



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

**PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL MÉDICO**
según Disposición. 5904/96

**MARTXEL
PEMETREXED**

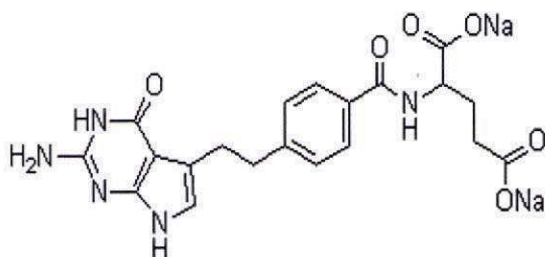
Polvo liofilizado para Solución Inyectable para Infusión Intravenosa
100 mg y 500 mg
Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

INFORMACION PARA EL MEDICO

FORMULA cuali-cuantitativa:

Cada frasco ampolla de Martxel de	100 mg	500 mg
Contiene:		
Pemetrexed (como pemetrexed disódico)	100 mg	500 mg
Manitol	100 mg	500 mg
HCl y/o NaOH c.s.p. pH 7,2		

Fórmula estructural de Pemetrexed disódico



Nombre químico:

L-Glutamic acid, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1H pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]-, disodium salt

Formula molecular

$C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6$

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Página 1

Versión Noviembre 2018

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Marisa Motura
Dra. Marisa Iris Motura
IF-2018-63720811-APN-DGAP/ANMAT
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 38 de 107



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Peso molecular: 471.37

Código ATC: L01BA04

ACCION TERAPEUTICA: agente antineoplásico antifolato, que ejerce su acción mediante la interrupción de los procesos metabólicos folato dependientes, esenciales para la replicación celular.

INDICACIONES: El pemetrexed está indicado en el tratamiento de:

Mesotelioma Pleural Maligno: en combinación con un agente como el cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno cuya enfermedad no es resecable o que de cualquier modo no son candidatos a la cirugía curativa.

Cáncer de pulmón a no pequeñas células localmente avanzado o metastásico: en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón a no pequeñas células localmente avanzado o metastásico, excepto aquellos que tengan histología predominantemente de células escamosas.

Cáncer de pulmón a no pequeñas células localmente avanzado o metastásico: está indicado como monoterapia para el tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón a no pequeñas células localmente avanzado o metastásico, excepto aquellos que tengan histología predominantemente a células escamosas, después de la quimioterapia previa.

Cáncer de pulmón a no pequeñas células localmente avanzado o metastásico: en monoterapia está indicado como tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón a no pequeñas células 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 platino.

FARMACOLOGIA/FARMACOCINETICA:

Mecanismos de acción

El pemetrexed inyectable, es un análogo del folato, inhibidor metabólico que ejerce su acción mediante la interrupción de los procesos metabólicos folato- dependientes esenciales para la replicación celular.

Los estudios in vitro han demostrado que el pemetrexed inhibe la timidilato sintasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR), y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT), las que son enzimas folato-dependientes involucradas en la biosíntesis de novo de los nucleótidos de timidina y de purina. El pemetrexed es transportado al interior de las células tanto por los transportadores de membranas tales como el transportador de folato reducido y por los sistemas de transporte de membrana de las proteínas de fijación de folato. Una vez en la célula, pemetrexed se convierte en formas poliglutamato por la enzima folilpoliglutamato sintetasa. Las formas de poliglutamato se retienen en las células y son inhibitoras del TS y GARFT. La poliglutamicación es un proceso tiempo y concentración dependiente que ocurre en las células tumorales y, se cree que en una menor medida, en los tejidos normales. Se cree que los metabolitos poliglutamados tienen una

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Página 2

Versión Noviembre 2018 Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Marisa Iris Motura
Dra. Marisa Iris Motura
IF-2018-63720811-APN-DGA#ANMAT
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 39 de 107

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



vida media intracelular incrementada que da como resultado la prolongación de la acción de la droga en las células malignas.

Farmacodinamia

Estudios preclínicos han demostrado que el pemetrexed inhibe el crecimiento in vitro de las líneas de células de mesotelioma (MSTO-211H, NCI-H2052). Estudios realizados con líneas de células de mesotelioma MSTO-211H demostraron efectos sinérgicos cuando pemetrexed se combinó simultáneamente con cisplatino.

Los recuentos absolutos de neutrófilos (ANC) luego de una administración de pemetrexed como agente único en pacientes que no reciben ácido fólico y suplementos de vitamina B₁₂ se caracterizaron utilizando análisis farmacodinámicos de la población. La gravedad de la toxicidad hematológica, medida por la severidad del nadir de ANC, se correlaciona con la exposición sistémica o área debajo de la curva (AUC) de los recuentos absolutos de neutrófilos de pemetrexed. También se observó que los niveles nadir más bajos de ANC ocurrieron en pacientes con concentraciones elevadas de cistationina u homocisteína de referencia. Los niveles de estas sustancias se pueden reducir con ácido fólico y suplementos de vitamina B₁₂. No hay efectos acumulativos a la exposición de pemetrexed en nadir de ANC durante múltiples ciclos de tratamiento.

El tiempo del nadir de ANC con exposiciones sistémicas a pemetrexed (AUC) varió entre 8 y 9,6 días en un rango de exposiciones de 38,3 a 316,8 mcg.hr/mL. El retorno a los valores normales del ANC ocurrió 4,2 a 7,5 días después del nadir durante el rango de exposiciones.

Farmacocinética

Absorción

La farmacocinética de pemetrexed administrada como un agente único en dosis que varían de 0,2 a 838 mg/m² infundidas durante períodos de 10 minutos ha sido evaluada en 426 pacientes con cáncer con diferentes tumores sólidos. La exposición sistémica total del pemetrexed (AUC) y la concentración plasmática máxima (C_{max}) aumenta de manera proporcional con la dosis. La farmacocinética del pemetrexed no cambia a lo largo de múltiples ciclos de tratamiento.

Distribución

Pemetrexed tiene un volumen de estado estacionario de distribución de 16,1 litros. Los estudios in vitro indican que pemetrexed está ligado aproximadamente el 81% a las proteínas plasmáticas. Esta unión no afecta el grado de insuficiencia renal.

Metabolismo y Excreción

El Pemetrexed no se metaboliza en una medida apreciable y principalmente se elimina en la orina, el 70% al 90% de la dosis recuperada sin cambios dentro de las primeras 24 horas después de la administración. Cuando el clearance renal disminuye por alteraciones en la función renal, el área bajo la curva (AUC) aumenta. El clearance sistémico total de pemetrexed es de 91,8 mL/min y la eliminación de la vida media de pemetrexed es de 3,5 horas en pacientes con función renal normal (clearance de creatinina de 90 mL/min). Se

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada

ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2018

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Página 3

Marisa Iris Motura

Dra. Marisa Iris Motura
IF-2018-63720811-APN-DGA#ANMAT
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 40 de 107



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

examinó la farmacocinética de pemetrexed en las poblaciones especiales en aproximadamente 400 pacientes en los estudios de grupos de control e individuales.

