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

DISPOSICIÓN N° 4279

BUENOS AIRES, 24 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011130-11-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MONTE VERDE S.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.

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. 3º 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.

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.

DISPOSICIÓN Nº 4279

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 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 especialidad medicinal de nombre comercial PEMUTOL y nombre/s genérico/s GLATIRAMER ACETATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por MONTE VERDE S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - 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 3º - 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 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento

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

DISPOSICIÓN Nº 4279

de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-011130-11-1

DISPOSICIÓN Nº: 4279

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 4279

Nombre comercial: PEMUTOL

Nombre/s genérico/s: GLATIRAMER ACETATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: M.R. PHARMA S.A., SITO EN ESTADOS UNIDOS 5105, ESQ. LUIS SULLIVAN, ÉL TRIANGULO, MALVINAS ARGENTINAS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: PEMUTOL.

Clasificación ATC: L03AX13.

Indicación/es autorizada/s: Esta indicado para reducir la frecuencia de las recaídas en pacientes con Esclerosis múltiple en fase de recaída o remisión, incluidos los pacientes que han sufrido un primer episodio clínico y que presentan una resonancia magnética con características consistentes con Esclerosis Múltiple.

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

Concentración/es: 20 mg / 1 ml de ACETATO DE GLATIRAMER.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ACETATO DE GLATIRAMER 20 mg / 1 ml.

Excipientes: MANITOL APIROGENO 40 mg, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 1 ml.

Origen del producto: Sintético / Semisintético

Vía/s de administración: SUBCUTANEA

Envase/s Primario/s: JERINGA DE VIDRIO, TAPÓN Y EMBOLO PLÁSTICO CON EXTREMO ELASTOMÉRICO EN BLISTER PELABLE Y AGUJA ENVUELTA INDIVIDUALMENTE EN UN ESTUCHE.

Presentación: envases conteniendo 28 jeringas prellenadas.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 28 jeringas prellenadas.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 2°C Y 8°C. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 4279

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-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 Nº 4279

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

4279

PROYECTO DE RÓTULO

PEMUTOL
GLATIRAMER ACETATO
Solución Inyectable 20 mg/ml
Para inyección subcutánea únicamente

Industria Argentina **Venta bajo receta archivada**

CONTENIDO:
Envases conteniendo 28 jeringas prellenadas de Glatiramer Acetato 20mg/ml

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada jeringa prellenada contiene:

Glatiramer acetato	20,000 mg
Manitol apirógeno	40,000 mg
Agua calidad inyectables c.s.p.	1,000 ml

POSOLOGÍA
Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:
Al abrigo de la luz.
Conservar en heladera entre 2°C a 8°C en su envase original y protegido de la luz. Cuando no pueda conservarse en heladera almacenar a temperatura ambiente menor a 25°C por un período no mayor a 30 días. No congelar.

VENCIMIENTO:
LOTE:

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO NR.

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADOR: Estados unidos N° 5105, Zona de Promoción Industrial El Triángulo, Tortuguitas, Provincia de Buenos Aires (MR PHARMA S.A.).

MONTE VERDE S.A.
GABRIEL A. RIJAL ALGINSZTAD
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.726

PROYECTO DE PROSPECTO

PEMUTOL
GLATIRAMER ACETATO
Solución Inyectable 20 mg/ml
Para inyección subcutánea únicamente

Industria Argentina **Venta bajo receta archivada**

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada jeringa prellenada contiene:

Glatiramer acetato	20,000 mg
Manitol apirógeno	40,000 mg
Agua calidad inyectable c.s.p.	1,000 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente inmunoestimulante.
Código ATC: L03AX13

