



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-60163336-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-60163336-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CELNOVA ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada EKEL / PEMETREXED (COMO PEMETREXED DISÓDICO HEMIPENTAHIDRATO), Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / PEMETREXED (COMO PEMETREXED DISÓDICO HEMIPENTAHIDRATO) 100 mg y 500 mg; aprobada por Certificado N° 56.063.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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 ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma CELNOVA ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada EKEL / PEMETREXED (COMO PEMETREXED DISÓDICO HEMIPENTAHIDRATO), Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / PEMETREXED (COMO PEMETREXED DISÓDICO HEMIPENTAHIDRATO) 100 mg y 500 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrante en los documentos IF-2021-41711968-APN-DERM#ANMAT e IF-2021-41711847-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-41711462-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-41711590-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.063, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-60163336-APN-DGA#ANMAT

Js

rl

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.06.09 19:02:33 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.06.09 19:02:35 -03:00

EKEL

PEMETREXED 100 mg

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN:

Cada frasco ampolla de EKEL 100 mg contiene:

Pemetrexed (como Pemetrexed Disódico Hemipentahidrato).....100mg
Manitol.....100mg
Ácido clorhídrico e Hidróxido de Sodio.....c.s.p. ajustar el pH
Agua para inyectable c.s.p..... 4,00 ml

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN: Pemetrexed inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 25°C, con excursiones permitidas de hasta 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.

PRESENTACIÓN: 1 Frasco ampolla

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56.063

CELNOVA ARGENTINA S.A.

Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires. Argentina.

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

ELABORADO EN: Palpa 2870 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Lote:

Vencimiento:



Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Celnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-60163336 ROT 100mg

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.11 14:39:56 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.11 14:39:56 -03:00

EKEL

PEMETREXED 500 mg

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN:

Cada frasco ampolla de EKEL 500 mg contiene:

Pemetrexed (como Pemetrexed Disódico Hemipentahidrato).....500mg
Manitol.....500mg
Ácido clorhídrico e Hidróxido de Sodio.....c.s.p. ajustar el pH
Agua para inyectable c.s.p.....20,00 ml

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN: Pemetrexed inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 25°C, con excursiones permitidas de hasta 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.

PRESENTACIÓN: 1 Frasco ampolla

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56.063

CELNOVA ARGENTINA S.A.

Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires. Argentina.

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

ELABORADO EN: Palpa 2870 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Lote:

Vencimiento:



Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Celnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-60163336 ROT 500mg

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.11 14:39:44 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.11 14:39:44 -03:00

Prospecto de Información al Paciente

EKEL

PEMETREXED 100 mg - PEMETREXED 500 mg

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es EKEL y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar EKEL
3. Cómo usar EKEL
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de EKEL
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es EKEL y para qué se utiliza

Indicaciones:

Mesotelioma pleural maligno

EKEL en combinación con 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 cirugía curativa.

Cáncer de pulmón no células pequeñas

EKEL está indicado en combinación con Cisplatino para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado o metastásico, excepto en pacientes con histología escamosa.

EKEL está indicado como monoterapia para el tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa, excepto en pacientes con histología escamosa.



Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Calnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841

EKEL está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado o metastásico, excepto en pacientes con histología escamosa, cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico basado en un platino.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar EKEL

No use EKEL

- si es alérgico (hipersensible) a pemetrexed o a cualquiera de los demás componentes de éste medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está dando el pecho, debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con EKEL.
- si le han administrado recientemente la vacuna contra la fiebre amarilla o se la van a administrar.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar EKEL

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

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 EKEL. 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 EKEL.

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

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 EKEL.

Niños y adolescentes

No se dispone de datos relevantes del uso de EKEL en la población pediátrica

Uso de EKEL con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando medicamentos para el dolor o la inflamación (hinchazón), tales como los medicamentos denominados “medicamentos antiinflamatorios no esteroideos” (AINEs), incluyendo los adquiridos sin receta (como ibuprofeno). Hay muchas clases de AINEs con duración de acción diferente. Basándose en la fecha en la que le corresponde su perfusión de EKEL 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 por si algún medicamento que esté tomando es un AINE.



Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Calnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Si usted está embarazada, piensa quedarse embarazada o cree que pudiera estarlo, informe a su médico. Durante el embarazo debe evitarse el uso de EKEL. Su médico le informará de los posibles riesgos de usar EKEL durante el embarazo. Las mujeres deben emplear métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con EKEL.

