



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-10606-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 10 de Octubre de 2017

Referencia: 1-0047-2001-000191-16-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000191-16-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º - Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial PEMETREXED SANDOZ y nombre/s genérico/s PEMETREXED, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 15/08/2017 15:02:20, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 15/08/2017 15:02:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 22/06/2016 08:01:28, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 04/07/2017 12:28:04.

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000191-16-2

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2017.10.10 15:24:39 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE**Pemetrexed Sandoz**
Pemetrexed
500 mg
Polvo liofilizado para inyectable

Industria India

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- 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.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Pemetrexed Sandoz y para qué se utiliza
2. Antes de usar Pemetrexed Sandoz
3. Uso apropiado de Pemetrexed Sandoz
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Pemetrexed Sandoz
6. Información adicional

1. QUÉ ES PEMETREXED SANDOZ Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Pemetrexed Sandoz es un medicamento usado para el tratamiento del cáncer.

Pemetrexed Sandoz se puede administrar junto con cisplatino, otro medicamento anticanceroso, como tratamiento para el mesotelioma pleural maligno, una forma de cáncer que afecta a la membrana serosa que recubre el pulmón, en pacientes que no han recibido quimioterapia previa.

Pemetrexed Sandoz también se puede administrar, junto con cisplatino, para el tratamiento inicial de pacientes en estadios avanzados de cáncer de pulmón.

Pemetrexed Sandoz se le puede prescribir si tiene cáncer de pulmón en un estadio avanzado, si su enfermedad no ha respondido al tratamiento o si permanece inalterada tras la quimioterapia inicial.

Pemetrexed Sandoz 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.

2. ANTES DE USAR PEMETREXED SANDOZ**No use Pemetrexed Sandoz**

- Si es alérgico (hipersensible) a pemetrexed o a cualquiera de los demás componentes de Pemetrexed Sandoz,

- Si está dando el pecho, debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Pemetrexed Sandoz,
- Si le han administrado recientemente la vacuna contra la fiebre amarilla o se la van a administrar.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico de hospital antes de que le administren Pemetrexed Sandoz.

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 Pemetrexed Sandoz.

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 Pemetrexed Sandoz. 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 usted está 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 Pemetrexed Sandoz.

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

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 Pemetrexed Sandoz.

Niños y adolescentes

No se dispone de datos relevantes del uso de Pemetrexed Sandoz en la población pediátrica.

Uso de Pemetrexed Sandoz con 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 Pemetrexed Sandoz y/o el estado de su función renal, su médico 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.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Si usted está embarazada, piensa quedar embarazada o cree que puede estarlo, **informe a su médico**. Durante el embarazo debe evitarse el uso de Pemetrexed Sandoz. Su médico le

informará de los posibles riesgos de tomar Pemetrexed Sandoz durante el embarazo. Las mujeres deben emplear métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Pemetrexed Sandoz.

Lactancia

Si usted está dando el pecho, informe a su médico.

Durante el tratamiento con Pemetrexed Sandoz se debe interrumpir la lactancia.

Fertilidad

Se advierte a los pacientes varones, que no conciban un hijo durante y hasta 6 meses después del tratamiento con Pemetrexed Sandoz, por lo tanto, deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses después del tratamiento con Pemetrexed Sandoz. 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 espermatozoides antes de comenzar su tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Puede que Pemetrexed Sandoz haga que se sienta cansado. Tenga cuidado cuando conduzca un vehículo o use máquinas.

Pemetrexed Sandoz contiene sodio

Este medicamento contiene 54 mg de sodio por vial. Esto ha de tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

3. USO APROPIADO DE PEMETREXED SANDOZ

La dosis de Pemetrexed Sandoz es de 500 mg por cada m² 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 médico habrá mezclado el polvo de Pemetrexed Sandoz con una solución de cloruro de sodio para inyección de 9 mg/ml (0,9 %), antes de que se le administre.

Usted siempre recibirá Pemetrexed Sandoz mediante una perfusión (gotero) en una de sus venas. La perfusión durará al menos 10 minutos.

Cuando use Pemetrexed Sandoz 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 Pemetrexed Sandoz. 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 Pemetrexed Sandoz. Su médico le da este medicamento para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones en la piel 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 1000 mcg) y que debe tomar una vez al día mientras está tomando Pemetrexed Sandoz. Debe tomar por lo menos cinco dosis durante los siete días anteriores a la primera dosis de Pemetrexed Sandoz. Debe continuar tomando ácido fólico durante 21 días después de la última dosis de Pemetrexed Sandoz. Además recibirá una inyección de vitamina B12 (1000 microgramos) en la semana anterior a la administración de Pemetrexed Sandoz y después aproximadamente cada 9 semanas (correspondientes a 3 ciclos del tratamiento con Pemetrexed Sandoz). La vitamina B12 y el ácido fólico se le dan para reducir los posibles efectos tóxicos del tratamiento para el cáncer.

Si se le administra más Pemetrexed Sandoz del que debiera

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

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

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento 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 picazón (frecuentes), o fiebre (frecuente). En raras ocasiones las reacciones 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 necrólisis 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).

Los efectos adversos con Pemetrexed Sandoz pueden incluir:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

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

Frecuentes (pueden afectar hasta uno de cada 10 personas)

- 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Fallo renal agudo
- Aceleración del ritmo del corazón
- Inflamación de la mucosa del esófago (garganta) tras la combinación de Pemetrexed Sandoz 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 Pemetrexed Sandoz, 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 Pemetrexed Sandoz
- 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- 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 inmunoinducida (destrucción de los glóbulos rojos por anticuerpos).
- Hepatitis (inflamación del hígado)
- Shock anafiláctico (reacción alérgica grave)

Puede padecer alguno de estos síntomas y/o situaciones. Debe avisar a su médico tan pronto como comience a experimentar cualquiera de estos efectos adversos.

Si está preocupado por algún efecto adverso, consulte con su médico.

