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

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

DISPOSICIÓN Nº 4325

BUENOS AIRES, 25 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002176-12-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BIOPROFARMA 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.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

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

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

DISPOSICIÓN Nº 4325

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 SUKUBA y nombre/s genérico/s PEMETREXED, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por BIOPROFARMA 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

DISPOSICIÓN Nº 4325

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

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-002176-12-8

DISPOSICIÓN Nº: 4325

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: 4325

Nombre comercial: SUKUBA

Nombre/s genérico/s: PEMETREXED

Industria: ARGENTINA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: LABORATORIO KEMEX S.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: NAZARRE N° 3446/54, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS.

Nombre o razón social del establecimiento acondicionador en su etapa primaria: LABORATORIO KEMEX S.A.

Domicilio del establecimiento acondicionador en su etapa primaria: NAZARRE N° 3446/54, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

Nombre o razón social del establecimiento acondicionador en su etapa secundaria: BIOPROFARMA S.A.

Domicilio del establecimiento acondicionador en su etapa secundaria: TERRADA N° 1270, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: SUKUBA.

Clasificación ATC: L01BA04.

Indicación/es autorizada/s: CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS EN COMBINACION CON CISPLATINO: ESTA INDICADO EN COMBINACION CON CISPLATINO (CDDP) EN EL TRATAMIENTO EN PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS (CPCNP) LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO. CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS, MANTENIMIENTO: ESTA INDICADO PARA LA TERAPIA DE MANTENIMIENTO EN PACIENTES CON CPCNP LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO CUYA ENFERMEDAD NO HAYA PROGRESADO LUEGO DE CUATRO CICLOS DE QUIMIOTERAPIA CON PLATINOS. CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS NO ESCAMOSO LUEGO DE QUIMIOTERAPIA: ESTA INDICADO COMO AGENTE UNICO EN PACIENTES CON CPNCP LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO LUEGO DE QUIMIOTERAPIA. MESOTELIOMA: ESTA INDICADO EN COMBINACION CON CDDP PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MESOTELIOMA MALIGNO DE PLEURA, CON ENFERMEDAD NO RESECABLE O AQUELLOS QUE NO SON CANDIDATOS PARA CIRUGIA CURATIVA.

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

LIMITACIONES PARA EL USO: NO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CPCNP VARIEDAD ESCAMOSA.

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: IV/INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: envases conteniendo 1 frasco ampolla.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 1 frasco ampolla.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA desde 15°C hasta 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 4325

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 4325

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

A.N.M.A.T. POLIO 57 HORA DE ENTRADA

4325

PROYECTO DE PROSPECTO

SUKUBA®
Pemetrexed 500 mg
Inyectable Liofilizado

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada frasco ampolla contiene:
Pemetrexed (como pemetrexed disódico hemipentahidrato)..... 500 mg
Manitol..... 500 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antineoplásico.
Código ATC: L01BA04.

INDICACIONES
Cáncer de pulmón de células no pequeñas en combinación con cisplatino.
SUKUBA® está indicado en combinación con cisplatino (CDDP) en el tratamiento en primera línea, de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas. Mantenimiento
SUKUBA® está indicado para la terapia de mantenimiento en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico, cuya enfermedad no haya progresado luego de cuatro ciclos de quimioterapia con platinos.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso, luego de quimioterapia.
SUKUBA® está indicado como agente único en pacientes con CPNCP localmente avanzado o metastásico, luego de quimioterapia.

Mesotelioma
SUKUBA® está indicado, en combinación con CDDP, para el tratamiento de pacientes con mesotelioma maligno de pleura, con enfermedad no resecable o aquellos que no son candidatos para cirugía curativa.

Limitaciones para el uso
SUKUBA® no está indicado para el tratamiento de pacientes con CPCNP variedad escamosa.

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

A.N.M.A.T. FOLIO 58 PASA DE ENTRADAS

4325

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

El pemetrexed Inyectable es un análogo metabólico del folato, que ejerce su acción inhibidora mediante la interrupción de procesos metabólicos dependiente del folato, y que son esenciales para la replicación celular. Los estudios *in vitro*, demostraron que el pemetrexed inhibe la timidilato sintetasa (TS), la dihidro folato reductasa (DHFR) y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT), todas son enzimas dependientes del folato y están involucradas en la síntesis *de novo* de los nucleótidos, timidina y purina. El pemetrexed ingresa a las células a través de la membrana por medio de transportadores, tales como el transportador de folatos reducidos y el sistema de transporte de proteínas que se unen a los folatos. Una vez en la célula, el pemetrexed es convertido, mediante la enzima folilpoliglutamato sintetasa, a la forma de poliglutamato. Estas formas de poliglutamato, son retenidas en las células e inhiben a la TS y GARFT. La poliglutamación es un proceso que ocurre en las células tumorales y en una menor medida en los tejidos normales; y es dependiente del tiempo y de la concentración de la droga. Los metabolitos en forma de poliglutamatos, se estima que tienen una mayor vida media intracelular, dando como resultado una acción prolongada del fármaco en la células malignas.

Farmacodinamia

Los estudios preclínicos demostraron que el pemetrexed inhibe, *in vitro*, el crecimiento de las líneas celulares del mesotelioma (MSTO-211H, NCI-H2052). Los estudios con células del mesotelioma MSTO-211H, mostraron un efecto sinérgico cuando el pemetrexed se combinó en forma concurrente, con CDDP.

El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) luego de una dosis única de pemetrexed, a pacientes que no recibieron suplementos con ácido fólico y vitamina B_{12}, fue utilizado para analizar la farmacodinamia. La severidad de la toxicidad hematológica, evaluada como la profundidad de nadir del RAN, se correlacionó con la exposición sistémica o el área bajo la curva (ABC) del pemetrexed. También, se demostró, que los valores de RAN bajos, ocurrieron en pacientes con valores basales elevados de cistationina y homocisteína. Los valores de estas sustancias pueden ser disminuidos con el suplemento de ácido fólico y vitamina B_{12}. No hay efectos acumulativos de la exposición de pemetrexed, sobre el nadir del RAN, luego de múltiples ciclos de tratamiento.

El tiempo al nadir del RAN, con la exposición sistémica de pemetrexed, ABC, varió entre 8 y 9,6 días, con un rango de exposición entre 38,3 y 316,8 mcg.h/ml. Los valores de RAN retornaron a los valores basales, aproximadamente entre 4,2 y 7,5 días, con el mismo rango de exposición.

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

4325

Farmacocinética

Absorción

Los parámetros farmacocinéticos de pemetrexed fueron analizados en 426 pacientes, afectados de una variedad de tumores sólidos, con un rango de dosis entre 0,2 y 838 mg/m^2 durante 10 minutos. El ABC y la concentración plasmática máxima de pemetrexed, aumentaron de manera proporcional con la dosis. Los parámetros farmacocinéticos de pemetrexed, no variaron con los múltiples ciclos de tratamiento.

Distribución

El pemetrexed alcanza un volumen estable de distribución de 16,1 litros. Estudios *in vitro* indicaron que el mismo se une, aproximadamente en un 81%, a proteínas plasmáticas La unión no está afectada por el grado de deterioro renal.

Metabolismo y excreción

El pemetrexed no se metaboliza en forma importante y se elimina durante las primeras 24 horas después de la administración, principalmente por orina en un 70 a 90% de la dosis inicial, como droga sin cambios. Si el aclaramiento disminuye, la exposición aumenta (ABC), como se observa con la disminución de la función renal. El aclaramiento sistémico total del pemetrexed es de 91,8 ml/min y la vida media de eliminación es de 3,5 horas en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina de 90 ml/min).

Poblaciones especiales

Efecto de la edad

En pacientes con un rango entre 26 y 80 años, no se observó influencia de la edad sobre los parámetros farmacocinéticos del pemetrexed.

Efecto del sexo

Los parámetros farmacocinéticos del pemetrexed no mostraron diferencias entre pacientes de ambos sexos.