Lactancia

Si usted está dando el pecho, informe a su médico.
Durante el tratamiento con EKEL 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 EKEL y por tanto, deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses después del tratamiento con EKEL. Si desea tener un hijo durante el tratamiento o en los 6 meses siguientes tras haber recibido el tratamiento, pida consejo a su médico. Es posible que desee solicitar información sobre conservación de espermatozoides antes de comenzar su tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

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

EKEL contiene sodio

EKEL contiene sodio. Esto ha de tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

3. Cómo usar EKEL

La dosis de EKEL 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 EKEL con una solución de cloruro de sodio para inyección de 9 mg/ml (0,9 %), antes de que se le administre.

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

Cuando use EKEL en combinación con cisplatino:

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

Normalmente debe recibir su perfusión una vez cada tres semanas.



Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Celnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841

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 EKEL. 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 EKEL. Debe tomar por lo menos cinco dosis durante los siete días anteriores a la primera dosis de EKEL. Debe continuar tomando ácido fólico durante 21 días después de la última dosis de EKEL. Además recibirá una inyección de vitamina B₁₂ (1.000 microgramos) en la semana anterior a la administración de EKEL y después aproximadamente cada 9 semanas (correspondientes a 3 ciclos del tratamiento con EKEL). 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.

4. Posibles efectos adversos

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

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

- Fiebre o infección (frecuentes): si usted tiene una temperatura de 38 °C o superior, sudoración u otros signos de infección (ya que usted podría tener menos células blancas de lo normal, lo cual es muy frecuente). Las infecciones (sepsis) pueden ser graves y causar la muerte.
- Si comienza a sentir dolor en el pecho (frecuente) o el ritmo del corazón es más rápido (poco frecuente).
- Si tiene dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca (muy frecuentes).
- Reacción alérgica: si desarrolla sarpullido (muy frecuente), sensación de quemazón o 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 necrolisis epidérmica tóxica).
- Si se siente cansado o mareado, si le falta la respiración o está pálido (debido a que usted tiene menos hemoglobina de lo normal, lo cual es muy frecuente).
- Si experimenta sangrado de las encías, nariz o boca o cualquier sangrado que no cesa, orina roja o rosa o hematomas inesperados (debido a que usted tiene menos plaquetas de lo normal, lo cual es muy frecuente).
- Si experimenta dificultad para respirar de forma repentina, dolor intenso en el pecho o tos con sangre en el esputo (poco frecuentes) (puede indicar que haya un coágulo de sangre en las venas de los pulmones).

Los efectos adversos con EKEL pueden incluir:

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

- Recuento bajo de células blancas de la sangre
- Niveles bajos de hemoglobina (anemia)
- Recuento bajo de plaquetas
- Diarrea



Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Calnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841

- 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 (pueden afectar hasta uno de cada 10 personas)

- Reacción alérgica: sarpullido / sensación de quemazón o picor
- Infección incluyendo sepsis
- Fiebre
- Deshidratación
- Fallo renal
- Irritación de la piel y picores
- Aumento de la pigmentación de la piel
- Dolor en el pecho
- Debilidad muscular
- Conjuntivitis (inflamación ocular)
- Estómago revuelto
- Dolor en el abdomen
- Alteraciones en el sentido del gusto
- Hígado: alteraciones en los análisis de sangre
- Ojos llorosos

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Fallo renal agudo
- Aceleración del ritmo del corazón
- Inflamación de la mucosa del esófago (garganta) tras la combinación de EKEL 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 EKEL 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 EKEL.
- 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)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Toxicidad cutánea tardía (erupción cutánea parecida a una quemadura solar grave) que puede aparecer en la piel que ha sido



Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Calnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841

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

Frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- Hinchazón de las extremidades inferiores con dolor y enrojecimiento
- Inflamación de la piel, principalmente de los miembros inferiores con hinchazón, dolor y enrojecimiento
- Excreción urinaria aumentada
- Sed y aumento del consumo de agua
- Hipernatremia: sodio elevado en sangre

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.

Si experimenta cualquier efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

“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”

5. Conservación de EKEL

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No usar después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

Pemetrexed inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 25°C, con excursiones permitidas de hasta 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.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de EKEL

El principio activo es pemetrexed.



Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Calnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841

EKEL 500 mg: Cada frasco ampolla contiene 500 mg de pemetrexed (como Pemetrexed disódico hemipentahidrato).

EKEL 100 mg: Cada frasco ampolla contiene 100 mg de pemetrexed (como Pemetrexed disódico hemipentahidrato).