5. CONSERVACIÓN DE PEMETREXED SANDOZ

Conservar a temperatura entre 15 y 25°C, con excursiones permitidas hasta 30°C.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la etiqueta.

Tras la reconstitución e infusión:

La estabilidad química y física en uso de las soluciones reconstituidas de Pemetrexed Sandoz ha sido demostrada durante 4 días a 2°C y durante 4 días por debajo de 25°C.

La estabilidad química y física en uso de las soluciones para infusión de Pemetrexed Sandoz ha sido demostrada durante 4 días a 2°C y durante 2 días por debajo de 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar en forma inmediata. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación del medicamento en uso y las condiciones de almacenamiento previas al uso son responsabilidad del usuario y no deberían superar las 24 horas a una temperatura de 2°C a 8 °C, a menos que la reconstitución/dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

No utilice este medicamento si detecta partículas o decoloración.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Fórmula

Cada frasco ampolla de Pemetrexed Sandoz contiene:

Pemetrexed (como pemetrexed disódico 567,99 mg)..... 515,0 mg
Excipientes: Manitol 515,0 mg; ácido clorhídrico c.s., hidróxido de sodio, c.s.

Presentaciones

Envases conteniendo 1 frasco ampolla.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Elaborado en:

Gland Pharma Limited

Block C, Phase I, VSEZ, Duvvada,
530049, Visakhapatnam-Dist, Andhra Pradesh, India.

Importado por:

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz:
0800-555-2246 (OPCION 2).

Última revisión: Mayo 2016. Aprobado por Disposición N° _____.



MAURICIO Paola

7/7



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE PROSPECTO**Pemetrexed Sandoz**
Pemetrexed
500 mg
Polvo liofilizado para inyectable

Industria India

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de Pemetrexed Sandoz contiene:

Pemetrexed (como pemetrexed disódico 567,99 mg)..... 515,0 mg

Excipientes: Manitol 515,0 mg; ácido clorhídrico c.s., hidróxido de sodio c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

INDICACIONESMesotelioma pleural maligno

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

Cáncer de pulmón no microcítico

Pemetrexed Sandoz 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.

Pemetrexed Sandoz en monoterapia está indicado como tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa, cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico basado en un platino.

Pemetrexed Sandoz 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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADESGrupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, análogos del ácido fólico.Código ATC: L01BA04.**Propiedades farmacodinámicas**

Pemetrexed Sandoz (pemetrexed) es un agente antineoplásico antifolato multidiana, que ejerce su acción mediante la interrupción de los procesos metabólicos esenciales dependientes de 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 proteicos transportadores de membrana unidos a folato. Una vez en la célula, pemetrexed se convierte rápida y eficazmente en formas poliglutamato mediante la enzima folilpoliglutamato sintetasa. Las formas poliglutamato se retienen en las células y son inhibidores incluso más potentes de la TS y la GARFT. La poliglutamación es un proceso dependiente del tiempo y de la concentración que ocurre en las células tumorales y, en menor medida, en tejidos normales. Los metabolitos poliglutamados poseen una semivida intracelular más larga que se traduce en una acción del fármaco prolongada en las células malignas.

Eficacia clínica

Mesotelioma:

El estudio Fase 3 EMPHACIS, multicéntrico, aleatorizado, simple ciego con pemetrexed y cisplatino frente a cisplatino en pacientes con mesotelioma pleural maligno no tratados previamente con quimioterapia, ha demostrado que los pacientes tratados con pemetrexed y cisplatino poseen un aumento clínicamente significativo de la mediana de supervivencia de 2,8 meses sobre los pacientes que recibieron cisplatino en monoterapia.

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

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

Parámetro de eficacia	Pacientes aleatorizados y tratados		Pacientes con suplemento vitamínico completo	
	Pemetrexed/cisplatino (N = 226)	Cisplatino (N = 222)	Pemetrexed/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 pemetrexed/cisplatino, aleatorizados y tratados (N = 225) y con suplemento vitamínico completo (N = 167)

Usando la Escala de Síntomas del Cáncer de Pulmón se demostró una mejoría estadísticamente significativa de los síntomas clínicamente relevantes (dolor y disnea)

asociados al mesotelioma pleural maligno en la rama de tratamiento con pemetrexed/cisplatino (212 pacientes) frente a la rama de cisplatino en monoterapia (218 pacientes). También se observaron diferencias estadísticamente significativas en los tests de función pulmonar. La diferencia entre ambos brazos es debida a la mejoría de la función pulmonar en el brazo de pemetrexed/cisplatino combinado y al deterioro de la misma en el brazo control.

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

CPNM, tratamiento en segunda línea:

Un estudio Fase 3, multicéntrico, aleatorizado, abierto que comparaba pemetrexed 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 pemetrexed (Población por Intención de Tratar (ITT) N = 283) y de 7,9 meses en los pacientes tratados con docetaxel (ITT N = 288). El tratamiento quimioterápico previo no incluía pemetrexed. Un análisis acerca de la influencia de la histología del CPNM sobre el efecto del tratamiento en la supervivencia global, fue favorable a pemetrexed frente a docetaxel salvo cuando la histología era predominantemente escamosa (N = 399; 9,3 frente a 8,0 meses, Hazard Ratio (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 pemetrexed entre los subgrupos histológicos.

Los datos clínicos limitados procedentes de otro ensayo Fase 3 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).

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

	Pemetrexed	Docetaxel
Tiempo Supervivencia (meses)	(N = 283)	(N = 288)
▪ Mediana (m)	8,3	7,9 (6,3 - 9,2)
▪ 95 % IC para la mediana	(7,0 - 9,4)	
▪ 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: cualificados 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.

CPNM, tratamiento en primera línea:

En un ensayo Fase 3, multicéntrico, aleatorizado y abierto, en el que se comparaba pemetrexed más cisplatino frente a gemcitabina más cisplatino en pacientes con cáncer de

pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico (fase IIIb o IV) no tratados previamente con quimioterapia, se observó que pemetrexed más cisplatino (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 0 o 1 en la escala ECOG.

