



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-54651334- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-54651334- -APN-DGA#ANMAT de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por dichas actuaciones la firma GLENMARK GENERICS S.A. solicita autorización para el cambio de fórmula, nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para el producto denominado PEMETREXED GLENMARK / PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO), forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 100 mg y 500 mg, inscripta bajo el Certificado N° 56.438.

Que lo solicitado se encuadra en los términos legales de la Ley N° 16.463, Decreto Reglamentario N° 9763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros.: 1.890/92 y 177/93.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N° 5904/96.

Que existe en plaza productos con similar formulación y condición de expendio a la peticionada.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GLENMARK GENERICS S.A. el cambio de fórmula que en lo sucesivo serán: Pemetrexed 100 mg contiene: Pemetrexed (como pemetrexed disódico heptahidratado) 100 mg, Manitol 106 mg, Solución de ácido clorhídrico al 1 % y/o Solución de hidróxido de sodio al 1 % c.s.p ajustar el pH; Pemetrexed 500 mg contiene: Pemetrexed (como pemetrexed disódico heptahidratado) 500 mg, Manitol 500 mg, Solución de ácido clorhídrico al 1 % y/o Solución de hidróxido de sodio al 1 % c.s.p ajustar el pH.

ARTICULO 2º. – Autorízase a la firma GLENMARK GENERICS S.A. propietaria de la especialidad medicinal PEMETREXED GLENMARK, los nuevos proyectos de rótulos obrante en los documentos IF-2020-39421944-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-39422071-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-39422205-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-39422308-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.438 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 4º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, hágase entrega de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos, prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, archívese.

EX-2019-54651334- -APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.07.04 23:42:34 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.04 23:43:50 -03:00



**PEMETREXED GLENMARK
PEMETREXED 100 mg
Polvo liofilizado para Inyectable - Vía IV**

VENTA BAJO RECETA MÉDICA

INDUSTRIA ARGENTINA

Contenido: 1 Frasco ampolla (vial) de 15 mL conteniendo 100 mg de pemetrexed

Fórmula Cualitativa:

Pemetrexed (como pemetrexed disódico heptahidratado)..... 100 mg

Manitol..... 106 mg

Solución de ácido clorhídrico al 1 % y/o Solución de hidróxido de sodio al 1 %c.s.p ajustar el pH

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

**Conservar a temperatura ambiente menor de 30° C
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y
VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud:
Certificado N° 56.438

Elaborado en:

Glenmark Generics S.A.

Calle 9 N° 593 (B1629MAX)

Parque Industrial Pilar

Buenos Aires, Argentina

T +54 0230-4529555

www.glenmarkpharma.com

Dirección Técnica:

Alicia Gentile – Farmacéutica

M.N. 12.609


Glenmark
Adriana G.
RA & PV Manager
Technical Co Director
Legal Representative

IF-2020-06103110-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-54651334- -APN-DGA#ANMAT Rotulo (100 mg) PEMETREXED GLENMARK.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.19 17:27:07 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.19 17:27:08 -03:00



**PEMETREXED GLENMARK
PEMETREXED 500 mg
Polvo liofilizado para Inyectable - Vía IV**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

Contenido: 1 Frasco ampolla (vial) de 30 mL conteniendo 500 mg de pemetrexed

Fórmula Cualitativa:

Pemetrexed (como pemetrexed disódico heptahidratado)..... 500 mg
Manitol.....500 mg
Solución de ácido clorhídrico al 1 % y/o Solución de hidróxido de sodio al 1 %c.s.p ajustar el pH

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:


Fecha de vencimiento:

**Conservar a temperatura ambiente menor de 30° C
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y
VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud:
Certificado N° 56.438

Elaborado en:
Glenmark Generics S.A.
Calle 9 N° 593 (B1629MAX)
Parque Industrial Pilar
Buenos Aires, Argentina
T +54 0230-4529555
www.glenmarkpharma.com
Dirección Técnica:
Alicia Gentile – Farmacéutica
M.N. 12.609


Glenmark Generics S.A.
Adriana Saric
RA & PV Manager
Technical Co Director &
Legal Representative

IF-2020-06103110-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-54651334- -APN-DGA#ANMAT Rotulo (500 mg) PEMETREXED GLENMARK

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.19 17:27:27 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.19 17:27:27 -03:00



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 heptahidratado).....100 mg
Manitol.....106 mg
Solución de ácido clorhídrico al 1 % y/o Solución de hidróxido de sodio al 1 % c.s.p ajustar el pH

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

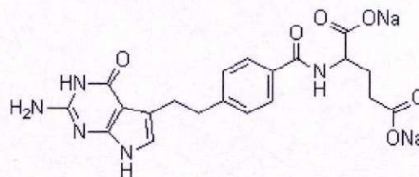
Pemetrexed (como pemetrexed disódico heptahidratado).....500 mg
Manitol.....500 mg
Solución de ácido clorhídrico al 1 % y/o Solución de hidróxido de sodio al 1 % c.s.p ajustar el pH

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico.

