



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-130247899-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-130247899-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada ENZASTAR / PEMETREXED, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE, PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 100 mg – 500 mg; aprobado por Certificado N° 54.984.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada ENZASTAR / PEMETREXED, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE, PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 100 mg – 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-147352022-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.984, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2023-130247899-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.12.20 11:46:42 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.20 11:46:44 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

ENZASTAR

PEMETREXED 100 mg

PEMETREXED 500 mg

Polvo Liofilizado para solución Inyectable.

Vía intravenosa únicamente

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Fórmula cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla contiene:

PEMETREXED (como pemetrexed disódico hemipentahidrato)	100,0 mg
Manitol	100,0 mg

Cada frasco ampolla contiene:

PEMETREXED (como pemetrexed disódico hemipentahidrato)	500,0 mg
Manitol	500,0 mg

Código ATC: L01BA04

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico. Análogo del ácido fólico

INDICACIONES

Pemetrexed es un inhibidor metabólico análogo del folato indicado para cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas localmente avanzado o metastático: tratamiento inicial en combinación con cisplatino - tratamiento de mantenimiento de pacientes que no evidenciaron progresión de la enfermedad después de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea con platino después de quimioterapia previa como único agente-.

Mesotelioma: en combinación con cisplatino.

Farmacodinamia

El pemetrexed es un antifolato que contiene el núcleo basado en la interrupción de pirrolopirimidina que ejerce su actividad antineoplásica mediante la interrupción de los procesos metabólicos dependientes del folato esenciales para la replicación celular. Los estudios in vitro han demostrado que el pemetrexed inhibe la timidilato sintetasa (TS), el dihidrofolato reductasa (DHFR), y la glicinamida ribonucleótida formiltransferasa (GARFT), todas enzimas dependiente del folato que participan en la biosíntesis de novo de los nucleótidos timidina y purina. El pemetrexed es transportado hacia las células tanto por los sistemas de transporte de folato reducido como de la proteína de unión a folato asociada a membrana.

Una vez en la célula, la enzima folil poliglutamato sintetasa convierte al pemetrexed en las formas poliglutamato. Las formas poliglutamato son retenidas en las células y son inhibitoras de la TS y la GARFT. La poliglutamación es un proceso dependiente del tiempo y la concentración que

ocurre en las células tumorales y, en menor grado, en tejidos normales. Los metabolitos poliglutamados tienen una mayor vida media intracelular que da como resultado una acción prolongada del fármaco en las células malignas.

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

Los recuentos absolutos de neutrófilos (RAN) luego de la administración como monoterapia del pemetrexed a pacientes que no recibían suplementación con ácido fólico y con vitamina B₁₂ fueron caracterizados utilizando análisis farmacodinámicos poblacionales. La severidad de la toxicidad hematológica, determinada por la profundidad del nadir del recuento absoluto de neutrófilo, es proporcional a la exposición sistémica de pemetrexed. También se observó que los pacientes con concentraciones basales elevadas de cistationina o homocisteína tenían recuento absoluto de neutrófilos con nadires más bajos. La suplementación con ácido fólico y con vitamina B₁₂ puede disminuir los niveles de estas sustancias. No se observa efecto acumulativo de la exposición al pemetrexed en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos durante ciclos de tratamiento múltiples.

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

Farmacocinética

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

Poblaciones Especiales

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

Ancianos -No se observó efecto de la edad sobre la farmacocinética del pemetrexed en un rango de edades de 26 a 80 años, según estudios publicados.

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

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

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

Insuficiencia hepática -No se observó efecto de la AST (SGOT), la AL (SGPT) o la bilirrubina total elevadas sobre la farmacocinética del pemetrexed. Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios de pacientes con insuficiencia hepática.

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

POSOLOGIA/DOSIFICACION Y MODO DE ADMINISTRACION

ENZASTAR se debe administrar solo por vía intravenosa

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

Tratamiento combinado en el cáncer de pulmón de células no pequeñas y para el mesotelioma pleural maligno:

La dosis recomendada de Enzastar es de 500 g/m² administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos en el primer día de cada ciclo de 21 días en combinación con 75 mg/m² de cisplatino como infusión intravenosa, que comienzan a administrarse 30 minutos después de la administración de Enzastar.

