Elevación de la Creatinina	10.7	0.6	9.8	1.2

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERNATIONAL CORPORATION INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERNATIONAL CORPORATION INC SUC ARGENTINA

ANMAT FOLIO 139 MESA DE ENTRADAS 18

urinarios		Disminución de la Depuración de Creatinina**	16.1	0.6	17.8	
Trastornos Generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	47.6	10.1	42.3	9.2

** Remítase a los CTC versión 2 del National Cancer Institute para obtener información sobre cada grado de toxicidad excepto para el término Disminución de la depuración de Creatinina*
*** el cual deriva del término CTC "Renal/Genitourinario-Otros".*
**** De acuerdo al CTC versión 2 del National Cancer Institute las alteraciones del gusto (disgeusia) y la alopecia sólo deben notificarse como de grado 1 ó 2.*

Para esta tabla se realizó un corte en el 5 % para incluir todos los acontecimientos en los que el informador consideró que existía una posible relación del efecto adverso con pemetrexed y cisplatino.

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, los cuales se informaron en ≥ 1 % y ≤ 5 % de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed, fueron las siguientes: falla renal, infección, pirexia, neutropenia febril, aumento del AST, ALT y GGT (gammaglutamiltransferasa), urticaria y dolor torácico.

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, los cuales se informaron en < 1% de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed, fueron arritmia y neuropatía motora.

La Tabla 5 proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados informados en > 5 % de 265 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir el agente único pemetrexed con suplementación de ácido fólico y vitamina B_{12}, y 276 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir el agente único docetaxel. Todos los pacientes tenían un diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico metastático o localmente avanzado y recibieron quimioterapia previa.

TABLA 5

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento*	Pemetrexed N = 265		Docetaxel N = 276	
			Toxicidad de Todos los Grados (%)	Toxicidad de Grado 3 - 4 (%)	Toxicidad de Todos los Grados (%)	Toxicidad de Grado 3 - 4 (%)
Trastornos en la Sangre y el Sistema Linfático	Muy frecuentes	Disminución de Hemoglobina	19.2	4.2	22.1	4.3
		Disminución de Leucocitos	12.1	4.2	34.1	27.2
		Disminución de Neutrófilos/ Granulocitos	10.9	5.3	45.3	40.2
	Frecuentes	Disminución de Plaquetas	8.3	1.9	1.1	0.4
Trastornos Gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	30.9	2.6	16.7	1.8
		Anorexia	21.9	1.9	23.9	2.5
		Vómitos	16.2	1.5	12.0	1.1
		Estomatitis/ Faringitis	14.7	1.1	17.4	1.1
		Diarrea	12.8	0.4	24.3	2.5
	Frecuentes	Estreñimiento	5.7	0.0	4.0	0.0
Trastornos Hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de ALT (SGPT)	7.9	1.9	1.4	0.0
		Aumento de AST (SGOT)	6.8	1.1	0.7	0.0
Trastornos en la Piel y el Tejido Subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema / Descamación	14.0	0.0	6.2	0.0
	Frecuentes	Prurito	6.8	0.4	1.8	0.0
		Alopecia	6.4	0.4**	37.7	2.2**
Trastornos Generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	34.0	5.3	35.9	5.4
	Frecuentes	Fiebre	8.3	0.0	7.6	0.0

** Remítase a los CTC versión 2 del National Cancer Institute para obtener información sobre cada grado de toxicidad.*
*** De acuerdo al CTC versión 2 del National Cancer Institute la alopecia sólo deben notificarse como de grado 1 ó 2.*

Para esta tabla se realizó un corte en el 5 % para incluir todos los acontecimientos en los que el informador consideró que existía una posible relación del efecto adverso con pemetrexed

ANMAT FOLIO 133 MESA DE ENTRADAS

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, que fueron informadas en ≥ 1 % y ≤ de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir pemetrexed, fueron las siguientes: infección sin neutropenia, neutropenia febril, reacción alérgica / hipersensibilidad, aumento de creatinina, neuropatía motora, neuropatía sensorial, eritema multiforme y dolor abdominal.