Edad

No se han observado efectos de acuerdo a la edad en la farmacocinética de pemetrexed en una variación de 26 a 80 años.

Género

La farmacocinética de pemetrexed no es diferente en pacientes masculinos y femeninos.

Efecto de raza

La farmacocinética de pemetrexed fue similar tanto en pacientes Caucásicos como en descendientes de Africanos. Existe insuficiente información disponible para comparar la farmacocinética para otros grupos étnicos.

Insuficiencia hepática

No hubo efectos sobre la elevación de los valores de AST, ALT, o bilirrubina total en la farmacocinética de pemetrexed. Sin embargo, no se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

Los análisis de la farmacocinética de pemetrexed incluyeron 127 pacientes con función renal reducida. El clearance plasmático de pemetrexed disminuye a medida que la función renal disminuye, con un aumento de la exposición sistémica como resultado de esta alteración. Los pacientes con un clearance de creatinina de 45, 50, y 80 mL/min tuvieron 65%, 54% y 13% de aumento, respectivamente en la exposición sistémica total al pemetrexed (AUC) comparado con pacientes con un clearance de creatinina de 100 mL/min.

Pediátricos

Los pacientes pediátricos no estuvieron incluidos en los ensayos clínicos.

Efectos del ibuprofeno

Las dosis de ibuprofeno 400 mg administradas cuatro veces al día reducen el clearance de pemetrexed en un 20% (y aumentan el AUC en un 20%) en pacientes con función renal normal. Se desconoce el efecto de las dosis más altas de ibuprofeno en la farmacocinética de pemetrexed.

Efectos de la aspirina

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

Efectos del cisplatino

El cisplatino no afecta la farmacocinética del pemetrexed y la farmacocinética del platino total no se altera con la administración de pemetrexed.

Efectos de las vitaminas

La coadministración de ácido fólico oral o vitamina B₁₂ intramuscular no afecta la farmacocinética de pemetrexed.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2018

Página 4

Marisa Iris Motura

Dra. Marisa Iris Motura
IF-2018-63720811-APN-DGA#ANMAT
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 41 de 107



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Fármacos que se metabolizan con enzimas de citocromo P450

Los resultados de los estudios in vitro en los microsomas hepáticos humanos predicen que pemetrexed no causaría inhibición clínica significativa del clearance metabólico de las drogas metabolizadas por CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 y CYP1A2.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Régimen de pre-medicación

Necesidad de suplementos de folato y vitamina B₁₂

Se debe instruir a los pacientes tratados con pemetrexed que tomen ácido fólico y vitamina B₁₂ como una medida profiláctica para reducir la toxicidad hematológica relacionada con el tratamiento y la toxicidad gastrointestinal.

En estudios clínicos, se registró una toxicidad general menor y reducciones Grados 3/4 de la toxicidad hematológica y no hematológica tales como la neutropenia, la neutropenia febril y la infección con neutropenia Grados 3/4 cuando se administró el pre-tratamiento con ácido fólico y vitamina B₁₂.

Suplementos con corticoesteroides

Se ha registrado en ensayos clínicos la aparición de rash cutáneo más frecuentemente en pacientes no tratados previamente con corticoesteroides. El pre-tratamiento con dexametasona (o algún equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea.

Mielosupresión

El pemetrexed puede suprimir la función de la médula ósea, como lo manifiesta la neutropenia, trombocitopenia y anemia (o pancitopenia); la mielosupresión es normalmente la toxicidad limitante de la dosis. Las reducciones de dosis para ciclos subsiguientes están basadas en el nadir del RAN (Recuento Absoluto de Neutrófilos), recuento de plaquetas y la toxicidad no hematológica máxima observada en los ciclos previos.

Disminución de la función renal

El pemetrexed es eliminado principalmente sin cambios por excreción renal. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con clearance de creatinina ≥ 45 mL/min. Se ha estudiado un número insuficiente de pacientes con clearance de creatinina <45 mL/min para recomendar una dosis. Como consecuencia, pemetrexed no se debe administrar en pacientes en los que el clearance de creatinina es <45 mL/min.

Un paciente con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina 19 mL/min) que no recibió ácido fólico y vitamina B₁₂ falleció de toxicidad relacionada con la droga luego de la administración de pemetrexed como agente único.

El uso con drogas anti inflamatorias no esteroideas con insuficiencia renal de leve a moderada.

Se debe tener precaución cuando se administra ibuprofeno en forma conjunta con pemetrexed en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (clearance de creatinina de 45 a 79 mL/min). También se deben utilizar con precaución otros AINEs.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Página 5

Versión Noviembre 2018

Dra. Marisa Iris Motura
IF-2918-6372081-APN-DGA#ANMAT
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Monitoreo de laboratorio requerido

Los pacientes no deben comenzar un nuevo ciclo de tratamiento al menos que el RN (recuento de neutrófilos) sea ≥ 1500 células/mm³, el recuento de plaquetas sea $\geq 100,000$ células/mm³ y el clearance de creatinina sea ≥ 45 mL/min).

Embarazo Categoría D

Basándose en su mecanismo de acción, el pemetrexed puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. El Pemetrexed administrado por vía intraperitoneal a ratones durante la organogénesis fue embriotóxico, fetotóxico y teratogénico en ratones en una proporción mayor 1/833 que la dosis recomendada en humanos. Si el pemetrexed se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está recibiendo esta droga, se debe informar a la paciente del daño potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar el embarazo. Se les debe aconsejar a las mujeres sobre el uso de métodos anticonceptivos efectivos para prevenir el embarazo durante el tratamiento con pemetrexed.

El Pemetrexed afecta a la fertilidad: Hombres y mujeres que estén recibiendo pemetrexed deben ser conscientes de esto.

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.

Fluidos en el tercer espacio

Se desconoce el efecto de los fluidos del tercer espacio tales como derrame pleural y ascitis, sobre el pemetrexed. Se debe considerar el drenaje en pacientes con líquido en el tercer espacio clínicamente significativo antes de administrar pemetrexed.

Vacunas

Las vacunas vivas atenuadas (triple vírica, varicela, herpes zóster, intranasal de la gripe, BCG, oral frente a la fiebre tifoidea y fiebre amarilla) deberán administrarse antes de las 4 semanas previas a la inmunosupresión y, en todo caso, evitarse en las 2 semanas anteriores a la misma. La vacuna frente al rotavirus está contraindicada en la inmunodeficiencia combinada grave.

El estado de inmunodepresión es común en pacientes con cáncer, por lo tanto no se recomienda el uso de vacunas con virus vivos atenuados.

Esta contraindicado la administración concomitante de vacuna de la fiebre amarilla, por riesgo de padecer la enfermedad generalizada.

Otras advertencias

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 esperma antes de comenzar el tratamiento. Se

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2018

Página 6

Dra. Marisa Iris Motura
IF-2018-63720811-APN-DGA#ANMAT
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



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

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

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.

