

Muy frecuente >10%; frecuente se define normalmente como >1% y <10%.

Para esta tabla se realizo un corte en el 5% para incluir todos los eventos en los que el informador considero que existía una posible relación del efecto con Pemetrexed.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes comunicadas en > 1 % y ≤5 % (frecuente) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir Pemetrexed, fueron las siguientes: neuropatía sensitiva, neuropatía motora, dolor abdominal, aumento de creatinina, neutropenia febril, infección sin neutropenia, reacción/hipersensibilidad alérgica y eritema multiforme.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes comunicadas en ≤1% (poco frecuentes) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir Pemetrexed, fueron arritmias supraventriculares. Las toxicidades de laboratorio clínicamente relevantes de Grado 3 y Grado 4 fueron similares entre los resultados integrales de la Fase 2 obtenidos de tres estudios realizados con el agente único Pemetrexed (n = 164) y del estudio de la Fase 3 realizado con el agente único Pemetrexed descrito anteriormente, a excepción de neutropenia (12.8 % frente a 5.3 %, respectivamente) y elevación de alanina transaminasa (15.2 % frente 1.9 %, respectivamente). Estas diferencias se debieron probablemente a las diferencias en la población de pacientes, ya que los estudios de la Fase 2 incluyeron tanto a pacientes que no habían recibido quimioterapia previa como a pacientes con cáncer de mama que habían recibido anteriormente gran cantidad de tratamiento. con metástasis hepática preexistente y/o pruebas de la función hepática basal anormal, o ambos.

La tabla 6 proporciona los datos de frecuencia y gravedad de reacciones adversas consideradas como posiblemente relacionadas con el medicamento en estudio y que han sido notificadas en >5% de los 839 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que fueron aleatorizados a recibir Cisplatino y Pemetrexed, y de los 830 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que fueron aleatorizados a recibir Cisplatino y gemcitabina.

Todos los pacientes recibieron el régimen de tratamiento en estudio como tratamiento inicial para el cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastático, y en ambos grupos de tratamiento los pacientes recibieron suplemento de ácido fólico y vitamina B12.

Muy frecuente >10%; frecuente se define normalmente como >1% y <10%.

Para esta tablas se realizo un corte en el 5% para incluir todos los eventos en los que el informador consideró que existía una posible relación del efecto con Pemetrexed y Cisplatino. Las toxicidades clínicamente relevantes notificadas en >1% y <5% (frecuentes) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente al grupo que recibió Cisplatino y Pemetrexed incluyen: aumento de AST, aumento de ALT, infección, neutropenia febril, fallo renal, pirexia, deshidratación, conjuntivitis y disminución del aclaramiento de creatinina.

Las toxicidades clínicamente relevantes que se comunicaron en ≤1% (poco frecuentes) en los pacientes que fueron asignados aleatoriamente al grupo que recibió Cisplatino y pemetrexed incluyen: aumento de GGT, dolor torácico, arritmia y neuropatía motora.

Las toxicidades clínicamente relevantes en función del sexo en pacientes que estaban recibiendo Pemetrexed más cisplatino fueron similares a las de población general. Durante los estudios clínicos con Pemetrexed, usualmente administrado en combinación con otro agente citotóxico, se reportaron muy raramente eventos cardiovasculares serios incluyendo infarto al miocardio y angina de pecho, accidentes cerebro vasculares e isquemia transitoria. Muchos de los pacientes en los cuales se observaron dichos eventos tuvieron factores de riesgo cardiovascular preexistentes. Raramente casos de Hepatitis, potencialmente grave, también fueron reportados.