Antes de la administración se requiere que el profesional sanitario realice otra dilución. Los demás componentes son manitol, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

Aspecto del producto y contenido del envase

EKEL es un Polvo Liofilizado para Solución Inyectable de color blanco a amarillo claro o amarillo verdoso.

Cada envase de EKEL contiene un frasco ampolla.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.063

CELNOVA ARGENTINA S.A.

Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires. Argentina.

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

ELABORADO EN: Palpa 2870 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fecha de Última revisión: Septiembre 2020

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Instrucciones de uso y manipulación y eliminación

1. Use técnicas asépticas durante la reconstitución y posterior dilución de pemetrexed para su administración mediante perfusión intravenosa.
2. Calcule la dosis y el número de frascos ampolla de EKEL necesarios. Cada frasco ampolla contiene un exceso de pemetrexed para facilitar la administración de la cantidad nominal necesaria.
3. EKEL 100 mg:
Reconstituya cada frasco ampolla de 100 mg con 4,2 ml de una solución para inyección de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml), sin conservantes para obtener una solución que contenga 25 mg/ml de pemetrexed.



Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Celnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841

EKEL 500 mg:

Reconstituya cada frasco ampolla de 500 mg con 20 ml de una solución para inyección de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml), sin conservantes para obtener una solución que contenga 25 mg/ml de pemetrexed.

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

4. Se debe diluir el volumen apropiado de la solución reconstituida de pemetrexed hasta 100 ml con una solución para inyección de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml) sin conservantes y debe administrarse como perfusión intravenosa durante 10 minutos.
5. La solución de pemetrexed para perfusión preparada según las indicaciones anteriormente descritas es compatible con los sistemas y las bolsas de infusión de cloruro de polivinilo y poliolefina. Pemetrexed es incompatible con diluyentes que contengan calcio, incluyendo el Ringer lactato para inyección y el Ringer para inyección.
6. Los medicamentos para administración parenteral deben ser inspeccionados visualmente previamente a su administración, para descartar la aparición de partículas o alteración del color. Si se observan partículas no se debe administrar el medicamento.
7. Las soluciones de pemetrexed son para un solo uso. Se debe desechar el medicamento y el material no utilizado según los requisitos locales para medicamentos citotóxicos.

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



Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Calnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-60163336 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.11 14:39:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.11 14:39:14 -03:00

EKEL

PEMETREXED 100 mg - PEMETREXED 500 mg

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN:

Cada frasco ampolla de EKEL 100 mg contiene:	Cada frasco ampolla de EKEL 500 mg contiene:
Pemetrexed (como Pemetrexed Disódico Hemipentahidrato).....100 mg	Pemetrexed (como Pemetrexed Disódico Hemipentahidrato).....500 mg
Manitol.....100 mg	Manitol.....500 mg
Ácido clorhídrico e Hidróxido de Sodio....c.s.p. ajustar el pH	Ácido clorhídrico e Hidróxido de Sodio....c.s.p. ajustar el pH
Agua para inyectable c.s.p.....4,00 ml	Agua para inyectable c.s.p.....20,00 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC L01BA04

Antineoplásico. Análogo del ácido fólico.

INDICACIONES

Mesotelioma pleural maligno

EKEL en combinación con 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 cirugía curativa.

Cáncer de pulmón no células pequeñas

EKEL está indicado en combinación con Cisplatino para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado o metastásico, excepto en pacientes con histología escamosa.

EKEL está indicado como monoterapia para el tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa, excepto en pacientes con histología escamosa.

EKEL está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado o metastásico, excepto en pacientes con histología escamosa, cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico basado en un platino.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

El EKEL es un antifolato que contiene el núcleo basado en la pirrolopirimidina que ejerce su actividad antineoplásica mediante la interrupción de los procesos metabólicos dependientes del folato esenciales para la replicación celular.

Los estudios in vitro han demostrado que el Pemetrexed inhibe la timidinato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR) y la glicinamida ribonucleótida formiltransferasa (GARFT), todas enzimas dependientes del folato que participan en la biosíntesis de novo de los


Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Calnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841

nucleótidos timidina y purina. El Pemetrexed es transportado hacia las células, tanto por los sistemas de transporte del transportador de folato reducido como de la proteína de unión a folato asociado a membrana. Una vez en la célula, la enzima folilpoliglutamato sintetasa convierte al Pemetrexed en la forma poliglutamato. Las formas poliglutamato son retenidas en las células y son inhibitoras de la TS y la GARFT. Los poliglutamatos tienen una mayor vida media intracelular que da como resultado una acción prolongada del fármaco en las células malignas.

