



**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A. N. M. A. T.*

DISPOSICIÓN N° **4175**

BUENOS AIRES, **26 JUL 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008685-09-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina (PEMETREXED 500 mg.) y un producto similar comercializado en Suiza y los Estados Unidos (PEMETREXED 100 mg.).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93 ), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.



**Ministerio de Salud**

*Secretaría de Políticas,*

*Regulación e Institutos*

*A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

4175

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y N° 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales ( REM ) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la



**Ministerio de Salud**

*Secretaría de Políticas,*

*Regulación e Institutos*

*A.N.M.A. 7.*

DISPOSICIÓN N°

**4175**

especialidad medicinal de nombre comercial LIDORAS y nombre/s genérico/s PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO), la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2° - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3° - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.



**Ministerio de Salud**

*Secretaría de Políticas,*

*Regulación e Institutos*

*A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº

4175

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifiquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-008685-09-4

DISPOSICIÓN Nº:

4175

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS de la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

**4 1 7 5**

Nombre comercial: LIDORAS

Nombre/s genérico/s: PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO)

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE 3446/54, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS  
AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a  
continuación:

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: LIDORAS

Clasificación ATC: L01BA04

Indicación/es autorizada/s: Pemetrexed en combinación con cisplatino está indicado para el  
tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no resecable, o no candidatos a  
cirugía curativa. Pemetrexed está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes  
con cáncer de pulmón a células no pequeñas no escamoso localmente avanzado o metastásico



**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

4175

después de quimioterapia previa. Pemetrexed no está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas escamoso. Pemetrexed está indicado en el tratamiento inicial de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas no escamoso localmente avanzado o metastásico en combinación con cisplatino. Pemetrexed no está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas escamoso. La eficacia de Pemetrexed como tratamiento de segunda línea en NSCLC (cáncer de pulmón de células no pequeñas) se basa en la tasa de respuesta. No existen estudios controlados que demuestren un beneficio clínico, como por ejemplo un efecto en la supervivencia favorable o mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad.

Concentración/es: 100 MG de PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 100 MG.

Excipientes: MANITOL 100 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO CON TAPÓN DE GOMA Y TAPA TIPO FLIP OFF

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA

Período de vida Útil: 24 meses



**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A. 7.*

4175

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO

Nombre Comercial: LIDORAS

Clasificación ATC: L01BA04

Indicación/es autorizada/s: Pemetrexed en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no reseccable, o no candidatos a cirugía curativa. Pemetrexed está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas no escamoso localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. Pemetrexed no está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas escamoso. Pemetrexed está indicado en el tratamiento inicial de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas no escamoso localmente avanzado o metastásico en combinación con cisplatino. Pemetrexed no está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas escamoso. La eficacia de Pemetrexed como tratamiento de segunda línea en NSCLC (cáncer de pulmón de células no pequeñas) se basa en la tasa de respuesta. No existen estudios controlados que demuestren un beneficio clínico, como por ejemplo un efecto en la supervivencia favorable o mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad.

Concentración/es: 500 MG de PEMETREXED (COMO DISODICO

M  
A  
8



**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

HEMIPENTAHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 500 MG.

Excipientes: MANITOL 500 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO CON TAPÓN DE GOMA Y TAPA  
TIPO FLIP OFF

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A  
30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

4175

  
DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.





**Ministerio de Salud**

*Secretaría de Políticas,*

*Regulación e Institutos*

*A.N.M.A.T.*

ANEXO II

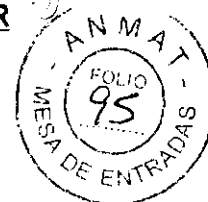
TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

**4175**

  
DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



## PROYECTO DE PROSPECTO

### LIDORAS PEMETREXED 100 mg y 500 mg Polvo liofilizado para solución inyectable

Industria Argentina  
Venta bajo receta archivada

#### FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de.....	100 mg	500 mg
contiene:		
Pemetrexed (como Pemetrexed Disódico Hemipentahidrato)	100 mg	500 mg
Manitol	100 mg	500 mg

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. Análogo del Ácido Fólico.  
Código ATC: L01BA04

#### INDICACIONES

Pemetrexed en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no resecable, o no candidatos a cirugía curativa.