-Como agente único en el cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas: La dosis recomendada de Enzastar es de 500 g/m² administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos en el primer día de cada ciclo de 21 días. -

Reducciones de dosis: Podrá ser necesaria la reducción o discontinuidad de la dosis en función al grado de toxicidad observada en el ciclo anterior –

Uso combinado con cisplatino

Mesotelioma pleural maligno -La dosis recomendada de ENZASTAR 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. -

Uso como agente solo (monoterapia):

Cáncer pulmonar a células no pequeñas no escamosas (sus siglas en inglés: NSCLC)

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

Régimen de premedicación

Corticoesteroide -Se informó rash cutáneo con ms 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 periodo de 7 días precedente 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 más. Las inyecciones subsiguientes de vitamina B₁₂ pueden administrarse el mismo día que pemetrexed. En los estudios clínicos, publicados, la dosis de ácido fólico estudiada varió de 350 a 1000 ug, y la dosis de vitamina B₁₂ fue de 1000ug. La dosis más comúnmente utilizada de ácido fólico por vía oral en estudios clínicos fue de 400ug-

Recomendaciones para monitoreo de laboratorio reducción de la dosis

Monitoreo --En todos los pacientes que reciban ENZASTAR, 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 ≥ 2100.000 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 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 la dosis para pemetrexed (como agente sole, o en combinación) y cisplatino - Toxicidades hematológicas

Nadir del recuento absolute de neutrófilos < 500/mm y nadir de plaquetas $\geq 50.000/mm^3$.	75% de la dosis previa (pemetrexed y cisplatino)
Nadir de plaquetas < 50.000/mm ³ sin sangrado independientemente del nadir del recuento absolute de neutrófilos.	75% de la dosis previa (pemetrexed Y cisplatino)
Nadir de plaquetas < 50.000/mm ³ con Sangrado* independientemente del nadir del recuento absolute de neutrófilos.	50% de la dosis previa (pemetrexed y cisplatino)

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas (excluyendo neurotoxicidad) 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 tenía el paciente antes del tratamiento. El tratamiento deberá ser reanudado de acuerdo con los lineamientos de la tabla 2.

Tabla 2: Reducción de la dosis para Pemetrexed (como agente solo o en combinación) y Cisplatino- Toxicidades no hematológicas ^{a,b}

	Dosis Pemetrexed (mg/m ²)	Dosis de cisplatino (mg/m ²)
Cualquier toxicidad de Grado 3 ^d 4, excepto mucositis	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización o diarreas 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

a Criterios comunes de toxicidad (CTC) del NCI

b Excluyendo neurotoxicidad.

c Excepto aumento de las transaminasas de Grado 3.

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 CTC	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 este 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 fórmula de Cockcroft y Gault (abajo) o TFG determinada mediante el método de clearance plasmático de ^{99m}Tc -DPTA:

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

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

Se deberá tener cuidado cuando se administra Pemetrexed concomitantemente con AINEs a pacientes cuyo clearance de creatinina es <80 ml/min –

Pacientes con insuficiencia hepática --Pemetrexed no se metaboliza extensamente en el hígado. En la Tabla 2 se proporcionan los ajustes de dosis basado en el deterioro hepático experimentado durante el tratamiento con pemetrexed –

CONTRAINDICACIONES

ENZASTAR 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. - ENZASTAR se elimina principalmente por vía renal sin cambios.

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con clearance de creatinina ≥ 45 ml/min.

Supresión de la médula ósea. - ENZASTAR puede suprimir la función de la médula sea, manifestada por neutropenia, trombocitopenia y anemia (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 ENZASTAR hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) regrese a ≥ 1500 células/mm³ y el recuento de plaquetas, a 100,000 células/mm³ y el clearance de creatinina de 45 ml/min. 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 -

El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y severidad de la reacción cutánea.

Necesidad de suplementación con folato y vitamina B₁₂ -Se debe indicar a los pacientes tratados con ENZASTAR que tomen ácido fólico y vitamina B₁₂ como medida profiláctica para reducir la toxicidad hematológica y GI relacionada con el tratamiento-.

Embarazo categoría D.- ENZASTAR 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/m) o 5 mg/k (15 mg/m) administradas por vía IV. durante los días 6 a 15 de la gestación. El pemetrexed causa 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/m). 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 ENZASTAR durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con ENZASTAR se deberá advertir a la paciente acerca de los posibles riesgos para el feto.

Deberá advertirse a las mujeres en edad fértil que utilicen medidas anticonceptivas eficaces a fin de evitar el embarazo durante el tratamiento con PEMETREXED.

Administración concomitante de PEMETREXED con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en pacientes con insuficiencia renal.

Deben administrarse con cuidado en pacientes con insuficiencia renal leve moderada (clearance de creatinina 45-79 ml/min).

PRECAUCIONES

ENZASTAR 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 solo cuando hay instalaciones adecuadas para diagnóstico y tratamiento rápidamente disponibles.

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento causado por pemetrexed en los estudios clínicos fueron reversibles. En los estudios clínicos publicados, 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.

