



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-4276-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Mayo de 2019

Referencia: EX-2018-43379525-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-43379525-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA SA de S.C.I.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VENUSTED / PEMETREXED, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / 500 mg; aprobada por Certificado N° 56.332.

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

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA SA de S.C.I.I.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VENUSTED / PEMETREXED, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / 500 mg; el nuevo

proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-17831941-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-17831999-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.332, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2018-43379525-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.05.21 14:29:30 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.21 14:29:33 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO

**VENUSTED
PEMETREXED 500 mg**

Polvo liofilizado para Solución Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Composición

Cada frasco ampolla contiene:

Pemetrexed (como disódico hemipentahidrato) 500 mg

Excipientes: Manitol.

ACCIONO TERAPEUTICA

Antineoplásico. Análogo del Acido Fólico.

Código ATC: L01 BA04

INDICACIONES:

Pemetrexed en combinación con un agente platino, esta indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno cuya enfermedad no es resecable o que de cualquier modo no son candidatos a cirugía curativa. Pemetrexed esta indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar o células no pequeñas localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa.

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

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES:

Farmacodinamia

El pemetrexed es un antifolato que contiene el núcleo basado en la pirrolopirimidina que ejerce su actividad antineoplásica mediante la interrupción de los procesos metabólicos dependiente del folato esenciales para la replicación celular. Los estudios in vitro han demostrado que el pemetrexed inhibe la timidilato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR), y la glicamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT), todas la enzimas dependiente del folato que participan en la biosíntesis de novo de los nucleótido timidina y purina. El pemetrexed es transportado hacia las células por los sistemas de transporte tanto del transportador de fosfato reducido como la proteína de unión a folato asociada a membrana. Una vez en la célula, la enzima folil poliglutamato sintetasa convierte al pemetrexed en las formas poliglutamato. Las formas poliglutamato son retenidas en las células y son inhibitoras de la TS y la GARFT. Lo poliglutamatación es un proceso dependiente del tiempo y la concentración que ocurre en células tumorales y, en menor grado, en tejido normales. Los metabolitos poliglutamados tienen una

IF-2019-43891941-ARN-DE-ANEXO 1 MAT

Página 19 de 520

MICROBIOLÓGICA ARGENTINA
S.A. 1996/11

mayor vida media intracelular que da como resultado una acción prolongada del fármaco en las células malignas.

Los estudios preclínicos demostraron que el pemetrexed inhibe el crecimiento in Vitro de las líneas celulares del mesotelioma (MSTO-21 1H, NCI-H2052). Los estudios con líneas celulares de mesotelioma MSTO-21 1H revelaron efectos sinérgicos cuando se combinaron el pemetrexed y el cisplatino concomitantemente. Los recuentos absolutos de neutrófilos (RAN) luego de la administración como monoterapia del pemetrexed a pacientes que no recibían suplementación con ácido fólico y con vitamina B12 fueron caracterizados utilizando análisis farmacodinámicos poblacionales. La severidad de la toxicidad hematológica, determinada por la profundidad del nadir del recuento absoluto de neutrófilos, es inversamente proporcional a la exposición sistémica de pemetrexed. También se observó que los pacientes con concentraciones basales elevadas de cistationina u homocisteina tenían recuento absoluto de neutrófilos con nadires más bajos. La suplementación con ácido fólico y con vitamina B12 puede disminuir los niveles de estas sustancias. No se observa efectos acumulativos de la exposición al pemetrexed en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos durante ciclos de tratamiento múltiples. El tiempo hasta el nadir del recuento absoluto de neutrófilos con la exposición sistémica el pemetrexed (ABC) varió entre 8 y 9.6 días en un rango de 38,3 a 316,8 ug.h/ml. el recuento absoluto de neutrófilos volvió a los valores basales entre 4,2 y 7,5 días después del nadir en el mismo rango de exposiciones.

Farmacocinética

Se evaluó la farmacocinética del pemetrexed administrado como monoterapia en dosis que variaban de 0,2 a 838 mg/m² durante un período de infusión de 10 minutos en 426 pacientes con cáncer que tenían diversos tumores sólidos. El pemetrexed no se metaboliza en un grado importante y se elimina principalmente en la orina, con un 70 % al 90 % de la dosis recuperada sin cambios dentro de las primeras 24 horas siguientes a la administración. El clearance sistémico total del pemetrexed es 91.8 ml/min y la vida media de eliminación del pemetrexed es de 3,5 horas en pacientes con función renal normal (clearance de creatinina de 90 ml/min). Cuando la función renal disminuye (disminución del clearance), la exposición (ABC) aumenta. La exposición sistemática total al pemetrexed (ABC) y la concentración máxima en plasma (Cmax) aumentan proporcionalmente a la dosis. La farmacocinética del pemetrexed no cambia en los múltiples ciclos de tratamiento. El pemetrexed tiene un volumen de distribución constante de 16,1litros. Los estudios in Vitro indican que el pemetrexed se une a las proteínas plasmáticas en un 81%. La unión no se ve afectada por el grado de insuficiencia renal.