Efecto de la insuficiencia hepática

No se observaron efectos sobre los parámetros farmacocinéticos del pemetrexed, con el aumento de la ALAT, ASAT y bilirrubina total. Sin embargo, no hay estudios en pacientes con deterioro de la función hepática, con bilirrubina > 1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y/o transaminasas > 3,0 veces el LSN o ambas en ausencia de metástasis hepáticas, o transaminasas > 5,0 veces el LSN en presencia de metástasis hepáticas.

Efecto de la insuficiencia renal

Se realizaron estudios de farmacocinética en 127 pacientes tratados con pemetrexed con la función renal disminuida. El aclaramiento del pemetrexed se redujo con la disminución de la función renal, dando como resultado un aumento en la exposición sistémica. Los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 45; 50 y 80 ml/min tuvieron un aumento del 65%; 54% y 13%, respectivamente, en el ABC del pemetrexed, comparados con pacientes con un aclaramiento de creatinina de 100 ml/min.

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

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 el pemetrexed, utilizado de acuerdo con las recomendaciones, una vez cada 21 días, genere alguna inducción enzimática significativa.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
SUKUBA® sólo debe ser administrado por vía intravenosa.
SUKUBA® sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de agentes oncológicos.

Uso en combinación con cisplatino
CPCNP no escamoso y mesotelioma pleural
La dosis recomendada de SUKUBA® es de 500 mg/m^2 administrado por vía intravenosa en una infusión de 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de CDDP es de 75 mg/m^2 a infundir en dos horas, comenzando aproximadamente 30 minutos luego de la finalización de la administración de SUKUBA®. Los pacientes deberán recibir tratamiento antiemético adecuado y una hidratación apropiada antes y/o después de recibir el CDDP.

Uso como monoterapia
CPNCP no escamoso
La dosis recomendada de SUKUBA® es de 500 mg/m^2 administrado en una infusión intravenosa de 10 minutos en el primer día de un ciclo de 21 días.

Régimen de premedicación
Suplemento de vitaminas
Para disminuir la toxicidad, los pacientes tratados con pemetrexed deben ser instruidos a tomar una dosis baja de ácido fólico por vía oral, o complejos multivitamínicos con ácido fólico diariamente. Al menos, se deben tomar cinco dosis de ácido fólico, durante un periodo de siete días, antes de la primera dosis de SUKUBA®, y la administración de ácido fólico debe continuar durante 21 días después de la última dosis de SUKUBA®. Los pacientes, también deben recibir una aplicación intramuscular de vitamina B_{12}, durante la semana que precede a la primera dosis de SUKUBA® y luego cada tres ciclos. Las subsecuentes dosis de vitamina B_{12} se pueden aplicar el mismo día que SUKUBA®. En ensayos clínicos, la dosis de ácido fólico tuvo un rango entre 350 a 1.000 mcg y la dosis de vitamina B_{12} fue de 1.000 mcg. La dosis oral más utilizada de ácido fólico durante los ensayos clínicos fue de 400 mcg.
Corticoides
Se ha reportado la aparición de *rash* cutáneo, en pacientes que no fueron pretratados con corticoides. El tratamiento previo con dexametasona, o su equivalente, disminuye la incidencia y la severidad de la reacción cutánea. En los ensayos clínicos, se administró dexametasona 4 mg por vía oral dos veces por día, el día anterior, el mismo día y el día posterior a la administración del pemetrexed.

Andrea V. Arromedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

A.N.M.A.T. FOLIO 61

3 2 5

Recomendaciones para el monitoreo del laboratorio y reducción de la dosis.

Monitoreo

Se debe solicitar, a todos los pacientes que reciban SUKUBA®, un hemograma completo con recuento de plaquetas. Los pacientes deben ser monitoreados para determinar el nadir y su recuperación, los cuales fueron evaluados en los ensayos clínicos antes de cada dosis y el 8 y 15 día de cada ciclo. Los pacientes no deben recibir un nuevo ciclo de tratamiento, a menos que el recuento de neutrófilos sea ≥ 1.500 células/mm^3, el recuento plaquetario sea ≥100.000 células/mm^3 y el aclaramiento de creatinina sea ≥ 45 ml/min. Exámenes bioquímicos periódicos, deben realizarse para evaluar la función renal y hepática.

Recomendaciones para la disminución de la dosis

El ajuste en la dosis al inicio del ciclo subsecuente, se debe basar en el nadir de los recuentos hematológicos o en la toxicidad máxima no hematológica del ciclo anterior de la quimioterapia. El tratamiento debe ser pospuesto el tiempo necesario para permitir la recuperación. Al recuperarse, los pacientes deben ser pretratados utilizando las recomendaciones que se observan en las tablas siguientes, las cuales se pueden utilizar para pemetrexed como monodroga o en combinación con CDDP.

Disminución de la dosis de SUKUBA® (como monodroga o en terapia de combinación) y cisplatino. Toxicidades hematológicas

Nadir de Neutrófilos < 500/mm^3 y nadir de plaquetas ≥ 50.000/mm^3	75% de la dosis previa de ambas drogas
Nadir de plaquetas < 50.000/mm^3 sin sangrado, sin tener en cuenta el nadir de neutrófilos	75% de la dosis previa de ambas drogas
Nadir plaquetas < 50.000/mm^3 con sangrado[a], sin tener en cuenta el nadir de neutrófilos	50% de la dosis previa de ambas drogas

[a] Estos criterios se tomaron en cuenta según la versión 2.0 del CTC (NCI 1998)

Si los pacientes desarrollan toxicidad no hematológica (excluida la neurotoxicidad) ≥ grado 3, el tratamiento no se debe continuar hasta la resolución de la toxicidad con los valores del paciente antes de la terapia. El tratamiento deberá continuarse de acuerdo a los lineamientos que figuran a continuación:

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

4325

Disminución de la dosis de SUKUBA® (monodroga o terapia de combinación) y cisplatino. Toxicidades no Hematológicas[a, b]

	Dosis de SUKUBA® (mg/m²)	Dosis de CDDP (mg/m²)
Toxicidad grado 3[c] o 4, excepto mucositis	75 % de la dosis previa	
Cualquier grado de diarrea que requiera hospitalización o diarrea grado 3 o 4	75 % de la dosis previa	
Mucositis grado 3 o 4	50 % de la dosis previa	100 % de la dosis previa

[a] NCI (CTC)
[b] Excluida la neurotoxicidad
[c] Excepto aumento de las transaminasas de Grado 3.

Ante el evento de neurotoxicidad, se recomienda un ajuste en la dosis de pemetrexed y CDDP, como se describe en la siguiente tabla. Los pacientes deberán discontinuar la terapia si experimentan una neurotoxicidad grado 3 o 4.

Disminución de la dosis de SUKUBA ® (monodroga o terapia de combinación) y cisplatino. Neurotoxicidad

Grado CTC	Dosis de SUKUBA® (mg/m²)	Dosis de CDDP (mg/m²)
0 - 1	100 % de la dosis previa	
2	100 % de la dosis previa	50 % de la dosis previa

Recomendaciones para la discontinuación
SUKUBA® deberá ser discontinuado si el paciente experimenta cualquier toxicidad hematológica o no hematológica grado 3 o 4 después de 2 reducciones de la dosis (excepto los aumentos de las transaminasas de Grado 3) o si se observa neurotoxicidad de Grado 3 o 4.

Pacientes con falla renal
En estudios clínicos, los pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 45 ml/min no requirieron ajuste en la dosis. Existe una escasa casuística con pacientes con menos de 45 ml/min como para hacer recomendaciones sobre la dosis en este grupo de pacientes. Por consiguiente, no debe administrase pemetrexed a pacientes con un aclaramiento de creatinina < 45 ml/min (utilizando la fórmula de Cockcroft & Gault).
Se debe tener especial cuidado cuando se administra pemetrexed en forma concurrente con antiinflamatorios no esteroides (AINES), en aquellos pacientes con aclaramiento de creatinina < 80 ml/min.

Pacientes ancianos
No se requieren, para los pacientes de 65 o más años, otras reducciones de la dosis además de las recomendadas para todos los pacientes.