Pemetrexed puede ocasionar efectos genéticamente dañinos. Se recomienda que hombres sexualmente maduros no intenten tener descendencia durante el tratamiento con ENZASTAR 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 esperma 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 ENZASTAR. 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 platino, ciclosporina) o de sustancias que también se excretan por vía tubular (por ej. probenecid, penicilina) podrían posiblemente dar como resultado un clearance pemetrexed. Estas combinaciones deben ser usadas con precaución. Si es necesario, el clearance de creatinina debe ser cuidadosamente monitoreado.

Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina de 45 a 79 ml/min) deberán evitar el uso concomitante de ENZASTAR 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.

precaución.

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 g/día), se deberá tener precaución en su uso en estas dosis ya que podrían disminuir la eliminación de pemetrexed y por lo tanto incrementar la ocurrencia de efectos adversos por 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 ENZASTAR 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 ENZASTAR, 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 intraindividual del estatus 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 se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales.

Debido a que el estatus 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 esta exista (por ej. poliomielitis).

-Agentes quimioterapéuticos --El cisplatino no afecta la farmacocinética del pemetrexed ni la farmacocinética del platino total es alterada por el pemetrexed.

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

-Drogas metabolizadas por las enzimas de/ 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 publicado del micronúcleo en medula ósea de ratón; sin embargo, no fue mutagénico en múltiples pruebas in vitro (Prueba de Ames-, ensayo en células de CHO). La administración IV. de pemetrexed en dosis de 0,1 mg/kg/di a o más altas a ratones macho (alrededor de 1/1666 la

dosis recomendada en humanos sobre una base mg/m^2) dio como resultado disminución de la fertilidad, hipospermia, y atrofia testicular. La administración de pemetrexed en ratas hembra preñadas dio como resultado una disminución del peso del feto, osificación incompleta de algunas estructuras esquelética y paladar agrietado.

Fertilidad, embarazo y Lactancia

Mujeres fértiles/Anticoncepción en hombres y mujeres.

Pemetrexed puede ser genotóxico. Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con pemetrexed y durante los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento.

Se advierte a los pacientes varones en edad fértil que usen medidas anticonceptivas adecuadas y no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después.

Embarazo. -Embarazo categoría D -Debe evitarse el uso de ENZASTAR 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 –

Lactancia. 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 ENZASTAR.

Fertilidad

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 espermatozoides antes de comenzar el tratamiento.

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.

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

Pacientes con insuficiencia hepática-Los pacientes con un nivel de bilirrubina $>1,5$ veces el límite superior normal fue excluido de los estudios clínicos publicados de pemetrexed. Los pacientes con nivel de transaminasas $>3,0$ veces el límite superior normal era sistemáticamente excluido 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. En Tabla 2 se observan los ajustes de dosis basados en la insuficiencia hepática experimentada durante el tratamiento con pemetrexed.

Pacientes con insuficiencia renal -Se sabe que pemetrexed se excreta principalmente por vía renal.

La disminución de la función renal dar 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 -

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 maquinas si este evento ocurre.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes (incidencia $\geq 20\%$) cuando se utiliza como agente único son: fatiga, náuseas, y anorexia. Otras reacciones adversas observadas cuando se utiliza en combinación con cisplatino son: vómitos, neutropenia, leucopenia, anemia, estomatitis/faringitis, trombocitopenia, constipación.

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.

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 $< 1/10$; pocos frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$; muy raras: $< 1/10\ 000$ y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4

Sistema de Clasificación de órganos (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección ^a Faringitis	Sepsis ^b			Dermo-hipodermi s	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Leucopenia Disminución de la hemoglobina	Neutropenia febril Reducción del recuento de plaquetas	Panicopenia	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	Accidente cerebrovascular Accidente cerebrovascular isquémicos Hemorragia intercraneal			

		periférica Mareos				
Trastornos oculares		Conjuntivitis sequedad ocular aumento del lagrimeo queratoconjuntivitis seca Edema palpebral Enfermedad de la superficie ocular				
Trastornos cardiacos		Insuficiencia cardiaca Arritmia	Angina Infarto de miocardio Arteriopatía coronaria Arritmia supraventricular			
Trastornos vasculares			Isquemia periférica ^c			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinos			Embolia pulmonar Neumonitis intersticial ^{bd}			
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 Pseudocelulitis Dermatitis	

					Eczema Prurigo	
Trastornos renales y urinarios	Descenso del aclaramiento de creatinina Aumento de creatinina en sangre ^c	Fallo renal Disminución de la tasa de filtración glomerular				Diabetes insípida Nefrogénica Necrosis tubular renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Pirexia Dolor Edema 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 mortales

c en ocasiones, derivado en necrosis en las extremidades

d con insuficiencia respiratoria

e visto solo en combinación con cisplatino

f principalmente de las extremidades inferiores

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 pulmonar de células no pequeñas metastático o localmente avanzado y recibieron quimioterapia previa.

Tabla 5.