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

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

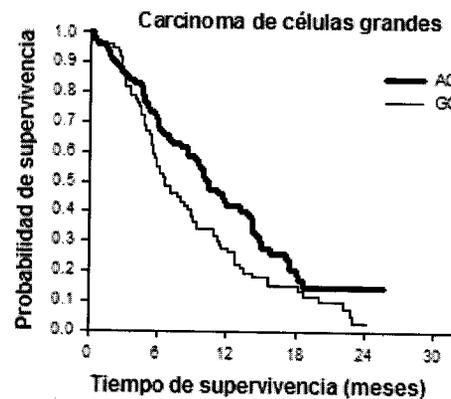
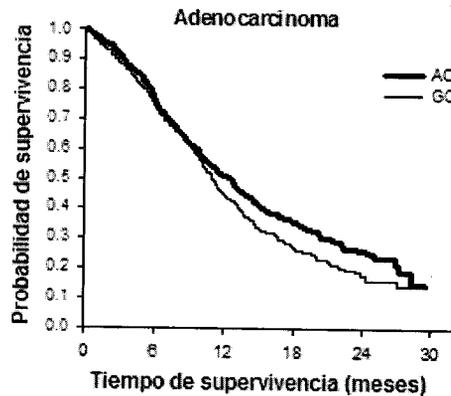
El análisis relativo a la influencia de la histología del CPNM sobre la supervivencia global demostró que existían diferencias clínicamente relevantes en supervivencia según la histología, ver la tabla incluida a continuación.

Eficacia de pemetrexed + 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)	Superioridad valor de p
	Pemetrexed + 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).

Gráficos de Kaplan Meier para supervivencia global por histología



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

Los pacientes tratados con pemetrexed 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 %, $p = 0,021$).

CPNM, tratamiento de mantenimiento:

JMEN

Un estudio Fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (JMEN), comparó la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento con pemetrexed junto con los mejores cuidados de soporte (MCS) (N = 441) frente a placebo más MCS (N = 222), en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado (estadio IIIB) o metastásico (fase IV), que no hubieran progresado tras cuatro ciclos de tratamiento en primera línea con un doblete conteniendo Cisplatino o Carboplatino en combinación con Gemcitabina, Paclitaxel o Docetaxel. No se incluyó como tratamiento de primera línea ningún doblete con pemetrexed. Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían un valor de 0 ó 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 tratamiento de mantenimiento con pemetrexed 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 pemetrexed. El estudio cumplió el parámetro principal de eficacia y mostró una mejora estadísticamente significativa en SLP en la rama de tratamiento con pemetrexed comparada con la rama de placebo (N = 581, población revisada de forma independiente; mediana de 4,0 meses y 2,0 meses, respectivamente) (cociente de riesgo = 0,60; IC 95 % = 0,49-0,73, $p < 0,00001$). La revisión independiente de las tomografías (TAC) de pacientes confirmó los hallazgos de la evaluación realizada por los investigadores sobre SLP. La mediana de la supervivencia global para la población global (N = 663) fue de 13,4 meses para la rama de pemetrexed y de 10,6 meses para la rama de placebo, con un cociente de riesgo = 0,79 (IC del 95 % = 0,65 - 0,95; $p = 0,01192$).

Como ocurrió con otros estudios con pemetrexed, en el estudio JMEN se observó una diferencia en la eficacia de acuerdo con la histología del CPNM. Los pacientes con CPNM salvo aquellos que presentaban histología predominantemente de célula escamosa (N = 430, población revisada de forma independiente), presentaron una mediana de SLP de 4,4 meses para la rama de tratamiento con pemetrexed y 1,8 meses para la rama de placebo, cociente de riesgo = 0,47, (IC del 95 % = 0,37 - 0,60; $p = 0,00001$). La mediana de SG para los pacientes con

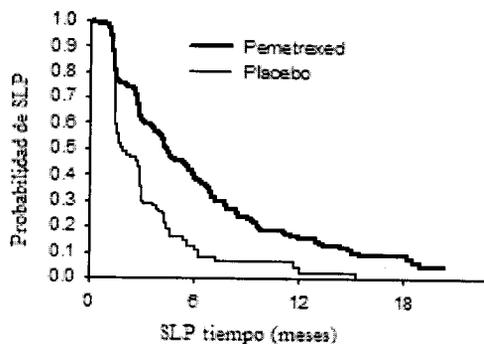
CPNM salvo aquellos que presentaban histología predominantemente de célula escamosa (N =481) fue de 15,5 meses para la rama de tratamiento con pemetrexed y 10,3 meses para la rama de placebo cociente de riesgo = 0,70, (IC 95 % = 0,56 - 0,88; p = 0,002). Incluyendo la fase de inducción, la mediana de SG para pacientes con CPNM salvo aquellos que presentaban histología predominantemente de célula escamosa fue de 18,6 meses para la rama de tratamiento con pemetrexed y de 13,6 meses para la rama de tratamiento con placebo cociente de riesgo = 0,71, (IC 95 % = 0,56 - 0,88; p = 0,002).

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

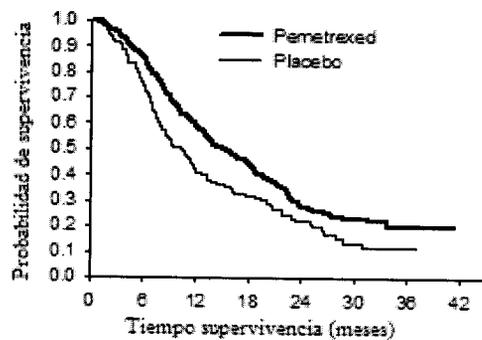
No se observaron diferencias clínicamente relevantes en cuanto al perfil de seguridad de pemetrexed entre los distintos subgrupos histológicos.