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

La Tabla 6 proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados que se han informado en > 5 % de 839 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, quienes fueron aleatorizados para recibir cisplatino y pemetrexed, y 830 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, aleatorizados para recibir cisplatino y gemcitabina. Todos los pacientes recibieron el régimen de tratamiento en estudio como tratamiento inicial para el cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, y en ambos grupos de tratamiento los pacientes recibieron suplemento de ácido fólico y vitamina B_{12}.

ANMAT FOLIO 434 MESA DE ENTRADAS

TABLA 6

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento**	Pemetrexed/Cisplatino (N=839)		Gemcitabina/ Cisplatino (N=830)	
			Toxicidad de Todos los Grados (%)	Toxicidad de Grado 3 - 4 (%)	Toxicidad de Todos los Grados (%)	Toxicidad de Grado 3 - 4 (%)
Trastornos en la Sangre y el Sistema Linfático	Muy frecuentes	Disminución de hemoglobina	33.0*	5.6*	45.7*	9.9*
		Disminución de neutrófilos / granulocitos	29.0*	15.1*	38.4*	26.7*
		Disminución de leucocitos	17.8	4.8*	20.6	7.6*
		Disminución de plaquetas	10.1*	4.1*	26.6*	12.7*
Trastornos en el Sistema Nervioso	Frecuentes	Neuropatía sensorial	8.5*	0.0*	12.4*	0.6*
		Alteración del gusto	8.1	0.0***	8.9	0.0***
Trastornos Gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	56.1	7,2*	53.4	3.9*
		Vómitos	39.7	6.1	35.5	6.1
		Anorexia	26.6	2.4*	24.2	0.7*
		Estreñimiento	21.0	0.8	19.5	0.4
		Estomatitis/ Faringitis	13.5	0.8	12.4	0.1
		Diarrea sin colostomía	12.4	1.3	12.8	1.6
	Frecuentes	Dispepsia / ardor	5.2	0.1	5.9	0.0
Trastornos en la Piel y el Tejido Subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia	11.9*	0.0***	21.4*	0.5***
	Frecuentes	Exantema / Descamación	6.6	0.1	8.0	0.5
Trastornos Renales y urinarios	Muy frecuentes	Elevación de la creatinina	10.1*	0.8	6.9*	0.5
Trastornos Generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	42.7	6.7	44.9	4.9

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

ANMAT MESA DE ENTRADAS 1350/10

** valor de p< 0,05 cuando se comparó pemetrexed/cisplatino frente a gemcitabina/cisplatino utilizando el test exacto de Fisher.*
*** Remítase a los CTC versión 2 del National Cancer Institute para obtener información sobre cada grado de toxicidad.*
**** De acuerdo al CTC versión 2 del National Cancer Institute las alteraciones del gusto y la alopecia sólo deben notificarse como de grado 1 ó 2.*

Para esta tabla se realizó un corte en 5 % para incluir todos los acontecimientos en los que el informador consideró que existía una posible relación del efecto con pemetrexed y cisplatino.

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, las cuales se informaron en ≥ 1 % y ≤ 5 % (común) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed, fueron las siguientes: aumento del AST y ALT, infección, neutropenia febril, falla renal, pirexia, deshidratación, conjuntivitis y disminución del clearance (aclaramiento) de creatinina.

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, las cuales se informaron en < 1% de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed, fueron: aumento de la GGT (gammaglutamiltransferasa), dolor torácico, arritmia y neuropatía motora.

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

La tabla 7 proporciona la frecuencia y gravedad de efectos indeseables considerados como posiblemente relacionados con el fármaco en estudio y que han sido notificados en > 5% de los 800 pacientes aleatoriamente asignados para recibir pemetrexed en monoterapia y de los 402 pacientes aleatoriamente asignados para recibir placebo, en los estudios de mantenimiento con pemetrexed (JMEN: N= 663) y de mantenimiento con continuación de pemetrexed (PARAMOUNT: N= 539). Todos los pacientes fueron diagnosticados con cáncer de pulmón no microcítico grado IIIB o IV, y todos habían recibido previamente un régimen quimioterápico basado en un platino. Los pacientes de ambas ramas del estudio recibieron suplemento con ácido fólico y vitamina B_{12}.