Poblaciones Especiales

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

- Ancianos: no se observó efecto de la edad sobre la farmacocinética del pemetrexed en un rango de edades de 26 a 80 años.
- Niños: en los estudios clínicos no se incluyeron pacientes pediátricos.
- Sexo: la farmacocinética del pemetrexed no difirió entre los pacientes de ambos sexos.

GABRIEL SAEZ
IF-2019-43895941-ARN-DE-~~DERIVADO~~MMAT
MICROBIOLOGIA ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

-*Razas*: la farmacocinética del pemetrexed fue similar en pacientes caucásicos y en pacientes de africanos. Los datos disponibles son insuficientes para comprar la farmacocinética para otros grupos étnicos.

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

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

POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

Pemetrexed se debe administrar solo por vía intravenosa.

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

Uso combinado con cisplatino

Mesotelioma pleural maligno: la dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/ m² administrada con infusión intravenosa durante 10 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días. Las dosis recomendadas de cisplatino es de 75 mg/ m² infundida durante 2 horas comenzando aproximadamente 30 minutos después de finalizar la administración de pemetrexed. Los pacientes deberán recibir tratamiento antiemético adecuado a ser hidratados conforme a la práctica clínica local antes y/o después de recibir cisplatino. Ver prospecto de cisplatino para mayor información.

Uso como agente solo (monoterapia)

Cáncer Pulmonar a células no pequeñas (sus siglas en inglés NSCLC): la dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m² administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días.

Régimen de premedicación

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

Suplementación con vitamina: para reducir la toxicidad. Se debe indicar a los pacientes tratados con pemetrexed que diariamente tomen una dosis baja por vía oral de ácido fólico o complejo multivitamínico.

Con ácido fólico. Durante el periodo de 7 días precedente a la primera dosis de pemetrexed se deben tomar por lo menos 5 dosis diarias de ácido fólico; y la administración deberá continuar durante la totalidad del tratamiento y durante

IF-2019-43891941-APN-DERIVADOS

GABRIEL GAEZ
SECRETARÍA DE SALUD
MINISTERIO DE SALUD
REPUBLICA ARGENTINA

los 21 días posteriores a la última dosis de pemetrexed. Los pacientes deben recibir también (1) inyección por vía intramuscular de vitamina B12 durante la semana precedente a la primera dosis de pemetrexed y cada 3 ciclos de allí en más. Las inyecciones subsiguientes de vitamina B12 pueden administrarse el mismo día que pemetrexed. En los estudios clínicos, la dosis de ácido fólico estudiado varió de 350 a 1000 ug, y la dosis de vitamina B12 fue de 1000 ug. La dosis más comúnmente utilizada de ácido fólico por vía oral en estudios clínicos fue de 400 ug.

Recomendaciones para monitoreo de laboratorio y reducción de la dosis

- Monitoreo: en todos los pacientes que reciban pemetrexed, se deberán realizar hemogramas completos incluyendo recuentos plaquetarios. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar el nadir y la recuperación, los cuales fueron evaluados en el estudio clínico antes de cada dosis y en los días 8 y 15 de cada ciclo. Los pacientes no deberán comenzar un nuevo ciclo de tratamiento a menos que el recuento absoluto de neutrófilos sea ≥ 1.500 células/mm³, el recuento plaquetario sea ≥ 100.000 células/mm³, y el clearance de creatinina sea ≥ 45 ml/min. Se deberán realizar pruebas químicas periódicas en sangre para evaluar la función renal y hepática.
- Recomendaciones para la reducción de las dosis: los ajustes de la dosis al inicio de un ciclo subsiguiente deberán basarse en los recuentos de nadir hematológicos o en la toxicidad máxima no hematológica del ciclo de tratamiento precedente. El tratamiento puede ser demorado para permitir el tiempo suficiente para la recuperación. Al recuperarse los pacientes deberán ser tratados nuevamente utilizando las recomendaciones que se presentan en la tablas 1 a 3, las cuales son aplicables para pemetrexed usado como agente solo o en combinación con cisplatino.

Tabla 1.- Reducción de la dosis para pemetrexed (como agente solo o en combinación) y cisplatino- Toxicidades hematológicas

Nadir del recuento absoluto de neutrofilos $<500/mm^3$ y nadir de plaquetas $>50.000/mm^3$	75% de la dosis previa (ambas drogas)
Nadir de plaquetas $< 50.000/mm^3$ independientemente del Nadir del recuento absoluto de neutrófilos	50% de la dosis previa (ambas drogas)

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas (incluyendo neurotoxicidad) \geq grado 3 (excepto aumentos de las transaminasas de Grado 3), se deberá suspender la administración de pemetrexed hasta la resolución a un valor inferior o idéntico al que tenía el paciente antes del tratamiento. El tratamiento deberá ser reanudado de acuerdo con los lineamientos de Tabla 2.