Farmacocinética

EKEL no se metaboliza en un Grado importante y se elimina principalmente en la orina, con un 70% al 90 % de la dosis recuperada sin cambios dentro de las primeras 24 horas siguientes a la administración. El clearance sistémico total del EKEL es 91,8 ml/min y la vida media de eliminación de Pemetrexed es de 3,5 horas en pacientes con función renal normal (clearance de creatinina de 90 ml/min). Cuando la función renal disminuye (disminución del clearance), la exposición (área bajo la curva) aumenta.

La exposición sistémica total al Pemetrexed y la concentración máxima en plasma (C_{max}) aumentan proporcionalmente a la dosis. La farmacocinética del Pemetrexed no cambia en los múltiples ciclos de tratamiento. El Pemetrexed tiene un volumen de distribución constante de 16,1 litros. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 81 %. La unión se ve afectada por el Grado de insuficiencia renal.

Poblaciones especiales

Ancianos: No se observó efecto de la edad sobre la farmacocinética del Pemetrexed en un rango de 26 a 80 años.

Sexo: La farmacocinética del Pemetrexed no difirió en los pacientes de ambos sexos.

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

Insuficiencia Hepática: No se observó aumento de las transaminasas hepáticas, o la bilirrubina total elevada sobre la farmacocinética del Pemetrexed. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia Renal: El clearance plasmático del Pemetrexed disminuye en presencia de Cisplatino a medida que decrece la función renal, con aumento en la exposición sistémica total al Pemetrexed (área bajo la curva) en comparación con los pacientes con clearance de creatinina de 100 ml/min.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

EKEL se debe administrar solo por vía intravenosa.

EKEL debe ser administrado solo bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

Uso combinado con Cisplatino

Mesotelioma pleural maligno: La dosis recomendada de Pemetrexed 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 infundida durante 2 horas comenzando aproximadamente 30 minutos después de finalizada la administración de Pemetrexed. Los pacientes deberán recibir tratamiento antiemético adecuado y ser hidratados conforme a la práctica clínica local antes y/o después de recibir Cisplatino. Ver prospecto de Cisplatino para mayor información.

Uso como agente solo (monoterapia):

Cáncer pulmonar a células no pequeñas (su sigla en Inglés NSCLC): La dosis recomendada de Pemetrexed es de 500 mg/m² administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos el Día 1 de cada ciclo de 21 días.



Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Celnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 10841

Régimen de premedicación

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

Suplementación con vitamina

Para reducir la toxicidad, se debe indicar a los pacientes tratados con Pemetrexed que diariamente tomen una dosis baja por vía oral de Ácido fólico o complejo multivitamínico con ácido fólico. Durante el período de 7 días precedentes a la primera dosis de Pemetrexed se deben tomar por lo menos 5 dosis diarias de ácido fólico y la administración deberá continuar durante la totalidad del tratamiento y durante los 21 días posteriores a la Última dosis de Pemetrexed. Los pacientes deben recibir también una (1) inyección por vía intramuscular de vitamina B12 durante la semana precedente a la primera dosis de Pemetrexed y cada 3 ciclos de allí en mas. Las inyecciones subsiguientes de vitamina B12 pueden administrarse el mismo día que Pemetrexed. En los estudios clínicos, la dosis de ácido fólico estudiado varió de 350 a 1000 µg, y la dosis de vitamina B12 fue de 1000 µg. La dosis mas comunmente utilizada de ácido fólico por vía oral en estudios clínicos fue de 400 µg (ver ADVERTENCIAS).

Recomendaciones para monitoreo de laboratorio y reducción de la dosis

Monitoreo: En todos los pacientes que reciban Pemetrexed, se deberán realizar hemogramas completos, incluyendo recuentos plaquetarios. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar el nadir y la recuperación, los cuales fueron evaluados en el estudio clínico antes de cada dosis y en los días 8 y 15 de cada ciclo. Los pacientes no deberán comenzar un nuevo ciclo de tratamiento a menos que el recuento absoluto de neutrófilos sea ≥ 1.500 células/mm³, el recuento plaquetario sea ≥ 100.000 células/mm³, y el clearance de creatinina sea ≥ 45 ml/min. Se deberán realizar pruebas químicas periódicas en sangre para evaluar la función renal y hepática.

Recomendaciones para la reducción de la dosis: Los ajustes de la dosis al inicio de un 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 usado como agente solo o en combinación con Cisplatino.