INDICACIONES

PEMUTOL está indicado para reducir la frecuencia de las recaídas en pacientes con Esclerosis Múltiple en fase de Recaída o Remisión (EMRR), incluidos los pacientes que han sufrido un primer episodio clínico y que presentan una resonancia magnética con características consistentes con Esclerosis Múltiple.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El Glatiramer acetato, la sustancia activa de PEMUTOL, es un acetato de polipéptidos sintéticos, conteniendo 4 aminoácidos naturales: ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina con una fracción molar promedio de 0,141; 0,427; 0,095 y 0,338 respectivamente.
El Glatiramer acetato es un agente inmunomodulador, el cual modifica la respuesta autoinmune específica a la mielina.
El mecanismo por el cual el Glatiramer acetato ejerce sus efectos en pacientes con Esclerosis Múltiple (EM) aún no se ha dilucidado por completo. Sin embargo, se cree que el Glatiramer acetato actúa modificando los procesos inmunes que son actualmente considerados responsables de la patogénesis de la EM. La hipótesis deriva de conocer que reduce la incidencia y severidad de la encefalomielitis alérgica experimental (EAE), una condición que se induce en varias especies animales mediante la inmunización contra un material derivado del SNC que contiene mielina y que a menudo se utiliza como modelo animal experimental de la EM.
Los estudios en animales y en los sistemas *in vitro* sugieren que al ser administrado el Glatiramer acetato, las células T supresoras son inducidas y activadas en la periferia.

Debido a que el Glatiramer acetato puede modificar las funciones inmunes, existen preocupaciones acerca de su potencial para alterar respuestas

MONTE VERDE S.A.
GABRIEL ANIBAL MUENSCTAD
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143

inmunológicas naturales. No hay evidencia de que el Glatiramer acetato haga esto, pero tampoco ha sido evaluado de forma sistemática.

FARMACOCINÉTICA

Los resultados obtenidos en los estudios farmacocinéticos realizados en humanos (voluntarios sanos) y en los estudios con animales concluyeron que una fracción importante de la dosis terapéutica administrada a los pacientes por vía subcutánea se hidroliza a nivel local. Los fragmentos más grandes de Glatiramer acetato pueden ser reconocidos por anticuerpos. Una fracción del material inyectado, ya sea intacto o parcialmente hidrolizado, se presume que entra en la circulación linfática, lo que le permite llegar a los ganglios linfáticos regionales, y una fracción puede entrar en la circulación sistémica intacta.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

PEMUTOL es sólo para uso subcutáneo. No administrar por vía intravenosa.
La dosis recomendada de glatiramer es de 20 mg/día.

PEMUTOL está pensado para la autoadministración de cada paciente.

La primera inyección debe ser realizada bajo la supervisión de un profesional calificado en el cuidado de la salud.
Las siguientes inyecciones deberán realizarse en la presencia de otra persona, la cual deberá estar presente durante la aplicación y los 30 minutos siguientes.

Instrucciones de uso:
Dado que este producto debe ser refrigerado, deje la jeringa precargada a temperatura ambiente durante 20 minutos para permitir que la solución tome la temperatura ambiente.
Inspeccione la jeringa visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. La solución en la jeringa debe ser transparente, incolora o ligeramente amarilla. Si se observan partículas o decoloración, desechar la jeringa.
A fin de reducir la irritación local y dolor en el sitio de la inyección, PEMUTOL deberá ser inyectado cada día en un sitio de inyección diferente. Las áreas para la auto-inyección, son los brazos, el abdomen, las caderas y los muslos. La jeringa precargada es para un solo uso. Descartar lo que no se haya utilizado.

CONTRAINDICACIONES

PEMUTOL está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Glatiramer acetato o al manitol.

ADVERTENCIAS:

Reacciones inmediatamente posteriores a la inyección:
Aproximadamente 16% de los pacientes expuestos a glatiramer en comparación con el 4% de los pacientes tratados con placebo en 5 ensayos controlados con placebo experimentaron un conjunto de síntomas inmediatamente después de la inyección, que incluyeron a dos de los siguientes: enrojecimiento, dolor en el pecho, palpitaciones, ansiedad, disnea,

MONTEVERDE S.A.
GABRIELA RUJAL ALZENSZTAD
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

constricción de la garganta y urticaria. Los síntomas fueron generalmente transitorios y autolimitados y no requirieron tratamiento. En general, estos síntomas empiezan a manifestarse varios meses después del inicio del tratamiento, aunque pueden ocurrir antes, y el paciente puede experimentar uno o varios episodios de estos síntomas. Si cualquiera de estos síntomas en realidad representa un síndrome específico es incierto. Durante el período post-comercialización, se han notificado casos de pacientes con síntomas similares que recibieron atención médica de emergencia.
Se desconoce si interviene o no un mecanismo inmunológico en estos episodios, o si los episodios similares vistos en determinados pacientes tienen mecanismos idénticos.

