



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

2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

**DISPOSICIÓN Nº 6307**

**BUENOS AIRES, 16 SEP 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003401-11-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

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

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

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

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

*[Firma manuscrita]*



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **6307**

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

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

Que la Dirección 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.



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

**DISPOSICIÓN Nº 63071**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

**DISPONE:**

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 GLENMARK y nombre/s genérico/s PEMETREXED, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por GLENMARK GENERICS S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

**DISPOSICIÓN Nº 6307**

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

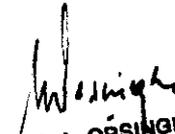
ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-003401-11-9

DISPOSICIÓN Nº: **6307**

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





2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD  
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **6307**

Nombre comercial: PEMETREXED GLENMARK

Nombre/s genérico/s: PEMETREXED

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: GLENMARK GENERICS S.A., CALLE 9, INGENIERO MEYER OKS Nº 593, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

5 Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: PEMETREXED GLENMARK.

Clasificación ATC: L01BA04.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO: EL PEMETREXED EN COMBINACION CON UN AGENTE PLATINO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO CUYA ENFERMEDAD NO ES RESECABLE O

M  
R



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

2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

**6307**

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

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 100 mg.

Excipientes: ACIDO CLORHÍDRICO / HIDROXIDO DE SODIO C.S.P AJUSTAR pH, MANITOL 106 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I)INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA.



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

**6307**

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: PEMETREXED GLENMARK.

Clasificación ATC: L01BA04.

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

5



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

QUIMIOTERAPIA PREVIA.

Concentración/es: 500 mg de PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 500 mg.

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

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I)INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **6307**

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



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°

**63071**

*W. J. J. J.*  
Dr. OTTO A. QRSINGHER  
SUBINTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-003401-11-9

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **6307**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por GLENMARK GENERICS S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: PEMETREXED GLENMARK

Nombre/s genérico/s: PEMETREXED

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: GLENMARK GENERICS S.A., CALLE 9, INGENIERO MEYER OKS Nº 593, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: PEMETREXED GLENMARK.

Clasificación ATC: L01BA04.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MESOTELIOMA

✓



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

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

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 100 mg.

Excipientes: ACIDO CLORHÍDRICO / HIDROXIDO DE SODIO C.S.P AJUSTAR pH, MANITOL 106 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I)INCOLORO, TAPON DE



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: PEMETREXED GLENMARK.

Clasificación ATC: L01BA04.

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



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

AQUELLOS QUE TENGAN HISTOLOGIA PREDOMINANTEMENTE DE CELULAS ESCAMOSAS, DESPUES DE QUIMIOTERAPIA PREVIA.

Concentración/es: 500 mg de PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 500 mg.

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

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I)INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses.

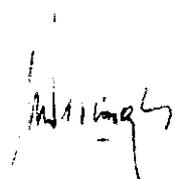
Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a GLENMARK GENERICS S.A. el Certificado N° **56438**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **16 SEP 2011** de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

**6307**

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

6307



Glenmark

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**PEMETREXED GLENMARK**

**PEMETREXED 100 mg y 500 mg**

**POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE**

**Venta bajo receta médica**

**Industria Argentina**

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

**Cada frasco ampolla de Pemetrexed Glenmark / Pemetrexed 100 mg contiene:**

Pemetrexed (como Pemetrexed Disódico Hemipentahidratado)	100.0 mg
Manitol	106.4 mg
Ácido Clorhídrico y/o Hidróxido de sodio	c.s.p. ajustar el pH

**Cada frasco ampolla de Pemetrexed Glenmark / Pemetrexed 500 mg contiene:**

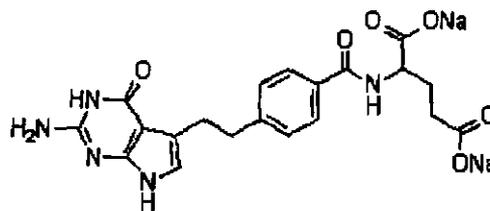
Pemetrexed (como Pemetrexed Disódico Hemipentahidratado)	500.0 mg
Manitol	500.0 mg
Ácido Clorhídrico y/o Hidróxido de sodio	c.s.p. ajustar el pH

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente Antineoplásico.

Clasificación ATC: L01BA04

Formula estructural y molecular:



$C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6$

Glenmark Generics S.A.  
Calle 9 N° 593 (B1629MX) Parque Industrial Pilar, Buenos Aires, Argentina T +54 02322-529555  
www.glenmark-generics.com

LEONARDO FULLONE  
DIRECTOR TÉCNICO  
MN 12322

## INDICACIONES

**Tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno:** El Pemetrexed en combinación con un agente platino está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno cuya enfermedad no es resecable o que de cualquier modo no son candidatos a cirugía curativa

**Tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico:** El Pemetrexed en combinación con cisplatino, está indicado en el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, excepto aquellos que tengan histología predominantemente de células escamosas.

**Tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico:** Está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, excepto aquellos que tengan histología predominantemente de células escamosas, después de quimioterapia previa

## ACCIÓN FARMACOLÓGICA / PROPIEDADES

### Acción farmacológica

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

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

Los recuentos absolutos de neutrófilos (RAN) luego de la administración como monoterapia del pemetrexed a pacientes que no recibían suplementación con ácido fólico y con vitamina B<sub>12</sub> fueron caracterizados utilizando análisis farmacodinámicos poblacionales. La severidad de la toxicidad hematológica, determinada por la profundidad del nadir del recuento absoluto de neutrófilos, es inversamente proporcional a la exposición sistémica del Pemetrexed Glenmark. También se observó que los pacientes con concentraciones basales elevadas de cistationina u homocistina tenían recuento absoluto de neutrófilos con nadires más bajos. La

6307

e

glenmark



suplementación con ácido fólico y con vitamina B<sub>12</sub> puede disminuir los niveles de estas sustancias. No se observa efectos acumulativos de la exposición al pemetrexed en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos durante ciclos de tratamiento múltiples.

El tiempo hasta el nadir del recuento absoluto de neutrófilos con la exposición sistémica al pemetrexed (ABC) varió entre 8 a 9,6 días en un rango de exposiciones de 38,3 a 316,8 µg·hr/ml. El recuento absoluto de neutrófilos volvió a los valores basales entre 4,2 y 7,5 días después del nadir en el mismo rango de exposición.