Tabla 1. Reducción de dosis para Pemetrexed (como agente solo o en combinación) y Cisplatino – Toxicidades hematológicas

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

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas (excluyendo neurotoxicidad) \geq Grado 3 (excepto aumentos de las transaminasas de Grado 3), se deberá suspender la administración de Pemetrexed hasta la resolución a un valor inferior o idéntico al que


Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Colnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841

tenía el paciente antes del tratamiento. El tratamiento deberá ser reanudado de acuerdo con los lineamientos de la Tabla 4.

Tabla 2: Reducción de la dosis para Pemetrexed (como agente solo o en combinación) y Cisplatino-Toxicidades no hematológicas.

Efectos adversos	Dosis de Pemetrexed mg/m ²	Dosis de Cisplatino mg/m ²
Cualquier toxicidad de Grado 3 o 4, excepto mucositis	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización o diarrea Grado 3 o 4	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Mucositis de Grado 3 o 4	50% de la dosis previa	100% de la dosis previa

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

Tabla 3: Reducción de la dosis para Pemetrexed (como agente solo o en combinación) y Cisplatino-Neurotoxicidad.

Grado según los estudios clínicos	Dosis de Pemetrexed (mg/m ²)	Dosis de Cisplatino /mg/m ²)
0-1	100 % de la dosis previa	100 % de la dosis previa
2	100 % de la dosis previa	50 % de la dosis previa

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

Pacientes ancianos: Para los pacientes ≥ 65 años no se requieren otras reducciones de la dosis además de las recomendadas para todos los pacientes.

Niños y Adolescentes: No se recomienda el uso de Pemetrexed 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 clearance de creatinina ≥ 45 ml/min no requirieron ajustes de la dosis además de los recomendados para todos los pacientes. Debido a que la cantidad de pacientes con clearance de creatinina inferior a 45 ml/min es escasa no se pueden hacer recomendaciones posológicas para este grupo de pacientes. Por consiguiente, Pemetrexed no deberá ser administrado a pacientes cuyo clearance de creatinina sea <45 ml/min usando la formula de Cockcroft y Gault (abajo) o TFG determinada mediante el método de clearance plasmático de 99m Tc -DPTA:

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

Mujeres: Clearance de creatinina calculado para hombres x 0,85.



Farm. Maria Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Celnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 18841

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

Pacientes con insuficiencia hepática: Pemetrexed no se metaboliza extensamente en el hígado. En la Tabla 4 se proporcionan los ajustes de dosis basados en el deterioro hepático experimentado durante el tratamiento con EKEL (ver Pacientes con insuficiencia hepática en PRECAUCIONES).

INSTRUCCIONES PARA USO

Preparación 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 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 500 mg con 20 ml de cloruro 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 reconstituida 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 reconstituida 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 reconstituidas 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 CONSERVACIÓN]. Cuando se las prepara siguiendo las instrucciones, las soluciones reconstituidas y para infusión de Pemetrexed no contienen conservantes antimicrobianos.
6. Desechar cualquier remanente.

INCOMPATIBILIDADES

Pemetrexed SÓLO deberá ser reconstituida y diluida 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.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

Disminución de la función renal: Pemetrexed se elimina principalmente por vía renal sin cambios. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con clearance de creatinina ≥ 45 ml/min. Debido a que la cantidad de pacientes con clearance de creatinina < 45 ml/min estudiada es insuficiente no se pueden

hacer recomendaciones sobre la dosis. Por consiguiente, Pemetrexed no deberá ser administrado a pacientes con clearance de creatinina < 45 ml/min (ver **Recomendaciones para la reducción de la dosis en POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**)

Supresión de la médula Ósea: Pemetrexed puede suprimir la función de la médula ósea, manifestada por neutropenia, trombocitopenia, anemia (o pancitopenia) (ver REACCIONES ADVERSAS); la mielosupresión usualmente es la toxicidad que limita la dosis. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar la aparición de mielosupresión durante la terapia y no deberán recibir Pemetrexed hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) regrese a ≥ 1500 células/mm³ y el recuento de plaquetas a $\geq 100,000$ células/mm³. Las reducciones de las dosis para los ciclos subsiguientes se basan en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos, el recuento plaquetario, y la toxicidad no hematológica máxima observada en el ciclo anterior (ver **Recomendaciones para la reducción de la dosis en POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**).

Necesidad de suplementación con folato y vitamina B12: Se debe indicar a los pacientes tratados con Pemetrexed que tomen ácido fólico y vitamina B12 como medida profiláctica para reducir la toxicidad hematológica y GI relacionada con el tratamiento (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). En estudios clínicos fase III para registro de Pemetrexed, cuando se administraron ácido fólico y vitamina B12 antes del tratamiento, se observaron menos toxicidad global y reducciones en las toxicidades hematológicas y no hematológicas de Grado $\frac{3}{4}$ como neutropenia, neutropenia febril, e infección con neutropenia Grado $\frac{3}{4}$.