Pemetrexed está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas no escamoso localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. **Pemetrexed NO está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas escamoso.**


Pemetrexed está indicado en el tratamiento inicial de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas no escamoso localmente avanzado o metastásico en combinación con cisplatino. **Pemetrexed NO está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas escamoso.**

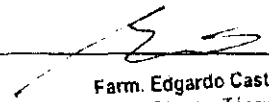
La eficacia de Pemetrexed como tratamiento de segunda línea en NSCLC (cáncer de pulmón de células no pequeñas) se basa en la tasa de respuesta. No existen estudios controlados que demuestren un beneficio clínico, como por ejemplo un efecto en la supervivencia favorable o mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad.

#### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El Pemetrexed es un antifolato que contiene el núcleo basado en la pirrolopirimidina que ejerce su actividad antineoplásica mediante la interrupción

Mayo/2009

  
Ricardo M. Lopez  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
Farm. Edgardo Castagna<sup>1</sup>  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



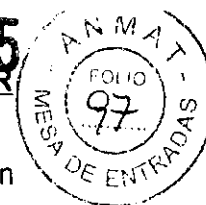
de los procesos metabólicos dependientes del folato esenciales para la replicación celular. Estudios *in vitro* han demostrado que el Pemetrexed inhibe la timidilato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR), y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT), todas enzimas dependientes del folato que participan en la biosíntesis de novo de los nucleótidos timidina y purina. El Pemetrexed es transportado hacia las células por los sistemas de transporte, tanto del transportador 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 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 demostraron que el Pemetrexed inhibe el crecimiento *in vitro* de las líneas celulares del mesotelioma (MSTO-211H, NCI-H2052). Los estudios con línea celular de mesotelioma MSTO-211H 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 B<sub>12</sub> fueron caracterizados utilizando análisis farmacodinámicos poblacionales. La severidad de la toxicidad hematológica, determinada por la profundidad del nadir del recuento absoluto de neutrófilos, es inversamente proporcional a la exposición sistémica de Pemetrexed. También se observó que los pacientes con concentraciones basales elevadas de cistationina u homocisteína tenían recuento absoluto de neutrófilos con nadires más bajos. La suplementación con ácido fólico y con vitamina B<sub>12</sub> 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 µg h/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

Se evaluó la farmacocinética del Pemetrexed administrado como monoterapia en dosis que variaban de 0,2 a 838 mg/m<sup>2</sup> durante un período de perfusión 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 ( $C_{m\acute{a}x}$ ) 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 en un 81%. La unión no se ve afectada por el grado de insuficiencia renal.

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Pemetrexed debe administrarse sólo por vía intravenosa, bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

### Uso combinado con cisplatino

**Cáncer de Pulmón a Células no Pequeñas no escamoso y Mesotelioma pleural maligno:** la dosis recomendada de Pemetrexed es de 500 mg/m<sup>2</sup> administrada como perfusión intravenosa durante 10 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de cisplatino es de 75 mg/m<sup>2</sup> perfundida 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 único (monoterapia)

**Cáncer de Pulmón a células no pequeñas no escamoso:** La dosis recomendada de Pemetrexed es de 500 mg/m<sup>2</sup> administrada como perfusión intravenosa durante 10 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días.

### Régimen de premedicación

**Corticoesteroide:** 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 B12:** Para reducir la toxicidad hematológica y gastrointestinal, se debe indicar a los pacientes tratados con Pemetrexed que diariamente reciban una dosis de ácido fólico y vitamina B12.

**Ácido fólico:** Durante el período 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 B<sub>12</sub> durante la semana precedente a la primera dosis de Pemetrexed y cada 3 ciclos de allí en más. Las inyecciones subsiguientes de vitamina B<sub>12</sub> pueden administrarse el mismo día que Pemetrexed. En estudios clínicos, la dosis de ácido fólico estudiado varió de 350 a 1000 µg, y la dosis de vitamina B<sub>12</sub> fue de 1000 µg. La dosis más 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 pacientes no deberán comenzar un nuevo ciclo de tratamiento a menos que el recuento absoluto de neutrófilos sea  $\geq 1.500$  células/mm<sup>3</sup>, el recuento plaquetario sea  $\geq 100.000$  células/mm<sup>3</sup>, y el clearance de creatinina sea  $\geq 45$  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, 2 y 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 solo o en combinación) y Cisplatino - Toxicidades hematológicas**

Nadir del recuento absoluto de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ y nadir de plaquetas $> 50.000/\text{mm}^3$	75% de la dosis previa (ambas drogas)
Nadir de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ independiente 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 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<sup>a, b</sup>**