Dolor en el pecho:
Aproximadamente 13% de los pacientes tratados con glatiramer comparado con el 6% de los pacientes tratados con placebo en 5 estudios controlados con placebo experimentaron, en por lo menos una oportunidad, lo que fue descrito como dolor de pecho transitorio. Aunque algunos de estos episodios se produjeron en el contexto de la post-inyección inmediata descrita anteriormente, muchos no lo hicieron. La relación temporal de este dolor en el pecho con la inyección de glatiramer no siempre se conoció. El dolor fue transitorio (por lo general duró sólo unos minutos), a menudo no asociado con otros síntomas y al parecer no tuvo secuelas clínicas. Algunos pacientes experimentaron más de un episodio y los episodios, por lo general, se iniciaron por lo menos 1 mes después del inicio del tratamiento. La patogénesis de este síntoma es desconocido.

Lipoatrofia y necrosis cutánea:
Se han reportado, durante la experiencia post-comercialización, lipoatrofia localizada en los sitios de inyección y raramente, necrosis cutánea. La lipoatrofia puede ocurrir en distintos momentos desde el inicio del tratamiento (a veces después de varios meses) y se cree que es permanente. No hay tratamiento conocido para la lipoatrofia. Para ayudar a reducir al mínimo posible estos eventos, se debe aconsejar al paciente seguir la técnica de inyección adecuada y rotar el punto de inyección diaria.

Efectos potenciales sobre la respuesta inmune:
Debido a que glatiramer puede modificar la respuesta inmune, puede interferir con las funciones inmunes. Por ejemplo, el tratamiento con glatiramer puede interferir con el reconocimiento de antígenos extraños de una manera que pueda alterar la respuesta del cuerpo ante un tumor y la defensa contra las infecciones. No hay evidencia de que glatiramer provoque esto, pero tampoco ha habido una evaluación sistemática de este riesgo. Debido a que glatiramer es un material antigénico, es posible que su uso pueda llevar a la inducción de respuestas en el huésped que sean desfavorables, pero no se ha realizado la vigilancia sistemática de estos efectos.
Aunque glatiramer se destina a reducir la respuesta autoinmune a la mielina, existe la posibilidad de que una alteración continua de la inmunidad celular debida al tratamiento crónico, pueda provocar efectos adversos.

En la mayoría de los pacientes expuestos a un tratamiento diario con la dosis recomendada se forman anticuerpos reactivos al Glatiramer acetato. Estudios realizados en ratas y monos han sugerido que los complejos inmunes se depositan en los glomérulos renales. Por otra parte, en un ensayo controlado de 125 pacientes con EMRR a los que se les administró 20 mg/día de

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14145
DNI 22.539.728

glatiramer por vía subcutánea durante 2 años, los niveles de IgG en suero alcanzaron por lo menos 3 veces los valores basales en el 80% de los pacientes a los 3 meses del inicio del tratamiento. A los 12 meses de tratamiento, sin embargo, el 30% de los pacientes aún tenía los niveles de IgG por lo menos 3 veces los valores basales, y el 90% tenían niveles por encima del valor inicial a los 12 meses. Los anticuerpos son exclusivamente del subtipo IgG y predominantemente del subtipo IgG-1. No se detectaron anticuerpos de tipo IgE en ninguno de los 94 sueros probados; sin embargo, puede asociarse anafilaxia con la administración de la mayoría de las sustancias extrañas, y por lo tanto, este riesgo no puede ser excluido.