TABLA 7

Clase de Sistema Orgánico	FRECUENCIA*	Evento**	Pemetrexed*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3 / 4 (%)	Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3 – 4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de hemoglobina	18,0	4,5	5,2	0,5
	Frecuentes	Disminución de leucocitos	5,8	1,9	0,7	0,2
		Disminución de neutrófilos	8,4	4,4	0,2	0,0

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

ANMAT FOLIO 1360 MESA DE ENTRADAS

Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía sensorial	7,4	0,6	5,0	0,2
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anorexia	12,8	1,1	3,2	0,0
	Frecuentes	Vómitos	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mucositis/ estomatitis	6,8	0,8	1,7	0,0
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Elevación de ALT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Elevación de AST(SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema/ descamación	8,1	0,1	3,7	0,0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	24,1	5,3	10,9	0,70
	Frecuentes	Dolor	7,6	0,9	4,5	0,0
		Edema	5,6	0,0	1,5	0,0
Trastornos Renales	Frecuentes	Trastornos renales****	7,6	0,9	1,7	0,0

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; CTCAE = Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos; NCI = Instituto Nacional del Cáncer; SGOT = oxalacético glutámico aminotransferasa sérica; SGPT = piruvico glutámico aminotransferasa sérica.

* Definición de los términos de frecuencia: Muy frecuente - ≥ 10 %; Frecuente - > 5 % y < 10 %. Para esta tabla se realizó un corte en 5 % para incluir todos los acontecimientos en los que el informador consideró que existía una posible relación del efecto con pemetrexed.

** Referir a los Criterios CTCAE del NCI (Versión 3.0; NCI 2003) para cada grado de toxicidad. Los valores mostrados se corresponden con la versión 3.0 de CTCAE.

***La tabla integrada de reacciones adversas combina los resultados del estudio de mantenimiento con pemetrexed JMEN (N=663) con el estudio de mantenimiento con continuación de pemetrexed PARAMOUNT (N=539).

**** Este término incluye aumento de la creatinina sérica/en sangre, disminución de la tasa de filtración glomerular, fallo renal y otros trastornos renales/genitourinarios.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes notificadas en ≥ 1 % y ≤ 5 % de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de pemetrexed incluyen: neutropenia febril, infección, disminución de plaquetas, diarrea, estreñimiento, alopecia, prurito/picor, fiebre (en ausencia de neutropenia), enfermedad de la superficie ocular (incluyendo conjuntivitis), aumento del lagrimeo, mareos y neuropatía motora.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se comunicaron en < 1 % en los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir pemetrexed incluyen: reacción alérgica/hipersensibilidad, eritema multiforme, arritmia supraventicular y embolia pulmonar.

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC. ARGENTINA

A.N.M.A.T. FOLIO 127 MESA DE ENTRADAS

Se evaluó la seguridad en los pacientes aleatorizados para recibir pemetrexed (N=800). Se evaluó la incidencia de reacciones adversas en aquellos pacientes que recibieron ≤ 6 ciclos de mantenimiento con pemetrexed (N=519), y se comparó con la que presentaron pacientes que recibieron > 6 ciclos de pemetrexed (N=281). Se observó un incremento en las reacciones adversas (de todos los grados) a medida que aumentaba la exposición. Se observó un incremento significativo en la incidencia de neutropenia de Grado 3/4 posiblemente relacionada con la medicación de estudio a mayor exposición a pemetrexed (≤ 6 ciclos: 3,3%, > 6 ciclos: 6,4%: p=0,046). No se vieron diferencias estadísticamente significativas en ninguna otra reacción adversa de Grado 3/4/5 a mayor exposición.

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

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

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

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

En pacientes tratados con pemetrexed en ensayos clínicos, se han notificado de forma poco frecuente casos de neumonitis intersticial con insuficiencia respiratoria que, en algunos casos, fueron mortales.

En pacientes tratados con pemetrexed se han notificado casos de edema de forma poco frecuente.