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento	Pemetrexed N° =26		Docetaxel N°= 276	
			Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)	Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)
Trastornos en la sangre y el sistema linfático	Muy común	Hemoglobina	19.2	4.2	22.1	4.3
		Leucocitos	12.1	4.2	34.1	27.2
		Neutrófilos/ Granulocitos	10.9	5.3	45.3	40.2
	Común	Plaquetas	8.3	1.9	1.1	0.4
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Nauseas	30.9	2.6	16.7	1.8
		Diarrea	12.8	0.4	24.3	2.5
		Vómitos	16.2	1.5	12.0	1.1
		Anorexia	21.9	1.9	23.9	2.5
		Estomatitis/ Faringitis	14.7	1.1	17.4	1.1
	común	Estreñimiento	5.7	0.0	37.7	0.0

Trastornos Generales	Muy común	Fatiga	5.7	0.0	37.7	0.0
	Común	Fiebre	8.3	0.0	7.6	0.0
Trastornos Hepatobiliares	Común	SGPT (ALT)	7.9	1.9	1.4	0.0
		SGOT (AST)	6.8	1.1	0.7	0.0
Trastornos en la piel y el tejido cutáneo	Muy común	Erupción / descamación	14.0	0.0	6.2	0.0
	común	Prurito	6.8	0.4	1.8	0.0
		Alopecia	6.4	0.4	37.7	2.2

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

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, que fueron informadas en > 1% y <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 CTC, los cuales se informaron en ≤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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios comunicarse con la línea de Farmacovigilancia de la empresa: infomed.argentina@knighttx.com

Ante cualquier inconveniente con el producto o sospechas de reacciones adversas 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 al ANMAT responde 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN

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 sea 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 sobredosis de pemetrexed.

En estudios clínicos, publicados, se permitió el uso de leucovorina para leucopenia grado 4 según los CTC, que duraba 23 días, neutropenia grado 4 según los CTC que duraba 2-3 días, e inmediatamente para trombocitopenia de grado 4 según los CTC, 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 más cercano o comunicarse a los **Centros de Toxicología:**

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247-

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

INSTRUCCIONES PARA USO

Precauciones de preparación y administración.

Al igual que con otros agentes antineoplásicos potencialmente tóxicos, se debe tener cuidado en la manipulación y preparación de las soluciones para infusión de pemetrexed. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de pemetrexed entra en contacto con la piel, lavar la piel de inmediato y en su totalidad con jabón y agua. Si pemetrexed entra en contacto con las membranas mucosas, enjuagar

bien con agua. Se han publicado varias pautas para la manipulación y disposición de agentes antineoplásicos. No hay consenso general acerca de si todos los procedimientos recomendados en las pautas son necesarios o apropiados.

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

Preparación para la administración de la infusión por vía intravenosa

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

1. Calcular la dosis y la cantidad de frascos ampolla de pemetrexed necesarios.
Cada frasco ampolla contiene 100 mg o 500 mg de pemetrexed. El frasco ampolla contiene pemetrexed con un pequeño exceso sólo para facilitar la administración de la cantidad indicada en el prospecto.
2. Reconstituir los frascos ampolla de 100 mg con 4,2 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes). Reconstituir los frascos ampolla de 500 mg con 20 ml de

cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes). En ambos casos 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 debe 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 - Cuando se las prepara siguiendo las instrucciones, las soluciones reconstituidas y para infusión de pemetrexed no contienen conservantes antimicrobianos.
6. Desechar cualquier remanente.

INCOMPATIBILIDADES

ENZASTAR SOLO debe ser reconstituida y diluida con una solución 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.

CONSERVACIÓN

ENZASTAR inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente - (entre 15 y 30 °C).

Se demostró que las soluciones reconstituidas y para infusión de ENZASTAR tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración [2°-8°C].

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRESENTACIÓN

ENZASTAR 100 inyectable se presenta en frascos ampolla unidos estériles que contienen 100 mg de pemetrexed. 25, 50 y 100 frascos ampolla de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

ENZASTAR 500 inyectable se presenta en frascos ampolla unidos estériles que contienen 500 mg de pemetrexed. 25, 50 y 100 frascos ampolla de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

**NO DEJE MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER PROBLEMA CONSULTE AL MEDICO**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 54.984

LABORATORIO LKM S.A. .

Directora Técnica: Yanina Sánchez - Farmacéutica

Elaboración: Villegas 1320/1510 San Justo Pcia Bs As.

**PAPICCI
O Cinthia
Natali**

Digitally signed by
PAPICCIO Cinthia Natali
DN: cn=PAPICCIO
Cinthia Natali c=AR
Reason: I am approving
this document
Location:
Date: 2023-10-31
16:58-03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-130247899- LKM - Prospectos - Certificado N54.984

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.11 17:58:53 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.11 17:58:54 -03:00