CONTRAINDICACIONES:

El pemetrexed está contraindicado en pacientes que tienen un historia clínica de reacciones graves de hipersensibilidad al pemetrexed o a cualquier otro ingrediente utilizado en la fórmula.

Lactancia materna.

Administración concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla.

EFFECTOS COLATERALES/ADVERSOS

La experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas no se pueden comparar directamente con las tasas de otros ensayos clínicos y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas más comunes (incidencia $\geq 20\%$) durante la terapia con pemetrexed como agente único fueron fatiga, náuseas y anorexia. Las reacciones adversas adicionales comunes (incidencia $\geq 20\%$) durante la terapia con pemetrexed utilizada en combinación con cisplatino incluyeron vómitos, neutropenia, leucopenia, anemia, estomatitis/faringitis, trombocitopenia, y constipación.

Cáncer de pulmón a no pequeñas células (CPNPC) en combinación con cisplatino

La Tabla 1 proporciona la frecuencia y la severidad de las reacciones adversas que se han registrado en $>5\%$ de 839 pacientes con CPNPC que fueron randomizados para ser estudiados y recibieron pemetrexed más cisplatino y 830 pacientes con CPNPC los que fueron asignados aleatoriamente para ser estudiados y recibieron gemcitabina más

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2018

Página 7

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 44 de 107

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



cisplatino. Todos los pacientes recibieron la terapia de estudio como tratamiento inicial para CPNPC metastásico o localmente avanzado y los pacientes en ambos grupos de tratamiento recibieron suplementos con ácido fólico y vitamina B₁₂.

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes con suplemento vitamínico completo que reciben pemetrexed más cisplatino en CPNPC^a

Reacción ^b	Pemetrexed/Cisplatino (N=839)		Gemcitabina/Cisplatino (N=830)	
	Todos los Grados Toxicidad (%)	Grado 3-4 Toxicidad (%)	Todos los Grados Toxicidad (%)	Grado 3-4 Toxicidad (%)
Todas las reacciones adversas	90	37	91	53
Laboratorio				
Hematológicas				
Anemia	33	6	46	10
Neutropenia	29	15	38	27
Leucopenia	18	5	21	8
Trombocitopenia	10	4	27	13
Renal				
Elevación de Creatinina	10	1	7	1
Clínico				
Síntomas Constitucionales				
Fatiga	43	7	45	5
Gastrointestinales				
Náusea	56	7	53	4
Vómitos	40	6	36	6
Anorexia	27	2	24	1
Constipación	21	1	20	0
Estomatitis/Faringitis	14	1	12	0
Diarrea	12	1	13	2
Dispepsia/Acidez	5	0	6	0
Neurológicas				
Neuropatía sensorial	9	0	12	1
Alteración del gusto	8	0 ^c	9	0 ^c
Dermatológicas/Piel				
Alopecia	12	0 ^c	21	1 ^c
Rash/Descamación	7	0	8	1

^a A los efectos de esta tabla se utilizó un corte del 5% para la inclusión de todos los eventos donde el informante consideró una relación posible con pemetrexed.

^b Se refiere al criterio CTC versión 2.0 para cada Grado de toxicidad del INC

^c De acuerdo al criterio CTC versión 2.0 del INC, este término de eventos adversos se debe registrar únicamente como Grado 1 o 2.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2018

Página 8

Dra. Marisa Iris Motura
IF-2018-63720811-APN-DGA#ANMAT
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



No se observaron diferencias clínicas relevantes en las reacciones adversas de pacientes basadas en la histología.

Además de la menor incidencia de toxicidad hematológica en el grupo de pemetrexed y cisplatino, el uso de transfusiones (RBC y plaquetas) y factores de crecimiento hematopoyéticos fue menor en el grupo de pemetrexed y cisplatino comparados con el grupo de gemcitabina y cisplatino.

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes con cáncer de pulmón a no pequeñas células asignados de manera aleatoria para recibir pemetrexed más cisplatino.

Incidencia del 1% al 5%

Corporales en general — neutropenia febril, infección, pirexia.

Trastornos generales — deshidratación.

Metabolismo y Nutrición — incremento de AST, incremento de ALT.

Renal — disminución del clearance de creatinina, insuficiencia renal.

Órganos de los sentidos — conjuntivitis.

Incidencia menor al 1%

Cardiovascular — arritmia.

Trastornos generales — dolor en el pecho.

Metabolismo y Nutrición — incremento de la GGT.

Neurología — neuropatía motora.

Cáncer de pulmón a no pequeñas células (CPNPC) — Mantenimiento

La Tabla 2 proporciona la frecuencia y la severidad de las reacciones adversas que se han registrado en >5% de 438 pacientes con CPNPC los que recibieron pemetrexed y 218 pacientes con CPNPC los que recibieron placebo. Todos los pacientes recibieron terapia de estudio inmediatamente después de los 4 ciclos de tratamiento basado en platino para CPNPC localmente avanzado o metastásico. Los pacientes en ambos grupos de estudio recibieron suplementos con ácido fólico y vitamina B₁₂ completos.

Tabla 2: Reacciones adversas en pacientes que recibieron pemetrexed versus placebo en CPNPC ^a

Reacción ^b	pemetrexed (N=438)		Placebo (N=218)	
	Todos los Grados Toxicidad (%)	Grado 3-4 Toxicidad (%)	Todos los Grados Toxicidad (%)	Grado 3-4 Toxicidad (%)
Todas las Reacciones Adversas	66	16	37	4
Laboratorio				
Hematológicas				
Anemia	15	3	6	1
Neutropenia	6	3	0	0
Leucopenia	6	2	1	1
Hepáticas				

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2018

Página 9

Dra. Marisa Iris Motura
IF-2018-63720811-APN-DGA#ANMAT
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
 Tel.: ++ 54 343 4979125
 Fax.: ++ 54 343 4979136



Incremento del ALT	10	0	4	0
Incremento del AST	8	0	4	0
Clínicas				
Síntomas Constitucionales				
Fatiga	25	5	11	1
Gastrointestinales				
Nausea	19	1	6	1
Anorexia	19	2	5	0
Vómitos	9	0	1	0
Mucositis/estomatitis	7	1	2	0
Diarrea	5	1	3	0
Infección	5	2	2	0
Neurológicas				
Neuropatía sensorial	9	1	4	0
Dermatológicas/Piel				
Rash/Descamación	10	0	3	0

^a A los efectos de esta tabla se utilizó un corte en el 5% para la inclusión de todos los eventos donde el informante consideró una relación posible con pemetrexed.

^b Se refiere al criterio CTCEA versión 3.0 del INC para cada Grado de toxicidad.

No se han observado diferencias clínicas relevantes en las reacciones adversas Grado 3/4 en pacientes basados en edad, sexo, origen étnico, o la historia clínica excepto en una incidencia alta de fatiga Grados 3/4 en pacientes Caucásicos comparados con pacientes no Caucásicos (6,5% versus 0,6%).