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

En los ensayos clínicos con pemetrexed se ha notificado frecuentemente sepsis, que en algunos casos, fue mortal.

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

- Con poca frecuencia se han notificado casos de fallo renal agudo con el uso de pemetrexed solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos (ver *ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO*).

ANMAT FOLIO MESA DE ENTRADAS

- Con poca frecuencia se han notificado casos de neumonitis por irradiación en pacientes tratados con radioterapia previa, concomitante o posterior a su tratamiento con pemetrexed (ver *ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO*).

- En raras ocasiones se han notificado casos de toxicidad cutánea tardía en pacientes que habían recibido radioterapia previamente (ver *ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO*).

- Con poca frecuencia se han notificado casos de isquemia periférica que, en ocasiones, han derivado en necrosis en las extremidades.

- Rara vez se han notificado casos de alteraciones bullosas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica que en algunos casos fueron mortales.

- Rara vez se ha notificado anemia hemolítica en pacientes tratados con pemetrexed.

- Rara vez se han notificado casos de shock anafiláctico.

SOBREDOSIS

Los síntomas de sobredosis que se han comunicado incluyen neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis, polineuropatía sensorial y exantema. Las complicaciones previsibles de sobredosis incluyen la supresión de la médula ósea que se manifiesta por la aparición de neutropenia, trombocitopenia y anemia. Además, pueden observarse infección con o sin fiebre, diarrea y/o mucositis. En el caso de sospecha de sobredosis, se debe vigilar a los pacientes realizando recuentos sanguíneos y deben recibir tratamiento de apoyo cuando sea necesario. Debe considerarse el uso de folinato de calcio / ácido folínico en el tratamiento de la sobredosis por pemetrexed.

En Argentina: *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. Alejandro Posadas: (011) 4658-7777/4654-6648
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones

CONSERVACIÓN

ALIMTA®, pemetrexed inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

Cuando la solución se prepara según las indicaciones dadas, las soluciones reconstituidas y para perfusión de ALIMTA no contienen conservantes antimicrobianos
Se ha demostrado que las soluciones reconstituidas y para perfusión de ALIMTA® tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas cuando se las conserva en refrigeración (2°C a 8°C). Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente tras su reconstitución. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación son responsabilidad del usuario y no deberían ser mayores de 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C.

ANMAT MESA DE ENTRADAS 1 FOLIO

ALIMTA® no es sensible a la luz.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fabricado por Eli Lilly and Company, Indianápolis, IN 46285, Estados Unidos de América.

Argentina: Venta bajo receta archivada. Industria Norteamericana. Medicamento Autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.500. Importado por Eli Lilly Intreramérica Inc. (Suc. Argentina), Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires, Argentina. Patente N° 245129. Dirección Técnica: Dr. Livio Sergio Centanni, Farmacéutico y Lic. en Cs. Químicas.
Fecha de última revisión ANMAT: / / .

PRESENTACIONES
Frascos ampolla (vial) de 10 ml conteniendo 100 mg de pemetrexed.
Frascos ampolla (vial) de 50 ml conteniendo 500 mg de pemetrexed.

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

Folleto de Información al paciente

ALIMTA®
PEMETREXED
100mg*
Polvo Liofilizado para Solución Inyectable.
Para Infusión Intravenosa únicamente

ALIMTA®
PEMETREXED
500mg
Polvo Liofilizado para Solución Inyectable.
Para Infusión Intravenosa únicamente

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

COMPOSICIÓN:
Cada frasco ampolla (vial) de ALIMTA® 100 mg* contiene:
Pemetrexed (como pemetrexed disódico heptahidratado)..... .100 mg
Manitol.....106,4 mg
Solución de ácido clorhídrico al 10% y/o solución de hidróxido de sodio al 10%.....c.s.p ajustar el pH
Cada vial contiene aproximadamente 11mg de sodio.