PRECAUCIONES:

Uso en el embarazo:
Categoría B de la FDA
La administración de Glatiramer acetato por vía subcutánea a ratas y conejas preñadas no produjo efectos adversos en el desarrollo de la descendencia. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta humana, glatiramer debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.
En ratas o conejos que recibieron Glatiramer acetato en inyección subcutánea durante el período de organogénesis, no hubo efectos adversos en el desarrollo embrionario-fetal con dosis mayores a 37,5 mg/kg/día (18 y 36 veces, la dosis terapéutica de 20 mg/día en humanos sobre una base de mg/m^2). En las ratas que recibieron Glatiramer acetato por vía subcutánea a dosis de hasta 36 mg/kg a partir del día 15 del embarazo y a través de la lactancia, no fueron observados efectos significativos sobre el parto ni en el crecimiento y el desarrollo de los descendientes.
Los efectos de glatiramer en el parto en las mujeres embarazadas son desconocidos.
Debe considerarse el uso de una protección anticonceptiva mientras se utilice este producto medicinal.

Uso durante la lactancia:
Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche humana, debe aplicarse PEMUTOL con precaución cuando se trata de una madre en período de lactancia.

Uso en Pediatría:
La seguridad y efectividad de PEMUTOL no ha sido establecida en pacientes menores de 18 años de edad.

Uso en ancianos:
PEMUTOL no ha sido estudiado específicamente en ancianos.

Uso en pacientes con Insuficiencia Renal y / o Hepática:
La farmacocinética de PEMUTOL en pacientes con disfunción renal y/o hepática no ha sido determinada.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinarias:
No se han llevado a cabo estudios para evaluar los efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinarias.

MONTE VERDE S.A.
GABRIEL MIGUEL ALDENSTAD
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.836.728

Interacciones:
Las interacciones entre glatiramer y otras drogas no han sido completamente evaluadas. Los resultados de los ensayos clínicos existentes no sugieren interacciones significativas entre glatiramer y otras terapias comúnmente usadas en pacientes con EM, incluyendo el uso simultáneo de corticosteroides durante un máximo de 28 días. Glatiramer no ha sido formalmente evaluada en combinación con interferón beta.

REACCIONES ADVERSAS

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Incidencia en ensayos clínicos controlados:
Entre los 563 pacientes tratados con glatiramer en ensayos clínicos ciegos, controlados con placebo, aproximadamente el 5% de los sujetos interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más comúnmente asociadas con la discontinuación fueron: reacciones en el sitio de la inyección, disnea, urticaria, vasodilatación e hipersensibilidad. Las reacciones adversas más comunes fueron: reacciones en el sitio de inyección, vasodilatación, erupción, disnea y dolor torácico.

La tabla 1 lista los signos y síntomas derivados del tratamiento que se produjeron en al menos 2% de los pacientes tratados con glatiramer en ensayos controlados con placebo. Estos signos y síntomas fueron numéricamente más comunes en pacientes tratados con glatiramer que en los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas fueron generalmente de intensidad leve.

Tabla 1: Reacciones adversas en ensayos clínicos controlados con una incidencia ≥ 2% de los pacientes y más frecuente con glatiramer que con placebo

Órganos y sistemas	Eventos adversos	Glatiramer (n=563)	Placebo (n=564)
Sangre y sistema linfático	Linfadenopatía	7%	3%
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	9%	4%
	Taquicardia	5%	2%
Trastornos oculares	Trastornos oculares	3%	1%
	Diplopía	3%	2%
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	15%	11%
	Vómitos	7%	4%
	Disfagia	2%	1%
Trastornos generales y del sitio de administración	Eritema del sitio	43%	10%
	Dolor del sitio	40%	20%
	Prurito del sitio	27%	4%
	Pápula del sitio	26%	6%
	Astenia	22%	21%
	Dolor	20%	17%
	Edema del sitio	19%	4%

MONTE VERDE S.A.
GABRIEL [illegible] ALBENSZTAD
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