Embarazo categoría D: Pemetrexed puede causar daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. El Pemetrexed produjo toxicidad y teratogenicidad en ratones con dosis de 0,2 mg./kg (0,6 mg./m²) o 5 mg./kg (15 mg./m²) administradas por vía I.V. durante los días 6 a 15 de la gestación. El Pemetrexed causó malformaciones fetales (osificación incompleta del talus y hueso del cráneo) con 0,2 mg./kg (alrededor de 1/1833 la dosis I.V. recomendada en humanos sobre una base mg./m²) y paladar hendido con 5 mg/kg (alrededor de 1/33 la dosis I.V. recomendada en humanos sobre una base mg./m²). La embriotoxicidad se caracterizó por un aumento de muertes embrio-fetales y reducción en el tamaño de la cría. No se han realizado estudios con Pemetrexed en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las pacientes que eviten quedar embarazadas. Si se utiliza Pemetrexed durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con Pemetrexed, se deberá advertir a la paciente acerca de los posibles riesgos para el feto.

PRECAUCIONES

Pemetrexed deberá ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos. El tratamiento apropiado de las complicaciones es posible sólo cuando hay instalaciones adecuadas para diagnóstico y tratamiento rápidamente disponibles. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento causados por Pemetrexed en los estudios clínicos fueron reversibles. En los estudios clínicos, se observó con más frecuencia rash cutáneo en pacientes no tratados previamente con un corticoesteroide. El tratamiento previo con Dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea (ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**).

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

Pemetrexed puede ocasionar efectos genéticamente dañinos. Se recomienda que hombres sexualmente maduros no intenten tener descendencia durante el tratamiento con



Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Celnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 10841

Pemetrexed y hasta 6 meses después de éste. Medidas anticonceptivas o abstinencia son recomendadas.

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

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

Pruebas de laboratorio: Se deberán realizar hemogramas completos, incluyendo recuentos plaquetarios y pruebas de química periódicas en todos los pacientes que reciben Pemetrexed. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar el nadir y la recuperación, los cuales fueron evaluados en el estudio clínico antes de cada dosis y en los días 8 y 15 de cada ciclo. Los pacientes no deberán comenzar un nuevo ciclo de tratamiento a menos que el recuento absoluto de neutrófilos sea ≥ 1.500 células/mm³, el recuento plaquetario sea ≥ 100.000 células/mm³, y el clearance de creatinina sea ≥ 45 ml/min.

Interacción con Otras Especialidades Farmacéuticas y Otras Formas de Interacción: Pemetrexed se elimina principalmente sin cambios por vía renal como resultado de la filtración glomerular y la secreción tubular. La administración concomitante de drogas nefrotóxicas (por Ej. Aminoglucósidos, diuréticos, compuestos de platina, ciclosporina) o de sustancias que también se excretan por vía tubular (por Ej. Probenecid, Penicilina) podrán posiblemente dar como resultado un clearance demorado de Pemetrexed. Estas combinaciones deben ser usadas con precaución. Si es necesario, el clearance de creatinina debe ser cuidadosamente monitoreado.

Si bien durante el uso de Pemetrexed en pacientes con función renal normal (clearance de creatinina 280 ml/min) se pueden administrar altas dosis de AINEs como Ibuprofeno (400 mg cuatro veces al día) y Aspirina (1,3 mg/día), se deberá tener precaución en su uso en estas dosis ya que podrán disminuir la eliminación de Pemetrexed y por lo tanto incrementar la ocurrencia de efectos adversos por Pemetrexed.

Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina de 45 a 79 ml/min) deberán evitar el uso concomitante de Pemetrexed con altas dosis de AINEs (por Ej. Ibuprofeno) o Aspirina a altas dosis el día de la administración de Pemetrexed, 2 días antes y 2 días después de la misma.

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

Interacciones comunes a todos los citotóxicos: El uso de tratamientos anticoagulantes es frecuente debido al alto riesgo trombótico en pacientes con Cáncer. La alta variabilidad intra-individual del status de coagulación durante las enfermedades y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y los quimioterápicos requieren de un incremento en la frecuencia de monitoreo del INR (Rango Internacional Normalizado) si es que se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales.