### Farmacocinética

Se evaluó la farmacocinética del pemetrexed administrado como monoterapia en dosis que variaban de 0.2 a 838 mg/m<sup>2</sup> durante un periodo de infusión de 10 minutos en 426 pacientes con cáncer que tenían diversos tumores sólidos. El pemetrexed no se metaboliza en un grado importante y se elimina principalmente en la orina, con un 70% al 90% de la dosis recuperada sin cambios dentro de las primeras 24 horas siguientes a la administración. El clearance sistémico total del pemetrexed es 91,8 ml/min. y la vida media de eliminación del pemetrexed es de 3,5 horas en pacientes con función renal normal (clearance de creatinina de 90 ml/min). Cuando la función renal disminuye (disminución de clearance), la exposición (ABC) aumenta. La exposición sistémica al pemetrexed (ABC) y la concentración máxima en plasma (C<sub>máx</sub>) aumentan proporcionalmente a la dosis. La farmacocinética del pemetrexed no cambia en los múltiples ciclos de tratamiento. El pemetrexed tiene un volumen de distribución constante de 16,1 litros. Los estudios in vitro indican que el pemetrexed se une a las proteínas plasmáticas en un 81%. La unión no se ve afectada por el grado de insuficiencia renal.

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

**Ancianos** – No se observó efecto de la edad sobre la farmacocinética del pemetrexed en un rango de edades de 28 a 80 años.

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

**Sexo** - La farmacocinética del pemetrexed no difirió entre los pacientes de ambos sexos.

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

**Pacientes con disfunción hepática** - No se observó efectos de la AST (SGOT), la ALT (SGPT) o la bilirrubina total elevadas sobre la farmacocinética del pemetrexed. Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios en pacientes con disfunción hepática tales como bilirrubina >1,5 veces el límite superior de la normalidad y/o transaminasas > 3,0 veces el límite superior de la normalidad o ambas en ausencia de metástasis hepática, o transaminasas > 5,0 veces el límite superior de la normalidad en presencia de metástasis hepática.

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

6307



Glenmark



## POSOLOGÍA / DOSIFICACION

El Pemetrexed Glenmark se debe administrar sólo por vía intravenosa.

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

### Uso combinado con cisplatino

La dosis recomendada de Pemetrexed Glenmark es de 500 mg/m<sup>2</sup> administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos el Día 1 de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de cisplatino es de 75 mg/m<sup>2</sup> administrada como infusión intravenosa durante 2 horas comenzando aproximadamente 30 minutos después de la finalizada la administración de Pemetrexed Glenmark en el primer día de cada ciclo de 21 días. Los pacientes deberán recibir el tratamiento antiemético adecuado y ser hidratados apropiadamente antes y/o después de recibir cisplatino. Ver prospecto de Cisplatino Glenmark para mayor información.

### Uso como agente único (monoterapia):

En pacientes con cáncer pulmonar que han sido tratados previamente con quimioterapia, la dosis recomendada de Pemetrexed Glenmark es de 500 mg/m<sup>2</sup> administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos el Día 1 de cada ciclo de 21 días.

### Régimen de premedicación:

*Corticoesteroide* – se informó rash cutáneo con más frecuencia en los pacientes no tratados previamente con un corticoesteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea. En los estudios clínicos, se administraron 4 mg de dexametasona por vía oral dos veces diarias el día de la administración de Pemetrexed Glenmark así como el día anterior y al siguiente de la misma.

*Suplemento vitamínico* – Para reducir la toxicidad, se debe indicar a los pacientes tratados con Pemetrexed Glenmark que diariamente tomen una dosis baja por vía oral de ácido fólico o complejo multivitamínico con ácido fólico. Durante el periodo de 7 días precedente a la primera dosis de Pemetrexed Glenmark se deben tomar por lo menos 5 dosis diarias de ácido fólico; y la administración deberá continuar durante la totalidad del tratamiento y durante los 21 días posteriores a la última dosis de Pemetrexed Glenmark. Los pacientes deben recibir también una (1) inyección por vía intramuscular de vitamina B<sub>12</sub> durante la semana precedente a la primera dosis de Pemetrexed Glenmark y cada tres ciclos de allí en más. La inyección subsiguiente de vitamina B<sub>12</sub> puede administrarse el mismo día que el Pemetrexed Glenmark. En los estudios clínicos, la dosis de ácido fólico estudiada varió de 350 a 1000 µg, y la dosis de vitamina B<sub>12</sub> fue de 1000 µg. La dosis más comúnmente utilizada de ácido fólico por vía oral en estudios clínicos fue de 400 µg. (Ver ADVERTENCIAS)

### Recomendaciones para monitoreo de laboratorio y reducción de la dosis.

*Monitoreo* – En todos los pacientes que reciban Pemetrexed Genmark se deberán realizar hemogramas completos, incluyendo recuentos plaquetarios. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar el nadir y la recuperación, los cuales fueron evaluados en el estudio clínico antes de cada dosis y en los días 8 y 15 de cada ciclo. Los pacientes no deberán comenzar un nuevo ciclo de tratamiento a menos que el recuento absoluto de

Glenmark Generics S.A.  
Calle 9 N° 593 (B1629MX) Parque Industrial Pilar, Buenos Aires, Argentina T +54 02322-529555  
www.glenmark-generics.com

LEONARDO FULLONE  
DIRECTOR TÉCNICO  
MN 12322

6307  
E



**Glenmark**

neutrófilos sea  $\geq 1.500$  células/mm<sup>3</sup>, el recuento plaquetario sea  $\geq 100.000$  células/mm<sup>3</sup>, y el clearance de creatinina sea  $\geq 45$  ml/min. Se deberán realizar pruebas químicas periódicas en sangre para evaluar la función renal y hepática.

La bilirrubina total debe ser  $\leq 1,5$  veces el límite superior de la normalidad. La fosfatasa alcalina (FA), aspartato transaminasa (AST o SGOT) y alanina transaminasa (ALT o SGPT) deben ser  $\leq 3$  veces el límite superior de la normalidad si existe afectación tumoral en el hígado.

**Recomendaciones para la reducción de la dosis** – Los ajustes de la dosis al inicio del ciclo subsiguiente deberán basarse en los recuentos de nadir hematológicos del ciclo de tratamiento precedente. El tratamiento puede ser demorado para permitir el tiempo suficiente para la recuperación. Al recuperarse, los pacientes deberán ser tratados nuevamente utilizando las recomendaciones que se presentan en la tabla 3 al 5, las cuales son aplicables para Pemetrexed Glenmark usando como agente solo o en combinación con Cisplatino.

**Tabla 3: Reducción de la dosis para Pemetrexed Glenmark (como agente solo o en combinación) y Cisplatino – Toxicidades Hematológicas**

Nadir del recuento absoluto de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$ y nadir de plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$	75% de la dosis previa (ambas drogas)
Nadir de plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$ independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos.	50% de la dosis previa (ambas drogas)

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas (excluyendo neurotoxicidad)  $\geq$  Grado 3 (excepto aumentos de las transaminasas de grado 3), se deberán suspender la administración de Pemetrexed Glenmark hasta la resolución a un valor inferior o idéntico al que tenía el paciente antes del tratamiento. El tratamiento deberá ser reanudado de acuerdo con los lineamientos de la tabla 4.