La seguridad se evaluó por la exposición de pacientes que recibieron por los menos una dosis de pemetrexed (N=438). La incidencia de las reacciones adversas se evaluó para pacientes que recibieron ≤ 6 ciclos de pemetrexed y comparada con pacientes que recibieron >6 ciclos de pemetrexed. Se observó un aumento en las reacciones adversas (en todos los grados) en exposiciones más largas; de todas formas no se han observado diferencias clínicas relevantes en las reacciones adversas de los Grados 3/4.

De acuerdo con la mayor incidencia de la anemia (en todos los grados) en el grupo de pemetrexed, el uso de las transfusiones (principalmente RBC) y en agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESAs; eritropoyetina y darbepoetina) fueron mayores en el grupo pemetrexed comparado con el grupo placebo (transfusiones 9,5% versus 3,2 %, ESAs 5,9% versus 1,8%).

Se observaron las siguientes reacciones adversas adicionales en pacientes con cáncer de pulmón a no pequeñas células los cuales recibieron pemetrexed.

Incidencia del 1% al 5%

Dermatológicas/Piel — alopecia, prurito/picazón.

Gastrointestinales — constipación.

Trastornos Generales — edema, fiebre (en ausencia de la neutropenia).

Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2018

Página 10

Dra. Marisa Iris Motura
 IF-2018-63720811-APN-DGA#ANMAT
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

Página 47 de 107

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Hematológicas — trombocitopenia.

Renal — disminución del clearance de creatinina, aumento de la creatinina, disminución de la tasa de filtración glomerular.

Órganos de los sentidos — enfermedad de la superficie ocular (incluyendo conjuntivitis), aumento del lagrimeo.

Incidencia menor al 1%

Cardiovascular — arritmia supraventricular.

Dermatológicas/Piel — eritema multiforme.

Trastornos Generales — neutropenia febril, reacciones alérgicas/hipersensibilidad.

Neurológicas — neuropatía motora.

Renal — insuficiencia renal.

Cáncer de pulmón a no pequeñas células (CPNPC) — Después de la quimioterapia previa

La Tabla 3 proporciona la frecuencia y la severidad de las reacciones adversas que se han registrado en >5% de los 265 pacientes asignados aleatoriamente para recibir una dosis única del agente pemetrexed con un suplemento de ácido fólico y vitamina B₁₂ y 276 pacientes asignados aleatoriamente para recibir una dosis única del agente docetaxel. Todos los pacientes fueron diagnosticados con CPNPC localmente avanzado o metastásico y recibieron quimioterapia previa.

Tabla 3: Reacciones adversas en pacientes con suplemento vitamínico completo que recibieron pemetrexed versus Docetaxel en CPNPC^a

Reacción ^b	pemetrexed (N=265)		Docetaxel (N=276)	
	Todos los Grados Toxicidad (%)	Grados 3-4 Toxicidad (%)	Todos los Grados Toxicidad (%)	Grados 3-4 Toxicidad (%)
Laboratorio				
Hematológicas				
Anemia	19	4	22	4
Leucopenia	12	4	34	27
Neutropenia	11	5	45	40
Trombocitopenia	8	2	1	0
Hepáticas				
Incremento del ALT	8	2	1	0
Incremento del AST	7	1	1	0
Clínicas				
Gastrointestinales				
Náusea	31	3	17	2
Anorexia	22	2	24	3
Vómitos	16	2	12	1
Estomatitis/Faringitis	15	1	17	1

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2018

Página 11

Marisa Motura

Dra. Marisa Iris Motura
IF-2918-63720811-APN-DGA#ANMAT
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 48 de 107



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Diarrea	13	0	24	3
Constipación	6	0	4	0
Síntomas Constitucionales				
Fatiga	34	5	36	5
Fiebre	8	0	8	0
Dermatológicas/Piel				
Rash/Descamación	14	0	6	0
Prurito	7	0	2	0
Alopecia	6	1c	38	2c

^a A efectos de esta tabla se utilizó un corte en el 5% para la inclusión de todos los eventos donde el informante consideró una relación posible con pemetrexed.

^b Se refiere al criterio NCI CTC para valores de laboratorio por cada Grado de toxicidad (versión 2.0).

^c De acuerdo con el criterio NCI CTC versión 2.0, este término de evento adverso debería ser registrado únicamente como Grado 1 ó 2.

No se han visto diferencias clínicas relevantes en reacciones adversas en pacientes tomando la histología como base.

Las reacciones adversas relevantes desde el punto de vista clínico ocurren en <5% de los pacientes que recibieron el tratamiento de pemetrexed pero >5% de los pacientes que recibieron docetaxel incluyen CTC de grado 3/4 de neutropenia febril (1,9% pemetrexed, 12,7% docetaxel).

Se observaron las siguientes reacciones adversas adicionales en pacientes con cáncer de pulmón a no pequeñas células asignados aleatoriamente para recibir pemetrexed.

Incidencia del 1% al 5%

Cuerpo en general— dolor abdominal, reacción alérgica/hipersensibilidad, neutropenia febril, infección

Dermatológicas/Piel — eritema multiforme.

Neurológicas — neuropatía motora, neuropatía sensorial.

Renal — aumento de la creatinina.

Incidencia menor al 1%

Cardiovascular — arritmias supraventriculares

Mesotelioma pleural maligno (MPM)

La Tabla 4 provee la frecuencia y la severidad de las reacciones adversas que han sido registradas en >5% de 168 pacientes con mesotelioma los que se asignaron aleatoriamente para recibir cisplatino y pemetrexed y 163 pacientes con mesotelioma los que se asignaron de manera aleatoria para recibir cisplatino como agente único. En ambos grupos de tratamiento, estos pacientes sin quimioterapia previa recibieron suplementos completos con ácido fólico y vitamina B₁₂.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2018

Marisa Iris Motura
Dra. Marisa Iris Motura
IF-2018-63/20811-APN-DGA#ANMAT
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Tabla 4: Reacciones adversas en pacientes con suplemento vitamínico completo que reciben pemetrexed más cisplatino en MPM^a

Reacción ^b	pemetrexed/cisplatino (N=168)		Cisplatino (N=163)	
	Todos los Grados Toxicidad (%)	Grado 3-4 Toxicidad (%)	Todos los Grados Toxicidad (%)	Grado 3-4 Toxicidad (%)
Laboratorio				
Hematológicas				
Neutropenia	56	23	13	3
Leucopenia	53	15	17	1
Anemia	26	4	10	0
Trombocitopenia	23	5	9	0
Renal				
Elevación de Creatinina	11	1	10	1
Disminución de Clearance Creatinine	16	1	18	2
Clínicas				
Trastornos Oculares				
Conjuntivitis	5	0	1	0
Gastrointestinales				
Nausea	82	12	77	6
Vómitos	57	11	50	4
Estomatitis/Faringitis	23	3	6	0
Anorexia	20	1	14	1
Diarrea	17	4	8	0
Constipación	12	1	7	1
Dispepsia	5	1	1	0
Síntomas Constitucionales				
Fatiga	48	10	42	9
Metabolismo y Nutrición				
Deshidratación	7	4	1	1
Neurológicas				
Neuropatía-sensorial	10	0	10	1
Trastornos del gusto	8	0 ^c	6	0 ^c
Dermatológicas/Piel				
Rash	16	1	5	0
Alopecia	11	0 ^c	6	0 ^c

^a A efectos de esta tabla se utilizó un corte en el 5% para la inclusión de todos los eventos donde el informante consideró una relación posible con pemetrexed.