● Clasificación ATC: L01BA04

Fórmula estructural y molecular



$C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6$

INDICACIONES

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

Glenmark Generics S.A.
Adriana Saric
ARN DCA/ANMAT
Technical Co Director
Legal Representative

IF-2020-06103110-ARN DCA/ANMAT

Cáncer de pulmón a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico:

- Pemetrexed Glenmark, en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan una histología predominantemente de célula escamosa.
- Pemetrexed Glenmark, en monoterapia está indicado como tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquéllos que tengan histología predominantemente de célula escamosa, cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico basado en un platino.
- Pemetrexed Glenmark, en monoterapia está indicado para el tratamiento en segunda línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

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

Farmacocinética: se evaluó la farmacocinética del pemetrexed administrado como monoterapia en dosis que variaban de 0,2 a 838 mg/m² durante un periodo de infusión de 10 minutos en 426 pacientes con diversos tumores sólidos. El pemetrexed sufre un escaso metabolismo hepático 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. La depuración sistémica total es de 91,8 mL/min y la vida media de eliminación del pemetrexed es de 3,5 horas en pacientes con función renal normal (depuración de creatinina de 90 mL/min). Cuando la función renal disminuye, la exposición (ABC) aumenta. El área bajo la curva (ABC) y la concentración máxima en plasma (C_{max}) de pemetrexed aumentan proporcionalmente a la dosis. La farmacocinética del pemetrexed no cambia durante los múltiples ciclos de tratamiento. El pemetrexed tiene un volumen de distribución en estado de equilibrio de 9 l/m². 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.

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

IE-2020-06103-EL-04-APN-DGA#ANMAT

Adriana
RA & PV Manager
Technical Co Director &
Legal Representative



POSOLOGÍA / DOSIFICACION

Pemetrexed Glenmark se debe administrar sólo por vía intravenosa.

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/m² 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/m² 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 para mayor información.

Uso como agente único (monoterapia)

En pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas que han sido tratados previamente con quimioterapia, la dosis recomendada de Pemetrexed Glenmark es de 500 mg/m² administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos el Día 1 de cada ciclo de 21 días.

Régimen de pre-medicación

Para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones cutáneas, se debe administrar un corticosteroide el día anterior, el mismo día y el día después de la administración de pemetrexed. El corticosteroide debe ser equivalente a 4 mg de dexametasona administrados por vía oral dos veces al día.

Para reducir la toxicidad, los pacientes tratados con pemetrexed deben recibir también un suplemento vitamínico. Los pacientes deben tomar diariamente ácido fólico por vía oral o un complejo polivitamínico que contenga ácido fólico (350 a 1.000 microgramos). Deben tomarse por lo menos cinco dosis de ácido fólico durante los siete días previos a la primera dosis de pemetrexed, y la administración debe continuar durante todo el tratamiento y durante 21 días después de la última dosis de pemetrexed. Los pacientes deben recibir también una inyección intramuscular de vitamina B₁₂ (1.000 microgramos) en la semana anterior a la de la primera dosis de pemetrexed y a partir de ahí una vez cada tres ciclos. Tras la primera inyección de vitamina B₁₂, las inyecciones posteriores se pueden administrar el mismo día que la perfusión de pemetrexed.

Recomendaciones para monitoreo de laboratorio y reducción de la dosis.

Monitoreo

Antes de cada dosis se debe vigilar a los pacientes que reciben Pemetrexed Glenmark y realizar un recuento sanguíneo completo que incluya un recuento diferencial de células blancas y un recuento de plaquetas. Antes de cada administración de quimioterapia se deben realizar pruebas bioquímicas sanguíneas para evaluar la función renal y hepática. Antes del comienzo de cada ciclo de quimioterapia, es necesario que el paciente presente: recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1.500 células/mm³ y recuento de plaquetas ≥ 100.000 células/mm³ y a depuración de creatinina debe ser ≥ 45 ml/min.



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

Ajuste de dosis

Los ajustes de la dosis al inicio del ciclo subsiguiente deberán basarse en los recuentos de nadir hematológicos o en la toxicidad máxima no hematológica del ciclo de tratamiento precedente. El tratamiento puede ser demorado para permitir el tiempo suficiente para la recuperación. Al recuperarse, los pacientes deberán ser tratados nuevamente utilizando las recomendaciones que se presentan en las tablas 1 a 3, las cuales son aplicables para Pemetrexed Glenmark usando como agente único o en combinación con cisplatino.

Tabla 1. Tabla de la dosis para Pemetrexed Glenmark (como agente único o en combinación) y cisplatino – Toxicidades hematológicas

Nadir de recuento absoluto de neutrófilos $< 500 /\text{mm}^3$ y nadir de plaquetas $\geq 50.000 /\text{mm}^3$	75 % de la dosis previa (de Pemetrexed Glenmark y de cisplatino)
Nadir de plaquetas $< 50.000 /\text{mm}^3$ independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos	75 % de la dosis previa (de Pemetrexed Glenmark y de cisplatino)
Nadir de plaquetas $< 50.000 /\text{mm}^3$ con hemorragia ^a , con independencia del nadir de recuento absoluto de neutrófilos.	50 % de la dosis previa (de Pemetrexed Glenmark y de cisplatino)

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

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

Tabla 2. Tabla de modificación de la dosis de Pemetrexed Glenmark (como agente único o en combinación) y cisplatino – Toxicidades no hematológicas^{a,b}

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

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

^b Se excluye neurotoxicidad

En el caso de neurotoxicidad, los ajustes de dosis recomendados para Pemetrexed Glenmark y cisplatino se describen en la Tabla 3. Los pacientes deberán interrumpir el tratamiento si experimentan neurotoxicidad de Grado 3 ó 4.

Tabla 3. Tabla de modificación de la dosis para Pemetrexed Glenmark (como agente único o en combinación) y cisplatino – Neurotoxicidad

Grado según los CTC ^a	Dosis de Pemetrexed Glenmark (mg/m ²)	Dosis de cisplatino (mg/m ²)
----------------------------------	---	--

IE-2020-06103-F16-A
Glenmark
Adriana Saric
RA & PV Manager
Technical Co Director &
Representative
Página 128 de 404



0-1	100 % de la dosis previa	100 % de la dosis previa
2	100 % de la dosis previa	50 % de la dosis previa

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

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

-*Pacientes ancianos*: para los pacientes ≥ 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 ha establecido su seguridad y eficacia en éste tipo de pacientes.