**Tabla 4: Reducción de la dosis para Pemetrexed Glenmark (como agente solo o en combinación) y Cisplatino – Toxicidad hematológica<sup>a,b</sup>.**

	Dosis de Pemetrexed Glenmark (mg/m <sup>2</sup> )	Dosis de Cisplatino Glenmark (mg/m <sup>2</sup> )
Cualquier toxicidad de Grado 3 <sup>c</sup> ó 4 excepto mucositis.	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Cualquier diarrea que quiera hospitalización o diarreas Grado 3 ó 4.	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Mucositis de Grado 3 ó 4.	50% de la dosis previa	100% de la dosis previa

<sup>A</sup> Criterios comunes de toxicidad (CTC) del NCI.

<sup>B</sup> Excluyendo neurotoxicidad.

<sup>C</sup> Excepto aumento de las transaminasas de grado 3.

En el caso de la neurotoxicidad, los agentes de dosis recomendados para Pemetrexed Glenmark y Cisplatino se describen en la tabla 5. Los pacientes deberán interrumpir el tratamiento si experimentan neurotoxicidad de grado 3 ó 4.



**LEONARDO FULLONE**  
DIRECTOR TÉCNICO  
MN 12322



**Tabla 5: Reducción de la dosis para Pemetrexed Glenmark (como agente solo o en combinación) y Cisplatino – Neurotoxicidad.**

Grado según los CTC	Dosis de Pemetrexed Glenmark (mg/m <sup>2</sup> )	Dosis de Cisplatino Glenmark (mg/m <sup>2</sup> )
0-1	100% de la dosis previa	100% de la dosis previa
2	100% de la dosis previa	50% de la dosis previa

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

**Pacientes ancianos** – Para los pacientes  $\geq 65$  años no se requiere otras reducciones de la dosis además de las recomendadas para todos los pacientes.

**Niños y adolescentes** – No se recomienda el uso de Pemetrexed Glenmark en pacientes menores de 18 años debido a que no se han establecido su seguridad y eficacia en éste tipo de pacientes.

**Pacientes con insuficiencia renal** – En estudios clínicos, los pacientes con clearance de creatinina  $\geq 45$  ml/min no requirieron ajustes de la dosis además de lo recomendado para todos los pacientes. Debido a que la cantidad de pacientes con clearance de creatinina inferior a 45 ml/min es escasa no se pueden hacer recomendaciones posológicas para este grupo de pacientes. Por consiguiente, Pemetrexed Glenmark no deberá ser administrado a pacientes cuyo clearance de creatinina sea  $<45$  ml/min usando la fórmula de Cockcroft y Gault (abajo) o TFG determinada mediante el método de clearance plasmático de  $99m\text{Tc} - \text{DPTA}$ :

**Hombres:**  $\frac{[140 - \text{Edad en años}] \times \text{Peso corporal real (Kg)}}{72 \times \text{Creatinina sérica (mg/dL)}} = \text{ml/min}$

**Mujeres:** Clearance de creatinina calculado para hombres  $\times 0.85$ .

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

**Pacientes con Insuficiencia Hepática** – Pemetrexed Glenmark no se metaboliza extensamente en el hígado. En la Tabla 4 se proporcionan los ajustes de dosis basado en el deterioro hepático experimentado durante el tratamiento con Pemetrexed Glenmark (ver Pacientes con insuficiencia hepática en PRECAUCIONES).

## MODO DE ADMINISTRACIÓN

### Precauciones de preparación y administración

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

6307



**glenmark**



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

### Preparación para la administración de la infusión por vía Intravenosa

1. Emplear una técnica aséptica durante la reconstitución y posterior dilución de Pemetrexed Glenmark para la administración de la infusión por vía intravenosa.
2. Calcular la dosis y la cantidad de frascos ampolla de Pemetrexed Glenmark necesarios. Cada frasco ampolla contiene 100 mg o 500 mg de Pemetrexed Glenmark. El frasco ampolla contiene Pemetrexed Glenmark con un pequeño exceso sólo para facilitar la administración de la cantidad indicada en el prospecto.
3. Reconstituir los frascos ampolla de 500 mg con 20 ml de cloruro de sodio al 0,9% y el se 100 mg con aproximadamente 4.2 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes) para obtener una solución que contenga 25 mg/ml de Pemetrexed Glenmark. Hacer girar suavemente cada frasco ampolla hasta la disolución completa del polvo. La solución resultante es clara y su color varía de incolora a amarillo o amarillo - verdoso sin afectar de manera adversa la calidad del producto. La solución reconstituida de Pemetrexed Glenmark tiene un pH que oscila entre 6,6 y 7,8. SE REQUIERE SU POSTERIOR DILUCIÓN.
4. Los fármacos parenterales deberán ser inspeccionados visualmente antes de su administración para detectar la presencia de partículas y cambio de color. Si se observan partículas, el producto no deberá ser administrado.
5. Una cantidad apropiada de la solución reconstituida de Pemetrexed Glenmark deberá ser luego diluido en una solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes) de tal forma que el volumen total de solución sea 100 ml. Pemetrexed Glenmark es administrado como infusión intravenosa durante 10 minutos.
6. Se demostró que las soluciones reconstituidas y las soluciones para infusión de Pemetrexed Glenmark tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración o a temperatura ambiente inferior a 25°C [Ver CONSERVACION]. Cuando se las prepara siguiendo las instrucciones, las soluciones reconstituidas y para infusión de Pemetrexed Glenmark no contienen conservantes antimicrobianos. Desechar cualquier remanente.

### Incompatibilidades

**PEMETREXED GLENMARK SÓLO** deberá ser reconstituida y diluida con una Inyección de Cloruro de Sodio al 0.9 %, para inyección sin conservantes. Pemetrexed Glenmark es compatible con equipos estándar de infusión intravenosa de polivinil cloruro y bolsas para solución intravenosa. Pemetrexed Glenmark es físicamente incompatible con diluyentes que contienen calcio, incluido la solución de Lactato Ringer para inyección y la solución de Ringer para inyección, por lo tanto, no deberán ser utilizados. La administración concomitante de Pemetrexed Glenmark con otras drogas y diluyentes no ha sido estudiada y, por consiguiente, no se la recomienda.

6307.6

glenmark



### Conservación

Pemetrexed Glenmark, pemetrexed inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Pemetrexed Glenmark es estable luego de la reconstitución y dilución con cloruro de sodio al 0.9 % durante 48 horas, tanto a temperatura ambiente como en condiciones de refrigeración [2 - 8 °C].

Pemetrexed Glenmark no es sensible a la luz.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

### **CONTRAINDICACIONES**

El uso de Pemetrexed Glenmark esta contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severa al pemetrexed o a cualquiera de los excipientes que componen la fórmula.