TABLA 4

Clasificación de órganos	Frecuencia	Evento*	Pemetrexed/Cisplatino (N=168)		Cisplatino (N=163)	
			Toxicidad de Todos 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	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	56,5	10,7	49,7	4,3
		Estomatitis/ Faringitis	23,2	3,0	6,1	0,0
		Anorexia	20,2	1,2	14,1	0,6
		Diarrea	16,7	3,6	8,0	0,0
		Estreñimiento	11,9	0,6	7,4	0,6
Trastornos Generales	Muy Común	Dispepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
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 y urinarios	Muy Común	Elevación de la 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	Muy 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". Muy común ≥ 10 %; Común > 5 % 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).*

TABLA 5

Clasificación de órganos	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	Plaquetas	8,3	1,9	1,1
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
Trastornos Generales	Muy común	Astenia	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
		Prurito	6,8	0,4	1,8	0,0
		Común	Alopecia	6,4		

** Remítase a los CTC versión 2 del National Cancer Institute para obtener información sobre cada grado de toxicidad. Muy común ≥ 10 %; Común > 5 % 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).*

TABLA 6

Clasificación de órganos	Frecuencia	Evento*	Pemetrexed /Cisplatino n=839)		Gemcitabina/Cisplatino (n =830)	
			Toxicidad de Todos los Grados (%)	Toxicidad de Grado 3-4 (%)	Toxicidad de Todos los Grados (%)	Toxicidad de Grado 3-4 (%)
Trastornos en la Sangre y el Sistema Linfático	Muy común	Disminución de hemoglobina	33,3*	5,6*	45,7	9,9*
		Disminución de neutrófilos/granulocitos	53,0	14,9	16,6	0,6
		Disminución de leucocitos	29,0*	15,1	38,4	26,7*
		Disminución de plaquetas	17,8	4,8	20,6	7,6*
Trastornos Gastrointestinales	Muy común	Disminución de plaquetas	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
		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
Trastornos Del sistema nervioso	Muy común	Diarrea sin colostomía	12,4	1,3	12,8	1,6
		Común	Dispepsia/ardor	5,2	0,1	5,9
Trastornos Generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy común	Astenia	42,7	6,7	44,9	4,9
Trastornos Del sistema nervioso	Común	Neuropatía sensorial	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Alteración del gusto	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Tratarnos renales y urinarios	Muy común	Elevación de la 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

Tabla 6

*Valor de p<0.05 cuando se comparó Pemetrexed/Cisplatino frente a Gemcitabina utilizando el test exacto de Fisher.

** referido a los CTC del Instituto Nacional de Cáncer (V2, 0; INC 1998), para cada grado de toxicidad.

*** De acuerdo a los CTC del Instituto Nacional de Cáncer (V2, 0; INC 1998), las alteraciones del gusto y la alopecia solo deben notificarse como de grado 1 o 2.

En los ensayos clínicos con Pemetrexed se han comunicado poco frecuentemente, casos de pancitopenia. En pacientes tratados con Pemetexed en ensayos clínicos se han notificado en forma poco frecuente casos de colitis (incluyendo sangrado intestinal y rectal en algunos casos mortales, perforación intestinal, necrosis intestinal y tiflitis. También se han notificado en forma poco frecuente casos de neumonitis intersticial con insuficiencia respiratoria que en algunos casos fueron mortales. En pacientes tratados con Pemetrexed se han notificado casos de edema en forma poco frecuente.

Seguimiento / Postcomercialización:

Durante el seguimiento postcomercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas. Se han comunicado casos de fallo renal agudo con el uso de Pemetrexed solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos (ver Advertencias). Se ha notificado casos de neumonitis por irradiación en pacientes tratados con radioterapia previa concomitante o posterior a su tratamiento con Pemetrexed (ver Advertencias). Se han notificado casos de Radiation Recall en pacientes que habían recibido radioterapia previamente (ver Advertencias) y se han notificado casos de isquemia periférica que en ocasiones han derivado en necrosis de las extremidades.

Sobredosificación:

Hubo pocos casos de sobredosis con Pemetrexed. Los casos de toxicidad informados incluyeron neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis, polineuropatía sensorial y exantema. Las complicaciones por sobredosis previstas incluyen supresión de la función 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 por Pemetrexed.