-*Pacientes con insuficiencia renal*: en estudios clínicos, los pacientes con depuración de creatinina ≥ 45 mL/min no requirieron ajustes de la dosis diferente de lo recomendado para todos los pacientes. No existen suficientes datos sobre el uso de pemetrexed en pacientes con depuración de creatinina < 45 mL/min, por lo tanto no se recomienda el uso de pemetrexed en estos pacientes (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

-*Pacientes con insuficiencia hepática*: no se ha identificado ninguna relación entre la farmacocinética de pemetrexed y la AST, ALT 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 veces el límite superior de la normalidad (en ausencia de metástasis hepáticas), o aminotransferasas > 5 veces el límite superior de la normalidad (en presencia de metástasis hepáticas).

MODO DE ADMINISTRACIÓN

Precauciones durante la preparación y administración: al igual que con otros agentes antineoplásicos potencialmente tóxicos, se deberá tener cuidado en la manipulación y preparación de las soluciones para 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.

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, 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 mediante infusión intravenosa.
2. Calcular la dosis y la cantidad de frascos ampolla (viales) de Pemetrexed Glenmark necesarios. Cada frasco ampolla contiene 100 mg o 500 mg de Pemetrexed Glenmark. El

IF-2020-06103-PR-01-APN-DGA#ANMAT

Adriana Saric
RA & PV Manager
Technical Co Director &
Representative

Página 129 de 404



frasco ampolla contiene Pemetrexed Glenmark con un pequeño exceso sólo para facilitar la administración de la cantidad indicada en el prospecto.

3. Reconstituir cada frasco ampolla de 500 mg con 20 mL de cloruro de sodio al 0,9% y el de 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 medicamentos para su administración parenteral deberán ser inspeccionados visualmente antes de su administración para detectar la presencia de partículas y cambio de color. Si se observan partículas, el producto no deberá ser administrado.
5. Una cantidad apropiada de la solución reconstituida de Pemetrexed Glenmark deberá ser luego diluida en una solución de cloruro de sodio al 0,9% (9 mg/mL) 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. Las soluciones de Pemetrexed Glenmark para infusión preparada según las indicaciones previamente descritas son compatibles con los sistemas y bolsas de infusión de cloruro de polivinilo y poliolefina.
7. 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. 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 físicamente incompatible con diluyentes que contengan calcio, incluido la solución de Ringer lactato para inyección y la solución de Ringer para inyección, por lo tanto, no deberán ser utilizados. La administración concomitante de Pemetrexed Glenmark con otros medicamentos y diluyentes no ha sido estudiada y, por consiguiente, no es recomendado.

Conservación

Pemetrexed Glenmark, 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.

CONTRAINDICACIONES

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



Durante el tratamiento con Pemetrexed Glenmark se debe interrumpir la lactancia materna (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Administración concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Pruebas de laboratorio: ver **POSOLOGIA / DOSIFICACION**.

Deterioro de la función renal: Pemetrexed Glenmark se elimina principalmente por vía renal sin cambios. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con depuración de creatinina ≥ 45 mL/min. Debido que la cantidad de pacientes estudiados con depuración de creatinina < 45 mL/min es insuficiente no se puede hacer recomendaciones sobre la dosis, por consiguiente, Pemetrexed Glenmark no deberá ser administrado a pacientes con depuración de creatinina < 45 mL/min (ver **POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN**).

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

Los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada candidatos a ser tratados con pemetrexed, deberán interrumpir el tratamiento con AINEs de largas vidas medias de eliminación durante al menos 5 días antes, el mismo día y 2 días después de la administración de pemetrexed. Se han notificado acontecimientos renales graves, incluyendo insuficiencia renal aguda, relacionados con el uso de pemetrexed solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos. Muchos de los pacientes a los que les ocurrió esto tenían factores de riesgo subyacentes para el desarrollo de acontecimientos renales, incluyendo deshidratación, hipertensión preexistente o diabetes.

Mielosupresión: Pemetrexed Glenmark puede suprimir la función de la médula ósea, manifestado por neutropenia, trombocitopenia, anemia o pancitopenia (ver **REACCIONES ADVERSAS**). La mielosupresión es, usualmente, la toxicidad limitante de la dosis. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar la aparición de mielosupresión durante la terapia y no deberán recibir Pemetrexed Glenmark hasta que el recuento absoluto de neutrófilos retorne a ≥ 1.500 células/mm³ y el recuento de plaquetas a ≥ 100.000 células/mm³. Las reducciones de la dosis para los ciclos posteriores se basan en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos, el recuento plaquetario y la toxicidad no hematológica máxima observada en los ciclos anteriores (ver **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN**).

Se notificó una toxicidad global menor y una reducción de las toxicidades hematológicas y no hematológicas Grado 3/4 tales como neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia Grado 3/4, cuando se administraron como pre-medicación ácido fólico y vitamina B₁₂. Por tanto, se debe advertir a todos los pacientes tratados con pemetrexed de la necesidad de que tomen ácido fólico y vitamina B₁₂ como medida profiláctica para reducir la toxicidad relacionada con el tratamiento.

Reacciones cutáneas: se han notificado reacciones cutáneas en pacientes que no han recibido un tratamiento previo con un corticosteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) puede reducir la incidencia y la gravedad de reacciones cutáneas.

Glenmark S.A.
Adriana Saric
IF-2020-06703110-RA & V-Márca
Technical Co Director &
Legal Representative



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

Toxicidad gastrointestinal: 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.