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

A.N.M.A.T. FOLIO 63 HORA DE ENTRADA

4325

Niños y adolescentes
No se recomienda el uso de SUKUBA® en pacientes menores de 18 años, debido a que no se ha establecido la seguridad y eficacia en éste tipo de pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática
SUKUBA® no se metaboliza extensamente en el hígado.

Precauciones de preparación y administración
Como con cualquier agente tóxico antineoplásico, se debe tener el mayor de los cuidados en la manipulación y preparación de las soluciones para infusión de SUKUBA®. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de SUKUBA® entra en contacto con la piel, se debe lavar inmediatamente con agua y jabón. Si SUKUBA® entra en contacto con las membranas mucosas, se recomienda enjuagar con abundante agua.
SUKUBA® no es un vesicante. No existe un antígeno específico para la extravasación de SUKUBA®. Hay escasos reportes de extravasación del pemetrexed, los cuales no fueron considerados serios a criterio del investigador. La extravasación de SUKUBA® debe ser manejada con las medidas de control estándar, como sucede con otros agentes no vesicantes.

Preparación para la infusión intravenosa
1. Se deben utilizar técnicas asépticas en la reconstitución y posterior dilución de SUKUBA®, para la administración de la infusión por vía intravenosa.
2. Se debe calcular la dosis de SUKUBA® y determinar la cantidad de frascos ampolla necesarios. Cada frasco ampolla contiene 500 mg de pemetrexed. El frasco ampolla contiene pemetrexed con un pequeño exceso sólo para facilitar la administración de la cantidad indicada en el prospecto.
3. Se debe reconstituir cada frasco ampolla con 20 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (libre de conservantes). La reconstitución de cada frasco da como resultado una solución que contiene 25 mg/ml de pemetrexed. Se debe rotar suavemente cada frasco hasta que el polvo esté completamente disuelto. La solución resultante es clara y su color varía de incolora o amarillo o amarillo verdoso. El pH de la solución reconstituida de SUKUBA® se encuentra entre 6,6 y 7,8. Se requiere su posterior dilución.
4. Los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para evaluar la presencia de partículas y cambio de color, antes de su administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan. Si se observan partículas, no se debe administrar.
5. Una cantidad apropiada de la solución reconstituida de SUKUBA® debe ser diluida en una solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (libre de conservantes), de manera tal que el volumen total de la solución sea 100 ml. La solución final de SUKUBA® debe ser administrada por infusión intravenosa durante 10 minutos.

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

A.N.M.A.T. FOLIO 64 MESA DE ENTRADAS

6. La solución reconstituida y la solución diluida para la infusión son estables cuando se conservan refrigeradas (2°C a 8°C) o a temperatura ambiente menor a 25°C hasta 24 horas después de la reconstitución. La solución reconstituida y la solución para infusión de SUKUBA®, no contienen conservantes. Se debe descartar cualquier porción de la solución no utilizada.
Se recomienda especialmente que tanto la reconstitución como la dilución, antes de la infusión intravenosa, se realicen únicamente con cloruro de sodio al 0,9% para inyección (libre de conservantes). El pemetrexed es incompatible con otros diluyentes que contengan calcio, incluyendo las soluciones de Ringer y de Ringer Lactato, para inyección. SUKUBA®, es compatible con las bolsas y set de administración intravenosa de cloruro de polivinilo (PVC).
No fue estudiada la administración concomitante de SUKUBA® con otras drogas y diluyentes y, por consiguiente, no deben utilizarse.

CONTRAINDICACIONES
SUKUBA® está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas al pemetrexed o a cualquier otro componente utilizado en la formulación.
Durante el tratamiento con SUKUBA® se debe interrumpir la lactancia materna.
Administración concomitante de la vacuna de fiebre amarilla.

ADVERTENCIAS
Régimen de premedicación
Necesidad de suplemento con ácido fólico y vitamina B_{12}
Los pacientes que son tratados con SUKUBA® deben ser informados respecto de la necesidad de tomar ácido fólico y vitamina B_{12} como medida preventiva para disminuir la toxicidad hematológica y gastrointestinal relacionada con el tratamiento. Se reportó en estudios clínicos, que los pacientes que recibieron pretratamiento con ácido fólico y B_{12}, tuvieron una disminución de la toxicidad general y de las toxicidades hematológica y no hematológica, de grado 3 / 4 (neutropenia, neutropenia febril e infección).
Suplemento con corticoides
Se reportaron, frecuentemente episodios de *rash* cutáneo. Sobre todo en pacientes que no fueron pretratados con corticoides. El pretratamiento con dexametasona o su equivalente, disminuye la incidencia y severidad de la reacción cutánea.

Supresión de la médula ósea
El pemetrexed puede suprimir el funcionamiento de la médula ósea, que se manifiesta como neutropenia, trombocitopenia, anemia o pancitopenia. La mielosupresión es, usualmente, la toxicidad que limita la dosis. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar la aparición de mielosupresión durante la terapia y no deberán recibir SUKUBA® hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea ≥ 1500 células/mm^3 y el recuento

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

A.N.M.A.T. FOLIO 65 FECHA DE ENTRADA

4325

de plaquetas, sea ≥ 100.000 células/mm^3. La disminución de la dosis para los ciclos subsecuentes se basa, en el nadir de los glóbulos blancos, en el recuento de plaquetas y la máxima toxicidad no hematológica que se observó en el ciclo anterior.

Disminución de la función renal
El pemetrexed se elimina sin cambios, y principalmente por excreción renal. No se necesita ajuste de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 45 ml/min. No existe una suficiente casuística para realizar recomendaciones sobre la conducta a seguir en pacientes con aclaramiento de creatinina < 45 ml/min. Por consiguiente, SUKUBA® no deberá ser administrado a pacientes cuyo aclaramiento de creatinina sea menor a 45 ml/min.

Uso con antiinflamatorios no esteroides en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada
Se deberá tener cierta precaución, en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina entre 45 a 79 ml/min), a los que se les administre en forma concurrente ibuprofeno con pemetrexed. También, deben administrarse con precaución, otros AINES.

Tercer espacio
Se desconoce el efecto de líquido en el tercer espacio como derrame pleural y ascitis, con el uso del pemetrexed. Se debería considerar el drenaje de la efusión, antes de la administración de SUKUBA®, en aquellos pacientes con un tercer espacio.

PRECAUCIONES
SUKUBA® deberá ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.
El pemetrexed puede ocasionar efectos dañinos a nivel genético. Se recomienda que hombres sexualmente maduros no intenten tener descendencia durante el tratamiento con pemetrexed y hasta 6 meses después de éste. Se recomiendan medidas anticonceptivas o abstinencia.
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.
Puede ocurrir deshidratación severa, cuando pemetrexed, que tiene toxicidad gastrointestinal, se administra en forma concurrente con CDDP. Por lo tanto, los pacientes deben recibir un tratamiento antiemético adecuado y una apropiada hidratación antes y/o después de recibir el tratamiento.
Sexo: no se requirieron ajustes de la dosis de acuerdo con el sexo, además de los recomendados para todos los pacientes.
Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas: si bien no se han desarrollado estudios, al respecto, se reportó que el pemetrexed puede

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

4325

causar fatiga, por lo que los pacientes deben ser advertidos para evitar manejar vehículos u operar máquinas.

Monitoreo de laboratorio
Los pacientes no deben ser tratados con un nuevo ciclo de pemetrexed a menos que su recuento de glóbulos blancos sea de ≥ 1.500 células/mm^3, el recuento de plaquetas sea de ≥ 100.000 células/mm^3 y el aclaramiento de creatinina sea de ≥ 45 ml/mm^3.