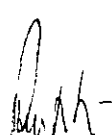
	Dosis de Pemetrexed (mg/m <sup>2</sup> )	Dosis de cisplatino (mg/m <sup>2</sup> )
Cualquier toxicidad de Grado 3 <sup>c</sup> o 4 excepto mucositis	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización o diarrea Grado 3 o 4	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Mucositis de Grado 3 ó 4	50% de la dosis previa	100% de la dosis previa

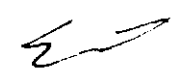
<sup>a</sup> Criterios comunes de Toxicidad (CTC) del NCI

<sup>b</sup> Excluyendo neurotoxicidad

<sup>c</sup> Excepto aumento de las transaminasas de Grado 3

Mayo/2009

  
Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
Farm. Edgardo Castagno  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



En el caso de neurotoxicidad, los ajustes de dosis recomendadas 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 <sup>2</sup> )	Dosis de cisplatino (mg/m <sup>2</sup> )
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  $\geq$  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  $\geq$  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 TGF 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.

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 2 se proporcionan los ajustes de dosis basados en el deterioro hepático experimentado durante el tratamiento con Pemetrexed. (Ver **Pacientes con insuficiencia hepática** en **PRECAUCIONES**).



## CONTRAINDICACIONES

El uso de Pemetrexed está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas al Pemetrexed o a cualquiera de los 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  $\geq 45$  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 MODO DE ADMINISTRACIÓN**)

**Supresión de la médula ósea:** Pemetrexed puede suprimir la función de la médula ósea, 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 Pemetrexed hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) regrese a  $\geq 1500$  células/mm<sup>3</sup> y el recuento de plaquetas, a  $\geq 100000$  células/mm<sup>3</sup>. 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 MODO DE ADMINISTRACIÓN**)

**Necesidad de suplementación con folato y vitamina B<sub>12</sub>:** Se debe indicar a los pacientes tratados con Pemetrexed que tomen ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> como medida profiláctica para reducir la toxicidad hematológica y GI relacionada con el tratamiento (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). En estudios clínicos fase III para registro de Pemetrexed cuando se administraron ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> antes del tratamiento se observaron menos toxicidad global y reducciones en las toxicidades hematológicas y no hematológicas de Grado 3/4, como neutropenia, neutropenia febril, e infección con neutropenia Grado 3/4.

## PRECAUCIONES

Pemetrexed debe 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, causados por Pemetrexed en estudios clínicos fueron reversibles. En 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 MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Se desconoce el efecto del 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 Pemetrexed y hasta 6 meses después de este. 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 espermatozoides 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  $\geq 1500$  células/mm<sup>3</sup>, y el clearance de creatinina sea  $\geq 45$  ml/min.

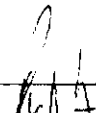
**Interacción con otras especialidades farmacéuticas y otras formas de interacción:** Pemetrexed se elimina principalmente sin cambios por vía renal como resultado de la filtración glomerular y la secreción tubular. La administración concomitante de drogas nefrotóxicas (por ej. aminoglucósidos, diuréticos, compuestos de platino, ciclosporina) o de sustancias que también se excretan por vía tubular (por ej. probenecid, penicilina) 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.

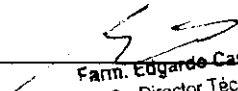
Si bien durante el uso de Pemetrexed en pacientes con función renal normal (clearance de creatinina  $\geq 80$  ml/min) se pueden administrar altas dosis de AINEs como ibuprofeno (400 mg cuatro veces al día) y aspirina (1,3 mg/día), se deberá tener precaución con su uso en estas dosis ya que podrán disminuir 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 en 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

Mayo/2009

  
Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTER S.A.C.I.F.I.A.

  
Farm. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

7





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 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 B<sub>12</sub> 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.

**Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos 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 IV 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/m<sup>2</sup>) dio como resultado disminución de la fertilidad, hipospermia y atrofia testicular. La administración de Pemetrexed en ratas preñadas dio como resultado una disminución del peso



del feto, osificación incompleta de algunas estructuras esqueléticas y paladar agrietado.

**Embarazo. Categoría D:** 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.

**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 Pemetrexed.

**Empleo en pediatría:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pemetrexed en pacientes menores de 18 años.

**Empleo en ancianos:** No se requirieron ajustes de la dosis de acuerdo con la edad además de las recomendadas para todos los pacientes.

**Sexo:** No se requirieron ajustes de la dosis de acuerdo con el 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 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. En la Tabla 2 se observan los ajustes de dosis basados en la insuficiencia hepática experimentada durante el tratamiento con Pemetrexed.