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

	Dosis de pemetrexed (mg/m ²)	Dosis de Cisplatino (mg/m ²)

IF-2019-43895942-APN-DEMA/ANMAT
 GABRIEL SAEZ
 DIRECTOR TECNICO
 12018
 MICROBIOL. ARGENTINA
 S.A. de S.O.I.A.

Cualquier toxicidad de Grado 3 ^c o 4, excepto mucositis	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización o diarreas grado 3 o 4	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Mucositis de Grado 3 o 4	50% de la dosis previa	100% de la dosis previa.

- a. criterios comunes de toxicidad (CTC) de NCI
- b. excluyendo neurotoxicidad
- c. excepto aumento de las transaminasas de Grado 3.

En el caso de neurotoxicidad, los ajustes de dosis recomendadas para pemetrexed y cisplatino se describen en la Tabla 3. los pacientes deberán interrumpir el tratamiento si experimentan neurotoxicidad de Grado 3 o 4.

Tabla 3.- Reducción de la dosis para pemetrexed (como agente solo o en combinación) y cisplatino- Neurotoxicidad

Grado según los CTC	Dosis de pemetrexed (mg/m ²)	Dosis de cisplatino (mg/m ²)
0-1	100% de la dosis previa	100% de la dosis previa
2	100% de la dosis previa	50 % de la dosis previa

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

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

Niños y adolescentes: no se recomienda el uso de pemetrexed en pacientes menores de 18 años debido a que no se ha establecido su seguridad y eficacia en este tipo de pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal: en estudios clínicos, los pacientes con clearance de creatinina ≥ 45 ml/min no requirieron ajustes de la dosis además de los recomendados para todos los pacientes. Debido a que la cantidad de pacientes con clearance de creatinina inferior a 45ml/min es escasa no se pueden hacer recomendaciones posológicas para este grupo de pacientes. Por consiguiente, pemetrexed no deberá ser administrado a pacientes cuyo clearance de creatinina sea 45ml/min usando la fórmula de Cockcroft y Gault (abajo) o IGF determinada mediante el método de clearance plasmático de ^{99m}Tc- DPTA:

Hombres: $\frac{[140 - \text{edad en años}] \times \text{peso corporal real (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} = \text{ml/min}$

GABRIEL GAEZ

Pharmacólogo

IF-2019-43891942-APN-DESA/ANMAT

MICROBULB ARGENTINA S.A. de S.O.L.A.

Mujeres: Clearance de creatinina calculando para hombres x0.85

Se deberá tener cuidado cuando se administra pemetrexed concomitantemente con AINES a pacientes cuyo clearance de creatinina es <80 ml/min.

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

Disminución de la función renal: pemetrexed se elimina principalmente por vía renal sin cambios. No se requiere ajuste de las dosis en pacientes con clearance de creatinina ≥ 45 ml/min. Debido a que la cantidad de pacientes con clearance de creatinina <45 ml/min estudiada es insuficiente no se puede hacer recomendaciones sobre dosis. Por consiguiente, pemetrexed no deberá ser administrado a pacientes con clearance de creatinina <45 ml/min.

Supresión de médula ósea: pemetrexed puede suprimir la función de la médula ósea, manifestada por neutropenia, trombocitopenia, y anemia; la mielosupresión usualmente es la toxicidad que limita la dosis. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar la aparición de mielosupresión durante la terapia y no deberán recibir pemetrexed hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) regrese a > 1500 células/mm³ y el recuento de plaquetas a > 100000 células/mm³. Las reducciones de las dosis para los ciclos subsiguientes se basan en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos, el recuento plaquetario, y la toxicidad no hematológica máxima observada en el ciclo anterior.

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

Embarazo categoría D: pemetrexed puede causar daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. El pemetrexed produjo toxicidad y teratogenicidad en ratones con dosis de 0.2 mg/kg (0.6 mg/m²) o 5 mg/kg (15 mg/m²) administrada por vía IV durante los días 6 a 15 de gestación. El pemetrexed causo malformaciones fetales (osificación incompleta del talus y

IF-2016-43895947-APN-REGANMAT

GABRIEL SAEZ
DIRECTOR GENERAL
MICHES
CALLE 2213
MICROSULS ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

hueso del cráneo) con 0.2 mg/ kg (alrededor de 1/833 la dosis IV recomendada en humanos sobre una base mg/m^2) y paladar hendido con 5 mg/kg (alrededor de 1/33 la dosis IV recomendada en humanos sobre una base mg/m^2). La embriotoxicidad se caracterizó por un aumento de muertes embrión-fetales y reducción en el tamaño de la cría. No se han realizado estudios con pemetrexed en mujeres embarazadas. Se deben recomendar a las pacientes que eviten quedar embarazadas. Si se utiliza pemetrexed durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con pemetrexed, Se deberá advertir a la paciente acerca de los posibles riesgos para el feto.