^b Se refiere al criterio NCI CTC versión 2.0 para cada Grado de toxicidad excepto el término "clearance de creatinina disminuido" el que deriva del término "renal/genitourinario-otros".

^c De acuerdo con el Criterio NCI CTC versión 2.0, este término de evento adverso sólo debe registrarse como de Grado 1 o 2.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2018

Página 13

Marisa Motura
Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 50 de 107

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
 Tel.: ++ 54 343 4979125
 Fax.: ++ 54 343 4979136



Se observaron las siguientes reacciones adversas en pacientes afectados por mesotelioma pleural maligno asignados aleatoriamente para recibir pemetrexed más cisplatino.

Incidencia del 1% al 5%

Cuerpo en general — neutropenia febril, infección, pirexia.

Dermatología/Piel — urticaria.

Trastornos Generales — dolor en el pecho.

Metabolismo y Nutrición — incremento del AST, incremento del ALT, incremento de la GGT.

Renal — insuficiencia renal.

Incidencia Menor del 1%

Cardiovascular — arritmia.

Neurología — neuropatía motora.

Efectos de los suplementos vitamínicos

La tabla 5 compara la incidencia (porcentaje de pacientes) de CTC Grado 3/4 de toxicidad en pacientes que recibieron suplementos vitamínicos con ácido fólico diario y vitamina B₁₂ desde el momento del registro en el estudio (suplemento completo) con la incidencia en pacientes que nunca recibieron suplementos vitamínicos (sin haber recibido nunca suplemento) durante el estudio en el grupo de pemetrexed más cisplatino.

Tabla 5 : Eventos adversos Grado 3/4 seleccionados que compara los pacientes con suplemento completo versus los que nunca recibieron suplemento en el grupo de pemetrexed más cisplatino (% de incidencia)		
Eventos adversos ^a (%)	Pacientes con Suplemento Completo (N=168)	Pacientes que nunca recibieron suplemento (N=32)
Neutropenia/granulocitopenia	23	38
Trombocitopenia	5	9
Vómitos	11	31
Neutropenia Febril	1	9
Infección con neutropenia Grado 3/4	0	6
Diarrea	4	9

^a Se refiere al criterio NCI CTC para valores de laboratorio y los que no son de laboratorio para cada grado de toxicidad (versión 2.0).

Los siguientes eventos adversos fueron mayores en el grupo de suplemento completo comparado con el grupo que nunca recibió suplemento: hipertensión (11%, 3%), dolor en el pecho (8%, 6%) y trombosis/embolia (6%, 3%).

Sub-poblaciones

No se identificó efecto relevante para la seguridad de pemetrexed debido al género o raza,

Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2018

Página 14

Marisa Iris Motura
 Dra. Marisa Iris Motura
 IF-2018-63720811-APN-DGA#ANMAT
 ERIOCHEM S.A.

Página 51 de 107



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



excepto un incremento en la incidencia de rash en hombres (24%) comparado con mujeres (16%).

Experiencias post-marketing

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante la post-aprobación del uso de pemetrexed. Debido a que estas reacciones se registran voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición a la droga.

Gastrointestinal — colitis.

Trastornos Generales y Condiciones de administración en el sitio — edema.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos —

Se ha registrado el fenómeno de recuerdo de la radiación en pacientes que han recibido previamente radioterapia.

Respiratorio — neumonitis intersticial.

Se han reportado casos de neumonitis por radiación en pacientes que recibieron radioterapia previa, durante o después del tratamiento con pemetrexed. Debe prestarse especial atención a estos pacientes y precaución cuando se usan agentes sensibilizadores de la radiación en pacientes que habían recibido radioterapia semanas o años antes.

En raras ocasiones se han notificado casos de toxicidad cutánea tardía en pacientes que habían recibido radioterapia previamente.

Rara vez se han notificado casos de shock anafiláctico.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

Medicamentos anti-inflamatorios no-esteroides (AINEs)

Ibuprofeno

A pesar que el ibuprofeno administrado (400 mg cuatro veces al día) puede disminuir el clearance de pemetrexed, se puede administrar con pemetrexed en pacientes con función renal normal (clearance de creatinina ≥ 80 mL/min). Se debe tener precaución cuando se administre ibuprofeno conjuntamente con pemetrexed en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (clearance de creatinina de 45 a 79 mL/min).

Otros AINEs

Pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada deben evitar tomar AINEs que tengan una vida media de eliminación corta por un período de 2 días antes, el día, y 2 días después de la administración de pemetrexed.

Ante la ausencia de datos de acuerdo con la interacción potencial de pemetrexed y AINEs con vida media más prolongada, todos los pacientes que toman estos AINEs deben interrumpir la dosis por lo menos 5 días antes, el día, y dos días después de la administración de pemetrexed. Si la administración concomitante del AINE es necesaria, se deben monitorear los pacientes de cerca por la toxicidad, especialmente la mielosupresión, renal y la toxicidad gastrointestinal.

Medicamentos nefrotóxicos

Pemetrexed principalmente se elimina por vía renal sin cambios como resultado de la

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2018

Página 15

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

IF-2018-63720811-APN-DGA#ANMAT



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

filtración glomerular y la secreción tubular. La administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos podría dar como resultado una alteración del clearance de pemetrexed. La administración concomitante de sustancias que también se secretan tubularmente (por ejemplo: probenecid) podría de manera potencial retrasar o alterar el clearance de pemetrexed.

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 (por ejemplo poliomielitis).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Basado en su mecanismo de acción, pemetrexed puede causar daños en el feto cuando se administra en mujeres embarazadas. No hay estudios controlados de pemetrexed buenos y adecuados en mujeres embarazadas. Pemetrexed fue embriotóxico, fetotóxico y teratogénico en ratones. En ratones, la administración repetida de dosis intraperitoneal de pemetrexed cuando se administra durante la organogénesis causó malformaciones fetales (osificación incompleta del astrágalo y huesos del cráneo; casi 1/833 de la dosis intravenosa recomendada en humanos en base a mg/m^2), y paladar hendido (1/33 de la dosis intravenosa recomendada en humanos en base a mg/m^2).

La embriotoxicidad se caracterizó por un incremento de las muertes embrio-fetales y una reducción en los tamaños de la camada. Si pemetrexed se utiliza durante el embarazo, o si las pacientes quedan embarazadas mientras reciben este medicamento, se debe informar a las pacientes del daño potencial para el feto.