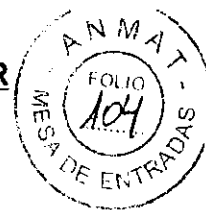
**Pacientes con insuficiencia renal:** Se sabe que Pemetrexed se excreta principalmente por vía renal. La disminución de la función renal dará como resultado reducción del clearance y mayor exposición (ABC) a Pemetrexed con respecto a los pacientes que tienen función renal normal. La administración concomitante de cisplatino no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal moderada (Ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA - Poblaciones Especiales**).

**Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas:** Se ha reportado que Pemetrexed puede causar fatiga por lo que los pacientes deben ser advertidos sobre manejar u operar máquinas si este evento ocurre.

## REACCIONES ADVERSAS

A continuación se detallan las reacciones adversas notificadas, tanto en monoterapia como asociado a cisplatino.

Las frecuencias se definen como:



4175

Muy Común:  $\geq 10\%$ :  
Común:  $> 5\%$  y  $< 10\%$

**Trastornos en la sangre y el sistema linfático**

Muy común: Disminución de plaquetas, hemoglobina, leucocitos, neutrófilos/granulocitos.

**Trastornos oculares**

Común: Conjuntivitis

**Trastornos gastrointestinales**

Muy común: Náuseas, vómitos, estomatitis/ faringitis, anorexia, diarrea, estreñimiento.

Común: Dispepsia.

**Trastornos generales**

Muy común: Fatiga

**Trastornos en el metabolismo y nutrición**

Común: Deshidratación

**Trastornos en el sistema nervioso**

Muy común: Neuropatía sensitiva

Común: Disgeusia

**Trastornos renales**

Muy común: Elevación de la creatinina, disminución de la depuración de creatinina.

**Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo**

Muy común: Rash, alopecia.

En estudios de pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y Pemetrexed se reportaron aumento de AST, ALT y GGT, (gammaglutamiltransferasa), infección, pirexia, neutropenia febril, insuficiencia renal, dolor torácico, urticaria, arritmia y neuropatía motora.

Usualmente, administrando Pemetrexed en combinación con otro tipo de agente citotóxico, se reportaron muy raramente eventos cardiovasculares serios incluyendo infarto de 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.

**SOBREDOSIFICACIÓN**

Hubo pocos casos de sobredosis con Pemetrexed. Los casos de toxicidad informados incluyen neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis y rash. Las complicaciones por sobredosis previstas incluyen supresión de la medula



ósea manifestada por neutropenia, trombocitopenia y anemia. Además, puede 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 con 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, se permitió el uso de leucovorina para leucopenia Grado 4 según los CTC que duraba  $\geq 3$  días, neutropenia Grado 4 según los CTC que duraba  $\geq 3$  días, e inmediatamente para trombocitopenia de Grado 4 según los CTC, hemorragia asociada con trombocitopenia de Grado 3 o mucositis de Grado 3 ó 4. Para uso intravenoso se recomendaron las siguientes dosis y esquemas de administración de leucovorina: 100 mg/m<sup>2</sup>, por vía intravenosa una vez, seguidos de leucovorina, 50 mg/m<sup>2</sup>, 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 con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez ..... Tel.: (011) 4962-6666 / 2247  
 Hospital Alejandro Posadas ..... Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777  
 Hospital Juan A. Fernández ..... Tel.: (011) 4801-7767 / 4808-2655

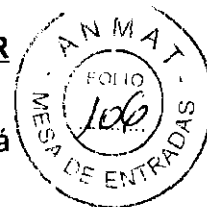
## INCOMPATIBILIDADES

**Pemetrexed SÓLO deberá ser reconstituido y diluido con una inyección de cloruro de sodio al 0,9%, para inyección sin conservantes.** Pemetrexed es compatible con equipos estándar de perfusión 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.

## INSTRUCCIONES

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 perfusión 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 perfusión por vía intravenosa

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

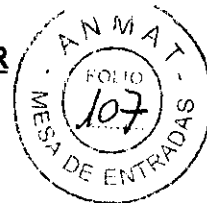
1. Calcular la dosis y la cantidad de frascos ampolla de Pemetrexed necesarios. Cada frasco ampolla contiene 100 mg ó 500 mg de Pemetrexed. El frasco ampolla contiene Pemetrexed con un pequeño exceso solo para facilitar la administración de la cantidad indicada en el prospecto.
2. Reconstituir los frascos 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). La solución obtenida a partir de ambos tamaños de frasco ampolla contiene 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 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 perfusión 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 perfusión 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 perfusión de Pemetrexed no contienen conservantes antimicrobianos.
6. Desechar cualquier remanente.