Uso de radioterapia: 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

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

Interacciones medicamentosas

Pemetrexed Glenmark se elimina principalmente sin cambios por vía renal como resultado de la filtración glomerular y la secreción tubular. La administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos (ej. aminoglucósidos, diuréticos, compuestos de platino, ciclosporina) o de sustancias que también se excretan por vía tubular (ej. probenecid, penicilina) podrían, potencialmente, retrasar la depuración de pemetrexed. Estas combinaciones deben ser usadas con precaución. Si es necesario, la depuración de creatinina debe ser cuidadosamente monitoreada.

Si bien durante el uso de Pemetrexed Glenmark en pacientes con función renal normal (depuración de creatinina ≥ 80 mL/min) la administración de altas dosis de AINEs, como ibuprofeno (> 1.600 mg/día) y ácido acetilsalicílico ($\geq 1,3$ g/día), pueden disminuir la eliminación de pemetrexed y, por lo tanto, incrementar la ocurrencia de efectos adversos asociados a pemetrexed. Por tanto, se debe tener precaución durante la administración concomitante de altas dosis de AINEs con pemetrexed en pacientes con función renal normal.

Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (depuración de creatinina de 45 a 79 mL/min) deberán evitar el uso concomitante de pemetrexed con AINEs durante 2 días antes, el mismo día y 2 días después de la administración de pemetrexed.

En ausencia de datos relativos a la posible interacción con AINEs de vida media más larga tales como piroxicam o rofecoxib, en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, debe interrumpirse la administración concomitante con pemetrexed durante al menos los 5 días anteriores, el mismo día y 2 días después de la administración de pemetrexed. Si es necesaria la administración concomitante de AINEs, los pacientes deben ser vigilados estrechamente por si hubiese toxicidad, especialmente mielosupresión y toxicidad gastrointestinal.



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

Interacciones comunes con todos los citotóxicos: el uso de tratamientos anticoagulantes es frecuente en pacientes con cáncer debido al alto riesgo trombótico. La alta variabilidad intraindividual del estado de coagulación durante las enfermedades y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y los antineoplásicos requieren de un incremento en la frecuencia de monitoreo del INR (Cociente Internacional Normalizado) si es que se decide tratar al paciente con anticoagulante orales.

Debido a que el estado de inmunosupresión es común en pacientes con cáncer no se recomienda el uso concomitante de: vacunas con microorganismos vivos atenuados (excepto la vacuna para fiebre amarilla, cuyo uso concomitante está contraindicado) dado el riesgo de que se presente una enfermedad sistémica con consecuencias posiblemente fatales. Si existe, utilice una vacuna con microorganismos inactivados (ej. poliomielitis).

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad: la administración de pemetrexed a ratones preñados resultó en una disminución de la viabilidad fetal, disminución del peso fetal y dosificación incompleta de algunas estructuras óseas incluyendo el paladar hendido. La administración de pemetrexed en ratones macho resultó en toxicidad sobre la función reproductiva caracterizada por una tasa de fertilidad reducida y atrofia testicular. En un estudio llevado a cabo durante 9 meses en perros de raza Beagle tratados con inyección intravenosa en bolo, se han observado alteraciones testiculares (degeneración/necrosis del epitelio seminífero). Esto sugiere que el pemetrexed puede alterar la fertilidad masculina. No se ha investigado la fertilidad en mujeres.

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

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

Fertilidad: 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.

Embarazo: Pemetrexed Glenmark es un medicamento de categoría D en el embarazo. No se dispone de datos sobre el uso de pemetrexed en mujeres embarazadas pero se sospecha que el pemetrexed, al igual que otros antimetabolitos, cuando se administra durante el embarazo, puede causar defectos congénitos graves. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción. No debe administrarse pemetrexed durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario, después de evaluar cuidadosamente la necesidad de tratamiento de la madre y el riesgo para el feto.

Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con pemetrexed.

IF-2020-06103130-APN-DGA#ANMAT
Glenmark Genetics S.A.
Adriana Saric
RA & PV Manager
Patricia G. Director &
Teresa 13 de 404
Legal Representative



Lactancia: se desconoce si pemetrexed o sus metabolitos se excretan en la leche materna, por lo que no se puede excluir la posibilidad de aparición de reacciones adversas en el lactante. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con Pemetrexed Glenmark.

Empleo en pediatría: no se ha establecido la seguridad y eficacia de pemetrexed en pacientes menores de 18 años.

Empleo en ancianos: no se requiere ajuste de la dosis de acuerdo con la edad además de los recomendados para todos los pacientes (ver **POSOLOGIA / DOSIFICACION**).

Empleo en insuficiencia hepática: ver **POSOLOGIA / DOSIFICACION**.

Empleo en insuficiencia renal: el pemetrexed se excreta principalmente por vía renal. La disminución de la función renal dará como resultado reducción de la depuración y mayor exposición (ABC) a pemetrexed 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 **POSOLOGIA / DOSIFICACION**).

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas: no han sido evaluados; sin embargo, se ha reportado que pemetrexed puede causar astenia por lo que debe informarse a los pacientes que tengan precaución a la hora de conducir y manejar maquinaria si este evento ocurre.

Otros: 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.

REACCIONES ADVERSAS

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

La tabla 4 proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados que se han informado en > 5% de 168 pacientes con mesotelioma, quienes fueron aleatorizados para recibir cisplatino y pemetrexed, y 163 pacientes con mesotelioma, aleatorizados para recibir el agente único cisplatino. En ambos brazos del tratamiento, estos pacientes sin quimioterapia previa recibieron suplemento completo con ácido fólico y vitamina B₁₂.