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

Supervivencia libre de progresión



Supervivencia global



PARAMOUNT

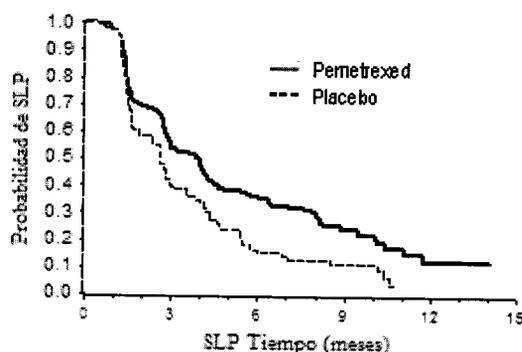
En un estudio en Fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (PARAMOUNT) se comparó la seguridad y eficacia de la continuación del tratamiento de mantenimiento con pemetrexed más cuidados de soporte BSC (N = 359) con placebo más cuidados de soporte BSC (N = 180) en pacientes 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 pemetrexed con cisplatino. De los 939 pacientes tratados con pemetrexed 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 pemetrexed 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 pemetrexed 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 pemetrexed y 4 ciclos de placebo. Un total de 169 pacientes (47,1%) completaron \geq 6 ciclos de tratamiento de mantenimiento con pemetrexed, que representan al menos un total de 10 ciclos de pemetrexed.

El estudio alcanzó su variable primaria y demostró una mejora estadísticamente significativa de SLP en el brazo de pemetrexed, 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).

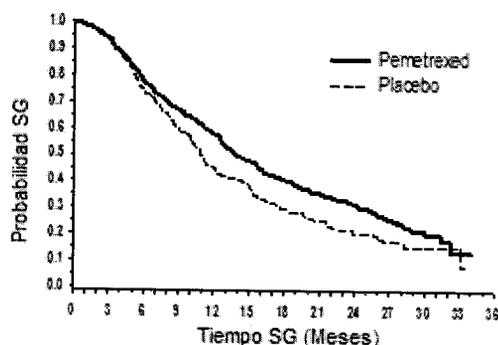
La revisión independiente de los escáneres de los pacientes, confirmó el hallazgo de la evaluación de los investigadores de SLP. Para los pacientes aleatorizados, medidos desde el comienzo del tratamiento de inducción de primera línea de pemetrexed más cisplatino, la mediana de SLP evaluada por los investigadores fue de 6,9 meses para el brazo de pemetrexed 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 pemetrexed más cisplatino (4 ciclos), el tratamiento con pemetrexed fue estadísticamente superior a 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 pemetrexed frente al 21,7% en el brazo de placebo. El efecto relativo al tratamiento de pemetrexed fue internamente consistente entre los subgrupos (incluyendo estadio 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 pemetrexed 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 pemetrexed más cisplatino, la mediana de SG de los pacientes fue de 16,9 meses para el brazo de pemetrexed 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 tras acabar el estudio fue del 64,3% para pemetrexed 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 pemetrexed frente placebo en pacientes con CPNM salvo aquellos 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 pemetrexed derivados de los dos estudios JMEN y PARAMOUNT fueron similares.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con pemetrexed en todos los subgrupos de población pediátrica en las indicaciones autorizadas.

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/m² durante un período de perfusión de 10 minutos. El pemetrexed tiene un volumen de distribución en estado de equilibrio de 9 l/m². Estudios *in vitro* indican que pemetrexed se une a 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 % y un 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 aclaramiento sistémico total de pemetrexed es de 91,8 ml/min y la vida media de eliminación del plasma es de 3,5 horas en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina de 90 ml/min). La variabilidad del aclaramiento entre pacientes es moderada (19,3 %). El área bajo la curva de pemetrexed (AUC) y la concentración máxima en plasma, aumentan proporcionalmente con la dosis. Las propiedades farmacocinéticas de pemetrexed permanecen durante múltiples ciclos de tratamiento.

Las propiedades farmacocinéticas de pemetrexed no se ven influenciadas por la administración concomitante de cisplatino. Los suplementos con ácido fólico oral y vitamina B12 intramuscular no afectan a la farmacocinética de pemetrexed.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Pemetrexed Sandoz en combinación con cisplatino

La dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m² del área de superficie corporal (ASC) administrados por perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de cisplatino es de 75 mg/m² ASC administrada en perfusión durante dos horas, aproximadamente 30 minutos después de completar la perfusión de pemetrexed durante el primer día de cada ciclo de 21 días. Los pacientes deben recibir un tratamiento antiemético adecuado e hidratación apropiada antes y/o después de recibir cisplatino.

Pemetrexed Sandoz en monoterapia

En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que han sido tratados previamente con quimioterapia, la dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m² (ASC) administrados como una perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días.

Pauta de pre-medicación

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.

Para reducir la toxicidad, los pacientes tratados con pemetrexed deben recibir también un suplemento vitamínico. 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 administración debe continuar durante todo el tratamiento y durante 21 días después de la última dosis de pemetrexed. Los pacientes deben recibir también una inyección intramuscular de vitamina B₁₂ (1.000 microgramos) en la semana anterior a la de la primera dosis de pemetrexed y a partir de ahí una vez cada tres ciclos. Tras la primera inyección de

vitamina B₁₂, las inyecciones posteriores se pueden administrar el mismo día que la perfusión de pemetrexed.

Monitorización

Antes de cada dosis se debe vigilar a los pacientes que reciben pemetrexed y realizar un recuento sanguíneo completo que incluya un recuento diferencial de células blancas (WCC) y un recuento de plaquetas. Antes de cada administración de quimioterapia se deben realizar pruebas bioquímicas sanguíneas para evaluar la función renal y hepática. Antes del comienzo de cada ciclo de quimioterapia, es necesario que el paciente presente: recuento absoluto de neutrófilos (ANC) ≥ 1.500 células/mm³ y recuento de plaquetas ≥ 100.000 células/mm³.