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil el uso de métodos anticonceptivos para prevenir embarazos durante el tratamiento con pemetrexed.

El Pemetrexed afecta a la fertilidad: Hombres y mujeres que estén recibiendo pemetrexed deben ser conscientes de esto.

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.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Madres en el período de la lactancia

No se conoce si pemetrexed o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna, y dado su potencial en las reacciones adversas serias de pemetrexed en los lactantes, se debe tomar una decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar la medicación, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de pemetrexed en los pacientes pediátricos no se han establecido. No hay datos relevantes del uso de Pemetrexed en población pediátrica con mesotelioma pleural maligno y cáncer de pulmón no microcítico.

Uso geriátrico

El pemetrexed es conocido porque sustancialmente se excreta por el riñón, y el riesgo de las reacciones adversas de esta droga puede ser mayor en pacientes con insuficiencia de la función renal. Debido a que los pacientes en edad avanzada son más propensos a padecer disfunción renal, se debe tener cuidado en la selección de la dosis. Se recomienda el monitoreo de la función renal con la administración de pemetrexed. No se necesitan otras reducciones más que las recomendadas para todos los pacientes, para los pacientes de 65 años o mayores.

En los ensayos clínicos el tratamiento inicial del Cáncer de pulmón a no pequeñas células, el 37,7% de los pacientes tratados con pemetrexed más cisplatino fueron de ≥ 65 años y el Grado 3/4 de neutropenia fue mayor comparado con pacientes <65 años (19,9% versus 12,2%). Para pacientes <65 años, el IR para la supervivencia total fue de 0,96 (95% IC: 0,83; 1,10) y para pacientes ≥ 65 años el IR fue de 0,88 (95% IC: 0,74; 1,06) en el intento de tratamiento a la población.

En el ensayo del tratamiento de mantenimiento del Cáncer de pulmón a no pequeñas células el 33,3% de los pacientes tratados con pemetrexed fueron ≥ 65 años y no se observaron diferencias en el Grado 3/4 de las reacciones adversas comparado con pacientes <65 años. Para pacientes <65 años, el IR para la supervivencia total fue de 0,74 (95% IC: 0,58; 0,93) y para pacientes ≥ 65 años el IR fue de 0,88 (95% IC: 0,65; 1,21) en el intento de tratamiento a la población.

En el ensayo de cáncer de pulmón a no pequeñas células después de la quimioterapia previa, el 29,7% de los pacientes tratados con pemetrexed fueron ≥ 65 años y el Grado 3/4 de hipertensión fue mayor comparado con los pacientes <65 años. Para pacientes <65 años, el IR para la supervivencia total fue de 0,95 (95% IC: 0,76; 1,19), y para pacientes ≥ 65 años el IR fue 1,15 (95% IC: 0,79; 1,68) en el intento de tratamiento a la población.

El ensayo del mesotelioma incluyó 36,7% pacientes tratados con pemetrexed más cisplatino los que tenían ≥ 65 años, y la fatiga, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia Grado 3/4 fueron mayores comparadas con los pacientes <65 años. Para pacientes <65 años, el IR para la supervivencia total fue del 0,71 (95% IC: 0,53; 0,96) y para pacientes ≥ 65 años, el

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2018

Página 17

Dra. Marisa Iris Motura
IF-2018-63720811-APN-DGA#ANMAT
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



IR fue 0,85 (95% IC: 0,59; 1,22) en el intento de tratamiento a la población.

Pacientes con disfunción hepática

No hubo un efecto de elevación de la AST, ALT, o bilirrubina total sobre la farmacocinética de pemetrexed.

Se proporcionan los ajustes de dosis basados en la experiencia de la insuficiencia hepática durante el tratamiento con pemetrexed.

Pacientes con insuficiencia renal

El pemetrexed es conocido por ser excretado principalmente por los riñones. La disminución de la función renal se traducirá en disminución del clearance y una mayor exposición (AUC) al pemetrexed comparado con pacientes con función renal normal. No se ha estudiado cisplatino co-administrado con pemetrexed en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Género

En el ensayo del tratamiento inicial del cáncer de pulmón a no pequeñas células, el 70% de los pacientes fueron hombres y el 30% mujeres. Para los hombres el IR de la supervivencia total fue de 0,97 (95% IC: 0,85; 1,10) y para mujeres el IR fue de 0,86 (95% IC: 0,70; 1,06) en el intento de tratamiento a la población.

En el ensayo de mantenimiento de cáncer de pulmón a no pequeñas células, el 73% de los pacientes fueron hombres y el 27% fueron mujeres. Para los hombres el IR para la supervivencia total fue 0,78 (95% IC: 0,63; 0,96) y para las mujeres el IR fue 0,83 (95% IC: 0,56; 1,21) en el intento de tratamiento a la población.

En el ensayo de Cáncer de pulmón a no pequeñas células después de la quimioterapia previa, el 72% de los pacientes fueron hombres y el 28% mujeres. Para los hombres el IR de la supervivencia total fue de 0,95 (95% IC: 0,76; 1,19) y para las mujeres el IR fue de 1,28 (95% IC: 0,86; 1,91) en el intento de tratamiento a la población.

En el ensayo del mesotelioma, el 82% de los pacientes fueron hombres y el 18% mujeres. Para los hombres el IR de la supervivencia total fue de 0,85 (95% IC: 0,66; 1,09) y para las mujeres el IR fue de 0,48 (95% IC: 0,27; 0,85) en el intento de tratamiento a la población.

Raza

En el ensayo de tratamiento inicial de cáncer de pulmón a no pequeñas células, el 78% de los pacientes fueron caucásicos, el 13% del Este/Sudoeste de Asia, y el 9% de otros lugares. Para los caucásicos, el IR para la supervivencia total fue de 0,92 (95% IC: 0,82; 1,04), para los del Este/Sudoeste de Asia el IR fue de 0,86 (95% IC: 0,61; 1,21), y para los demás el IR fue de 1,24 (95% IC: 0,84; 1,84) en el intento de tratamiento a la población.

En el ensayo de mantenimiento de cáncer de pulmón a no pequeñas células, el 65% de los pacientes fueron Caucásicos, el 23% de Asia Oriental, y el 12% de otros lugares. Para los Caucásicos el IR para la supervivencia total fue de 0,77 (95% IC: 0,62; 0,97), para los de Asia Oriental fue de 1,05 (95% IC: 0,70; 1,59) y para los demás el IR fue de 0,46 (95% IC: 0,26; 0,79) en el intento de tratamiento a la población.