Durante el tratamiento con Pemetrexed Glenmark se debe interrumpir la lactancia materna (*ver Lactancia Materna*)

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

### **ADVERTENCIAS**

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

**Supresión de la médula ósea.** – Pemetrexed Glenmark puede suprimir la función de la médula ósea, manifestada por neutropenia, trombocitopenia, anemia o pancitopenia (*ver REACCIONES ADVERSAS*); la mielosupresión usualmente es la toxicidad que limita la dosis. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar la aparición de mielosupresión durante la terapia y no deberá recibir Pemetrexed Glenmark hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) regrese a  $\geq$  1500 células/ mm<sup>3</sup> y el recuento de plaquetas, a  $\geq$  100.000 células/ mm<sup>3</sup>. Las reducciones de la dosis para los ciclos subsiguientes se basan en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos, el recuento plaquetario, la toxicidad no hematológica máxima observada en el ciclo anterior (*ver Recomendaciones para la reducción de la dosis en POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN*).

**Necesidad de suplementación con folato y vitamina B<sub>12</sub>.** – Se debe indicar a los pacientes tratados con Pemetrexed Glenmark que tomen ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> como medida profiláctica para reducir la toxicidad hematológica y GI relacionada con el tratamiento (*ver POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN*). En estudios clínicos fase III, cuando se administraron ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> antes del tratamiento, se observaron menos toxicidad global y

6307

E



**Glenmark**

reducciones en la toxicidades hematológicas y no hematológicas de Grado 3/4 como neutropenia, neutropenia febril, e infecciones con neutropinia grado 3 /4.

**Embarazo categoría D.** – Pemetrexed Glenmark puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. El pemetrexed produjo toxicidad y teratogenicidad en ratones con dosis de 0,2 mg/Kg (0,6 mg/m<sup>2</sup>) o 5 mg/Kg (15 mg/m<sup>2</sup>) administradas por vía I.V. durante los días 6 a 15 de la gestación. El pemetrexed causó malformaciones fetales (osificación incompleta del talus y hueso del cráneo) con 0,2 mg/Kg (alrededor de 1/1833 la dosis I.V. recomendada en humanos sobre una base mg/m<sup>2</sup>). La embriotoxicidad se caracterizó por un aumento de muertes embrio-fetal y reducción en el tamaño de la cría. No se han realizado estudios con Pemetrexed Glenmark en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las pacientes que eviten quedar embarazadas. Se recomienda que las mujeres fértiles empleen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Pemetrexed Glenmark. Si se utiliza Pemetrexed Glenmark durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con Pemetrexed Glenmark, se deberá advertir a la paciente acerca de los posibles riesgos para el feto.

#### **PRECAUCIONES:**

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

El tratamiento apropiado de las complicaciones es posible sólo cuando hay instalaciones adecuadas para diagnóstico y tratamiento rápido disponibles. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento causados por pemetrexed en los estudios clínicos fueron reversibles. En los estudios clínicos, se observó con más frecuencia rash cutáneo en pacientes no tratados previamente con un corticosteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea (ver POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN)

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

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

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

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

## Pruebas de laboratorio

Se deberán realizar hemogramas completos, incluyendo recuentos plaquetarios y pruebas de química periódicas en todos los pacientes que reciban Pemetrexed Glenmark. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar el nadir y la recuperación, los cuales fueron evaluados en el estudio clínico antes de cada dosis y en los días 8 y 15 de cada ciclo. Los pacientes no deberán comenzar un nuevo ciclo de tratamiento a menos que el recuento absoluto de neutrófilos sea  $\geq 1.500$  células/  $\text{mm}^3$ , el recuento plaquetario sea  $\geq 100.000$  células/  $\text{mm}^3$ , y el clearance de creatinina sea  $\geq 45$  ml/min.

## Interacciones debidas al empleo de otras sustancias / medicamentos

Pemetrexed Glenmark se elimina principalmente sin cambios por vía renal como resultado de la filtración glomerular y la secreción tubular. La administración concomitante de drogas nefrotóxicas (por ej. aminoglucósidos, diuréticos, compuestos de platino, ciclosporina) o de sustancias que también se excretan por vía tubular (por ej. probenecid, penicilina) podrían posiblemente dar como resultado un clearance demorado de Pemetrexed Glenmark. Estas combinaciones deben ser usadas con precaución. Si es necesario, el clearance de creatinina debe ser cuidadosamente monitoreado.

Si bien durante el uso de Pemetrexed Glenmark en pacientes con función renal normal (clearance de creatinina  $\geq 80$  ml/min) se puede administrar altas dosis de AINEs como ibuprofeno (400 mg cuatro veces al día) y ácido acetilsalicílico (1,3 mg/día), se deberá tener precaución en su uso en estas dosis ya que podrían disminuir la eliminación de Pemetrexed Glenmark y por lo tanto incrementar la ocurrencia de efectos adversos por pemetrexed. Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina de 45 a 79 ml/min) deberán evitar el uso concomitante de Pemetrexed Glenmark, 2 días antes y 2 días después de la misma.

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

## Interacciones comunes con todos los citotóxicos.

El uso de tratamientos anticoagulantes es frecuente debido al alto riesgo trombótico en pacientes con Cáncer. La alta variabilidad intra-individual del status de coagulación durante las enfermedades y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y los quimioterápicos requieren de un incremento en la frecuencia de monitoreo del INR (Rango Internacional Normalizado) si es que se decide tratar al paciente con anticoagulante orales. Debido a que el status de inmunodepresión es común en pacientes con Cáncer no se recomienda el uso concomitante de citotóxico con vacunas conteniendo organismos vivos atenuados (excepto vacuna para fiebre Amarilla, que está contraindicada) dado el riesgo de que se presente una enfermedad sistémica con consecuencias posiblemente fatales. Use una vacuna inactiva donde esta exista (por ej. Poliomieltis).

6307

**e**  
**glenmark**



**Agentes Quimioterapéuticos** – el Cisplatino no afecta la farmacocinética del pemetrexed ni la farmacocinética del platino total es alterada por el pemetrexed.

**Vitaminas** – La administración concomitante de ácido fólico oral o de vitamina B<sub>12</sub> intramuscular no afecta la farmacocinética del pemetrexed.

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

**Aspirina** – La aspirina, administrada en dosis bajas a moderadas (325 mg cada 6 horas), no afecta la farmacocinética del pemetrexed. A dosis elevadas (> 1.3 g diarios), aspirina puede disminuir la eliminación de pemetrexed y a consecuencia aumentar la aparición de efectos adversos.