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

La bilirrubina total debe ser $\leq 1,5$ 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 comienzo de un nuevo ciclo deben basarse en el nadir de los recuentos hematológicos o en la máxima toxicidad no hematológica del ciclo anterior. El tratamiento debe retrasarse hasta permitir un tiempo de recuperación suficiente. Después de la recuperación de la toxicidad los pacientes deben volver a tratarse empleando las pautas de ajuste de dosis que aparecen en las tablas 1, 2 y 3, que son aplicables para Pemetrexed Sandoz empleado como agente único o en combinación con cisplatino.

Tabla 1 – Tabla de modificación de la dosis de Pemetrexed Sandoz (como agente único o en combinación) y cisplatino – Toxicidades hematológicas	
Nadir de recuento absoluto de neutrófilos (ANC) < 500 / mm ³ y nadir de plaquetas ≥ 50.000 /mm ³	75 % de la dosis previa (de Pemetrexed Sandoz y de cisplatino)
Nadir de plaquetas < 50.000 /mm ³ independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	75 % de la dosis previa (de Pemetrexed Sandoz y de cisplatino)
Nadir de plaquetas < 50.000 /mm ³ con Hemorragia ^a , con independencia del nadir de recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	50 % de la dosis previa (de Pemetrexed Sandoz y de cisplatino)

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

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas \geq Grado 3 (excluyendo neurotoxicidad), se debe retrasar la administración de Pemetrexed Sandoz hasta que la toxicidad se haya recuperado hasta un valor menor o igual al que el paciente presentaba antes del tratamiento. Los ajustes de dosis por toxicidad no hematológica se resumen en la tabla 2.

Tabla 2 – Tabla de modificación de la dosis de Pemetrexed Sandoz (como agente único o en combinación) y cisplatino – Toxicidades no hematológicas^{a, b}		
	Dosis de Pemetrexed (mg/m²)	Dosis de Cisplatino (mg/m²)
Cualquier toxicidad grado 3 ó 4 excepto mucositis	75 % de la dosis previa	75 % de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización (independientemente del grado) o diarrea grado 3 o 4.	75 % de la dosis previa	75 % de la dosis previa
Mucositis grado 3 ó 4	50 % de la dosis previa	100 % de la dosis previa

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

^b Se excluye neurotoxicidad.

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

Tabla 3 – Tabla de modificación de la dosis de Pemetrexed Sandoz (como agente único o en combinación) y cisplatino – Neurotoxicidad		
Grado CTC^a	Dosis de pemetrexed (mg/m²)	Dosis de cisplatino (mg/m²)
0-1	100 % de la dosis previa	100 % de la dosis previa
2	100 % de la dosis previa	50 % de la dosis previa

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

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

Personas de edad avanzada

No se ha demostrado en ningún ensayo clínico que los pacientes de 65 años de edad o mayores posean un mayor riesgo de presentar efectos adversos que los pacientes menores de 65 años.

No son necesarios otros ajustes de la dosis aparte de los recomendados para todos los pacientes.

Población pediátrica

No hay datos relevantes del uso de Pemetrexed Sandoz en población pediátrica con mesotelioma pleural maligno y cáncer de pulmón no microcítico.

Disfunción 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 aclaramiento de creatinina ≥ 45 ml/min no requirieron ajustes de dosis diferentes de los recomendados para todos los pacientes. No existen suficientes datos sobre el uso de pemetrexed en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min, por lo tanto no se recomienda el uso de pemetrexed en estos pacientes.

Disfunción hepática: no se ha identificado ninguna relación entre la farmacocinética de pemetrexed y la AST (SGOT), la ALT (SGPT) o la bilirrubina total. Sin embargo, no se han estudiado específicamente pacientes con disfunción hepática tales como bilirrubina > 1,5 veces el límite superior de la normalidad y/o 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).

Forma de administración

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

1. Usar técnicas asépticas durante la reconstitución y posterior dilución de pemetrexed para su administración mediante perfusión intravenosa.
2. Calcular la dosis y el número de viales de Pemetrexed Sandoz necesarios. Cada vial contiene un exceso de pemetrexed para facilitar la administración de la cantidad nominal necesaria.

3. Reconstituir los viales de 1000 mg con 40 ml de solución de cloruro de sodio para inyección 9 mg/ml (0,9 %), sin conservantes obteniendo una solución que contiene 25 mg/ml de pemetrexed.

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

4. Se debe diluir el volumen apropiado de la solución reconstituida de pemetrexed hasta 100 ml con solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) (sin conservantes) o con solución para inyección (sin conservantes) de glucosa 50 mg/ml (5%) y administrada como perfusión intravenosa durante 10 minutos.

5. La solución de pemetrexed para perfusión preparada según las indicaciones anteriormente descritas es compatible con los sistemas y bolsas de infusión de cloruro de polivinilo y poliolefina.

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

7. Las soluciones de pemetrexed son para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Precauciones en la preparación y administración

Como cualquier otro agente antineoplásico potencialmente tóxico, se debe poner especial cuidado en el manejo y preparación de las soluciones de pemetrexed para perfusión. Se recomienda el uso de guantes para su manejo. Si las soluciones de pemetrexed entran en contacto con la piel, se debe lavar la piel inmediatamente y abundantemente con agua y jabón. Si las soluciones de pemetrexed entran en contacto con mucosas, lavar con agua abundante. Pemetrexed no es un fármaco vesicante. No existe un antídoto específico para la extravasación de pemetrexed. Se han comunicado algunos casos de extravasación de pemetrexed, los cuales no fueron valorados como graves por el investigador. La extravasación debe ser tratada según la práctica clínica habitual con otros fármacos no vesicantes.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Lactancia materna.
- Administración concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Pemetrexed puede suprimir la función de la médula ósea lo que se manifiesta como neutropenia, trombocitopenia y anemia (o pancitopenia). La mielosupresión es, normalmente, la toxicidad limitante de la dosis. Durante el tratamiento con pemetrexed se debe vigilar la mielosupresión de los pacientes y no se debe administrar pemetrexed a los pacientes hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) vuelva a ser ≥ 1.500 células/mm³ y el recuento de plaquetas vuelva a ser ≥ 100.000 células/mm³. Las reducciones de dosis para ciclos posteriores se basan en el nadir de ANC, el recuento de plaquetas, y la toxicidad máxima no hematológica observada en ciclos anteriores.