PRECAUCIONES

Pemetrexed deberá ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

El tratamiento apropiado de las complicaciones es posible solo cuando hay instalaciones adecuadas para diagnóstico y tratamiento rápidamente disponibles.

Los eventos adversos relacionados con los tratamientos causados por pemetrexed en los estudios clínicos fueron reversibles. En los estudios, se observó con más frecuencia rash cutáneo en pacientes no tratados con un corticosteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea.

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

Pemetrexed puede ocasionar efectos genéticamente dañinos. Se recomienda que hombres sexualmente maduros no intenten tener descendencia durante el tratamiento con pemetrexed y hasta 6 meses después de este. Medidas anticonceptivas o abstinencia son recomendadas.

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

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

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

Pruebas de laboratorio: se deberán realizar hemogramas completos, incluyendo recuentos plaquetarios y pruebas de química periódicas en todos los pacientes que reciben pemetrexed. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar el nadir y la recuperación, los cuales fueron evaluados en el estudio clínico antes de cada dosis y en los días 8 y 15 de cada ciclo. Los pacientes no deberán comenzar un nuevo ciclo de tratamiento a menos que el recuento absoluto de neutrófilos sea ≥ 1500 células/ mm^3 , el de plaquetas > 100.000 células/ mm^3 y el clearance de creatinina sea ≥ 45 ml/min.

IF-2010-43891941-ARN-DEANMAT

FARMACIA
DIRECCION TECNICA
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

Interacción con otras especialidades farmacéuticas y otras formas de

interacción: pemetrexed se elimina principalmente sin cambios por vía renal como resultado de la filtración glomerular y la secreción tubular. La administración concomitante de drogas nefrotóxicas (por ejemplo: aminoglucósidos, diuréticos, compuestos de platino, ciclosporina) o de sustancias que también se excretan por vía tubular (por ejemplo, probenecid, penicilina) podrán posiblemente dar como resultado un clearance demorado de pemetrexed. Estas combinaciones deben ser usadas con precaución. Si es necesario, el clearance de creatinina debe ser cuidadosamente monitoreado. Si bien durante el uso de pemetrexed en pacientes con función renal normal (clearance de creatinina ≥ 80 ml/min) se pueden administrar altas dosis de AINEs como ibuprofeno (400 mg cuatro veces al día) y aspirina (1,3 mg/día), se deberá tener precaución en su uso en estas dosis ya que podrán disminuir la eliminación de pemetrexed y por lo tanto incrementar la ocurrencia de efectos adversos por pemetrexed.

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

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

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

Debido a que el status de inmunodepresión es común en pacientes con cáncer no se recomienda el uso concomitante de citotóxicos con vacunas conteniendo organismos vivos atenuados (excepto vacuna para fiebre amarilla) dado el riesgo de que se presente una enfermedad sistémica con consecuencias posiblemente fatales. Use una vacuna inactivada donde esta exista (por ejemplo, poliomielitis).

-**Agentes quimioterápicos:** el cisplatino no afecta la farmacocinética del pemetrexed ni la farmacocinética del platino total es alterada por el pemetrexed.

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

-**Drogas metabolizadas por las enzimas del citocromo P450:** los resultados de los estudios in Vitro con microsomas humanos predicen que el pemetrexed no causaría una inhibición clínicamente significativa del clearance metabólico de

IF-2019-43891941-APN DE AMAN MAT

GABRIEL GÁEZ
FARMACÉUTICO
N. 12319
MICROBILIS ARGENTINA
S.A. de S.O.L.L.A.

las drogas metabolizadas por las enzimas CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 y CYP1A2. No se llevaron a cabo estudios para determinar el potencial de inducción de las isoenzimas del citocromo P450 del pemetrexed, debido a que no se espera que pemetrexed utilizado de acuerdo con las recomendaciones (una vez cada 21 días) cause alguna inducción enzimática significativa.

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

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

Embarazo: Embarazo Categoría D: Debe evitarse el uso de pemetrexed en mujeres embarazadas dado el potencial riesgo para el feto. Estudios en animales de experimentación han demostrado toxicidad reproductiva tales como defecto al nacer y otros efectos en el desarrollo del feto, en el curso de la gestión o en el desarrollo peri y post-natal.