En el ensayo de cáncer de pulmón a no pequeñas células después de la quimioterapia previa, el 71% de los pacientes fueron Caucásicos y el 29% de otros lugares. Para los Caucásicos el IR para la supervivencia total fue de 0,91 (95% IC: 0,73; 1,15) y para los

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Página 18

Versión Noviembre 2018

Dra. Marisa Iris Motura
IF-2018-63720811-APN-DGA#ANMAT
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 55 de 107

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



demás el IR fue de 1,27 (95% IC: 0,87; 1,87) en el intento de tratamiento a la población. En el ensayo clínico del mesotelioma, el 92% de los pacientes fueron Caucásicos y el 8% de otros lugares. Para los Caucásicos, el IR para la supervivencia global fue del 0,77 (95% IC: 0,61; 0,97) y para los demás el IR fue de 0,86 (95% IC: 0,39; 1,90) en el intento de tratamiento a la población.

INFORMACION GENERAL DE DOSIS

Uso combinado con cisplatino

Cáncer de pulmón a no pequeñas células no escamosas y mesotelioma pleural maligno

La dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m² administrada como una infusión intravenosa durante 10 minutos el Día 1 de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de cisplatino es de una infusión de 75 mg/m² durante 2 horas comenzando aproximadamente 30 minutos después de finalizar la administración de pemetrexed. Los pacientes deben recibir una hidratación apropiada antes y/o después de recibir cisplatino. Para mayor información ver el prospecto de cisplatino.

Uso como agente único

Cáncer de pulmón a no pequeñas células no escamosas

La dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m² administrada como una infusión intravenosa durante 10 minutos el Día 1 de cada ciclo de 21 días.

Régimen de premedicación

Suplemento vitamínico

Para reducir la toxicidad, se debe instruir a los pacientes tratados con pemetrexed que tomen una dosis baja de una preparación oral de ácido fólico o multivitamínicos conteniendo ácido fólico a diario. Por lo menos deben tomar 5 dosis diarias de ácido fólico durante un período de 7 días antes de la primera dosis de pemetrexed; y la dosificación debe continuar durante todo el curso del tratamiento y durante 21 días después de la última dosis de pemetrexed. Los pacientes deben recibir también una inyección intramuscular de vitamina B₁₂ durante la semana anterior a la primera dosis de pemetrexed y cada 3 ciclos a partir de entonces. Las inyecciones de vitamina B₁₂ subsiguientes pueden darse el mismo día que el pemetrexed. En los ensayos clínicos, la dosis de ácido fólico estudiada varió de 350 a 1000 mcg, y la dosis de vitamina B₁₂ fue de 1000 mcg. La dosis oral de ácido fólico usada más común en los ensayos clínicos fue de 400 mcg. [ver Advertencias y precauciones].

Corticosteroides

El rash cutáneo se ha registrado con mayor frecuencia en pacientes no tratados previamente con un corticosteroide. El pretratamiento con dexametasona (o algún equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea. En los ensayos clínicos, se administró 4 mg de dexametasona oral dos veces al día el día antes, el día de la administración de pemetrexed y el día después [ver Advertencias y precauciones].

Recomendaciones sobre monitoreo de laboratorio y reducción/discontinuidad de la dosis.

Monitoreo

Bioq. María Elena Rougé
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2018

Página 19

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

IF-2018-63720811-APN-DGA#ANMAT

Página 56 de 107

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
 Tel.: ++ 54 343 4979125
 Fax.: ++ 54 343 4979136



Se debe realizar un recuento completo de hematíes, incluyendo un recuento de plaquetas a todos los pacientes que reciben pemetrexed. Se debe controlar a los pacientes en el nadir y en la recuperación, los que se evaluaron en los estudios clínicos antes de cada dosis y en los días 8 y 15 de cada ciclo. Los pacientes no deben comenzar un nuevo ciclo de tratamiento al menos que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea ≥ 1500 células/mm³, el recuento de plaquetas sea ≥ 100.000 células/mm³ y el clearance de creatinina sea ≥ 45 mL/min. Estudios químicos periódicos deben llevarse a cabo 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 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.

Pacientes con 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).

Pacientes 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.

Recomendaciones de reducción de dosis

Los ajustes de la dosis al comienzo de un ciclo subsiguiente se deben basar en el nadir de los recuentos hematológicos o en la toxicidad no hematológica máxima del ciclo anterior de la terapia. El tratamiento se puede retrasar para permitir tiempo suficiente de recuperación. Tras la recuperación, se deben tratar los pacientes nuevamente utilizando los lineamientos de las Tablas 1-3, que son adecuadas para el uso de pemetrexed como un agente único o en combinación con cisplatino.

Tabla 1: Reducción de la dosis de pemetrexed (como agente único o en combinación) y cisplatino - Toxicidades hematológicas

RAN del nadir $< 500/\text{mm}^3$ y plaquetas del nadir $\leq 50.000/\text{mm}^3$.	75% de la dosis previa (pemetrexed y cisplatino).
Plaquetas del nadir $< 50.000/\text{mm}^3$ sin sangrado independientemente del nadir del RAN.	75% de la dosis previa (pemetrexed y cisplatino).
Plaquetas del nadir $< 50.000/\text{mm}^3$ con sangrado ^a ,	50% de la dosis previa

Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2018

Página 20

Marisa Motura
 Dra. Marisa Iris Motura
 IF-2018-63720811-APN-DGA#ANMAT
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

Página 57 de 107

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



independientemente del nadir del RAN.

(pemetrexed y cisplatino).

^a Este criterio cumple con la versión CTC 2.0 (NCI 1998) definición de $\geq$ Grado de sangrado 2 de CTC.

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas (excluyendo la neurotoxicidad) $\geq$ Grado 3, el tratamiento se debe suspender hasta la resolución de un valor menor o igual al del paciente en la pre-terapia. El tratamiento se debe retomar de acuerdo con los lineamientos de la Tabla 2.

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

	Dosis de pemetrexed (mg/m ²)	Dosis de cisplatino (mg/m ²)
Cualquier Grado de toxicidad 3 ó 4 excepto mucositis.	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización (independientemente del Grado) o Grado 3 ó 4 de diarrea	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Grado 3 o 4 de mucositis	50% de la dosis previa	100% de la dosis previa

^a NCI Criterios Comunes de Toxicidad (CTC).

^b Excluyendo neurotoxicidad (ver Tabla 3).

En el caso de neurotoxicidad, los ajustes de dosis recomendados de pemetrexed y cisplatino están descriptos en la Tabla 3. Los pacientes deben discontinuar la terapia si experimentan neurotoxicidad de Grado 3 o 4.

Tabla 3: Reducción de la dosis de pemetrexed (como agente único o en combinación) y cisplatino – Neurotoxicidad

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

Recomendación de discontinuidad.

La terapia de pemetrexed se debe discontinuar si el paciente experimenta cualquier toxicidad hematológica o no hematológica grado 3 ó 4 después de 2 reducciones de dosis o inmediatamente si se observa Grado 3 ó 4 de neurotoxicidad.