Interacciones
Efecto del ibuprofeno
La dosis de ibuprofeno de 400 mg cuatro veces por día, disminuye el aclaramiento del pemetrexed cerca de un 20% (con un aumento del ABC del 20%), en pacientes con función renal normal. Se desconocen los efectos de dosis mayores de ibuprofeno sobre los parámetros farmacocinéticos del pemetrexed.
Efecto de la aspirina
La aspirina, administrada en dosis bajas a moderadas (325 mg cada 6 horas), no tuvo efecto sobre los parámetros farmacocinéticos del pemetrexed. Se desconocen los efectos de dosis mayores de aspirina sobre la farmacocinética del pemetrexed. A dosis elevadas >1,3 g diarios, la aspirina puede disminuir la eliminación del pemetrexed y como consecuencia aumentar la aparición de efectos adversos.
Efecto del CDDP
El CDDP no afecta los parámetros farmacocinéticos del pemetrexed y este no altera la farmacocinética del platino.
Efecto de las Vitaminas
La administración en forma conjunta de ácido fólico por vía oral y vitamina B_{12} por vía intramuscular, no afecta los parámetros farmacocinéticos del pemetrexed.
Drogas metabolizadas por el sistema enzimático citocromo P 450
Los resultados de estudios *in vitro* con microsomas de hígado humano, predijeron que el pemetrexed no causaría una inhibición clínicamente significativa sobre la farmacocinética de drogas metabolizadas por CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, y CYP1A2.
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 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 RIN (Rango Internacional Normalizado) si es que 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, que está contraindicada) dado el riesgo de que se presente una

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

FOLIO 67

4325

enfermedad sistémica con consecuencias posiblemente fatales. Use una vacuna inactivada donde esta exista (por ej. poliomielitis).

Antiinflamatorios no esteroides

Ibuprofeno

Se pueden administrar altas dosis de ibuprofeno (400 mg; cuatro veces por día) en pacientes con función renal normal, pero se debe tener precaución dado que a éstas dosis puede disminuir el aclaramiento del pemetrexed y por lo tanto incrementar la ocurrencia de efectos adversos. Se recomienda tener especial cuidado cuando se administra en forma concurrente ibuprofeno con pemetrexed en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina entre 45 a 79 ml/min), 2 días antes y 2 días después de la misma.

Otros antiinflamatorios no esteroides

Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, deberían evitar el consumo de AINES con una vida media de eliminación corta, por un periodo de dos días antes, el mismo día y dos días después de la administración del pemetrexed.

Ante la ausencia de datos que reporten la interacción entre el pemetrexed y AINES; de vida media de eliminación prolongada (por ej. piroxicam o rofecoxib), todos aquellos pacientes que consuman estos AINES deben interrumpir el tratamiento con los mismos al menos cinco días antes, el día y dos días después de la administración del pemetrexed. Si la administración de ambos medicamentos es necesaria, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados por su potencial toxicidad, causante de mielosupresión, toxicidad renal y gastrointestinal.

Drogas nefrotóxicas

El pemetrexed se elimina sin cambios, principalmente por vía renal, a través de filtración glomerular y secreción tubular. La administración concomitante de drogas nefrotóxicas (por ej. aminoglucósidos, diuréticos, compuestos de platino, ciclosporina) o de sustancias que son secretadas por vía tubular (por ej. probenecid o penicilina) con el pemetrexed, puede dar como resultado una disminución en el aclaramiento del mismo.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteraciones en la fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con pemetrexed. El pemetrexed fue clastogénico en el ensayo *in vivo* de micronúcleo en médula ósea de ratón, pero no fue mutagénico en tests *in vitro* (ensayo de Ames, ensayo de célula de ovario de hámster chino). El pemetrexed administrado por vía intravenosa, en una dosis de 0,1 mg/kg/día o mayor, en la rata macho (cerca de 1/1.666 de la dosis recomendada en los humanos calculada en mg/m^2) dio como resultado disminución de la fertilidad, hipospermia y atrofia testicular.

Basándose en su mecanismo de acción, el pemetrexed puede causar daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. No hay estudios clínicos controlados y adecuados con pemetrexed en mujeres embarazadas. El pemetrexed fue embriotóxico, fetotóxico y teratogénico en ratones. Dosis intraperitoneales repetidas, administradas a ratones durante la

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

A.N.M.A.T. FOLIO 68 PASA DE ENTRADA

organogénesis, causaron malformaciones fetales (osificación incompleta del talón y la calota, con una dosis cerca de 1/833 de la dosis intravenosa recomendada en los humanos calculada en mg/m^2) y del paladar blando (con una dosis de 1/33 veces la dosis intravenosa recomendada en los humanos sobre la base de mg/m^2). La embriotoxicidad fue caracterizada por un aumento de las muertes embrio fetales y una disminución del tamaño de las crías.

Embarazo y Lactancia

Embarazo. Categoría D

Si se administra SUKUBA® durante el embarazo o si la paciente se embaraza mientras se encuentra medicada con pemetrexed, debe ser informada sobre los potenciales riesgos para el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para que eviten el embarazo. Se les debe comunicar la necesidad del uso de medidas de contracepción efectivas, para prevenir el embarazo durante el tratamiento con SUKUBA®.

Debe evitarse el uso de SUKUBA® en mujeres embarazadas dado el potencial riesgo para el feto.

Lactancia

No se sabe si el pemetrexed o sus metabolitos se excretan por leche humana. Habida cuenta que muchas drogas se excretan por la leche, y por las potenciales reacciones adversas serias del pemetrexed en los lactantes, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o la medicación, tomando en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso Pediátrico

No se demostró la eficacia y seguridad del pemetrexed en la población pediátrica.

Hay ensayos clínicos en fase I (32 pacientes) y II (72 pacientes), donde se administró pemetrexed en una infusión de 10 minutos el día 1 y 21 a pacientes pediátricos con tumores sólidos recurrentes. Todos los pacientes recibieron tratamiento previo con vitamina B_{12}, ácido fólico y dexametasona. En el estudio en fase I se determinó la máxima dosis tolerada en 1.910 mg/m^2 (o 60 mg/kg de peso, en pacientes mayores de 12 meses), la cual fue evaluada en estudios en fase II con pacientes con osteosarcoma refractario o recaído, sarcoma de Ewing/PNET periférico, rabdomiosarcoma, neuroblastoma, ependimoma, medulobiastoma/PNET supratentorial, o glioblastoma de alto grado. No se reportaron respuestas en ninguno de los 72 pacientes en el estudio en fase II. Las toxicidades más comunes reportadas fueron: hematológicas (leucopenia, neutropenia/granulocitopenia, anemia, trombocitopenia y linfopenia); anormalidades en la función hepática (aumento en la ALAT/ASAT), fatiga, y náuseas. Los estudios farmacocinéticos de dosis única evaluaron dosis de pemetrexed en un rango entre 400 a 2.480 mg/m^2 en un ensayo en fase I, con 22 pacientes (13 niños y 9 niñas), con un rango de edad entre 4 a 18 años (promedio 12 años). La exposición al pemetrexed (ABC y C_{max}) aumentó en forma proporcional con la dosis. El aclaramiento promedio del

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

4325

pemetrexed fue de 2,30 l/h/m^2 y la vida media de 2,3 horas en pacientes pediátricos, lo que fue comparable con los valores reportados en adultos.

Uso Geriátrico

Se sabe que el pemetrexed es excretado en forma substancial por los riñones y el riesgo de reacciones adversas con esta droga puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. Habida cuenta que los pacientes ancianos, presentan una mayor probabilidad de una disminución en el funcionamiento renal, se debe tener extrema precaución en la selección de la dosis. Se recomienda el monitoreo de la función renal con la administración de SUKUBA®. No se recomienda otra disminución de dosis, que la sugerida para todos los pacientes, en los pacientes de 65 o más años.

En los ensayos clínicos de pacientes con CPCNP, el 37,7% de los pacientes que fueron tratados con pemetrexed mas CDDP tenían más de 65 años; y la neutropenia grado 3 / 4 fue mayor cuando se comparó con los menores de 65 años (19,9% vs. 12,2%). Para los pacientes menores de 65 años, el *Hazard Ratio* (HR) para la supervivencia global fue de 0,96 (95% Intervalo de confianza IC: 0,83; 1,10) y para pacientes de 65 años, el HR fue de 0,88 (95% IC: 0,74; 1,06) analizando la intención a tratar de la población.