	Dolor de pecho Inflamación del sitio Edema Reacción del sitio Fiebre Hipersensibilidad del sitio Reacción local Escalofríos Edema facial Edema periférico Fibrosis del sitio Atrofia del sitio*	13% 9% 8% 8% 6% 4% 3% 3% 3% 3% 2% 2%	6% 1% 2% 1% 5% 0% 1% 1% 1% 2% 1% 0%
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	3%	2%
Infecciones e infestaciones	Infección Gripe Rinitis Bronquitis Gastroenteritis Candidiasis vaginal	30% 14% 7% 6% 6% 4%	28% 13% 5% 5% 4% 2%
Trastornos nutricionales y del metabolismo	Aumento de peso	3%	1%
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	12%	10%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (quistes y pólipos)	Tumores benignos de la piel	2%	1%
Trastornos del Sistema Nervioso	Temblor Migraña Síncope Trastornos del habla	4% 4% 3% 2%	2% 2% 2% 1%
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad Nerviosismo	13% 2%	10% 1%
Trastornos renales y urinarios	Urgencia urinaria	5%	4%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos Laringoespasmo	14% 6% 2%	4% 5% 1%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash Hiperhidrosis Prurito Urticaria Trastornos cutáneos	19% 7% 5% 3% 3%	11% 5% 4% 1% 1%
Trastornos vasculares	Vasodilatación	20%	5%

* Atrofia del sitio de inyección comprende los términos relacionados con la lipoatrofia localizada en el sitio de inyección

MONTE VERDE S.A.
GABRIEL A. HERZENSZTAD
APODERADO

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUBAR
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

Las reacciones adversas que se produjeron sólo en 4-5 sujetos más en el grupo tratado con glatiramer que en el grupo placebo (menos del 1% de diferencia), pero para las que no puede quedar excluida una relación con glatiramer, fueron artralgia y herpes simple.

En todos los pacientes que participaron en el programa clínico de glatiramer se realizaron análisis de laboratorio. Los valores de laboratorio clínicamente significativos de hematología, química, y análisis de orina fueron similares en ambos grupos (tratados con glatiramer y placebo) en los ensayos clínicos. En ensayos controlados, un paciente interrumpió el tratamiento debido a trombocitopenia (16 x 10^9/L), que se resolvió después de la interrupción del tratamiento.

Los datos sobre reacciones adversas que se produjeron en los ensayos clínicos controlados fueron analizados para evaluar diferencias en base al sexo. No se identificaron diferencias clínicamente significativas. Noventa y seis por ciento de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron de raza blanca. La mayoría de los pacientes tratados con glatiramer tenían edades entre 18 y 45 años. En consecuencia, los datos son insuficientes para llevar a cabo un análisis de la incidencia de reacciones adversas relacionadas con subgrupos de edad clínicamente relevantes.

Otras reacciones adversas:
En los párrafos que siguen, se presentan las frecuencias de reacciones adversas clínicas menos comunes. Debido a que los informes incluyen reacciones observadas en los estudios previos a la comercialización y sin control (n = 979), el papel de glatiramer en su relación de causalidad no se pudo determinar de manera fiable. Por otra parte, la variabilidad asociada con la notificación de reacciones adversas, la terminología utilizada para describir reacciones adversas, etc., limitan el valor de la frecuencia de estimaciones cuantitativas. Las frecuencias de cada reacción se calculan como el número de los pacientes que utilizaron glatiramer y reportaron una reacción dividida por el número total de pacientes expuestos a glatiramer. Todas las reacciones reportadas son incluidas, excepto las que ya figuran en la tabla anterior, las que son demasiado generales para ser informativas, y las que no fueron razonablemente asociadas con el uso de la droga. Las reacciones se clasifican dentro de las categorías del sistema corporal y se enumeran en orden decreciente de frecuencia, de acuerdo con la siguiente clasificación: frecuentes aquéllas que ocurrieron en al menos 1/100 pacientes e infrecuentes aquéllas que ocurrieron entre 1/100 y 1/1000 pacientes.

Cuerpo en general:
- Frecuentes: absceso.
- Poco frecuentes: hematoma en el sitio de inyección, fibrosis en el lugar de la inyección, cara de luna llena, celulitis, edema generalizado, hemia, abscesos en el lugar de la inyección, enfermedad del suero, intento de suicidio, hipertrofia en el lugar de la inyección, melanosis en el lugar de la inyección, lipoma, y reacciones de fotosensibilidad.

Cardiovasculares:
- Frecuentes: hipertensión.
- Poco frecuentes: hipotensión, chasquido mesosistólico, soplo sistólico, fibrilación auricular, bradicardia, cuarto ruido cardíaco, hipotensión postural y venas varicosas.