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

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

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

Sexo: no se requirieron ajustes de la dosis de acuerdo con el sexo además de los recomendados para todos los pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática: los pacientes con un nivel de bilirrubina >1,5 veces el límite superior normal fueron excluidos de los estudios clínicos de pemetrexed. Los pacientes con nivel de transaminasas >3,0 veces el límite superior normal eran sistemáticamente excluidos de los estudios clínicos si no demostraban metástasis hepática. Los pacientes con transaminasas de 3 a 5 veces el límite superior normal eran incluidos en el estudio clínico de pemetrexed si tenían metástasis hepática. Los pacientes con transaminasas de 3 a 5 veces el límite superior normal eran incluidos en el estudio clínico de pemetrexed si tenían metástasis hepática. En la Tabla 2 se

IF-2019-43891971-APN/DEMA/ANMAT

GABRIEL GÁEZ
INGENIERO TECNICO
MAYO 2019
S.A. de S.C.I.L.A.

observan los ajustes de dosis basados en la insuficiencia hepática experimentada durante el tratamiento con pemetrexed.

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

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

REACCIONES ADVERSAS

La Tabla 4 proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados que se han informado en >5% de 168 pacientes con mesotelioma, quienes fueron aleatorizados para recibir cisplatino y pemetrexed, y 163 pacientes con mesotelioma, aleatorizados para recibir el agente único cisplatino. En ambos brazos del tratamiento, estos pacientes sin quimioterapia previa recibieron suplemento completo conocido fólico y vitamina B₁₂.

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento	Pemetrexed/cisplatino (N=168)		Cisplatino (N=163)	
			Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)	Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)
Trastornos en la Sangre y el Sistema Linfático	Muy común	Neutrófilos	56.0	23.2	13.5	3.1
		Leucocitos	53.0	14.9	16.6	0.6
		Hemoglobina	26.2	4.2	10.4	0.0
		Plaquetas	23.2	5.4	8.6	0.0
Trastornos oculares	Común	Conjuntivitis	5.4	0.0	0.6	0.0
Trastornos 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	0.0
		Anorexia	20.2	1.2	14.1	0.6
		Diarrea	16.7	3.6	8.0	0.0
	Estreñimiento	11.9	0.6	7.4	0.6	
	Común	Dispepsia	5.4	0.6	0.6	0.0
Trastornos Generales	Muy común	Fatiga	47.6	10.1	42.3	9.2
Trastornos en el Metabolismo y Nutrición	Común	Deshidratación	6.5	4.2	0.6	0.6
Trastornos en el Sistema Nervioso	Muy Común	Neuropatía sensitiva	10.1	0.0	9.8	0.6
	Común	Disgeusia	7.7	0.0	6.1	0.0

IF-2019-43895942-APN-DICAM/ANMAT


 FARMACÉUTICO
 ARGENTINO
 S.A. S.C.I.A.
 MICROSULSU ARGENTINA

Trastornos Renales	Muy común	Elevación de la Creatinina	10.7	0.6	9.8	1.2
		Disminución de la Depuración de Creatinina	16.1	0.6	17.8	1.8
Trastornos en la Piel y Tejido Subcutáneo	Muy Común	Rash	16.1	0.6	4.9	0.0
		Alopecia	11.3	0.0	5.5	0.0

Muy común: $\geq 10\%$; Común: $>5\%$ y $>10\%$ (para los fines de este cuadro se utilizó un límite del 5% a fin de incluir todos los eventos en los lugares donde la persona que brindó la información consideró que existía una posible relación con pemetrexed y cisplatino)

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, los cuales se informaron en $> 1\%$ y $\leq 5\%$ (común) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed, fueron las siguientes: aumento del AST, ALT y insuficiencia renal. Dolor torácico y urticaria.

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

La Tabla 5 proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados informados en $> 5\%$ de 265 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir el agente único pemetrexed con suplementación de ácido fólico y vitamina B12 y 276 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir el agente único docetaxel. Todos los pacientes tenían un diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas metastático o localmente avanzado y recibieron quimioterapia previa.

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento	Pemetrexed (N=265)		Docetaxel (N=276)			
			Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)	Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)		
Trastornos en la Sangre y el Sistema Linfático	Muy común	Hemoglobina	19.2	4.2	22.1	4.3		
		Leucocitos	12.1	4.2	34.1	27.2		
		Neutrófilos / Granulocitos	10.9	5.3	45.3	40.2		
		Plaquetas	8.3	1.9	1.9	0.4		
Trastornos 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		
		Estomatitis/ Faringitis	14.7	1.1	17.4	1.1		
	Común	Diarrea	12.8	0.4	24.3	2.5		
		Estreñimiento	5.7	0.0	4.0	0.0		
		Trastornos Generales	Muy Común	Fatiga	34.0	5.3	35.9	5.4
			Común	Fiebre	8.3	0.0	7.6	0.0
Trastornos Hepatobiliares	Común	SGPT (ALT)	7.9	1.9	1.4	0.0		
		SGOT (AST)	6.8	1.1	0.7	0.0		
Trastornos en la	Muy Común	Erupción/	14.0	0.0	6.2	0.0		