En los ensayos de mantenimiento de CPCNP, el 33% de los pacientes tratados con pemetrexed tenían 65 años y no se observaron diferencias en las reacciones adversas grado 3 / 4 cuando se los comparó con pacientes < 65 años. Para pacientes < 65 años, el HR para la supervivencia global fue de 0,74 (95% IC: 0,58; 0,93) y para los pacientes de 65 años, el HR fue de 0,88 (95% IC: 0,65; 1,21) bajo parámetro de intención a tratar.

El 29,7% de los pacientes tratados con pemetrexed (CPCNP) tenían 65 años y la hipertensión grado 3 / 4 fue mayor cuando se los comparó con los pacientes <65 años. Para pacientes <65 años, el HR para la supervivencia global fue de 1,15 (95% IC: 0,79; 1,68) analizando la intensión a tratar de la población.

Cuando se analizaron los datos de un ensayo clínico de pacientes con mesotelioma, el 36,7% en la rama de pemetrexed más CDDP tenían 65 años. La toxicidad grado 3 y 4, fatiga, leucopenia y trombocitopenia, de este grupo fue mayor cuando se los comparó con pacientes menores de 65 años.

Para pacientes < 65 años, el HR para la supervivencia global fue de 0,71 (95% IC: 0,53; 0,96) y para pacientes de 65 años, el HR fue de 0,85 (95% IC: 0,59; 1,22) analizando la población con el parámetro de intención a tratar.

Poblaciones Especiales

Pacientes con deterioro hepático

No se demostró que el aumento de la ASAT, ALAT o de la bilirrubina total tuvieran efecto sobre los parámetros farmacocinéticos del pemetrexed.

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

A.N.M.A.T. FOLIO 70 FECHA DE ENTRADA

4325

Pacientes con deterioro renal
Se sabe que el pemetrexed se excreta en forma primaria por los riñones. La disminución de la función renal da como resultado una disminución en el aclaramiento y una mayor exposición (ABC) del pemetrexed, comparado con los pacientes con función renal normal. La administración en forma concurrente de CDDP con pemetrexed, no fue estudiada en pacientes con deterioro renal moderado.
Sexo
En los primeros ensayos clínicos de tratamiento del CPCNP, el 70% de los pacientes fueron varones. Para los varones el HR de supervivencia global fue de 0,97 (95% IC: 0,85; 1,10) y para las mujeres el HR fue de 0,86 (95% IC: 0,70; 1,06) analizando la intención a tratar de la población.
En los ensayos clínicos de mantenimiento en CPCNP, el 73% de los pacientes fueron varones. Para estos, el HR para la supervivencia global fue de 0,78 (95% IC: 0,63; 0,96) y para las mujeres fue de 0.83 (95% IC: 0,56; 1,21) en cuanto a la intención a tratar.
En los pacientes con CPCNP luego de quimioterapia, el 72% fueron hombres. Para estos el HR para supervivencia global fue de 0,95 (95% IC: 0,76; 1,19) y para mujeres el HR fue de 1,28 (95% IC: 0,86; 1,91) juzgando la intención a tratar.
En los ensayos de mesotelioma, el 18% fueron mujeres. Para los varones, el HR para la supervivencia global fue de 0,85 (95% IC: 0,66; 1,09) y para las mujeres fue de 0,48 (95% IC: 0,27; 0,85) analizando la intención a tratar.

REACCIONES ADVERSAS
Experiencia en ensayos clínicos
Habida cuenta que los ensayos clínicos son conducidos bajo una amplia variedad de condiciones, las reacciones adversas no pueden ser comparadas directamente con los resultados de otros ensayos clínicos y, a veces no reflejan las tasas observadas en la práctica clínica.
En los ensayos clínicos, la reacción adversa más común (incidencia 20%) durante el tratamiento con pemetrexed, como monoterapia, fueron: fatiga, náuseas y anorexia. También, con la misma incidencia, se comunicaron en combinación con CDDP: vómitos, neutropenia, leucopenia, anemia, estomatitis/faringitis, trombocitopenia y constipación.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas. Combinación con cisplatino
En la siguiente tabla se observan la frecuencia y severidad de las reacciones adversas que fueron reportadas en > 5% de los 839 pacientes con CPCNP que fueron aleatorizados en un estudio y recibieron pemetrexed más CDDP vs. otro grupo (830 pacientes) que recibió gemcitabina más CDDP. Todos los pacientes fueron tratados con estos esquemas de quimioterapia por cáncer de pulmón localmente avanzado o metastático. Además, ambos grupos recibieron ácido fólico y vitamina B_{12}.

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

Reacciones adversas en pacientes con CPCNP que recibieron pemetrexed más Cisplatino

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento**	Pemetrexed / CDDP N = 839		Gemcitabina / CDDP N = 830	
			Toxicidad		Toxicidad	
			Todos los grados (%)	Grado 3 / 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 / 4 (%)
Sangre y Sistema linfático	Muy común	Anemia	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Leucopenia	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Neutropenia / Granulocitopenia	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Plaquetopenia	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Gastrointestinales	Muy común	Náuseas	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vómitos	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexia	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Constipación	21,0	0,8	12,4	0,1
		Estomatitis / Faringitis	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diarrea	12,4	1,3	12,8	1,6
	Común	Dispepsia / ardor	5,2	0,1	5,9	0
Generales	Muy común	Fatiga	42,7	6,7	44,9	4,9
Sistema Nervioso	Común	Neuropatía sensitiva	8,5*	0*	12,4*	0,6*
		Alteración del gusto	8,1	0***	8,9	0***
Renal	Muy Común	Aumento de la creatinina	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Piel y Tejido subcutáneo	Muy común	Alopecia	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Común	Exantema / descamación	6,6	0,1	8	0,5

* Valor de p< 0,05 cuando se comparó pemetrexed/CDDP frente a gemcitabina/CDDP utilizando el test exacto de Fisher.
** CTC v 2,0 del NCI para obtener información sobre cada grado de toxicidad.
*** De acuerdo al CTC v 2,0 del NCI las alteraciones del gusto y la alopecia sólo deben notificarse como de grado 1 o 2.
Muy común = > 10 %; Común ≥ 1 % y < 10 %.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre los pacientes basándose en la histología.

Además de la baja incidencia de toxicidad hematológica en la rama de pacientes que fueron tratados con pemetrexed más CDDP, la indicación de transfusiones (glóbulos rojos y plaquetas) y el uso de factores de crecimiento hematopoyéticos fue menor en la rama de pemetrexed más CDDP, comparada con la rama de gemcitabina mas CDDP.
Las siguientes reacciones adversas fueron observadas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, que recibieron terapia con pemetrexed más CDDP.

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

A.N.M.A.T. FOLIO 32 FOLIO DE ENTRADA

325

Incidencia entre 1 al 5%
Sistémicos: neutropenia febril, infección, pirexia
Desórdenes generales: deshidratación
Metabolismo y Nutrición: aumento de la ASAT y ALAT
Renal: disminución del aclaramiento de creatinina, falla renal
Sentidos especiales: conjuntivitis
Incidencia menor al 1%
Cardiovascular: arritmia
Desórdenes generales: dolor de pecho
Metabolismo y Nutrición: aumento en la gamma GT.
Neurología: neuropatía motora

Cáncer de pulmón de células no pequeñas. Mantenimiento
La siguiente tabla muestra la frecuencia y severidad de las reacciones adversas que fueron reportadas en un porcentaje mayor al 5% en pacientes con CPNCP que recibieron pemetrexed (N = 438) y 218 pacientes que recibieron placebo. Todos estos pacientes fueron tratados con cuatro ciclos de quimioterapia con esquemas basados en platino, por CPCNP localmente avanzado o metastático. Todos los pacientes en el estudio fueron suplementados con ácido fólico y vitamina B_{12}.