#### **Interacciones entre la droga y pruebas de laboratorio**

Ver Recomendaciones para monitoreo de laboratorio y reducción de la dosis en **POSOLOGÍA / DOSIFICACION**

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**

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

#### **Embarazo**

Embarazo categoría D (ver **ADVERTENCIAS**). Debe evitarse el uso de Pemetrexed Glenmark en mujeres embarazadas dado el potencial riesgo para el feto. Estudios en animales de experimentación han demostrado toxicidad reproductiva tales como defectos al nacer y otros efectos en el desarrollo del feto, en el curso de la gestación o en el desarrollo peri y post-natal (ver **PRECAUCIONES – Carcinogenicidad, mutagenicidad y deterioro de la fertilidad –**)

#### **Trabajo de parto y alumbramiento**

La seguridad y eficacia de Pemetrexed Glenmark, no ha sido establecida.

#### **Excreción de los principios activos y/ o sus metabolitos en la leche materna**

Glenmark Generics S.A.  
Calle 9 N° 593 (B1629MX) Parque Industrial Pilar, Buenos Aires, Argentina T +54 02322-529555  
www.glenmark-generics.com

  
LEONARDO FULLONE  
DIRECTOR TÉCNICO  
MN 12322

6307

e

glenmark



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

#### Empleo en pediatria

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

#### Empleo en geriatría

No se requiere ajuste de la dosis de acuerdo con la edad además de los recomendados para todos los pacientes

**Sexo** – No se requirieron ajustes de la dosis de acuerdo con el sexo además de los recomendados para todos los pacientes .

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

#### Empleo en insuficiencia hepática y renal

**Insuficiencia Hepática** – Los pacientes con un nivel de bilirrubina  $>1,5$  veces el límite superior normal fueron excluidos de los estudios clínicos de Pemetrexed. Los pacientes con un nivel de transaminasa  $> 3,0$  veces el límite superior normal eran sistemáticamente excluidos de los estudios clínicos si no demostraban metástasis hepática. Los pacientes con transaminasa de 3 a 5 veces el límite superior normal eran incluidos en el estudio clínico de Pemetrexed si tenían metástasis hepática. En la tabla 4 se observan los ajustes de dosis basados en la insuficiencia hepática durante el tratamiento con Pemetrexed Glenmark (ver Poblaciones especiales en **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**).

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

#### Otros

**Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas** – No se han desarrollado estudios; sin embargo se ha reportado que Pemetrexed Glenmark puede causar fatiga por lo que los pacientes deben ser advertidos contra manejar u operar máquinas si este evento ocurre.

#### REACCIONES ADVERSAS / EFECTOS COLATERALES

La Tabla 1 proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados que se han informado en  $> 5\%$  de 168 pacientes con mesotelioma, quienes fueron aleatorizados para

Glenmark Generics S.A.  
Calle 9 N° 593 (B1629MX) Parque Industrial Pilar, Buenos Aires, Argentina T +54 02322-529555  
www.glenmark-generics.com

LONARDO FULLONE  
DIRECTOR TÉCNICO  
MN 12322

6307

E

glenmark



recibir cisplatino y pemetrexed, y 163 pacientes con mesotelioma, aleatorizados para recibir el agente único cisplatino. En ambos brazos del tratamiento, estos pacientes sin quimioterapia previa recibieron suplemento completo con ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>

TABLA 1

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento*	Pemetrexed/Cisplatino		Cisplatino	
			(N=168)		(N=163)	
			Toxicidad de Todos los Grados (%)	Toxicidad de Grado 3-4 (%)	Toxicidad de Todos los Grados (%)	Toxicidad de Grado 3-4 (%)
Trastornos en la sangre y el Sistema Linfático	Muy Común	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 Oculares	Común	Conjuntivitis	5.4	0.0	0.6	0.0
Trastornos Gastrointestinales	Muy Común	Náuseas	82.1	11.9	76.7	5.5
		Vómitos	58.5	10.7	49.7	4.3
		Estomatitis/Faringitis	23.2	3.0	6.1	0.0
		Anorexia	20.2	1.2	14.1	0.6
		Diarrea	16.7	3.6	8.0	0.0
	Estreñimiento	11.9	0.6	7.4	0.6	
	Común	Dispepsia	5.4	0.6	0.6	0.0
Trastornos Generales	Muy Común	Fatiga	47.6	10.1	42.3	9.2
Trastornos en el Metabolismo y Nutrición	Común	Deshidratación	6.5	4.2	0.6	0.6
Trastornos en el Sistema Nervioso	Muy Común	Neuropatía Sensitiva	10.1	0.0	9.8	0.6
	Común	Disgeusia	7.7	0.0***	6.1	0.0***
Trastornos Renales	Común	Elevación de Creatinina	10.7	0.6	9.8	1.2
		Disminución de la Depuración de Creatinina**	16.1	0.6	17.8	1.8
Trastornos en la Piel y el Tejido Subcutáneo	Común	Rash	16.1	0.6	4.9	0.0
		Alopecia	11.3	0.0***	5.5	0.0***

\*Remítase a los CTC versión 2 del National Cancer Institute para obtener información sobre cada grado de toxicidad excepto para el término Disminución de la depuración de Creatinina\*\* el cual deriva del término CTC "Renal/Genitourinario-Otros".

\*\*\*De acuerdo al CTC versión 2 del National Cancer Institute las alteraciones del gusto (disgeusia) y la alopecia sólo deben notificarse como de grado 1 ó 2.

Muy común  $\geq 10\%$ ; Común  $\geq 1\%$  y  $< 10\%$  (para los fines de este cuadro, se utilizó un límite del 5% a fin de incluir todos los eventos en los lugares donde la persona que brindó la información consideró que existía una posible relación con pemetrexed y cisplatino).

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, los cuales se informaron en  $\geq 1\%$  y  $\leq 5\%$  (común) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed, fueron los siguientes: aumento del AST, ALT y CGT (gammaglutamiltransferasa), infección, pirexia, neutropenia febril, insuficiencia renal, dolor torácico y urticaria.

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

La tabla 2 proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados informados en  $> 5\%$  de 265 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir el agente único pemetrexed con suplementación de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>, y 276 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir el agente único docetaxel. Todos los pacientes tenían un diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas metastático o localmente avanzado y recibieron quimioterapia previa.

**TABLA 2**

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

8307

e

Glenmark



\*Remítase a los CTC versión 2 del National Cancer Institute para obtener información sobre grado de toxicidad.

Muy común  $\geq 10\%$ ; Común  $\geq 1\%$  y  $< 10\%$  (para los fines de este cuadro, se utilizó un límite del 5% a fin de incluir todos los eventos en los lugares donde la persona que brindó la información consideró que existía una posible relación con pemetrexed).

La toxicidad clínicamente relevante según los CTC, que fueron informadas en  $\geq 1\%$  y  $\leq 5\%$  (común) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir pemetrexed, fueron los siguientes: neuropatía sensitiva, neuropatía motora, dolor abdominal, aumento de creatinina, neutropenia febril, infección sin neutropenia, reacción/hipersensibilidad alérgica y eritema multiforme.

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, los cuales se informan en  $< 1\%$  de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir pemetrexed, fueron supraventriculares.