IF-2019-43891942-APN-D EAM/ANMAT

SECRETARÍA DE ESTADO
MINISTERIO DE SALUD
SECRETARÍA DE ESTADO
MINISTERIO DE SALUD
SECRETARÍA DE ESTADO
MINISTERIO DE SALUD

Piel y Tejido Subcutáneo	Común	Descamación				
		Prurito	6.8	0.4	1.8	0.0
		Alopecia	6.4	0.4	37.7	2.2

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

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, que fueron informadas en $> 1\%$ y $\leq 5\%$ (común) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir pemetrexed, fueron las siguientes: neuropatía sensitiva, neuropatía motora, dolor abdominal, aumento de creatinina, neutropenia febril, infección sin neutropenia, reacción/hipersensibilidad alérgica y eritema multiforme.

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, los cuales se informaron en $\leq 1\%$ de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir pemetrexed, fueron arritmias supraventriculares.

Las toxicidades de laboratorio clínicamente relevantes de Grado 3 y Grado 4 fueron similares entre los resultados integrales de la Fase 2 obtenidos de tres estudios realizados con el agente único de pemetrexed (n=164) y del estudio de la Fase 3 realizado con el agente único pemetrexed descrito anteriormente, a excepción de neutropenia (12.8% frente a 5.3% respectivamente) y elevación de alanina transaminasa (15.2% frente a 5.3%, respectivamente) y elevación de alanina transaminasa (15.2% frente a 1.9% respectivamente). Estas diferencias se debieron probablemente a las diferencias en la población de pacientes, ya que los estudios de la Fase 2 incluyeron tanto a pacientes que no habían recibido quimioterapia previa como a pacientes con cáncer de mama que habían recibido anteriormente gran cantidad de tratamiento, con metástasis hepática preexistente y/o pruebas de la función hepática anormal.

Durante los estudios clínicos con pemetrexed, usualmente administrado en combinación con otro tipo de agente citotóxico, se reportaron muy raramente eventos cardiovasculares serios incluyendo infarto al miocardio y angina de pecho, accidentes cerebro vasculares e isquemia transitoria. Muchos de los pacientes en los cuales se observaron dichos eventos tuvieron factores de riesgo cardiovascular pre-existentes. Raros casos de Hepatitis, potencialmente seria, también fueron reportados.

Informes posteriores a la comercialización

Con poca frecuencia se han notificado casos de insuficiencia renal agudo con el uso de pemetrexed solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Con poca frecuencia se han notificado casos de neumonitis por irradiación en pacientes tratados con radioterapia previa, concomitante o posterior a su tratamiento con pemetrexed.

En raras ocasiones se han notificado casos de toxicidad cutánea tardía en pacientes que habían recibido radioterapia previamente.

Con poca frecuencia se han notificado casos de isquemia periférica que, en ocasiones, han derivado en necrosis en las extremidades.

GABRIEL GAEZ
 IF-2019-43891941-APN-DERMAT/MAT
 MICROFARMACIAS ARGENTINA
 S.A. de S.O.L.L.A.

Rara vez se han notificado casos de alteraciones bullosas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y la necrosis epidérmica tóxica que en algunos casos fueron mortales.

Rara vez se ha notificado anemia hemolítica inmunoinducida en pacientes tratados con pemetrexed.

Rara vez se han notificado casos de shock anafiláctico.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de pemetrexed a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACION

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

En estudios clínicos, se permitió el uso de leucovorina para leucopenia Grado 4 según los CTC que duraba ≥ 3 días, neutropenia Grado 4 según los CTC que duraba ≥ 3 días, e inmediatamente para trombocitopenia de Grado 4 según los CTC, hemorragia asociada con trombocitopenia de Grado 3 o mucositis de Grado 3 ó 4. para uso intravenoso se recomendaron las siguientes dosis y esquemas de administración de leucovorina: $100\text{mg}/\text{m}^2$, por vía intravenosa una vez, seguidos de leucovorina, $50\text{mg}/\text{m}^2$, por vía intravenosa cada 6 horas durante 8 días. Se desconoce la propiedad de pemetrexed para ser dializado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría R. Gutiérrez Tel: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital Juan A. Fernández Tel: (011) 4801-7767/4808-2655

IF-2019-43895941-APN-DE... ANMAT

SECRETARÍA
DE REGISTRO
COMERCIAL Y
INDUSTRIAL
M.A. 13015
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.O.S.A.