Reacciones adversas en pacientes que recibieron pemetrexed vs. placebo en CPCNP

Reacción [1]	Pemetrexed N = 438		Placebo N = 218	
	Todos los grados %	Grado 3 / 4 %	Todos los grados %	Grado 3 / 4 %
Todas las reacciones adversas	66	16	37	4
Hematológicas				
Anemia	15	3	6	1
Neutropenia	6	3	0	0
Leucopenia	6	2	1	1
Hepático				
Aumento en la ALAT	10	0	4	0
Aumento en la ASAT	8	0	4	0
Sistémicos				
Fatiga	25	5	11	1
Gastrointestinal				
Náuseas	19	1	6	1
Anorexia	19	2	5	0
Vómitos	9	0	1	0
Mucositis / estomatitis	7	1	2	0
Diarrea	5	1	3	0
Infección	5	2	2	0
Neurológicos				
Neuropatía sensorial	9	1	4	0
Dermatológicas				
Rash / descamación	10	0	3	0

[1] CI CTC versión 3.0

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

A.N.M.A.T. FOLIO 73 MESA DE ENTRADAS

4325

No hubo diferencias clínicas relevantes (grado 3 / 4) en pacientes basados en la edad, sexo, origen étnico o histología.
La seguridad del tratamiento fue evaluada en aquellos pacientes que recibieron al menos una dosis de pemetrexed (n = 438). La incidencia de reacciones adversas fue evaluada en pacientes que recibieron ≤ 6 ciclos de pemetrexed y fueron comparados con pacientes que recibieron > 6 ciclos de pemetrexed. Se observó un aumento en las reacciones adversas (todos los grados) con la exposición durante más tiempo. Sin embargo, no se observaron, diferencias clínicas relevantes en las reacciones grado 3 / 4.
La indicación de transfusiones (principalmente de glóbulos rojos) y el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AES - eritropoyetina y darbopoyetina) fue mayor en la rama de pemetrexed vs. el grupo placebo (transfusiones 9,5% vs. 3,2%; AES 5,9% vs. 1,8%).
Las siguientes reacciones adversas fueron observadas en pacientes con CPNCP, quienes fueron tratados con pemetrexed.

Incidencia ente el 1% y 5%
Dermatológicas. Piel: alopecia, prurito/ picazón
Gastrointestinal: constipación
Desórdenes generales: edema, fiebre (en ausencia de neutropenia)
Hematológicos: trombocitopenia
Renal: disminución en el aclaramiento de creatinina, aumento en la creatinina, disminución en la tasa de filtrado glomerular.
Sentidos especiales: enfermedad de la superficie ocular (inclusive conjuntivitis); aumento en la lacrimación
Incidencia menor al 1%
Cardiovascular: arritmia supraventricular
Dermatológicos. Piel: eritema multiforme
Desórdenes generales: neutropenia febril, reacciones alérgicas / hipersensibilidad
Neurología: neuropatía motora
Renal: falla renal

Cáncer de pulmón de células no pequeñas, luego de quimioterapia
La siguiente tabla comunica la frecuencia y severidad de las reacciones adversas con una frecuencia > 5% en 265 pacientes que fueron aleatorizados a recibir pemetrexed (monodroga) más suplemento de ácido fólico y vitamina B_{12} y 276 pacientes que fueron aleatorizados a recibir docetaxel. Todos los pacientes tenían CPCNP localmente avanzado o metastático.

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

M.S.A.S. FOLIO 74 FECHA DE ENTRADA

4325

Reacciones adversas en pacientes que recibieron pemetrexed vs. docetaxel

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento*	Pemetrexed N = 265		CDDP N = 276	
			Toxicidad		Toxicidad	
			Todos los grados (%)	Grado 3 / 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 / 4 (%)
Sangre y Sistema linfático	Muy común	Anemia	19,2	4,2	22,1	4,3
		Leucopenia	12,1	4,2	34,1	27,2
		Neutropenia / Granulocitopenia	10,9	5,3	45,3	40,2
	Común	Plaquetopenia	8,3	1,9	1,1	0,4
Gastrointestinales	Muy común	Náuseas	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexia	21,9	1,9	23,9	2,5
		Vómitos	16,2	1,5	12,0	1,1
		Esofagitis / Faringitis	14,7	1,1	17,4	1,1
		Diarrea	12,8	0,4	24,3	2,5
	Común	Constipación	5,7	0	4,0	0
Generales	Muy común	Fatiga	34,0	5,3	35,9	5,4
	Común	Fiebre	8,3	0	7,6	0
Hepatobiliares	Común	ALAT	7,9	1,9	1,4	0
		ASAT	6,8	1,1	0,7	0
Piel Tejido. subcutáneo	Muy Común	Erupción / descamación	14,0	0	6,2	0
	Común	Prurito	6,8	0,4	1,8	0
		Alopecia	6,4	0,4	37,7	2,2

* CTC v 2.0 del NCI para obtener información sobre cada grado de toxicidad.
Muy común - > 10 %; Común ≥ 1 % y < 10 %.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en pacientes basándose en la histología.
Además, se comunicaron, reacciones adversas clínicamente relevantes con una frecuencia < 5% de los pacientes que recibieron pemetrexed, pero > 5% de los pacientes que recibieron docetaxel, donde se incluyeron neutropenia febril – grado 3 / 4 – (pemetrexed 1,9% y docetaxel 12,7%).
Las siguientes reacciones adversas fueron observadas en pacientes con CPCNP, que fueron aleatorizados a recibir pemetrexed.
Incidencia entre el 1% al 5%
Sistémicos: dolor abdominal, reacciones alérgicas / hipersensibilidad, neutropenia febril, infección.
Dermatológicos: Piel: eritema multiforme
Neurológicos: neuropatía motora; neuropatía sensorial.
Renal: aumento en la creatinina
Incidencia menor del 1%
Cardiovascular: arritmia supraventricular

Mesotelioma pleural maligno (MPM)
La siguiente tabla reporta la frecuencia y severidad de las reacciones adversas informadas en porcentaje > 5% en pacientes con mesotelioma

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

que fueron aleatorizados a recibir pemetrexed mas CDDP (n = 168) y 163 pacientes que fueron tratados con CDDP. Ambas ramas de tratamiento, fueron vírgenes de tratamiento y fueron suplementadas con ácido fólico y vitamina B_{12}.

Reacciones adversas en pacientes con mesotelioma que recibieron pemetrexed más CDDP.

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento*	Pemetrexed / CDDP N = 168		CDDP N = 163	
			Toxicidad		Toxicidad	
			Todos los grados (%)	Grado 3 / 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 / 4 (%)
Sangre y Sistema linfático	Muy común	Neutropenia / granulocitopenia	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leucopenia	53,0	14,9	16,6	0,6
		Anemia	26,2	4,2	10,4	0
		Plaquetopenia	23,2	5,4	8,6	0
Oftalmológicos	Común	Conjuntivitis	5,4	0	0,6	0
Gastrointestinales	Muy común	Náuseas	82,1	11,9	76,7	5,5
		Vómitos	56,5	10,7	49,7	4,3
		Estomatitis / Faringitis	23,2	3,0	6,1	0
		Anorexia	20,2	3,6	14,1	0
		Diarrea	16,7	3,6	8,0	0
		Constipación	11,9	0,6	7,4	0,6
	Común	Dispepsia	5,4	0,6	0,6	0
Generales	Muy común	Fatiga	47,6	10,1	42,3	9,2
Metabolismo y Nutrición	Común	Deshidratación	6,5	4,2	0,6	0,6
Sistema Nervioso	Muy común	Neuropatía sensitiva	10,1	0	9,8	0,6
	Común	Disgeusia	7,7	0***	6,1	0***
Renales	Muy común	Aumento en la creatinina	10,7	0,6	9,8	1,2
		Disminución en la depuración de la creatinina**	16,1	0,6	17,8	1,8
Piel y Tejido subcutáneo	Muy Común	Rash	16,1	0,6	4,9	0
		Alopecia	11,3	0***	5,5	0***

* CTC v 2.0 del *National Cancer Institute* (NCI) para obtener información sobre cada grado de toxicidad excepto para el término Disminución de la depuración de Creatinina** el cual deriva del término CTC "Renal/Genitourinario-Otros".
*** De acuerdo al CTC v 2.0 del NCI las alteraciones del gusto (disgeusia) y la alopecia sólo deben notificarse como de grado 1 o 2.
Muy común - > 10 %; Común ≥ 1 % y < 10 %.