Cada frasco ampolla (vial) de ALIMTA® 500 mg contiene:
Pemetrexed (como pemetrexed disódico heptahidratado)..... .500 mg
Manitol.....500 mg
Solución de ácido clorhídrico al 10% y/o solución de hidróxido de sodio al 10%.....c.s.p ajustar el pH
Cada vial contiene aproximadamente 54mg de sodio.
**La presentación de 100mg podría no estar disponible en algunos países. Ver PRESENTACIONES en la sección de cada país.*

QUÉ ES ALIMTA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

ALIMTA es un medicamento usado para el tratamiento del cáncer.
ALIMTA se puede administrar junto con cisplatino, otro medicamento anticanceroso, como tratamiento para el mesotelioma pleural maligno, una forma de cáncer que afecta a la mucosa del pulmón, a pacientes que no han recibido quimioterapia previa.
ALIMTA también se puede administrar, junto con cisplatino, para el tratamiento inicial de pacientes en estadíos avanzados de cáncer de pulmón.
Alimta se le puede prescribir si tiene cáncer de pulmón en un estadío avanzado, si su enfermedad ha respondido al tratamiento o si permanece inalterada tras la quimioterapia inicial.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

ALIMTA también se puede administrar para el tratamiento de aquellos pacientes en estadios avanzados de cáncer de pulmón cuya enfermedad ha progresado, que ya han recibido otro tratamiento inicial de quimioterapia.

ANTES DE QUE LE ADMINISTREN ALIMTA

No le administrarán ALIMTA:

- si es alérgico (hipersensible) a pemetrexed o a cualquiera de los demás componentes de ALIMTA.
- si está dando el pecho, debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con ALIMTA.
- si le han administrado recientemente la vacuna contra la fiebre amarilla o se la van a administrar.

Tenga especial cuidado con ALIMTA:

Si ha tenido o tiene problemas de riñón dígaselo a su médico o al farmacéutico del hospital ya que cabe la posibilidad de que no pueda recibir ALIMTA.

Antes de cada perfusión tendrá que dar muestras de su sangre para evaluar si la función renal y hepática es suficiente y para evaluar si tiene suficientes células sanguíneas para recibir ALIMTA. Su médico puede decidir cambiar su dosis o retrasar el tratamiento dependiendo de su estado general y de si el recuento de sus células sanguíneas es demasiado bajo. Si está usted recibiendo además cisplatino, su médico se asegurará de que está correctamente hidratado y recibirá el tratamiento apropiado antes y después de recibir cisplatino para prevenir el vómito.

Si ha recibido o va a recibir radioterapia, por favor consulte con su médico, ya que se puede producir una reacción precoz o tardía entre la radiación y ALIMTA.

Si usted se ha vacunado recientemente, por favor consulte con su médico, dado que es posible que esta pueda causar algún efecto negativo con ALIMTA.

Si tiene una enfermedad del corazón o historia previa de enfermedad de corazón, por favor consulte con su médico.

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

Se aconseja a los pacientes varones, que no conciban un hijo durante y hasta 6 meses después del tratamiento con ALIMTA y, por tanto, deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses después del tratamiento con ALIMTA. Si desea tener un hijo durante el tratamiento o en los 6 meses siguientes tras haber recibido el tratamiento, pida consejo a su médico o farmacéutico. Es posible que desee solicitar información sobre conservación de esperma antes de comenzar su tratamiento.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando medicamentos para el dolor o la inflamación (hinchazón), tales como los medicamentos denominados "medicamentos antiinflamatorios no esteroideos" (AINEs), incluyendo los adquiridos sin receta (como ibuprofeno). Hay muchas clases de AINEs con duración de acción diferente. Basándose en la fecha en la que le corresponde su perfusión de ALIMTA y/o el estado de su función renal, su doctor le aconsejará qué medicamentos puede utilizar y cuándo puede hacerlo. Si no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico por si algún medicamento que esté tomando es un AINE.