Aparato digestivo:

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.726

- Poco frecuentes: Sequedad de boca, estomatitis, sensación de ardor en la lengua, colecistitis, colitis, úlcera esofágica, esofagitis, carcinoma gastrointestinal, hemorragia gingival, hepatomegalia, aumento del apetito, melena, ulceración bucal, trastornos pancreáticos, pancreatitis, hemorragia rectal, tenesmo, decoloración de la lengua y úlcera duodenal.

Endocrino:

- Poco frecuente: Bocio, hipertiroidismo e hipotiroidismo.

Gastrointestinales:

- Frecuentes: urgencia intestinal, moniliasis oral, agrandamiento de las glándulas salivales, caries dentales y estomatitis ulcerativa.

Enfermedades Hematológicas y Linfáticas:

- Poco frecuentes: leucopenia, anemia, cianosis, eosinofilia, hematemesis, linfedema, pancitopenia y esplenomegalia.

Metabólicos y nutricionales:

- Poco frecuente: Pérdida de peso, intolerancia al alcohol, síndrome de Cushing, gota, cicatrización anormal, y xantomas.

Trastornos músculo esqueléticos:

- Poco frecuentes: artritis, atrofia muscular, dolor óseo, bursitis, dolor renal, trastornos musculares, miopatía, osteomielitis, dolor tendinoso, y tenosinovitis.

Nervioso:

- Frecuentes: sueños anormales, labilidad emocional y estupor.
- Poco frecuente: afasia, ataxia, convulsiones, parestesia peribucal, despersonalización, alucinaciones, hostilidad, hipocinesia, coma, trastorno de la concentración, parálisis facial, disminución de la libido, reacción maníaca, deterioro de la memoria, mioclonías, neuralgia, reacción paranoica, paraplejía, depresión psicótica, y estupor transitorio.

Respiratorias:

- Frecuentes: hiperventilación y fiebre del heno.
- Poco frecuentes: asma, neumonía, epistaxis, hipoventilación y alteración de la voz.

Piel y anexos:

- Frecuentes: eczema, herpes zoster, erupción pustulosa, atrofia de la piel y verrugas.
- Poco frecuentes: Sequedad de la piel, hipertrofia de la piel, dermatitis, furunculosis, psoriasis, angioedema, dermatitis de contacto, eritema nudoso, dermatitis micótica, erupción maculopapular, pigmentación, neoplasia benigna de piel, carcinoma de piel, estrías y exantema vesiculobulloso.

Sentidos especiales:

- Frecuentes: defecto del campo visual.
- Poco frecuentes: Sequedad en los ojos, otitis externa, ptosis, úlcera corneal catarata, midriasis, neuritis óptica, fotofobia y pérdida del gusto.

Urogenitales:

- Frecuentes: amenorrea, hematuria, impotencia, menorragia, prueba de Papanicolaou sospechosa, aumento de la frecuencia urinaria y hemorragia vaginal.
- Poco frecuentes: vaginitis, dolor en el flanco (renal), aborto, congestión mamaria, aumento mamario, carcinoma *in situ* del cuello uterino, mamas fibroquísticas, cálculos renales, nicturia, quiste de ovario, priapismo, pielonefritis, función sexual anormal y uretritis.

Experiencia post-comercialización:

Los informes de eventos adversos que ocurrieron durante el tratamiento con glatiramer no mencionados anteriormente y que han sido recibidos desde su

MONTE VERDE S.A.
GABRIEL A. HAL ALENSZTAJN
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

introducción en el mercado y que pueden o no tener relación causal con glatiramer se enumeran a continuación. Debido a que estos eventos se notifican voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal en relación con la exposición al fármaco.