La tabla 3 proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados que se han informado en  $> 5\%$  de 839 pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas, quienes fueron aleatorizados para recibir cisplatino y pemetrexed, y 830 pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas, aleatorizados para recibir cisplatino y gemcitabina. Todos los pacientes recibieron el régimen de tratamiento en estudios como tratamiento inicial para el cáncer pulmonar a células no pequeñas localmente avanzadas o metastático, y en ambos grupos de tratamiento recibieron suplemento de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>.

TABLA 3

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento*	Pemetrexed N = 265		Docetaxel N = 276	
			Toxicidad de Todos los Grados (%)	Toxicidad de Grado 3 - 4 (%)	Toxicidad de Todos los Grados (%)	Toxicidad de Grado 3 - 4 (%)
Trastornos en la sangre y el Sistema Linfático	Muy Común	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 Gastrointestinales	Muy Común	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 colonostomía	12.4	1.3	12.8	1.6
	Común	Dispepsia / Ardor	5.2	0.1	5.9	0.0
Trastornos	Muy Común	Fatiga	42.7	6.7	44.9	4.9

Glenmark Generics S.A.  
Calle 9 N° 593 (B1629MX) Parque Industrial Pilar, Buenos Aires, Argentina T +54 02322-529555  
www.glenmark-generics.com

LEONARDO FULLONE  
DIRECTOR TÉCNICO  
MN 12322

6307



E

glenmark

Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración						
Trastornos en el Sistema Nervioso	Común	Neuropatía Sensitiva	8.5*	0.0*	12.4*	0.6*
		Alteración del Gusto	8.1	0.0***	8.9	0.0***
Trastornos Renales	Muy Común	Elevación de Creatinina	10.1*	0.8	6.9*	0.5
Trastornos en la Piel y el Tejido Subcutáneo	Muy Común	Alopecia	11.9*	0.0***	21.4*	0.5***
	Común	Exantema / Descamación	6.6	0.1	8.0	0.5

\*valor de  $p < 0.05$  cuando se comparó pemetrexed/cisplatino utilizando el test exacto de Fisher.

\*\*Remítase a los CTC versión 2 del National Cancer Institute para obtener información sobre grado de toxicidad.

\*\*\*De acuerdo al CTC versión 2 del National Cancer Institute las alteraciones del gusto y la alopecia sólo deben notificarse como de grados 1 ó 2.

Muy común -  $\geq 10\%$ ; Común  $\geq 1\%$  y  $< 10\%$  (para los fines de este cuadro, se utilizó un límite del 5% a fin de incluir todos los eventos en los lugares donde la persona que brindó la información consideró que existía una posible relación con pemetrexed y cisplatino).

La toxicidad clínicamente relevante según los CTC, que fueron informadas en  $\geq 1\%$  y  $\leq 5\%$  (común) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed, fueron los siguientes: aumento del AST y ALT, infección, neutropenia febril, insuficiencia renal, pirexia, deshidratación, conjuntivitis y disminución del clearance de creatinina.

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

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

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

Durante los estudios clínicos con Pemetrexed, usualmente administrado en combinación con otros agentes citotóxicos, se reportaron muy raramente eventos cardiovasculares serios incluyendo infarto al miocardio y angina de pecho, accidentes cerebrovasculares e isquemia transitoria. Muchos de los pacientes en los cuales se observaron dichos eventos tuvieron factores de riesgo cardiovascular pre-existentes.

Glenmark Generics S.A.

Calle 9 N° 593 (B1629MX) Parque Industrial Pilar, Buenos Aires, Argentina T +54 02322-529555

www.glenmark-generics.com

LEONARDO FULLONE  
DIRECTOR TÉCNICO  
MN 12322

6307



Raros casos de Hepatitis, potencialmente seria, también fueron reportados.

#### **Informes espontáneos posteriores a la comercialización**

Los acontecimientos adversos reportados desde la introducción de Pemetrexed en el mercado que se relacionaron con la terapia incluyen:

**Generales y reacciones en el sitio de administración:** Se han reportado raros casos de edema en pacientes tratados con pemetrexed.

**Gastrointestinales:** Se han reportado raramente casos de colitis en pacientes tratados con pemetrexed.

**Respiratorios:** Se han reportado raramente casos de neumonía intersticial en pacientes tratados con pemetrexed ( $\leq 0.1\%$  de los pacientes tratados con pemetrexed).

**Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento:** Se han reportado raramente casos de reacción tardía en tejidos previamente irradiados en los pacientes que han recibido previamente radioterapia.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Hubo pocos casos de sobredosis con pemetrexed Glenmark. Los casos de toxicidad informados incluyeron neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis, y rash.

Las complicaciones por sobredosis prevista incluyen supresión de la médula ósea manifestada por neutropenia, trombocitopenia y anemia. Además, pueden observarse infección con o sin fiebre, diarrea, y mucositis. Si se produce una sobredosis, se deberán instituir las medidas de apoyo generales que el médico actuante considere necesarias. El manejo de sobredosis de pemetrexed debe incluir el uso de Leucovorina o Timidina. El uso de Folinato de Calcio / ácido Folinico también debe ser considerado en el manejo de sobredosis de Pemetrexed Glenmark. En estudios clínicos, se permitió el uso de leucovorina para leucopenia Grado 4 según los CTC que duraba  $\geq 3$  días, e inmediatamente para trombocitopenia de Grado 4 según los CTC, hemorragia asociada con trombocitopenia de Grado 3 o mucositis de Grado 3 ó 4. Para uso intravenoso se recomendaron las siguientes dosis y esquemas de administración de leucovorina:

100 mg/m<sup>2</sup>, por vía intravenosa una vez, seguidos de leucovorina, 50 mg/m<sup>2</sup>, por vía intravenosa cada 6 horas durante 8 días.

Se desconoce la propiedad de Pemetrexed Glenmark para ser dializado.

#### **INFORMACION PARA EL PACIENTE**

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

#### **¿Qué es Pemetrexed Glenmark?**

Pemetrexed Glenmark es un tratamiento para cáncer pulmonar a células no pequeñas y para un tipo de cáncer denominado mesotelioma pleural maligno el cual afecta el revestimiento interno de la cavidad torácica. Pemetrexed Glenmark se administra sólo para el caso de cáncer pulmonar a células no pequeñas y en combinación con cisplatino, otro medicamento anticanceroso (quimioterapia), para el caso de mesotelioma pleural maligno. **Para reducir sus posibilidades de tener los efectos colaterales de Pemetrexed Glenmark, usted debe**

Glenmark Generics S.A.  
Calle 9 N° 593 (B1629MX) Parque Industrial Pilar, Buenos Aires, Argentina T +54 02322-529555  
www.glenmark-generics.com

LEONARDO FULLONE  
DIRECTOR TÉCNICO  
MN 12322



**e**  
**glenmark**

tomar además ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> antes del tratamiento con Pemetrexed Glenmark y durante el mismo. Su médico le recetará un medicamento llamado "corticoesteroide" para que lo tome 3 días durante el tratamiento con Pemetrexed Glenmark. Los corticoesteroides disminuyen sus posibilidades de tener reacciones cutáneas con Pemetrexed Glenmark. Pemetrexed Glenmark no ha sido estudiado en niños.