Las siguientes reacciones adversas fueron observadas en pacientes con mesotelioma pleural maligno, quienes fueron aleatorizados a recibir pemetrexed más CDDP.

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

A.N.M.A.T. FOLIO 36 HORA DE ENTRADA

Incidencia entre el 1% al 5%
Sistémicos: neutropenia febril, infección, pirexia
Dermatológicos .Piel: urticaria
Desórdenes generales: dolor de pecho
Metabolismo y nutrición: aumento en la ASAT; ALAT y gamma GT.
Renal: falla renal
Incidencia menor al 1%
Cardiovascular: arritmia
Neurológicos: neuropatía motora

Efectos de los suplementos vitamínicos
En la siguiente tabla se compara la incidencia (porcentaje de pacientes) con CTC grado 3/ 4 que recibieron suplementos con vitaminas diariamente (ácido fólico y vitamina B_{12}) desde el momento que fueron enrolados en el estudios con la incidencia en pacientes que nunca recibieron los suplementos con vitaminas, durante el estudio de pemetrexed mas CDDP.

Eventos adversos comparando los pacientes que recibieron suplementos de vitaminas vs. aquellos que no los recibieron, en tratamiento con pemetrexed más CDDP (% incidencia)

Evento adverso (%) [a]	Suplementos de Vitaminas (N = 168)	Sin suplementos de Vitaminas (N = 32)
Neutropenia / granulocitopenia	23	38
Trombocitopenia	5	9
Vómitos	11	31
Neutropenia febril	1	9
Infección grado 3 / 4 con neutropenia	0	6
Diarrea	4	9

[a] Se refiere a los criterios del NCI CTC de valores de laboratorio y clínicos para cada grado de toxicidad (Versión 2.0)

Los siguientes eventos adversos fueron mayores en el grupo que recibió suplementos vitamínicos comparados con los pacientes que no recibieron suplementos: hipertensión (11% vs. 3%); dolor de pecho (8% vs. 6%) y trombosis / embolia (6% vs. 3%).

Subpoblaciones
No se comunicaron efectos relevantes de seguridad con el pemetrexed por la raza, excepto un aumento en la incidencia de *rash* en hombres (24%) comparado con las mujeres (16%).
En los ensayos clínicos, la sepsis, que en algunas situaciones fue mortal, se reportó, aproximadamente, en el 1% de los pacientes.
Se informaron, durante los estudios clínicos con pemetrexed, usualmente administrado en combinación con otro agente citotóxico, eventos cardiovasculares serios, como, infarto de miocardio y angina de pecho, accidentes cerebrovasculares e isquemia transitoria. Muchos de los

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

A.N.M.A.T. FOLIO 77 PASA DE ENTRADA

4325

pacientes, en los cuales se observaron dichos eventos, tuvieron factores de riesgo cardiovascular preexistentes.
Se reportaron casos de hepatitis, potencialmente serios.

Experiencia poscomercialización
Las reacciones adversas que se enumeran a continuación fueron identificadas durante la fase posterior a la aprobación. Habida cuenta que estas reacciones fueron reportadas en forma voluntaria desde una población de tamaño impreciso, no siempre es posible estimar su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga. Estos fueron comunicados en pacientes que recibieron pemetrexed como monoterapia o en esquema de combinación.
Gastrointestinal: colitis
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración: edema
Injuria; envenenamiento y complicaciones del procedimiento: se han descrito fenómenos de *recall* en pacientes que fueron previamente irradiados.
Respiratorio: neumonitis intersticial
Piel: Se han reportado condiciones bullosas, en las que se incluyen síndrome de Stevens – Jonson y necrolisis tóxica epidérmica, que en algunas situaciones fueron fatales.

SOBREDOSIFICACIÓN
Hay pocos casos reportados de sobredosis de pemetrexed. Dentro de estos reportes se incluye: neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis y *rash*. Las complicaciones por sobredosis previstas incluyen supresión de la médula ósea, manifestada por neutropenia, trombocitopenia y anemia. Además, se puede observar, infección con o sin fiebre, diarrea y mucositis. En caso de ocurrir sobredosis, se recomiendan medidas de soporte, que deberían ser instituidas por el médico tratante.
En los ensayos clínicos, se permitió el uso de leucovorina para los pacientes con leucopenia grado 4, con una duración de al menos tres días, neutropenia grado 4 que duraba más de tres días, y en forma inmediata para la trombocitopenia grado 4, hemorragia asociada con trombocitopenia grado 3 o mucositis grado 3 o 4. Se recomiendan las siguientes dosis de leucovorina, para su aplicación intravenosa: 100 mg/m^2 en forma intravenosa, seguida por leucovorina 50 mg/m^2 intravenosa cada 6 horas, durante 8 días.
Se desconoce si el pemetrexed puede 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: (011) 4962-6666 / 2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

A.N.M.A.T. FOLIO 78 MESA DE ENTRADAS

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
SUKUBA®, pemetrexed liofilizado para solución inyectable, debe ser conservado a temperatura ambiente entre 15°C y 30 °C.
La estabilidad química y física del producto reconstituido y la solución para infusión es de hasta 24 horas luego de la reconstitución inicial, cuando se conserva refrigerada, de 2°C a 8 °C, o a temperatura ambiente menor a 25°C. La solución reconstituida y la solución para infusión no contienen conservantes.
Descartar la solución que no se va a utilizar.
SUKUBA® no es sensible a la luz.

PRESENTACIONES
Envase conteniendo un frasco ampolla con 500 mg de pemetrexed.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico. Guarde esta información, puede necesitar leerla nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.
Este producto se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas que tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles.
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si este no se encuentra mencionado en este folleto, informe a su médico.

¿QUÉ ES PEMETREXED (SUKUBA®)?
SUKUBA® es un medicamento para el tratamiento del cáncer.
SUKUBA® se puede administrar junto con cisplatino, otro medicamento anticanceroso para el tratamiento del mesotelioma pleural maligno, una forma de cáncer que afecta a la pleura (que es una membrana que cubre al pulmón), a pacientes que no han recibido quimioterapia previa y para el tratamiento inicial de pacientes en estadios avanzados de cáncer de pulmón.
SUKUBA® también se puede administrar para el tratamiento de aquellos pacientes en estadios avanzados de cáncer de pulmón que ya han recibido otro tratamiento de quimioterapia.

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO
No debe recibir este medicamento si:
- es alérgico (hipersensible) al pemetrexed o a cualquiera de los demás componentes de SUKUBA®.
- le han administrado recientemente la vacuna contra la fiebre amarilla o se la van a administrar.