- *Cuerpo en general:* sepsis, síndrome de lupus eritematoso sistémico, abdomen agrandado, hidrocefalia, hipersensibilidad en el lugar de la inyección, reacción alérgica, reacción anafiláctica.
- *Sistema cardiovascular:* Trombosis, enfermedad vascular periférica, derrame pericárdico, infarto de miocardio, tromboflebitis profunda, oclusión coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomiopatía, cardiomegalia, arritmias, angina de pecho.
- *Sistema Digestivo:* edema de lengua, úlcera de estómago, hemorragia, alteración de la función hepática, daño hepático, hepatitis, eructos, cirrosis hepática, colelitiasis.
- *Hematológicas y del sistema linfático:* trombocitopenia, reacción similar al linfoma, leucemia aguda.
- *Trastornos metabólicos y nutricionales:* hipercolesterolemia.
- *Sistema músculo esquelético:* artritis reumatoide, espasmo generalizado.
- *Sistema Nervioso:* mielitis, meningitis, tumores del SNC, accidente cerebrovascular, edema cerebral, sueños anormales, afasia, convulsiones, neuralgia.
- *Sistema respiratorio:* embolia pulmonar, derrame pleural, carcinoma de pulmón, fiebre del heno.
- *Sentidos especiales:* glaucoma, ceguera, defectos del campo visual.
- *Sistema Urogenital:* neoplasia urogenital, anormalidad de la orina, carcinoma de ovario, nefrosis, insuficiencia renal, cáncer de mama, carcinoma de vejiga, aumento de la frecuencia urinaria.

SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO

Se han reportado pocos casos de sobredosificación con PEMUTOL (hasta 80 mg de Glatiramer acetato). Estos casos fueron asociados con las reacciones adversas mencionadas.
No hay experiencia clínica con dosis superiores a 80 mg de Glatiramer acetato.
En los ensayos clínicos, las dosis diarias de hasta 30 mg de Glatiramer acetato durante un período máximo de 24 meses están asociadas con las reacciones adversas mencionadas.
En caso de sobredosificación los pacientes deben ser controlados e instituir la terapia sintomática y de sostén que resulte apropiada.
Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ
TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS
TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

4279

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA
TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

Al abrigo de la luz.
Conservar en heladera entre 2° C a 8° C en su envase original y protegido de la luz. Cuando no pueda conservarse en heladera almacenar a temperatura ambiente menor a 25° C por un período no mayor a 30 días. No congelar.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 28 jeringas prellenadas de 20mg/ml

Fecha de última revisión: ..... / ..... / .....

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADOR: Estados unidos N° 5105, Zona de Promoción Industrial El Triángulo, Tortuguitas, Provincia de Buenos Aires (MR PHARMA S.A.).

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA [illegible] ZENSZTAD
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-011130-11-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4279, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por MONTE VERDE S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: PEMUTOL

Nombre/s genérico/s: GLATIRAMER ACETATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: M.R. PHARMA S.A., SITO EN ESTADOS UNIDOS 5105, ESQ. LUIS SULLIVAN, ÉL TRIANGULO, MALVINAS ARGENTINAS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: PEMUTOL.

Clasificación ATC: L03AX13.

Indicación/es autorizada/s: Esta indicado para reducir la frecuencia de las recaídas en pacientes con Esclerosis múltiple en fase de recaída o remisión, incluidos los pacientes que han sufrido un primer episodio clínico y que presentan una resonancia magnética con características consistentes con Esclerosis Múltiple.

Concentración/es: 20 mg / 1 ml de ACETATO DE GLATIRAMER.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ACETATO DE GLATIRAMER 20 mg / 1 ml.

Excipientes: MANITOL APIROGENO 40 mg, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 1 ml.

Origen del producto: Sintético / Semisintético

Vía/s de administración: SUBCUTANEA

Envase/s Primario/s: JERINGA DE VIDRIO, TAPÓN Y EMBOLO PLÁSTICO CON EXTREMO ELASTOMÉRICO EN BLISTER PELABLE Y AGUJA ENVUELTA INDIVIDUALMENTE EN UN ESTUCHE.

Presentación: envases conteniendo 28 jeringas prellenadas.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 28 jeringas prellenadas.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 2°C Y 8°C. PROTEGER DE LA LUZ.

"2012. Año de homenaje a Doctor D MANUEL BELGRANO"

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a MONTE VERDE S.A. el Certificado Nº 56790, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 24 JUL 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 4279

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.