Frecuencia estimada: Muy común ($\geq 1/10$), Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles-notificación espontánea) N-DGA#ANMAT

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

Tabla 4.

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	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	
	Común	Dispepsia	5.4	0.6	0.6	0.0
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Muy común	Astenia	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	Alteración del gusto	7.7	0.0***	6.1	0.0***
Trastornos renales y urinarios	Muy 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	Muy común	Exantema	16.1	0.6	4.9	0.0
		Alopecia	11.3	0.0***	5.5	0.0***

*Remítase a los CTC versión 2 del Instituto Nacional del Cáncer para obtener información sobre cada grado de toxicidad, excepto para el término "Disminución de la depuración de Creatinina".

**Deriva del término CTC "Renal/Genitourinario-Otros".

***De acuerdo al CTC versión 2 del Instituto Nacional del Cáncer las alteraciones del gusto (disgeusia) y la alopecia sólo deben notificarse como de Grado 1 ó 2.

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

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, los cuales se informaron en $\geq 1\%$ y $\leq 5\%$ de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed, fueron los siguientes: aumento del AST, ALT y GGT (gamma-glutamiltanspeptidasa), 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 5 proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados informados en $> 5\%$ de 265 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir el agente único pemetrexed con suplementación de ácido fólico y vitamina B₁₂ y 276 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir el agente único docetaxel. Todos los pacientes tenían un diagnóstico de cáncer de pulmón a células no pequeñas metastásico o localmente avanzado y recibieron quimioterapia previa.

Tabla 5.

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento*	Pemetrexed		Docetaxel	
			N = 265		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 y alteraciones en el sitio de administración	Muy común	Astenia	34.0	5.3	35.9	5.4
	Común	Fiebre	8.3	0.0	7.6	0.0
Trastornos hepatobiliares	Común	Aumento de ALT	7.9	1.9	1.4	0.0
		Aumento de AST	6.8	1.1	0.7	0.0
Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo	Muy común	Exantema/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**

*Remítase a los CTC versión 2 del Instituto Nacional del Cáncer para obtener información sobre cada grado de toxicidad.

**De acuerdo al CTC versión 2 del Instituto Nacional del Cáncer la alopecia sólo debe notificarse como de Grado 1 ó 2.



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

Las toxicidades clínicamente relevante según los CTC, que fueron informadas en $\geq 1\%$ y $\leq 5\%$ 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 alérgica / hipersensibilidad y eritema multiforme.

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

La tabla 6 proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados que se han informado en $> 5\%$ de 839 pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas, quienes fueron aleatorizados para recibir cisplatino y pemetrexed, y 830 pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas, aleatorizados para recibir cisplatino y gemcitabina. Todos los pacientes recibieron el régimen de tratamiento en estudio como tratamiento inicial para el cáncer de pulmón a células no pequeñas localmente avanzadas o metastásico, y en ambos grupos de tratamiento los pacientes recibieron suplemento de ácido fólico y vitamina B₁₂.

Tabla 6.

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento*	Pemetrexed		Cisplatino / Gemcitabina	
			N = 265		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 colostomía	12.4	1.3	12.8	1.6
	Común	Dispepsia / Ardor	5.2	0.1	5.9	0.0
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de	Muy común	Astenia	42.7	6.7	44.9	4.9

IE-2020-06103110-APN-DGA#ANMAT
 Glenmark Generics S.A.
 Adriana Saric
 RA & PV Manager
 Technical Director &
 Legal Representative de 404



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 y urinarios	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 frente a gemcitabina/cisplatino utilizando el test exacto de Fisher.

**Remítase a los CTC versión 2 del Instituto Nacional del Cáncer para obtener información sobre grado de toxicidad.

***De acuerdo al CTC versión 2 del Instituto Nacional del Cáncer las alteraciones del gusto y la alopecia sólo deben notificarse como de Grados 1 ó 2.

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

La toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, que fueron informadas en $\geq 1\%$ y $\leq 5\%$ de los pacientes 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 de la depuración de creatinina.

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

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

La siguiente tabla proporciona la frecuencia y gravedad de efectos adversos considerados como posiblemente relacionados con el medicamento en estudio y que han sido notificados en $> 5\%$ de los 800 pacientes aleatoriamente asignados para recibir pemetrexed en monoterapia y de los 402 pacientes aleatoriamente asignados para recibir placebo, en los estudios de mantenimiento con pemetrexed en monoterapia (n= 663) y de mantenimiento con continuación de pemetrexed (n= 539). Todos los pacientes fueron diagnosticados con cáncer de pulmón a células no pequeñas Grado IIIb o IV, y todos habían recibido previamente un régimen quimioterápico basado en un platino. Los pacientes de ambas ramas del estudio recibieron suplementos de ácido fólico y vitamina B₁₂.

Tabla 7.

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento*	Pemetrexed**		Placebo**	
			N = 800		N = 402	
			Toxicidad de todos los Grados (%)	Toxicidad de Grado 3 - 4 (%)	Toxicidad de todos los Grados (%)	Toxicidad de Grado 3 - 4 (%)
Trastornos en la	Muy común	Disminución de	18.0	10.0	11.0	5.0

Adriana Sainz
RA & PV Manager
Technical Co Director &
Legal Representative
Página 138 de 404

sangre y el sistema linfático	Común	hemoglobina				
		Disminución de leucocitos	5.8	1.9	0.7	0.2
		Disminución de neutrófilos	8.4	4.4	0.2	0.0
Trastornos del sistema nervioso	Común	Neuropatía sensitiva	7.4	0.6	5.0	0.2
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Náuseas	17.3	0.8	4.0	0.2
		Anorexia	12.8	1.1	3.2	0.0
	Común	Vómitos	8.4	0.3	1.5	0.0
		Mucositis / Estomatitis	6.8	0.8	1.7	0.0
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Muy común	Astenia	24.1	5.3	10.9	0.7
	Común	Dolor	7.6	0.9	4.5	0.0
		Edema	5.6	0.0	1.5	0.0
Trastornos hepato biliares	Común	Aumento de ALT	6.5	0.1	2.2	0.0
		Aumento de AST	5.9	0.0	1.7	0.0
Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo	Común	Exantema/Descamación	8.1	0.1	3.7	0.0
Trastornos renales y urinarios	Común	Trastornos renales***	7.6	0.9	1.7	0.0

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

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

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

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

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

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

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



se ha observado estos acontecimientos tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular.