### ¿Qué deberé informar a mi médico antes de usar Pemetrexed Glenmark?

Informe a su médico acerca de todas sus afecciones médicas, incluso si usted:

- **Está embarazada o planifica quedar embarazada.** Pemetrexed Glenmark puede dañar a su bebé antes de nacer.
- **Está amamantando.** Se desconoce si Pemetrexed Glenmark pasa a la leche materna. Usted deberá interrumpir la lactancia una vez que haya comenzado el tratamiento con Pemetrexed Glenmark.
- **Está tomando otros medicamentos,** incluyendo medicamentos de venta con receta médica sin receta médica, vitaminas, y suplementos a base de hierbas. Pemetrexed Glenmark y otros medicamentos pueden afectarse entre sí y causar serios efectos colaterales. En especial, informe a su médico si usted está tomando medicamentos llamados "antiinflamatorios no esteroideos" (AINEs) por dolor o hinchazón. Existen muchos AINES. Si usted no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico si alguno de los medicamentos que toma es un AINE.

### ¿Cómo se administra Pemetrexed Glenmark?

- Pemetrexed Glenmark se infunde (inyecta) lentamente en una vena. La inyección o infusión durará alrededor de 10 minutos. Usualmente se le administrará Pemetrexed Glenmark una vez cada 21 días (3 semanas).
- El cisplatino, cuando corresponde administrarlo, se infunde en la vena durante aproximadamente 2 horas comenzando alrededor de 30 minutos después de su tratamiento con Pemetrexed Glenmark.
- Su médico le recetará un medicamento llamado "corticoesteroide" para que lo tome 3 días durante su tratamiento con Pemetrexed Glenmark. Los corticoesteroides disminuyen sus posibilidades de tener reacciones cutáneas con Pemetrexed Glenmark.
- **Es muy importante que tome ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> durante su tratamiento con Pemetrexed Glenmark para disminuir sus posibilidades de tener efectos colaterales nocivos.** Usted debe comenzar tomando 350-1.000 microgramos de ácido fólico cada día durante por lo menos 5 días de los 7 días en que recibió su primera dosis de Pemetrexed Glenmark. Usted debe continuar tomando ácido fólico cada día durante el tratamiento con Pemetrexed Glenmark, y durante 21 días después de su último tratamiento. Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro de cómo elegir un producto que contiene ácido fólico. Su médico le administrará inyecciones de vitamina B<sub>12</sub> durante la semana previa a su primera dosis de Pemetrexed Glenmark, y luego aproximadamente cada 9 semanas durante el tratamiento.
- Se le efectuarán pruebas sanguíneas en forma regular y durante su tratamiento con Pemetrexed Glenmark. Su médico puede ajustar su dosis de Pemetrexed Glenmark o demorar el tratamiento de acuerdo con los resultados de sus pruebas sanguíneas y de su estado general.

6307

**e**  
glenmark



### ¿Qué deberé evitar durante el tratamiento con Pemetrexed Glenmark?

- **Las mujeres en edad fértil no deberán quedar embarazadas durante el tratamiento con Pemetrexed Glenmark.** Pemetrexed Glenmark puede causar daños al bebé por nacer.
- **Pata pacientes hombres; si usted ha decidido tener un hijo durante el tratamiento o en los 6 meses después de recibir el tratamiento, pida consejos a su médico o farmacéutico.** Puede necesitar información sobre conservación de espermatozoides antes de comenzar su tratamiento.
- **Consulte a su médico antes de tomar medicamentos llamados AINES.** Hay muchos AINES disponibles. Si usted no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico si alguno de los medicamentos que usted toma es un AINE.

### ¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de Pemetrexed Glenmark?

La mayoría de los pacientes tratados con Pemetrexed Glenmark no tiene efectos colaterales. A veces, no siempre es posible decir si estos efectos colaterales son causados por Pemetrexed Glenmark, otro medicamento o el cáncer en sí. Llame a su médico de inmediato si usted tiene fiebre, escalofríos, diarrea o llagas en la boca. Estos síntomas podrían significar que usted tiene una infección.

Los efectos colaterales más comunes de Pemetrexed Glenmark cuando se lo administra con cisplatino son:

- **Malestar estomacal, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea.** Usted puede tomar medicamentos para combatir estos síntomas. Llame a su médico si usted tiene cualquiera de estos síntomas.
- **Recuento de glóbulos sanguíneos bajo:**
  - **Niveles de glóbulos rojos bajos.** Los niveles bajos de glóbulos rojos pueden hacer que usted se sienta cansado, se canse con facilidad, luzca pálido, y se quede sin aliento.
  - **Niveles de glóbulos blancos bajos.** Los niveles bajos de glóbulos blancos pueden darle una mayor posibilidad de infección. Si usted tiene fiebre (temperatura por encima de 37,9°C) u otros signos de infección, llame a su médico de inmediato.
  - **Niveles de plaquetas bajos:** Los niveles bajos de plaquetas le dan una mayor posibilidad de sangrado. Su médico le realizará pruebas sanguíneas para controlar sus recuentos de glóbulos sanguíneos antes del tratamiento con Pemetrexed Glenmark y durante el mismo.
- **Cansancio.** Usted puede sentirse cansado o débil durante algunos días después de sus tratamientos con Pemetrexed Glenmark. Si usted siente debilidad o cansancio intensos, llame a su médico.
- **Llagas en la boca, la garganta o los labios (estomatitis, faringitis).** Usted puede tener enrojecimiento o llagas en la boca, la garganta o los labios. Estos síntomas pueden ocurrir algunos días después del tratamiento con Pemetrexed Glenmark. Consulte a su médico acerca del cuidado adecuado para la boca y la garganta.
- **Pérdida del apetito.** Usted puede perder el apetito y bajar de peso durante su tratamiento. Consulte a su médico si esto representa un problema para usted.

Glenmark Generics S.A.  
Calle 9 N° 593 (B1629MX) Parque Industrial Pilar, Buenos Aires, Argentina T +54 02322-529555  
www.glenmark-generics.com

  
LEONARDO FULLONE  
DIRECTOR TÉCNICO  
MN 12322

6307



**glenmark**



- **Erupción.** Usted puede tener erupción o picazón durante el tratamiento. Estos usualmente aparecen entre los tratamientos con Pemetrexed Glenmark y, en general, desaparecen antes del próximo tratamiento. Llame a su médico si tiene erupción o picazón intensos.