Ante la eventualidad de un 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

Incompatibilidades:

Pemetrexed SÓLO deberá ser reconstituido y diluido con una Inyección de Cloruro de Sodio al 0,9 %, para inyección sin conservantes. Pemetrexed es compatible con equipos estándar de infusión intravenosa de polivinil cloruro y bolsas para solución intravenosa. Pemetrexed es físicamente incompatible con diluyentes que contienen calcio, incluido la solución de Lactato Ringer para inyección y la solución de Ringer para inyección, por lo tanto, no deberán ser utilizados. La administración concomitante de Pemetrexed con otras drogas y diluyentes no ha sido estudiada y, por consiguiente, no se la recomienda.

Presentación:

Pemetrexed inyectable se presenta en frascos ampolla unidosis estériles que contienen 100 y 500 mg de Pemetrexed

Condiciones de conservación y almacenamiento:

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

Instrucciones para su uso:

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. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de Pemetrexed entra en contacto con la piel, lavar la piel de inmediato y en su totalidad con jabón y agua. Si Pemetrexed entra en contacto con las membranas mucosas, enjuagar bien con agua. Se han publicado varias pautas para la manipulación y disposición de agentes antineoplásicos. No hay consenso general acerca de si todos los procedimientos recomendados en las pautas son necesarios o apropiados. Pemetrexed no es un vesicante. No existe un antídoto específico para el caso de extravasación de Pemetrexed. Hasta el momento, se han informado pocos casos de extravasación de Pemetrexed, los cuales no fueron considerados serios por el investigador. Para la extravasación de Pemetrexed se deberá implementar la práctica estándar local utilizada para otros no vesicantes.

Preparación para la administración de la infusión por vía intravenosa

Emplear una técnica aséptica durante la reconstitución y posterior dilución de Pemetrexed para la administración de la infusión por vía intravenosa.

1 Calcular la dosis y la cantidad de frascos ampolla de Pemetrexed necesarios. Cada frasco ampolla contiene 100 o 500 mg de Pemetrexed. El frasco ampolla contiene Pemetrexed con un pequeño exceso sólo para facilitar la administración de la cantidad indicada en el prospecto.

2 Reconstituir los frascos ampolla de 100 con 4 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9 % para inyección (sin conservantes) y los de 500 mg con 20 ml de doruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes) para obtener una solución que contenga 25 mg/ml de

Pemetrexed. Hacer girar suavemente cada frasco ampolla hasta la disolución completa del polvo. La solución resultante es clara y su color varía de incolora a amarillo o amarillo-verdoso sin afectar de manera adversa la calidad del producto. La solución reconstituída de Pemetrexed tiene un pH que oscila entre 6,6 y 7,8.

SE REQUIERE SU POSTERIOR DILUCIÓN.

3 El volumen apropiado de la solución reconstituída de Pemetrexed deberá ser luego diluido hasta completar 100 ml con solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes) y administrado como infusión intravenosa durante 10 minutos.

4 Los fármacos parenterales deberán ser inspeccionados visualmente antes de su administración para detectar la presencia de partículas y cambio de color. Si se observan partículas, el producto no deberá ser administrado.

5 Se demostró que las soluciones reconstituídas y las soluciones para infusión de Pemetrexed tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración o a temperatura ambiente inferior a 25°C [ver CONSERVACION]. Cuando se las prepara siguiendo las instrucciones, las soluciones reconstituídas y para infusión de Pemetrexed no contienen conservantes antimicrobianos.

6 Desechar cualquier remanente.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
Ante cualquier duda consulte a su médico

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 56.082

Directora técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica.

Laboratorios **Aspen S.A.**
Dirección: - Remedios 3439/43, CABA

Elaborado en:
- Nazarre 3446/54, CABA
- Panamá 2121, Martínez, Bs. As.
- Calle N°8, esquina N°7, Parq. ind. Pilar, Bs. As.