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

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

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

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

Durante los ensayos clínicos con pemetrexed, se han notificado de forma poco frecuente casos de esofagitis/esofagitis por radiación.

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

Informes posteriores a la comercialización

Las reacciones adversas reportadas desde la introducción de pemetrexed en el mercado incluyen:

- Con poca frecuencia se han notificado casos de insuficiencia renal aguda con el uso de pemetrexed solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos.
- Con poca frecuencia se han notificado casos de neumonitis por irradiación en pacientes tratados con radioterapia previa, concomitante o posterior a su tratamiento con pemetrexed.
- En raras ocasiones se han notificado casos de toxicidad cutánea tardía en pacientes que habían recibido radioterapia previamente.
- Con poca frecuencia se han notificado casos de isquemia periférica que, en ocasiones, han derivado en necrosis en las extremidades.
- Rara vez se han notificado casos de alteraciones bullosas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica que en algunos casos fueron mortales.
- Rara vez se ha notificado anemia hemolítica en pacientes tratados con pemetrexed.
- Rara vez se han notificado casos de shock anafiláctico.

SOBREDOSIFICACIÓN

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



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.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA - NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO

ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud:
Certificado N° 56.438

Elaborado en:

Glenmark Generics S.A.

Dirección Técnica: Alicia Gentile – Farmacéutica
M.N. 12.609

Calle 9 N° 593
Parque Industrial Pilar
(B1629MAX), Pilar, Bs. As., Argentina
T +54 0230-4529555
www.glenmarkpharma.com

Fecha de última revisión: Enero-2020

Glenmark Generics S.A.
Adriana Saric
RA & PV Manager
Technical Co Director &
Legal Representative

IF-2020-06103110-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-54651334- -APN-DGA#ANMAT PROSPECTO (100 mg y 500 mg) PEMETREXED
GLENMARK.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.19 17:28:53 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.19 17:27:47 -03:00



Información para el Paciente

Este folleto es un resumen y no le dirá todo sobre PEMETREXED GLENMARK. Comuníquese con su médico si tiene alguna pregunta sobre el medicamento.

Este folleto proporciona información útil acerca de su medicamento. Por favor, léalo detenidamente antes de empezar su tratamiento con PEMETREXED GLENMARK.

Es importante recordar que otros médicos, farmacéuticos o enfermeros con las que pueda entrar en contacto pueden no estar totalmente familiarizados con su condición o con todos los efectos secundarios de los tratamientos que usted reciba. Por esta razón, es importante que mantenga esta información con usted y compártala con su médico de familia, enfermera de atención domiciliaria, médico de la sala de emergencia u otro personal médico que pueda estar ayudándolo.

ACERCA DE ESTE MEDICAMENTO

¿Qué es PEMETREXED GLENMARK y para qué se utiliza?

PEMETREXED GLENMARK es un medicamento usado para el tratamiento del cáncer.

PEMETREXED GLENMARK se puede administrar junto con cisplatino, otro medicamento anticanceroso (quimioterapia), para el caso del mesotelioma pleural maligno, una forma de cáncer que afecta a la mucosa del pulmón, a pacientes que no han recibido quimioterapia previa.

PEMETREXED GLENMARK también se puede administrar junto con cisplatino para el tratamiento inicial de pacientes en estadios avanzados de cáncer de pulmón.

PEMETREXED GLENMARK se le puede prescribir si tiene cáncer de pulmón en un estadio avanzado, si su enfermedad ha respondido al tratamiento o si permanece inalterada tras la quimioterapia inicial.

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

¿Cómo actúa?

PEMETREXED GLENMARK, como la mayoría de los agentes de quimioterapia, actúa matando a las células que se dividen rápidamente, tales como las células cancerosas. En algunos tipos de cáncer, la quimioterapia puede ser utilizada para reducir el tamaño del tumor, o detener su crecimiento.

¿Cuándo no se debería utilizar?

No utilice Pemetrexed Glenmark:

Glenmark Generics S.A.
Adriana Saric
RA & PV Manager
Technical Co Director &
Legal Representative

IF-2020-06103110-APN-DGA#ANMAT



- Si usted es alérgico al producto o a cualquiera de sus ingredientes (ver más abajo);
- si está dando el pecho, debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con PEMETREXED GLENMARK.
- si le han administrado recientemente la vacuna contra la fiebre amarilla o se la van a administrar.

¿Cuál es el ingrediente medicinal de este medicamento?

El principio activo es pemetrexed.

PEMETREXED GLENMARK 100 mg: Cada vial contiene Pemetrexed (como pemetrexed disódico heptahidratado) 100 mg

PEMETREXED GLENMARK 500 mg: Cada vial contiene Pemetrexed (como pemetrexed disódico heptahidratado) 500 mg

Después de la reconstitución, la solución contiene 25 mg/ml de pemetrexed. Antes de la administración se requiere que el profesional sanitario realice otra dilución.