Se notificó una toxicidad global menor y una reducción de las toxicidades hematológicas y no hematológicas grado 3/4 tales como neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grado 3/4, cuando se administraron como premedicación ácido fólico y vitamina B12. Por tanto, se debe advertir a todos los pacientes tratados con pemetrexed de la

necesidad de que tomen ácido fólico y vitamina B12 como medida profiláctica para reducir la toxicidad relacionada con el tratamiento.

Se han notificado 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.

Se ha estudiado un número insuficiente de pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min. Por tanto, no se recomienda el uso de pemetrexed en pacientes con aclaramiento de creatinina < 45 ml/min.

Los pacientes que presenten insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min) deben evitar tomar antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como ibuprofeno y ácido acetilsalicílico (> 1,3 g diarios) durante dos días antes, el mismo día y dos días después de la administración de pemetrexed.

Los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada candidatos a ser tratados con pemetrexed, deberán interrumpir el tratamiento con AINEs de largas semividas de eliminación durante al menos cinco días antes, el mismo día y dos días después de la administración de pemetrexed.

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 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 grave 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 y/o después de recibir el tratamiento.

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.

El estado de inmunodepresión es habitual en los pacientes oncológicos. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de vacunas con microorganismos vivos atenuados.

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. 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 espermatozoides antes de comenzar el tratamiento.

Se recomienda que las mujeres fértiles empleen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con pemetrexed.

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.

Este medicamento contiene menos 1 mmol (23 mg) de sodio por vial, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

En pacientes con la función renal normal (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 ($\geq 1,3$ g diarios) pueden disminuir la eliminación de pemetrexed y, en consecuencia aumentar la aparición de efectos adversos asociados a pemetrexed. Por tanto, debe tenerse precaución durante la administración concomitante de altas dosis de AINEs o ácido acetilsalicílico con pemetrexed en pacientes con la función renal normal (aclaramiento de creatinina ≥ 80 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min), debe evitarse la administración concomitante de pemetrexed con AINEs (p. ej. ibuprofeno) o ácido acetilsalicílico a altas dosis durante 2 días antes, el mismo día y 2 días después de la administración de pemetrexed.

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 5 días anteriores, el mismo día y 2 días después de la administración de pemetrexed. Si es necesaria la administración concomitante de AINEs, los pacientes deben ser vigilados estrechamente por si hubiese toxicidad, especialmente mielosupresión y toxicidad gastrointestinal.

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

Interacciones comunes a todos los citotóxicos:

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

Uso concomitante contraindicado: vacuna de la fiebre amarilla: riesgo de padecer la enfermedad generalizada.

Uso concomitante no recomendado:

Vacunas con microorganismos vivos atenuados (excepto la fiebre amarilla, cuyo uso concomitante está contraindicado): riesgo de padecer la enfermedad sistémica, posiblemente fatal. El riesgo aumenta en pacientes que ya están inmunodeprimidos por la enfermedad

subyacente. Si existe, se debe emplear una vacuna con microorganismos inactivados (poliomielitis).

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. 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 congénitos graves. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción. 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.

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.

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 espermatozoides antes de comenzar el tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Pemetrexed Sandoz sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña aunque 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 ocurre este efecto.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en relación al tratamiento con pemetrexed, tanto si 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 necrosis epidérmica tóxica.

Tabla de reacciones adversas

La tabla que aparece a continuación proporciona la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas que se han notificado en > 5 % de los 168 pacientes con mesotelioma que aleatoriamente recibieron cisplatino y pemetrexed y de los 163 pacientes con mesotelioma que aleatoriamente recibieron cisplatino como agente único. En los dos brazos de tratamiento,

estos pacientes que no habían recibido quimioterapia previamente, recibieron suplementos con ácido fólico y vitamina B12.

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ 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.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento*	Pemetrexed/cisplatino (N = 168)		Cisplatino (N = 163)	
			Toxicidad todos los grados (%)	Toxicidad grado 3 - 4 (%)	Toxicidad todos los grados (%)	Toxicidad Grado 3 - 4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de neutrófilos/Granulocitos	56,0	23,2	13,5	3,1
		Disminución de leucocitos	53,0	14,9	16,6	0,6
		Disminución de hemoglobina	26,2	4,2	10,4	0,0
		Disminución de plaquetas	23,2	5,4	8,6	0,0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Deshidratación	6,5	4,2	0,6	0,6
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía sensorial	10,1	0,0	9,8	0,6
	Frecuentes	Alteración del gusto	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis	5,4	0,0	0,6	0,0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vómitos	56,5	10,7	49,7	4,3
		Estomatitis/ Faringitis	23,2	3,0	6,1	0,0
		Náuseas	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anorexia	20,2	1,2	14,1	0,6
		Estreñimiento	11,9	0,6	7,4	0,6
	Frecuentes	Dispepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Trastornos de la piel y del 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 urinarios	Muy frecuentes	Elevación de Creatinine	10,7	0,6	9,8	1,2
		Descenso del aclaramiento de creatinina**	16,1	0,6	17,8	1,8
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Muy frecuentes	Astenia	47,6	10,1	42,3	9,2

* Referido a los CTC del Instituto Nacional del Cáncer versión 2 para cada grado de toxicidad excepto el término "descenso del aclaramiento de creatinina".

** deriva del término "otros renal/genitourinario".

*** De acuerdo con los CTC del Instituto Nacional del Cáncer (v2.0; NCI 1998), la alteración del gusto y la alopecia sólo deben notificarse como de Grado 1 o 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 con pemetrexed y cisplatino.