Informe a su médico o al farmacéutico del hospital si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

MESA DE ENTRADAS FOLIO 142

Embarazo
Si usted está embarazada, piensa quedarse embarazada o cree que pudiera estarlo, **informe a su médico**. Durante el embarazo debe evitarse el uso de ALIMTA. Su médico le informará de los posibles riesgos de tomar ALIMTA durante el embarazo. Las mujeres deben emplear métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ALIMTA.
Lactancia
Si usted está dando el pecho, informe a su médico.
Durante el tratamiento con ALIMTA se debe interrumpir la lactancia.
Conducción y uso de máquinas
Puede que ALIMTA haga que se sienta cansado. Tenga cuidado cuando conduzca un vehículo o use máquinas.
Información importante sobre alguno de los ingredientes de ALIMTA
Los pacientes con dietas pobres en sodio deben tener en cuenta que ALIMTA 500 mg contiene aproximadamente 54 mg de sodio por vial.
ALIMTA 100 mg contiene aproximadamente 11 mg de sodio por vial.

CÓMO LE ADMINISTRARÁN ALIMTA

La dosis de ALIMTA es de 500 miligramos por cada metro cuadrado de la superficie de su cuerpo. Le medirán la altura y el peso para calcular cuál es su superficie corporal. Su médico usará esta superficie para calcular la dosis correcta para usted. Esta dosis puede ajustarse o el tratamiento puede retrasarse dependiendo de su recuento de células sanguíneas y de su estado general. El farmacéutico del hospital, la enfermera o el doctor habrán mezclado el polvo de ALIMTA con una solución de cloruro de sodio para inyección de 9 mg/ml (0,9 %), antes de que se le administre.
Usted siempre recibirá ALIMTA mediante una perfusión (gotero) en una de sus venas. La perfusión durará al menos 10 minutos.
Cuando use ALIMTA en combinación con cisplatino:
El médico o el farmacéutico del hospital calcularán cual es la dosis que usted necesita basándose en su altura y en su peso. El cisplatino también se administra mediante perfusión en una de sus venas y se da aproximadamente 30 minutos después de que haya terminado la perfusión de ALIMTA. La perfusión de cisplatino dura aproximadamente dos horas.
Normalmente debe recibir su perfusión una vez cada tres semanas.
Medicación adicional:
Corticosteroides: su médico le prescribirá unos comprimidos de esteroides (equivalentes a 4 miligramos de dexametasona dos veces al día) que tendrá que tomar el día anterior, el mismo día y el día siguiente al tratamiento con ALIMTA. Su médico le da este medicamento para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas que puede experimentar durante su tratamiento para el cáncer.
Suplemento vitamínico: su médico le prescribirá ácido fólico oral (vitamina) o un complejo multivitamínico que contenga ácido fólico (350 a 1.000 microgramos) y que debe tomar una vez al día mientras está tomando ALIMTA. Debe tomar por lo menos cinco dosis durante los siete días anteriores a la primera dosis de ALIMTA. Debe continuar tomando ácido fólico durante 21 días después de la última dosis de ALIMTA. Además recibirá una inyección de vitamina B12 (1.000 microgramos) en la semana anterior a la administración de ALIMTA y después aproximadamente cada nueve semanas (correspondientes a tres ciclos del tratamiento con ALIMTA). La vitamina

ROMINA LAUPINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

B12 y el ácido fólico se le dan para reducir los posibles efectos tóxicos del tratamiento para el cáncer.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, ALIMTA puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Debe informar a su médico inmediatamente si usted nota algunos de los siguientes síntomas:

□ Fiebre o infección (frecuentes): si usted tiene una temperatura de 38 °C o superior, sudoración u otros signos de infección (ya que usted podría tener menos células blancas de lo normal, lo cual es muy frecuente). Las infecciones (sepsis) pueden ser graves y causar la muerte.

□ Si comienza a sentir dolor en el pecho (frecuente) o el ritmo del corazón es más rápido (poco frecuente).

□ Si tiene dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca (muy frecuentes).

□ Reacción alérgica: si desarrolla sarpullido (muy frecuente), sensación de quemazón o picor (frecuentes), o fiebre (frecuente). En raras ocasiones las infecciones de la piel pueden ser graves y pueden causar la muerte. Contacte con su médico si usted presenta erupción grave, picor o aparición de ampollas (síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica tóxica).

□ Si se siente cansado o mareado, si le falta la respiración o está pálido (debido a que usted tiene menos hemoglobina de lo normal, lo cual es muy frecuente).