¿Cuáles son los ingredientes no medicinales de este medicamento?

PEMETREXED GLENMARK también contiene manitol, solución de ácido clorhídrico y/o solución de hidróxido de sodio (utilizado para ajustar el pH), y agua para inyección.

¿Cómo es el aspecto del preparado medicinal?

PEMETREXED GLENMARK es un polvo para concentrado para solución para infusión en un vial. Es un polvo liofilizado de color blanco opaco a amarillo pálido. Cada envase de PEMETREXED GLENMARK contiene un vial.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Consulte a su médico antes de que le administren PEMETREXED GLENMARK:

Si ha tenido o tiene problemas de riñón dígaselo a su médico, ya que cabe la posibilidad de que no pueda recibir PEMETREXED GLENMARK.

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

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

Glenmark Generics S.A.
Adriana Saric
RA & PV
Technical Co Director
Legal Representative
No. 2020-06103110-APN-DGA#ANMAT



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

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

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

Niños y adolescentes

No se dispone de datos relevantes del uso de PEMETREXED GLENMARK en la población pediátrica.

¿Voy a poder trabajar?

Algunas personas trabajan a tiempo completo, mientras que otros trabajan a tiempo parcial o esperan a que su tratamiento de quimioterapia se acabe antes de regresar a trabajar. Depende del tipo de trabajo que tiene y los efectos secundarios que experimente.

¿Voy a poder conducir y operar máquinas?

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

INTERACCIONES CON ESTE MEDICAMENTO

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

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

EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD

Embarazo

Si está embarazada, piensa quedarse embarazada o cree que pudiera estarlo, informe a su médico.

Glenmark Generics S.A.
IF-2020-06103110-APN-DGA#ANMAT
RA & PV Manager
Technical Co Director &
Legal Representative
Página 144 de 404



Durante el embarazo debe evitarse el uso de PEMETREXED GLENMARK. Su médico le informará de los posibles riesgos de tomar PEMETREXED GLENMARK

durante el embarazo. Las mujeres deben emplear métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con PEMETREXED GLENMARK.

Lactancia

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

Durante el tratamiento con PEMETREXED GLENMARK se debe interrumpir la lactancia.

Fertilidad

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

USO ADECUADO DE ESTE MEDICAMENTO

¿Cómo se administra PEMETREXED GLENMARK?

La dosis de PEMETREXED GLENMARK es de 500 miligramos por cada metro cuadrado de la superficie de su cuerpo. Le medirán la altura y el peso para calcular cuál es su superficie corporal. Su médico usará esta superficie para calcular la dosis correcta para usted. Esta dosis puede ajustarse o el tratamiento puede retrasarse dependiendo de su recuento de células sanguíneas y de su estado general. El farmacéutico del hospital, la enfermera o el médico habrá mezclado el polvo de PEMETREXED GLENMARK con una solución de cloruro de sodio para inyección de 9 mg/ml (0,9 %), antes de que se le administre.

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

Quando use Pemetrexed Glenmark en combinación con cisplatino:

El médico calculará cual es la dosis que usted necesita basándose en su altura y en su peso. El cisplatino también se administra mediante perfusión en una de sus venas y se da aproximadamente 30 minutos después de que haya terminado la perfusión de PEMETREXED GLENMARK. La infusión de cisplatino dura aproximadamente dos horas.

Normalmente debe recibir su perfusión una vez cada tres semanas.

Medicación adicional:

Corticosteroides: su médico le prescribirá unos comprimidos de esteroides (equivalentes a 4 miligramos de dexametasona dos veces al día) que tendrá que tomar el día anterior, el mismo día y el día siguiente al tratamiento con PEMETREXED GLENMARK. Su médico le da este medicamento para reducir la



frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas que puede experimentar durante su tratamiento para el cáncer.

Suplemento vitamínico: su médico le prescribirá ácido fólico oral (vitamina) o un complejo multivitamínico que contenga ácido fólico (350 a 1.000 microgramos) y que debe tomar una vez al día mientras está tomando PEMETREXED GLENMARK. Debe tomar por lo menos cinco dosis durante los siete días anteriores a la primera dosis de PEMETREXED GLENMARK. Debe continuar tomando ácido fólico durante 21 días después de la última dosis de PEMETREXED GLENMARK. Además recibirá una inyección de vitamina B₁₂ (1.000 microgramos) en la semana anterior a la administración de PEMETREXED GLENMARK y después aproximadamente cada 9 semanas (correspondientes a 3 ciclos del tratamiento con PEMETREXED GLENMARK). La vitamina B₁₂ y el ácido fólico se le dan para reducir los posibles efectos tóxicos del tratamiento para el cáncer.

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

EFECTOS ADVERSOS Y QUE HACER FRENTE A ELLOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Debe informar a su médico inmediatamente si usted nota algunos de los siguientes síntomas:

- Fiebre o infección (frecuentes): si usted tiene una temperatura de 38 °C o superior, sudoración u otros signos de infección (ya que usted podría tener menos células blancas de lo normal, lo cual es muy frecuente). Las infecciones (sepsis) pueden ser graves y causar la muerte.
- Si comienza a sentir dolor en el pecho (frecuente) o el ritmo del corazón es más rápido (poco frecuente).
- Si tiene dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca (muy frecuentes).
- Reacción alérgica: si desarrolla sarpullido (muy frecuente), sensación de quemazón o picor (frecuentes), o fiebre (frecuente). En raras ocasiones las reacciones de la piel pueden ser graves y pueden causar la muerte. Contacte con su médico si usted presenta erupción grave, picor o aparición de ampollas (síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica).
- Si se siente cansado o mareado, si le falta la respiración o está pálido (debido a que usted tiene menos hemoglobina de lo normal, lo cual es muy frecuente).