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

A.N.M.A.T. FOLIO 79 MESA DE ENTRADAS

Consulte a su médico si:
- Ha tenido o tiene problemas de riñón,
- Ha recibido o va a recibir radioterapia
- Usted se ha vacunado recientemente,
-Tiene líquido acumulado alrededor del pulmón (Ud. puede tener como síntoma falta de aire), su médico puede decidir extraer el fluido antes de administrarle SUKUBA®.
- Para pacientes hombres: si usted ha decidido tener un hijo durante el tratamiento o en los 6 meses después de recibir el tratamiento. Puede solicitar información sobre conservación de esperma antes de comenzar su tratamiento.
- Está utilizando medicamentos para el dolor o la inflamación, tales como los medicamentos denominados "antiinflamatorios no esteroideos" (AINE), incluyendo los adquiridos sin receta (como ibuprofeno). Su médico le aconsejará qué medicamentos puede utilizar y cuándo puede hacerlo. Si no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico por si algún medicamento que esté tomando es un AINE.
- Está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

No empiece a usar un medicamento nuevo sin primero consultarlo con su médico.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO
La dosis de SUKUBA® es de 500 miligramos por cada metro cuadrado de la superficie de su cuerpo. Le medirán la altura y el peso para calcular cuál es su superficie corporal. Su médico usará esta superficie para calcular la dosis correcta para usted. Esta dosis puede ajustarse o el tratamiento puede retrasarse dependiendo de su recuento de células sanguíneas y de su estado general. El farmacéutico del hospital, la enfermera o el doctor habrán mezclado el polvo de SUKUBA® con una solución de cloruro de sodio para inyección de 9 mg/ml (0,9 %), antes de que se le administre.
SUKUBA® es aplicado a través de una vena mediante infusión (goteo) durante al menos 10 minutos. Normalmente debe recibir su infusión de SUKUBA® cada 21 días (3 semanas).
En caso que su tratamiento incluya cisplatino, se administrará mediante infusión en una de sus venas aproximadamente 30 minutos después de finalizada la infusión de SUKUBA®. La infusión de cisplatino dura aproximadamente dos horas.
Antes de cada infusión le realizarán un análisis de sangre para evaluar su función renal y hepática y si tiene suficientes células sanguíneas para recibir SUKUBA®; en base a esto, su médico puede decidir cambiar su dosis o retrasar el tratamiento dependiendo de su estado general y de si el recuento de sus células sanguíneas es demasiado bajo. Si está usted recibiendo además cisplatino, su médico se asegurará que está

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

A.N.M.A.T. FOLIO 80 MESA DE ENTRADAS

correctamente hidratado y recibirá el tratamiento apropiado antes y después de recibir cisplatino para prevenir vómitos.

Medicación adicional

Corticosteroides: su médico le prescribirá esta medicación que tendrá que tomar el día anterior, el mismo día y el día siguiente al tratamiento con SUKUBA®. Este medicamento se utiliza para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas que puede experimentar durante su tratamiento.

Suplemento vitamínico: su médico le prescribirá ácido fólico (vitamina) por vía oral o un complejo multivitamínico que contenga ácido fólico que deberá tomar una vez al día durante su tratamiento con SUKUBA®. Debe tomar por lo menos cinco dosis durante los siete días anteriores a la primera dosis de SUKUBA®. Debe continuar tomando ácido fólico durante 21 días después de la última dosis de SUKUBA®. Además recibirá una inyección de vitamina B_{12} en la semana anterior a la administración de SUKUBA® y después aproximadamente cada nueve semanas. La vitamina B_{12} y el ácido fólico son administrados para reducir los posibles efectos tóxicos del tratamiento.

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

EFECTOS INDESEABLES

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

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

- Fiebre o infección: si usted tiene una temperatura de 38ºC o superior, sudoración u otros signos de infección. Dolor en el pecho o taquicardia (aumento de la frecuencia cardiaca).
- Dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca.
- Reacción alérgica: sarpullido, sensación de quemazón o picor. Consulte con su médico si usted presenta erupción grave, picor o aparición de ampollas.
- Cansancio o mareos, falta de la respiración o palidez.
- Sangrado de encías, nariz o boca o cualquier sangrado que no cesa, orina roja o rosa o hematomas inesperados.

RECORDATORIO

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO

Este es un medicamento que se provee en frascos ampolla, en forma de polvo liofilizado para uso intravenoso. Contiene pemetrexed y debe diluirse en forma previa a la aplicación.

La preparación de la solución debe realizarse en forma estéril.

Andrea V. Arbomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

A.N.M.A.T. FOLIO 81 FIRMA DE ENTRADA

4325

Este medicamento debe ser administrado bajo la supervisión de médicos experimentados en la administración de sustancias oncológicas.
Este medicamento es para un solo uso. La solución no usada debe desecharse.
No debe recibir SUKUBA® si usted está embarazada. Use un método efectivo de control de la natalidad, y dígale a su médico si usted queda embarazada durante el tratamiento.
Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con SUKUBA®.
Puede que SUKUBA® produzca cansancio; tenga cuidado cuando conduzca un vehículo o utilice máquinas.

PRESENTACIÓN
SUKUBA® se presenta en un envase conteniendo un frasco ampolla con polvo liofilizado en una única dosis de 500 mg de pemetrexed.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
SUKUBA® debe ser conservado a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Solución reconstituida y de perfusión: el producto debe usarse inmediatamente. Cuando se prepara como se ha indicado, la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida y de la de perfusión es de 24 horas en refrigeración (2°C a 8°C) o a temperatura ambiente menor a 25°C.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si observara cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico; o al laboratorio Bioprofarma S.A., al teléfono (011) 4016-6200; o vía mail a farmacovigilancia@bioprofarma.com

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich - Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado en Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

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

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. N°

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

FOLIO 82

4325

BIOPROFARMA S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma.com

Fecha última revisión:

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

A.N.M.A.T. FOLIO 84 MESA DE ENTRADAS

4325

ETIQUETA

SUKUBA®
Pemetrexed 500 mg

Inyectable Liofilizado
Uso Intravenoso
Diluir antes de administrar

Venta bajo receta archivada

Lote: Vencimiento:

Bioproferma S.A. - Terrada 1270 (C1416ARD) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina.

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

A.N.M.A.T. FOLIO 85 MESA DE ENTRADAS

4325

ESTUCHE

SUKUBA®
Pemetrexed 500 mg
Inyectable Liofilizado

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada
Contenido por unidad de venta: un frasco ampolla.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada frasco ampolla contiene:
Pemetrexed (como pemetrexed disódico hemipentahidrato)..... 500 mg
Manitol..... 500 mg

Lote: Vencimiento:

Consérvese a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich, Farmacéutica y Bioquímica.

Elaborado en Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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

BIOPROFARMA S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma.com

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11.526

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-002176-12-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4325, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por BIOPROFARMA 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: SUKUBA

Nombre/s genérico/s: PEMETREXED

Industria: ARGENTINA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: LABORATORIO KEMEX S.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: NAZARRE N° 3446/54, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS.

Nombre o razón social del establecimiento acondicionador en su etapa primaria: LABORATORIO KEMEX S.A.

Domicilio del establecimiento acondicionador en su etapa primaria: NAZARRE N° 3446/54, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

Nombre o razón social del establecimiento acondicionador en su etapa secundaria: BIOPROFARMA S.A.

Domicilio del establecimiento acondicionador en su etapa secundaria: TERRADA N° 1270, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: SUKUBA.

Clasificación ATC: L01BA04.

Indicación/es autorizada/s: CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS EN COMBINACION CON CISPLATINO: ESTA INDICADO EN COMBINACION CON CISPLATINO (CDDP) EN EL TRATAMIENTO EN PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS (CPCNP) LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO. CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS, MANTENIMIENTO: ESTA INDICADO PARA LA TERAPIA DE MANTENIMIENTO EN PACIENTES CON CPCNP LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO CUYA ENFERMEDAD NO HAYA PROGRESADO LUEGO DE CUATRO CICLOS DE QUIMIOTERAPIA CON PLATINOS. CANCER DE PULMON DE CELULAS NO

PEQUEÑAS NO ESCAMOSO LUEGO DE QUIMIOTERAPIA: ESTA INDICADO COMO AGENTE UNICO EN PACIENTES CON CPNCP LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO LUEGO DE QUIMIOTERAPIA. MESOTELIOMA: ESTA INDICADO EN COMBINACION CON CDDP PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MESOTELIOMA MALIGNO DE PLEURA, CON ENFERMEDAD NO RESECABLE O AQUELLOS QUE NO SON CANDIDATOS PARA CIRUGIA CURATIVA. LIMITACIONES PARA EL USO: NO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CPCNP VARIEDAD ESCAMOSA.

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: IV/INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: envases conteniendo 1 frasco ampolla.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 1 frasco ampolla.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA desde 15°C hasta 30°C.

2012 "Año de Homenaje al 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 BIOPROFARMA S.A. el Certificado Nº 56794, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 25 JUL 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 4325

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