Pacientes con insuficiencia renal

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2018

Página 21

Dra. Marisa Iris Motura
IF-2018-63720811-APN-DGA#ANMAT
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 58 de 107

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
 Tel.: ++ 54 343 4979125
 Fax.: ++ 54 343 4979136



En los estudios clínicos, los pacientes con clearance de creatinina ≥ 45 mL/min no requieren ajustes de dosis más que aquellas recomendadas para todos los pacientes. Se ha tratado un número insuficiente de pacientes con clearance de creatinina por debajo de 45 mL/min para dar recomendaciones de dosis para este grupo de pacientes [ver *Farmacología Clínica*]. Por lo tanto, pemetrexed no se debe administrar en pacientes en los que el clearance de creatinina es <45 mL/min utilizando la fórmula estándar de Cockcroft y Gault (debajo) o IFG medido por el método de Tc99m-DPTA del clearance sérico:

Hombres:	$[140 - \text{Edad en años}] \times \text{Peso actual del cuerpo (kg)}$	= mL/min
	$72 \times \text{Creatinina sérica (mg/dL)}$	
Mujeres:	Clearance de creatinina estimado para hombres $\times 0,85$	

Se debe ser cauteloso cuando se administra pemetrexed al mismo tiempo que AINEs en pacientes en los que su clearance de creatinina es <80 mL/min [ver *Interacciones medicamentosas*].

Precauciones en la preparación y en la administración

Al igual que con cualquier otro agente antineoplásico potencialmente tóxico, se debe tener cuidado en el manejo y preparación de las soluciones para infusión de pemetrexed. Se recomienda la utilización de guantes. Si una solución de pemetrexed entra en contacto con la piel, lavarla inmediatamente con agua y jabón. Si pemetrexed entra en contacto con las membranas de las mucosas, enjuagar con agua de manera minuciosa. Hay disponible varios lineamientos publicados acerca del manejo y como descartar los agentes contra el cáncer. pemetrexed no es una sustancia vesicante. No hay un antídoto específico para la extravasación de pemetrexed. A la fecha, se han registrado pocos casos de extravasación de pemetrexed, los que se evaluaron como poco serios por el investigador. Se debe manejar la extravasación de pemetrexed con la práctica de extravasación estándar local como con otras sustancias no vesicantes.

Preparación para la administración de la infusión intravenosa

1. Utilice técnicas asépticas durante la reconstitución y posterior dilución de pemetrexed para la administración de la infusión intravenosa.
2. Calcule la dosis de pemetrexed y determine el número de viales necesarios. Los viales contienen 100 mg o 500 mg de pemetrexed. Los viales de 100 y 500 mg, contienen un exceso para asegurar la administración de la cantidad rotulada.
3. Reconstituya cada vial de 100 mg con 4,2 ml de Cloruro de Sodio 0,9% inyectable (sin conservantes). Reconstituya cada vial de 500 mg con 20 mL de Cloruro de Sodio 0,9% inyectable (sin conservantes). La reconstitución de cada vial da una solución que contiene 25 mg/mL de pemetrexed. Agite suavemente cada vial hasta que el polvo esté completamente disuelto. La solución obtenida es clara y el color varía de incoloro a amarillo o amarillo-verdoso sin afectar de manera adversa la calidad del producto. El pH de

Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2018

Página 22

Marisa Iris Motura

Dra. Marisa Iris Motura
 IF-2018-63720811-APN-DGA#ANMAT
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

Página 59 de 107



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



la reconstitución de la solución de pemetrexed es entre 6,6 y 7,8. SE REQUIERE UNA DILUCIÓN POSTERIOR.

4. Previo a la administración se deben inspeccionar visualmente los productos de drogas parenterales para detectar partículas y decoloración, siempre que la solución y el recipiente así lo permitan. Si se observan partículas, no administrar.

5. Una cantidad apropiada de solución reconstituida de pemetrexed se debe diluir en una solución de Cloruro de Sodio 0,9% inyectable (sin conservantes), de modo que el volumen total de la solución sea de 100 ml. Pemetrexed se administra como una infusión intravenosa durante 10 minutos.

6. Se demostró la estabilidad física y química de las soluciones reconstituidas y de infusión de pemetrexed por hasta 24 horas después de la reconstitución inicial, cuando se almacena a temperatura ambiente o refrigerada [ver USP Control de la Temperatura Ambiente] y expuesta a la luz. Cuando se prepara según las instrucciones, la reconstitución y soluciones para infusión de pemetrexed no contienen conservantes antimicrobianos. Descartar cualquier fracción no utilizada.

Se recomienda la reconstitución y posterior dilución antes de la infusión intravenosa solamente con Cloruro de Sodio 0,9% inyectable (sin conservantes). Pemetrexed es físicamente incompatible con diluyentes que contienen calcio, incluyendo la inyección de Ringer Lactada, USP y la inyección de Ringer, USP y por lo tanto éstas no se deben utilizar.

La coadministración de pemetrexed con otras drogas y diluyentes no ha sido estudiada y por lo tanto no se recomienda. Pemetrexed es compatible con los equipos de administración de cloruro de polivinilo (PVC) estándar y bolsas de solución intravenosa.

SOBREDOSIS

Ha habido pocos casos de sobredosis con pemetrexed. Los registros de toxicidad incluyeron neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis, y rash. Las complicaciones previsibles de sobredosis incluyen supresión de la médula ósea manifestada como neutropenia, trombocitopenia, y anemia. Además, se pueden observar infección con o sin fiebre, diarrea, y mucositis. Si una sobredosis ocurre, se deben instituir medidas generales de apoyo cuando se considere necesario por el médico que hace el tratamiento.

En los ensayos clínicos, se permitió la leucovorina para leucopenia CTC Grado 4 durante ≥ 3 días, neutropenia CTC Grado 4 durante ≥ 3 días e inmediatamente para trombocitopenia CTC Grado 4, hemorragias asociadas con trombocitopenia Grado 3 o mucositis Grado 3 ó 4. Se recomendaron las siguientes dosis intravenosas y horarios de la leucovorina para uso intravenoso: 100 mg/m², una vez vía intravenosa, seguido de leucovorina, 50 mg/m², intravenosa cada 6 horas durante 8 días.

La capacidad de pemetrexed de ser dializado se desconoce.

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

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2018

Página 23

Dra. Marisa Iris Motura
IF-2018-63720814-APN-DGA#ANMAT
ERIOCHEM S.A.

Página 60 de 107



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



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

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

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

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

Presentación:

MARTXEL, 100 mg x 1 frasco ampolla.

MARTXEL, 500 mg x 1 frasco ampolla.

CONSERVAR ENTRE 15°C - 30°C.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.618

Directora Técnica: Marisa Iris Motura. Farmacéutica y Doctora en Química.

Elaborado en ERIOCHEM S.A. Ruta Nac. 12, Km 452 (3107), Colonia Avellaneda, Dto. Paraná, Entre Ríos.

Bibliografía: PDR 2010.

Revisión: Nov. 2018.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Noviembre 2018

Página 24

Dra. Marisa Iris Motura
IF-2018-63720811-APN-DGA#ANMAT
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 61 de 107



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-63511940- Prospecto MARTXEL.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.