- Si experimenta sangrado de las encías, nariz o boca o cualquier sangrado que no cesa, orina roja o rosa o hematomas inesperados (debido a que usted tiene menos plaquetas de lo normal, lo cual es muy frecuente).
- Si experimenta dificultad para respirar de forma repentina, dolor intenso en el pecho o tos con sangre en el esputo (poco frecuentes) (puede indicar que haya un coágulo de sangre en las venas de los pulmones).

La frecuencia de posibles efectos adversos que aparecen listados a continuación se define de la siguiente forma:

Muy frecuentes (pueden afectar más de 1 de cada 10 pacientes)

Frecuentes (pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

Poco frecuentes (pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

Raros (pueden afectar entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

Muy raros (pueden afectar a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Los efectos adversos con PEMETREXED GLENMARK pueden incluir:

Muy frecuentes

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

Frecuentes

- Reacción alérgica: sarpullido / sensación de quemazón o picor
- Infección incluyendo sepsis
- Fiebre
- Deshidratación
- Fallo renal
- Irritación de la piel y picores
- Dolor en el pecho
- Debilidad muscular
- Conjuntivitis (inflamación ocular)
- Estómago revuelto
- Dolor en el abdomen

Glenmark Generics S.A.
Adriana Saric
RA & PV M-2020-06103110-APN-DGA#ANMAT
Technical Co-Director a
Legal Representative



- Alteraciones en el sentido del gusto
 - Hígado: alteraciones en los análisis de sangre
 - Ojos llorosos
- Poco frecuentes
- Insuficiencia renal aguda
 - Aceleración del ritmo del corazón
 - Inflamación de la mucosa del esófago (garganta) tras la combinación de PEMETREXED GLENMARK y radioterapia
 - Colitis (inflamación de la mucosa del intestino grueso, que puede estar acompañada de sangrado intestinal o rectal)
 - Neumonitis intersticial (endurecimiento de las paredes de los alveolos pulmonares)
 - Edema (exceso de líquido en los tejidos corporales que provoca hinchazón)
 - Algunos pacientes han experimentado un infarto, una embolia o "pequeña embolia" mientras recibían PEMETREXED GLENMARK, normalmente en combinación con otro tratamiento anticancerígeno
 - Pancitopenia: combinación de un bajo recuento de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas
 - Neumonitis por radiación (cicatrización de los sacos de aire del pulmón asociado a la radioterapia) puede ocurrir en pacientes que están siendo tratados con radiación bien antes, durante o tras su tratamiento con PEMETREXED GLENMARK
 - Se ha notificado dolor en las extremidades, baja temperatura y cambios en la coloración de la piel
 - Coágulos de sangre en las venas de los pulmones (embolia pulmonar)

Raras

- Toxicidad cutánea tardía (erupción cutánea parecida a una quemadura solar grave) que puede aparecer en la piel que ha sido previamente expuesta a radiaciones, desde días a años después de dicha radiación
- Trastornos bullosos (enfermedades con formación de ampollas en la piel) incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis epidérmica tóxica
- Anemia hemolítica (anemia producida por la destrucción de los glóbulos rojos)
- Hepatitis (inflamación del hígado)
- Shock anafiláctico (reacción alérgica grave)
- Puede padecer alguno de estos síntomas y/o situaciones. Debe avisar a su médico tan pronto como comience a experimentar cualquiera de estos efectos adversos.
- Si está preocupado por algún efecto adverso, consulte con su médico.

Esta no es una lista completa de efectos secundarios. Para cualquier efecto inesperado al tomar PEMETREXED GLENMARK, póngase en contacto con su médico.

Glenmark Generics S.A.
RA & PV Manager
Technical Co Director &
Legal Representative
Página 148 de 404



¿COMO SE ALMACENA AL PEMETREXED GLENMARK?

Conservar PEMETREXED GLENMARK a temperatura ambiente (menor a 30 °C). Solución reconstituida y de infusión: el medicamento debe usarse inmediatamente. Cuando se prepara como se ha indicado, la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida y de la de infusión es de 24 horas en refrigeración. Este medicamento es para un solo uso. La solución no usada debe desecharse de acuerdo con los requerimientos locales.

PRESENTACIONES

Pemetrexed Glenmark se presenta en:

Fascos ampolla (vial) de 15 mL conteniendo 100 mg de pemetrexed

Fascos ampolla (vial) de 30 mL conteniendo 500 mg de pemetrexed

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

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

Hospital Dr. A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

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

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA - NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO

ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud:
Certificado N° 56.438

Elaborado en:

Glenmark Generics S.A.

Dirección Técnica: Alicia Gentile – Farmacéutica

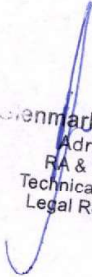
M.N. 12.609

Glenmark Generics S.A.
Adriana Saric
RA & PV Manager
Technical Co-ordinator
Legal Representative
103110-APN-DGA#ANMAT



Calle 9 N° 593
Parque Industrial Pilar
(B1629MAX), Pilar, Bs. As., Argentina
T +54 0230-4529555
www.glenmarkpharma.com

Fecha de última revisión: Enero-2020


Glenmark Generics S.A.
Adriana Saric
RA & PV Manager
Technical Co Director &
Legal Representative

IF-2020-06103110-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-54651334- -APN-DGA#ANMAT Información para el paciente (100 mg y 500 mg)
PEMETREXED GLENMARK

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.19 17:28:02 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.19 17:28:04 -03:00