Debido a que el status de inmunodepresión es común en pacientes con Cáncer no se recomienda el uso concomitante de citotóxicos con vacunas conteniendo organismos vivos atenuados (excepto vacuna para Fiebre Amarilla) dado el riesgo de que se presente una enfermedad sistémica con consecuencias posiblemente fatales. Use una vacuna inactivada donde ésta exista (por Ej. Poliomieltis).

Agentes quimioterápicos: El Cisplatino no afecta la farmacocinética del Pemetrexed ni la farmacocinética del platino total es alterada por el Pemetrexed.



Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Celnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 10841

Vitaminas: La administración concomitante de ácido fólico oral o de vitamina B12 intramuscular no afecta la farmacocinética del Pemetrexed.

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

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

Carcinogenicidad, mutagenicidad, deterioro de la fertilidad: No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con Pemetrexed. El Pemetrexed fue clastogénico en el ensayo in vivo del micronúcleo en médula ósea de ratón; sin embargo, no fue mutagénico en múltiples pruebas in vitro (Prueba de Ames, ensayo en células de CHO). La administración I.V. de Pemetrexed en dosis de 0,1 mg/kg/día o más altas a ratones macho (alrededor de 1/1666 la dosis recomendada en humanos sobre una base mg/m²) dió como resultado disminución de la fertilidad, hipospermia, y atrofia testicular. La administración de Pemetrexed en ratas hembra preñadas dió como resultado una disminución del peso del feto, osificación incompleta de algunas estructuras esqueléticas y paladar agrietado.

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

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

Uso en niños y adolescentes: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Pemetrexed en pacientes menores de 18 años.

Uso en ancianos: No se requirieron ajustes de la dosis de acuerdo con la edad además de los recomendados para todos los pacientes (ver **Poblaciones especiales en**

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Sexo: No se requirieron ajustes de la dosis de acuerdo con sexo además de los recomendados para todos los pacientes (ver **Poblaciones especiales en CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).**

Pacientes con insuficiencia hepática: Los pacientes con un nivel de bilirrubina >1,5 veces el límite superior normal fueron excluidos de los estudios clínicos de Pemetrexed. Los pacientes con nivel de transaminasas >3,0 veces el límite superior normal eran sistemáticamente excluidos de los estudios clínicos si no demostraban metástasis hepática. Los pacientes con transaminasas de 3 a 5 veces el límite superior normal eran incluidos en el estudio clínico de Pemetrexed si tenían metástasis hepática.

Pacientes con insuficiencia renal: Se sabe que Pemetrexed se excreta principalmente por vía renal. La disminución de la función renal dará como resultado reducción del clearance 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 **Poblaciones especiales en CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).**

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



Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Celnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 10841

REACCIONES ADVERSAS

Las toxicidades clínicamente relevantes según los ensayos clínicos, los cuales se informaron en $> 1\%$ y $\leq 5\%$ (común) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir Cisplatino y Pemetrexed, fueron las siguientes: aumento del AST, ALT y GGT (gamma-glutamyltransferasa), infección, pirexia, neutropenia febril, insuficiencia renal, dolor torácico y urticaria.

Las toxicidades clínicamente relevantes según los estudios clínicos, los cuales se informaron en $\leq 1\%$ de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir Cisplatino y Pemetrexed, fueron arritmia y neuropatía motora.

Las toxicidades clínicamente relevantes según los ensayos clínicos, que fueron informadas en $> 1\%$ y $\leq 5\%$ (común) 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 clínicamente relevantes según los ensayos clínicos, los cuales se informaron en $\leq 1\%$ 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 a 1.9% , respectivamente). Estas diferencias se debieron probablemente a las diferencias en la población de pacientes, ya que los estudios de la Fase 2 incluyeron tanto a pacientes que no habían recibido quimioterapia previa como 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.

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 cerebrovasculares e isquemia transitoria. Muchos de los pacientes en los cuales se observaron dichos eventos tuvieron factores de riesgo cardiovascular pre-existentes. Raros casos de Hepatitis, potencialmente seria, también fueron reportados.

Tabla de reacciones adversas

La tabla 4 enumera las reacciones adversas del medicamento, independientemente de la causalidad asociada a pemetrexed utilizado como tratamiento en monoterapia o en combinación con cisplatino, de los estudios de registro pivotaes y del período posterior a la comercialización.

Se listan las reacciones adversas a medicamentos (RAM) según el sistema de clasificación de órganos de MedDRA. La siguiente convención ha sido utilizada para clasificar la frecuencia: muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$ y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).



Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Celnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841

Tabla 4

Sistema de Clasificación de Órganos (MedRDRA)	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raras	Muy Raras	Frecuencia No Conocida
Infecciones e infestaciones	Infección ^a Faringitis	Sepsis ^b			Dermohipodermatitis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Leucopenia Disminución de hemoglobina	Neutropenia febril Reducción del recuento de plaquetas	Pancitopenia	Anemia hemolítica autoinmune		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad		Shock anafiláctico		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso		Trastorno del gusto Neuropatía motora periférica Neuropatía sensorial periférica Mareos	Accidente cerebrovascular Accidente cerebrovascular isquémico Hemorragia intracraneal			
Trastornos oculares		Conjuntivitis Sequedad ocular Aumento del lagrimeo Queratoconjuntivitis Edema palpebral Enfermedad de la superficie ocular				
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca Arritmia	Angina Infarto de Miocardio Arteriopatía coronaria Arritmia supraventricular			
Trastornos vasculares			Isquemia periférica ^c			

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Embolia pulmonar Neumonitis intersticial ^b ^d			
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis Anorexia Vómitos Diarrea Náuseas	Dispepsia Estreñimiento Dolor abdominal	Hemorragia rectal Hemorragia gastrointestinal Perforación intestinal Esofagitis Colitis ^e			
Trastornos hepatobiliares		Elevación de alanina aminotransferasa Elevación de aspartato aminotransferasa		Hepatitis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema Exfoliación de la piel	Hiperpigmentación Prurito Eritema multiforme Alopecia Urticaria		Eritema	Síndrome de Stevens-Johnson ^b Necrolisis epidérmica tóxica ^b Penfigoide Dermatitis bullosa Epidermolisis ampollosa adquirida Edema eritematoso ^f Pseudocelulitis Dermatitis Eczema Prurigo	
Trastornos renales y urinarios	Descenso del aclaramiento de creatinina Aumento de creatinina en sangre ^e	Fallo renal Disminución de la tasa de filtración glomerular				Diabetes insípida nefrogénica Necrosis tubular renal
Trastornos generales y alteraciones en	Astenia	Pirexia Dolor Edema				

el lugar de administración		Dolor torácico Inflamación de la mucosa				
Exploraciones complementarias		Elevación de Gammaglutamiltransferasa				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Esofagitis por irradiación Neumonitis por irradiación	Fenómeno de recuerdo		

^a con y sin neutropenia

^b en algunos casos mortal

^c en ocasiones, derivando en necrosis en las extremidades

^d con insuficiencia respiratoria

^e visto solo en combinación con cisplatino

^f principalmente de las extremidades inferiores

SOBREDOSIS

Hubo pocos casos de sobredosis con Pemetrexed. Los casos de toxicidad informados incluyeron neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis y rash. Las complicaciones por sobredosis previstas incluyen supresión de la médula ósea manifestada por neutropenia, trombocitopenia y anemia. Además, pueden observarse infección con o sin fiebre, diarrea, y mucositis. Si se produce una sobredosis, se deberán instituir las medidas de apoyo generales que el médico actuante considere necesarias. El manejo de sobredosis de Pemetrexed debe incluir el uso de Leucovorina o timidina. El uso de Folinato de Calcio/ácido Folínico también debe ser considerado en el manejo de la sobredosis de Pemetrexed.

En estudios clínicos, se permitió el uso de Leucovorina para leucopenia Grado 4 según los ensayos clínicos, que duraba > 3 días, neutropenia Grado 4 según los ensayos clínicos que duraba > de 3 días, e inmediatamente para trombocitopenia de Grado 4 según los ensayos clínicos, hemorragia asociada con trombocitopenia de Grado 3 o mucositis de Grado 3 o 4. Para uso intravenoso se recomendaron las siguientes dosis y esquemas de administración de Leucovorina: 100 mg/m², por vía intravenosa una vez, seguidos de Leucovorina, 50 mg/m², por vía intravenosa cada 6 horas durante 8 días. Se desconoce la propiedad de Pemetrexed para ser dializado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital mas cercano o comunicarse a los centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: 4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN

Pemetrexed inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 25°C, con excursiones permitidas de hasta 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].


Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Celnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 18841

Pemetrexed no es sensible a la luz.

PRESENTACIÓN

EKEL inyectable se presenta en frascos ampolla unidos estériles que contienen 100 y 500 mg de Pemetrexed.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56.063

CELNOVA ARGENTINA S.A.

Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires. Argentina.

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

ELABORADO EN: Palpa 2870 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fecha de última revisión: Septiembre 2020



Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Celnova Argentina S.A.
MP 20510 - MN 16841



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-60163336 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.11 14:39:00 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.11 14:39:01 -03:00