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

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

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento*	Pemetrexed (N = 265)		Docetaxel (N = 276)	
			Toxicidad todos los grados (%)	Toxicidad grado 3-4 (%)	Toxicidad todos los grados (%)	Toxicidad grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de neutrófilos/granulocitos	10,9	5,3	45,3	40,2
		Disminución de leucocitos	12,1	4,2	34,1	27,2
		Disminución de hemoglobina	19,2	4,2	22,1	4,3
	Frecuentes	Disminución de plaquetas	8,3	1,9	1,1	0,4
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vómitos	16,2	1,5	12,0	1,1
		Estomatitis/ Faringitis	14,7	1,1	17,4	1,1
		Náuseas	30,9	2,6	16,7	1,8
		Frecuentes	Anorexia	21,9	1,9	23,9
	Frecuentes	Estreñimiento	5,7	0,0	4,0	0,0
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de ALT (SGPT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Aumento de AST (SGOT)	6,8	1,1	0,7	0,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema/ descamación	14,0	0,0	6,2	0,0
	Frecuentes	Prurito	6,8	0,4	1,8	0,0
		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

* Referido a los CTC del Instituto Nacional del Cáncer versión 2 para cada grado de toxicidad.

** De acuerdo con los CTC del Instituto Nacional del Cáncer (v2.0; NCI 1998), la alopecia sólo debe notificarse como de grado 1 o 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 con pemetrexed.

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

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

Las toxicidades de laboratorio clínicamente relevantes grado 3 y grado 4 fueron similares entre los resultados de los ensayos Fase 2, reunidos a partir de tres estudios con pemetrexed como único agente (N = 164) y el ensayo Fase 3 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). Estas diferencias se debieron probablemente a las diferencias en la población de pacientes entre ambos grupos, ya que los ensayos Fase 2 incluyeron tanto pacientes sin quimioterapia previa como pacientes con cáncer de mama intensamente tratados previamente con metástasis preexistentes en hígado, función basal hepática anormal o ambos.

La tabla que se incluye a continuación proporciona los datos de frecuencia y gravedad de reacciones adversas consideradas como posiblemente relacionadas con el medicamento en estudio y que han sido notificadas en $> 5\%$ de los 839 pacientes con CPNM que fueron aleatorizados a recibir cisplatino y pemetrexed, y de los 830 pacientes con CPNM que fueron aleatorizados a recibir cisplatino y gemcitabina. Todos los pacientes recibieron el régimen de tratamiento en estudio como tratamiento inicial para el CPNM localmente avanzado o metastásico, y en ambos grupos de tratamiento los pacientes recibieron suplementos de ácido fólico y vitamina B12.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa**	Pemetrexed/cisplatino (N = 839)		Gemcitabina/cisplatino (N = 830)	
			Toxicidad todos los grados (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)	Toxicidad todos los grados (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y del Sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de Hemoglobina	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Disminución de neutrófilos/granulocitos	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Disminución de leucocitos	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Disminución de plaquetas	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Trastornos del Sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía sensorial	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Alteración del gusto	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vómitos	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexia	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Estreñimiento	21,0	0,8	19,5	0,4

		Estomatitis/Faringitis	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diarrea sin colostomía	12,4	1,3	12,8	1,6
	Frecuentes	Dispepsia/Ardor	5,2	0,1	5,9	0,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia	11,9*	0,0***	21,4*	0,5***
	Frecuentes	Exantema/ Descamación	6,6	0,1	8,0	0,5
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Elevación de creatinina	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	42,7	6,7	44,9	4,9

*Valor de $p < 0,05$ cuando se comparó pemetrexed/cisplatino frente a gemcitabina/cisplatino utilizando el test exacto de Fisher.

** Referido a los CTC del Instituto Nacional del Cáncer (v2.0; NCI 1998) para cada grado de toxicidad.

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

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

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

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

La siguiente tabla proporciona la frecuencia y gravedad de efectos adversos 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 en monoterapia (JMEN: N=663) y de mantenimiento con continuación de pemetrexed (PARAMOUNT: N=539). Todos los pacientes fueron diagnosticados con CPNM grado IIIB o IV, y todos habían recibido previamente un régimen quimioterápico basado en un platino. Los pacientes de ambas ramas del estudio recibieron suplementos de ácido fólico y vitamina B12.*

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento*	Pemetrexed*** (N = 800)		Placebo (N = 402)	
			Toxicidad todos los grados (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)	Toxicidad todos los grados (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y del Sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de Hemoglobina	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,,	0,2	0,0
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 hepato biliares	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	0,7
	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 = pirúvico glutámico aminotransferasa sérica.

* Definición de los términos de frecuencia: Muy frecuente - $\geq 10\%$; Frecuente - $> 5\%$ y $< 10\%$. 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 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 de cualquier grado notificadas en $\geq 1\%$ y $\leq 5\%$ 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 notificaron en $< 1\%$ de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir pemetrexed incluyen: reacción alérgica/hipersensibilidad, eritema multiforme, arritmia supraventricular y embolia pulmonar. 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 los 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 notificado 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 notificado o, raramente, casos de hepatitis potencialmente graves.

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

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

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

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

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.

Rara vez se han notificado casos de hipersensibilización a la radiación en pacientes que han recibido previamente radioterapia.

Con poca frecuencia se han notificado casos de isquemia periférica que conducen a veces a necrosis de las extremidades.

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

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

Rara vez se han notificado casos de shock anafiláctico.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los síntomas de sobredosis que se han notificado 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, puede observarse infección con o sin fiebre, diarrea y/o mucositis. En el caso de sospecha de sobredosis, se debe vigilar a los pacientes realizando recuentos sanguíneos y deben recibir tratamiento de apoyo cuando sea necesario. Debe considerarse el uso de folinato de calcio / ácido fólico en el tratamiento de la sobredosis por pemetrexed.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura entre 15 y 25°C, con excursiones permitidas hasta 30°C.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la etiqueta.