Consulte a su médico, enfermera o farmacéutico acerca de cualquier efecto colateral molesto o que no haya desaparecido.

Estos no son todos los efectos colaterales de Pemetrexed Glenmark. Para mayor información, **CONSULTE A SU MÉDICO, ENFERMERA O FARMACÉUTICO.**

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

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

Hospital Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655

Hospital Dr A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777 / 0800-3330160

## PRESENTACIONES

Pemetrexed Glenmark se presenta en:

Frascos ampolla (vial) de 15 ml conteniendo 100 mg de pemetrexed

Frascos ampolla (vial) de 30 ml conteniendo 500 mg de pemetrexed

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR DE 30°C**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**No utilizar después de la fecha de vencimiento**

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° XX.XXX

Aprobado por A.N.M.A.T según disposición N° XXXX/XX

Elaborado en:

Glenmark Generics S.A. – Calle 9 Ing. Meyer N° 593, Parque Industrial Pilar (B1629MAX) – Pilar, Buenos Aires. Argentina.

Tel: +54 02322-529555

[www.glenmark-generics.com](http://www.glenmark-generics.com)

Dirección Técnica: Leonardo Fullone – Farmacéutico

Elaborado en Glenmark Generics S.A. – Calle 9 Ing. Meyer N° 593, Parque Industrial Pilar José (B1629MAX) – Pilar, Buenos Aires. Argentina.

Revisión: 05-2011

Glenmark Generics S.A.

Calle 9 N° 593 (B1629MX) Parque Industrial Pilar, Buenos Aires, Argentina T +54 02322-529555

[www.glenmark-generics.com](http://www.glenmark-generics.com)

LEONARDO FULLONE  
DIRECTOR TÉCNICO  
MN 12322

6307



**glenmark**



**PROYECTO DE ROTULO**

**PEMETREXED GLENMARK**

**PEMETREXED 100 mg**

**POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE**

**Venta bajo receta médica**

**Industria Argentina**

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

**Cada frasco ampolla de Pemetrexed Glenmark / Pemetrexed 100 mg contiene:**

Pemetrexed (como Pemetrexed Disódico Hemipentahidratado)	100.0 mg
Manitol	106.4 mg
Ácido Clorhídrico y/o Hidróxido de sodio	c.s.p. ajustar el pH.

**Lote:**

**Fecha de vencimiento:**

**(Posología: ver prospecto adjunto)<sup>1</sup>**

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”**

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR DE 30°C**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**No utilizar después de la fecha de vencimiento**

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).**

**Certificado N° XX.XXX**

**Aprobado por A.N.M.A.T según disposición N° XXXX/XX**

**Elaborado en: Glenmark Generics S.A.**

**Dirección Técnica: Leonardo Fullone – Farmacéutico**

**Glenmark Generics S.A.  
Calle 9 N° 593 (B1629MX) Parque Industrial Pilar, Buenos Aires, Argentina T +54 02322-529555  
www.glenmark-generics.com**

**LEONARDO FULLONE  
DIRECTOR TÉCNICO  
MN 12322**

6307



**e**  
**Glenmark**

**PROYECTO DE ROTULO**

**PEMETREXED GLENMARK**

**PEMETREXED 500 mg**

**POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE**

**Venta bajo receta médica**

**Industria Argentina**

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

**Cada frasco ampolla de Pemetrexed Glenmark / Pemetrexed 500 mg contiene:**

Pemetrexed (como Pemetrexed Disódico Hemipentahidratado)	500 mg
Manitol	500 mg
Ácido Clorhídrico y/o Hidróxido de sodio	c.s.p. ajustar el pH

**Lote:**

**Fecha de vencimiento:**

**(Posología: ver prospecto adjunto)<sup>1</sup>**

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”**

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR DE 30°C**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**No utilizar después de la fecha de vencimiento**

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).**

**Certificado N° XX.XXX**

**Aprobado por A.N.M.A.T según disposición N° XXXX/XX**

**Elaborado en: Glenmark Generics S.A.**

**Dirección Técnica: Leonardo Fullone – Farmacéutico**

**Glenmark Generics S.A.**  
Calle 9 N° 593 (B1629MX) Parque Industrial Pilar, Buenos Aires, Argentina T +54 02322-529555  
[www.glenmark-generics.com](http://www.glenmark-generics.com)

**LEONARDO FULLONE**  
DIRECTOR TÉCNICO  
MN 12322

6307



**e**  
**glenmark**

**PROYECTO DE ETIQUETA**

**PEMETREXED GLENMARK**

**PEMETREXED 100 mg**

**POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE**

**Venta bajo receta médica**

**Industria Argentina**

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

**Cada frasco ampolla de Pemetrexed Glenmark / Pemetrexed 100 mg contiene:**

Pemetrexed (como Pemetrexed Disódico Hemipentahidratado)	100.0 mg
Manitol	106.4 mg
Ácido Clorhídrico y/o Hidróxido de sodio	c.s.p. ajustar el pH

**Lote:**

**Fecha de vencimiento:**

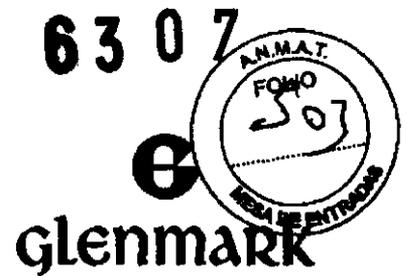
**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR DE 30°C**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).  
Certificado N° XX.XXX

Elaborado en: Glenmark Generics S.A.  
Dirección Técnica: Leonardo Fullone – Farmacéutico

Glenmark Generics S.A.  
Calle 9 N° 593 (B1629MX) Parque Industrial Pilar, Buenos Aires, Argentina T +54 02322-529555  
www.glenmark-generics.com

LEONARDO FULLONE  
DIRECTOR TÉCNICO  
MN 12322



**PROYECTO DE ETIQUETA**

**PEMETREXED GLENMARK**

**PEMETREXED 500 mg**

**POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE**

**Venta bajo receta médica**

**Industria Argentina**

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

**Cada frasco ampolla de Pemetrexed Glenmark / Pemetrexed 500 mg contiene:**

Pemetrexed (como Pemetrexed Disódico Hemipentahidratado)	500 mg
Manitol	500 mg
Ácido Clorhídrico y/o Hidróxido de sodio	c.s.p. ajustar el pH

**Lote:**

**Fecha de vencimiento:**

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR DE 30°C**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).  
Certificado N° XX.XXX

Elaborado en: Glenmark Generics S.A.  
Dirección Técnica: Leonardo Fullone – Farmacéutico

Glenmark Generics S.A.  
Calle 9 N° 593 (B1629MX) Parque Industrial Pilar, Buenos Aires, Argentina T +54 02322-529555  
www.glenmark-generics.com

LEONARDO FULLONE  
DIRECTOR TÉCNICO  
MN 12322