INCOMPATIBILIDADES

Pemetrexed SÓLO deberá ser reconstituida y diluida con una inyección de cloruro de sodio al 0,9%, para inyección sin conservantes. Pemetrexed es compatible con equipos estándar de infusión intravenosa de polivinil cloruro y bolsas para solución intravenosa. Pemetrexed es físicamente incompatible con diluyentes que contienen calcio, incluido la solución de Lactato Ringer para inyección y la solución de Ringer para inyección, por lo tanto, no deberán ser utilizados. La administración concomitante de pemetrexed con otras drogas y diluyentes no ha sido estudiada y, por consiguiente, no se la recomienda.

PRESENTACIÓN

Envases con 1 frasco ampolla. Envases con 25, 50 y 100 frascos ampolla de USO HOSPITALRIO EXCLUSIVO.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Pemetrexed inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 25° C, con excursiones permitidas de hasta 30° C.

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

INSTRUCCIONES PARA USO

Precauciones de preparación y administración.

Al igual que otros agentes antineoplásticos potencialmente tóxicos, se deberá tener cuidado en la manipulación y preparación de las soluciones para infusión de pemetrexed. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de pemetrexed entra en contacto con la piel, lavar la piel de inmediato y en su totalidad con jabón y agua. Si pemetrexed entra en contacto con las membranas mucosas, enjuagar bien con agua. Se han publicado varias pautas para la manipulación y disposición de agentes antineoplásticos. No hay consenso general acerca de si todos los procedimientos recomendados en las pautas son necesarios o apropiados.

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

Preparación para la administración de la infusión por vía intravenosa.

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

- 1- Calcular la dosis y la cantidad de frascos ampolla de pemetrexed necesarios. Cada frasco ampolla contiene 500 mg de pemetrexed. El frasco ampolla contiene pemetrexed con un pequeño exceso sólo para facilitar la administración de la cantidad indicada en el prospecto.
- 2- Reconstituir los frascos ampolla de 500 mg con 20 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes) para obtener una solución que contenga 25 mg/ml de pemetrexed. Hacer girar suavemente cada frasco ampolla hasta la disolución completa del polvo. La solución resultante es clara y su color varía de incolora a amarillo o

IF-2018-43891942-APN-DEAM/ANMAT

PAZ
DISTRITO
MICROFARMACIA ARGENTINA
S.A. de C.V.L.A.

- amarillo-verdoso sin afectar de manera adversa la calidad del producto. La solución reconstituida de pemetrexed tiene un pH que oscila entre 6,6 y 7,8. SE REQUIERE POSTERIOR DILUCIÓN.
- 3- El volumen apropiado de la solución reconstituida de pemetrexed deberá ser luego diluido hasta completar 100 ml con solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes) y administrado como infusión intravenosa durante 10 minutos.
 - 4- Los fármacos parenterales deberán ser inspeccionados visualmente antes de su administración para detectar la presencia de partículas y cambio de color. Si se observan partículas, el producto no deberá ser administrado.
 - 5- Se demostró que las soluciones reconstituidas y las soluciones reconstituidas y las soluciones para infusión de pemetrexed tienen una estabilidad fisico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración o a temperatura ambiente inferior a 25° C. Cuando se las prepara siguiendo las instrucciones, las soluciones reconstituidas y para infusión de pemetrexed no contienen conservantes antimicrobianos.
 - 6- Desechar cualquier remanente.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

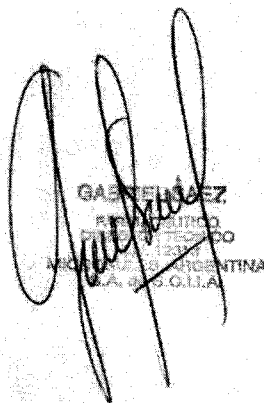
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°: 56.332

Elaborado en: Nazarre 3446, C.A.B.A.

Director Técnico: Gabriel Sáez, Farmacéutico

Laboratorio Microsules Argentina S.A. de S.C.I.I.A.
Ruta Panamericana km 36.5 – Garín, Pcia Bs. As.
(B1619IEA)
Tel: 03327-45-2629
www.microsules.com.ar

Fecha de última revisión: .../.../...



GABRIEL SÁEZ
FARMACÉUTICO
LABORATORIO MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2019-43891941-APN-DGMA/ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-17831941-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 25 de Marzo de 2019

Referencia: EX-2019-43379525- Prospecto Venusted

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIIT 30715117564
Date: 2019.03.25 08:34:02 -0300'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIIT 30715117564
Date: 2019.03.25 08:34:04 -0300'

PROYECTO DE PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

VENUSTED

PEMETREXED 500 mg

Polvo liofilizado para Solución Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Composición

Cada frasco ampolla contiene:

Pemetrexed (como disódico hemipentahidrato) 500 mg

Excipientes: Manitol.