Tras la reconstitución e infusión:

La estabilidad química y física en uso de las soluciones reconstituidas de Pemetrexed Sandoz ha sido demostrada durante 4 días a 2°C y durante 4 días por debajo de 25°C.

La estabilidad química y física en uso de las soluciones para infusión de Pemetrexed Sandoz ha sido demostrada durante 4 días a 2°C y durante 2 días por debajo de 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar en forma inmediata. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación del medicamento en uso y las condiciones de almacenamiento previas al uso son responsabilidad del usuario y no deberían superar las 24 horas a una temperatura de 2°C a 8 °C, a menos que la reconstitución/dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

No utilice este medicamento si detecta partículas o decoloración.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde **0800-333-1234**"

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1 frasco ampolla.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

Elaborado en:

Gland Pharma Limited

Block C, Phase I, VSEZ, Duvvada,

530049, Visakhapatnam-Dist, Andhra Pradesh, India.

Importado por:

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz:
0800-555-2246 (OPCION 2).

Última revisión: Mayo 2016. Aprobado por Disposición N° _____.



MAURICIO Paola

22/22

*firma
Mauricio Paola*



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE ETIQUETA

Pemetrexed Sandoz

Pemetrexed 500 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Industria India

Venta bajo receta archivada

Contenido: 1030,0 mg de polvo liofilizado.

Lote:

Vto.:



BARROCA GIL Vanina Lorena
CUIL 27258750603



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO**Pemetrexed Sandoz**
Pemetrexed
500 mg
Polvo liofilizado para inyectable

Industria India

Venta bajo receta archivada

Contenido: 1 frasco ampolla.**Fórmula:**

Cada frasco ampolla de Pemetrexed Sandoz contiene: Pemetrexed (como pemetrexed disódico 567,99 mg)..... 515,0 mg

Excipientes: Manitol 515,0 mg, ácido clorhídrico c.s., hidróxido de sodio c.s.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura entre 15 y 25°C, con excursiones permitidas hasta 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° _____

Elaborado en:

Gland Pharma LimitedBlock C, Phase I, VSEZ, Duvvada,
530049, Visakhapatnam-Dist, Andhra Pradesh, India.

Importado por:

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz:
0800-555-2246 (OPCION 2).

Lote:

Vto.:



MAURICIO Paola

1/1

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Buenos Aires, 10 DE OCTUBRE DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 10606

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58502

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7209

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: PEMETREXED SANDOZ

Nombre Genérico (IFA/s): PEMETREXED

Concentración: 515 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
PEMETREXED 515 mg

Excipiente (s)
ACIDO CLORHIDRICO c.s. HIDROXIDO DE SODIO c.s. MANITOL 515 mg

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) TRANSPARENTE, CON TAPON ELASTOMERICO TIPO I (BROMOBUTILO) Y TAPA FLIP OFF

Contenido por envase primario: 1 FRASCO AMPOLLA

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO AMPOLLA

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CON EXCURSIONES PERMITIDAS HASTA 30° C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 24 HORAS

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: LA ESTABILIDAD QUÍMICA Y FÍSICA EN USO DE LAS SOLUCIONES RECONSTITUIDAS DE PEMETREXED SANDOZ HA SIDO DEMOSTRADA DURANTE 4 DÍAS A 2°C Y DURANTE 4 DÍAS POR DEBAJO DE 25°C.

LA ESTABILIDAD QUÍMICA Y FÍSICA EN USO DE LAS SOLUCIONES PARA INFUSIÓN DE PEMETREXED SANDOZ HA SIDO DEMOSTRADA DURANTE 4 DÍAS A 2°C Y DURANTE 2 DÍAS POR DEBAJO DE 25°C.

DESDE EL PUNTO DE VISTA MICROBIOLÓGICO, EL MEDICAMENTO SE DEBE USAR

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

EN FORMA INMEDIATA. SI NO SE UTILIZA INMEDIATAMENTE, EL TIEMPO DE CONSERVACIÓN DEL MEDICAMENTO EN USO Y LAS CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO PREVIAS AL USO SON RESPONSABILIDAD DEL USUARIO Y NO DEBERÍAN SUPERAR LAS 24 HORAS A UNA TEMPERATURA DE 2°C A 8 °C, A MENOS QUE LA RECONSTITUCIÓN/DILUCIÓN HAYA TENIDO LUGAR EN CONDICIONES ASÉPTICAS CONTROLADAS Y VALIDADAS.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BA04

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: - Mesotelioma pleural maligno: Pemetrexed Sandoz en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no resecable que no han recibido quimioterapia previamente. - Cáncer de pulmón no microcítico: Pemetrexed Sandoz 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. Pemetrexed Sandoz en monoterapia está indicado como tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa, cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico basado en un platino. Pemetrexed Sandoz 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.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLAND PHARMA LTD	BLOCK-C, PHASE-I, VSEZ, DUVVADA, VISAKHAPATNAM-DIST	ANDHRA PRADESH	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLAND PHARMA LTD	BLOCK-C, PHASE-I, DUVVADA, VISAKHAPATNAM-DIST	ANDHRA PRADESH	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG	MONDSEESTRASSE 11	UNTERACH	AUSTRIA (REPÚBLICA DE AUSTRIA)
GLAND PHARMA LTD	BLOCK-C, PHASE-I, DUVVADA, VISAKHAPATNAM-DIST	ANDHRA PRADESH	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
NOVARTIS ARGENTINA SA	1355/17	DOMINGO DE ACASSUSO 3780 PISO 2	OLIVOS - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

País de origen: INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

País de procedencia del producto: INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA) - AUSTRIA
(REPÚBLICA DE AUSTRIA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la
fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000191-16-2

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

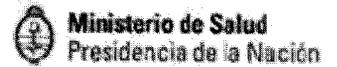
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