□ Si experimenta sangrado de las encías, nariz o boca o cualquier sangrado que no cesa, orina roja o rosa o hematomas inesperados (debido a que usted tiene menos plaquetas de lo normal, lo cual es muy frecuente).

□ Si experimenta dificultad para respirar de forma repentina, dolor intenso en el pecho o tos con sangre en el esputo (poco frecuentes) (puede indicar que haya un coágulo de sangre en las venas de los pulmones).

La frecuencia de posibles efectos adversos que aparecen listados a continuación se definen de la siguiente forma:
Muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)
Frecuentes (afecta entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
Poco frecuentes (afecta entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
Raros (afecta entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
Muy raros (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Los efectos adversos con ALIMTA pueden incluir:
Muy frecuentes

- Recuento bajo de células blancas de la sangre
- Niveles bajos de hemoglobina (anemia)

ANMAT MESA DE ENTRADAS FOLIO 144

- Recuento bajo de plaquetas
- Diarrea
- Vómitos
- Dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca
- Náuseas
- Pérdida de apetito
- Astenia (cansancio)
- Erupción en la piel
- Pérdida de cabello
- Estreñimiento
- Pérdida de sensibilidad
- Riñón: alteraciones en los análisis de sangre

Frecuentes

- Reacción alérgica: sarpullido / sensación de quemazón o picor
- Infección incluyendo sepsis
- Fiebre
- Deshidratación
- Fallo renal
- Irritación de la piel y picores
- Dolor en el pecho
- Debilidad muscular
- Conjuntivitis (inflamación ocular)
- Estómago revuelto
- Dolor en el abdomen
- Alteraciones en el sentido del gusto
- Hígado: alteraciones en los análisis de sangre
- Ojos llorosos

Poco frecuentes

- Fallo renal agudo
- Aceleración del ritmo del corazón.
- Inflamación de la mucosa del esófago (garganta) tras la combinación de ALIMTA y radioterapia
- Colitis (inflamación de la mucosa del intestino grueso, que puede estar acompañada de sangrado intestinal o rectal).
- Neumonitis intersticial (endurecimiento de las paredes de los alveolos pulmonares).
- Edema (exceso de líquido en los tejidos corporales que provoca hinchazón).
- Algunos pacientes han experimentado un infarto, una embolia o "pequeña embolia" mientras recibían ALIMTA, normalmente en combinación con otro tratamiento anticancerígeno.
- Pancitopenia: combinación de un bajo recuento de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas.
- Neumonitis por radiación (cicatrización de los sacos de aire del pulmón asociado a la radioterapia) puede ocurrir en pacientes que están siendo tratados con radiación bien antes, durante o tras su tratamiento con ALIMTA.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

ANMAT MESA DE ENTRADA 145

- Se ha notificado dolor en las extremidades, baja temperatura y cambios en la coloración de la piel.
- Coágulos de sangre en las venas de los pulmones (embolia pulmonar).

Raras

- Toxicidad cutánea tardía (erupción cutánea parecida a una quemadura solar grave) que puede aparecer en la piel que ha sido previamente expuesta a radiaciones, desde días a años después de dicha radiación.
- Trastornos bullosos (enfermedades con formación de ampollas en la piel) incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis epidérmica tóxica.
- Anemia hemolítica (anemia producida por la destrucción de los glóbulos rojos)
- Hepatitis (inflamación del hígado)
- Shock anafiláctico (reacción alérgica grave)

Puede padecer alguno de estos síntomas y/o situaciones. Debe avisar a su doctor tan pronto como comience a experimentar cualquiera de estos efectos adversos.
Si está preocupado por algún efecto adverso, consulte con su médico.
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

CONSERVACIÓN DE ALIMTA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
No usar después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.
Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.
ALIMTA®, pemetrexed inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente no mayor a 30°C.
Solución reconstituida y de perfusión: el producto debe usarse inmediatamente. Cuando se prepara como se ha indicado, la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida y de la de perfusión es de 24 horas en refrigeración.
Este medicamento es para un solo uso. La solución no usada debe desecharse de acuerdo con los requerimientos locales.