#### PRESENTACIÓN

**LIDORAS/Pemetrexed Polvo Liofilizado para Solución Inyectable**, se presenta en frascos ampolla unidos estériles que contienen 100 mg y 500 mg de Pemetrexed. Cada envase contiene 1 frasco ampolla.

#### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

**LIDORAS/Pemetrexed Polvo Liofilizado para Solución Inyectable**, deberá ser conservado en un lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C. Se demostró que las soluciones reconstituidas y para perfusión 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.

4975

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

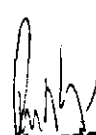
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°

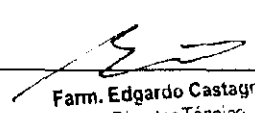
**Dirección Técnica:** Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica

**LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.** Av. Juan de Garay 842/48, Buenos Aires, Argentina.

**Elaborado por** KEMEX S.A., Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Mayo/2009

  
**Ricardo M. López**  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
**Farm. Edgardo Castagnoli**  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

13

**PROYECTO DE RÓTULO**

**LIDORAS**  
**PEMETREXED 100 mg**  
 Polvo liofilizado para solución inyectable

4175

Industria Argentina  
 Venta bajo receta archivada

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

<b>Cada frasco ampolla contiene:</b>	
Pemetrexed (como Pemetrexed Disódico Hemipentahidrato)	100 mg
Manitol	100 mg

**CONTENIDO**

Cada envase contiene 1 frasco ampolla unidosis.

Conservar en un lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C. Mantener las soluciones reconstituidas y para perfusión hasta 24 horas en refrigeración (2° - 8°C).

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

Lote N°:


Fecha de Vencimiento:

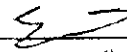
**Dirección Técnica:** Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica

**LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.** Av. Juan de Garay 842/48, Buenos Aires, Argentina.

**Elaborado por KEMEX S.A.**, Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Mayo/2009

  
 Ricardo M. López  
 Apoderado  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
 Ricardo M. López Castagna 14  
 Sub-Director Técnico  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.







**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-008685-09-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **4175**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: LIDORAS

Nombre/s genérico/s: PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO)

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE 3446/54, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: LIDORAS

Clasificación ATC: L01BA04

Indicación/es autorizada/s: Pemetrexed en combinación con cisplatino está indicado para el



**Ministerio de Salud**

*Secretaría de Políticas,*

*Regulación e Institutos*

*A.N.M.A.7.*

tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no reseccable, o no candidatos a cirugía curativa. Pemetrexed está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas no escamoso localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. Pemetrexed no está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas escamoso. Pemetrexed está indicado en el tratamiento inicial de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas no escamoso localmente avanzado o metastásico en combinación con cisplatino. Pemetrexed no está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas escamoso. La eficacia de Pemetrexed como tratamiento de segunda línea en NSCLC (cáncer de pulmón de células no pequeñas) se basa en la tasa de respuesta. No existen estudios controlados que demuestren un beneficio clínico, como por ejemplo un efecto en la supervivencia favorable o mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad.

Concentración/es: 100 MG de PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 100 MG.

Excipientes: MANITOL 100 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO CON TAPÓN DE GOMA Y TAPA TIPO FLIP OFF



**Ministerio de Salud**

*Secretaría de Políticas,*

*Regulación e Institutos*

*A.N.M.A. 7.*

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO

Nombre Comercial: LIDORAS

Clasificación ATC: L01BA04

Indicación/es autorizada/s: Pemetrexed en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no resecable, o no candidatos a cirugía curativa. Pemetrexed está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas no escamoso localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. Pemetrexed no está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas escamoso. Pemetrexed está indicado en el tratamiento inicial de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas no escamoso localmente avanzado o metastásico en combinación con cisplatino. Pemetrexed no está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas escamoso. La eficacia de Pemetrexed como tratamiento de segunda línea en NSCLC (cáncer de pulmón de células no pequeñas) se basa en la tasa de respuesta. No existen estudios

*Handwritten signature*



**Ministerio de Salud**

*Secretaría de Políticas,*

*Regulación e Institutos*

*A.N.M.A.T.*

controlados que demuestren un beneficio clínico, como por ejemplo un efecto en la sobrevida favorable o mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad.

Concentración/es: 500 MG de PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 500 MG.

Excipientes: MANITOL 500 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO CON TAPÓN DE GOMA Y TAPA TIPO FLIP OFF

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. el Certificado N° 55685, en la Ciudad de Buenos Aires, a los 26 días del mes de JUL 2010 de 2010, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

4175

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.