LEA TODO EL PROSPECTO DETENIDAMENTE ANTES DE EMPEZAR A TOMAR EL MEDICAMENTO.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Qué es VENUSTED y para que se utiliza

VENUSTED es un medicamento usado para el tratamiento del cáncer.

VENUSTED se puede administrar junto con cisplatino, otro medicamento anticanceroso, como tratamiento para el mesotelioma pleural maligno, una forma de cáncer que afecta a la mucosa del pulmón, a pacientes que no han recibido quimioterapia previa.


GABRIEL GARCÍA
FARMACÉUTICO
IF-2019-43891999-APN-DE
INDUSTRIA ARGENTINA

Página 8 de 120

VENUSTED también se puede administrar, junto con cisplatino, para el tratamiento inicial de pacientes en estadios avanzados de cáncer de pulmón.

VENUSTED se le puede prescribir si tiene cáncer de pulmón en un estadio avanzado, si su enfermedad ha respondido al tratamiento o si permanece inalterada tras la quimioterapia inicial.

VENUSTED también se puede administrar para el tratamiento de aquellos pacientes en estadios avanzados de cáncer de pulmón cuya enfermedad ha progresado, que ya han recibido otro tratamiento inicial de quimioterapia.

Qué necesita saber antes de usar VENUSTED

No use VENUSTED

si es alérgico (hipersensible) a pemetrexed o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento indicados en la composición.

si está dando el pecho, debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con VENUSTED.

si le han administrado recientemente la vacuna contra la fiebre amarilla o se la van a administrar.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico de hospital antes de que le administren VENUSTED

Si ha tenido o tiene problemas de riñón dígaselo a su médico o al farmacéutico del hospital ya que cabe la posibilidad de que no pueda recibir VENUSTED.

Antes de cada perfusión tendrá que dar muestras de su sangre para evaluar si la función renal y hepática es suficiente y para evaluar si tiene suficientes células sanguíneas para recibir VENUSTED. Su médico puede decidir cambiar su dosis o retrasar el tratamiento dependiendo de su estado general y de si el recuento de sus células sanguíneas es demasiado bajo. Si está usted recibiendo además cisplatino, su médico se asegurará de que está correctamente hidratado y recibirá el tratamiento apropiado antes y después de recibir cisplatino para prevenir el vómito.

Si ha recibido o va a recibir radioterapia, por favor consulte con su médico, ya que se puede producir una reacción precoz o tardía entre la radiación y VENUSTED.


GABRIEL GAEZ
Médico
IF-2019-43895999-APN-DERIVAMMAT
MICROBIOLOGÍA ARGENTINA
S.A. de S.O.L.I.A.

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

Si tiene una enfermedad del corazón o historia previa de enfermedad de corazón, por favor consulte con su médico.

Si tiene líquido acumulado alrededor del pulmón, su médico puede decidir extraer el fluido antes de administrarle VENUSTED.

Niños y adolescentes

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

Uso de VENUSTED con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando medicamentos para el dolor o la inflamación (hinchazón), tales como los medicamentos denominados "medicamentos antiinflamatorios no esteroideos" (AINEs), incluyendo los adquiridos sin receta (como ibuprofeno). Hay muchas clases de AINEs con duración de acción diferente. Basándose en la fecha en la que le corresponde su perfusión de VENUSTED y/o el estado de su función renal, su médico le aconsejará qué medicamentos puede utilizar y cuándo puede hacerlo. Si no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico por si algún medicamento que esté tomando es un AINE.

Informe a su médico o al farmacéutico del hospital si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, informe a su médico. Durante el embarazo debe evitarse el uso de VENUSTED. Su médico le informará de los posibles riesgos de tomar VENUSTED durante el embarazo. Las mujeres deben emplear métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con VENUSTED.

Lactancia

Si usted está dando el pecho, informe a su médico.


GABRIEL GAEZ
MÉDICO

DIRECCIÓN TÉCNICO

31 de Mayo de 2016

MICROCIJULOS ARGENTINA

IF-2016-43891999-APN-DGAM/ANMAT

Durante el tratamiento con VENUSTED se debe interrumpir la lactancia.

Fertilidad

Se advierte a los pacientes varones, que no engendren un hijo durante y hasta 6 meses después del tratamiento con VENUSTED, y por tanto, deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses después del tratamiento con VENUSTED. Si desea tener un hijo durante el tratamiento o en los 6 meses siguientes tras haber recibido el tratamiento, pida consejo a su médico o farmacéutico. Es posible que desee solicitar información sobre conservación de esperma antes de comenzar su tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

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

VENUSTED contiene sodio

VENUSTED contiene aproximadamente 54 mg de sodio por vial, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Cómo usar VENUSTED

La dosis de VENUSTED es de 500 miligramos por cada metro cuadrado de la superficie de su cuerpo. Le medirán la altura y el peso para calcular cuál es su superficie corporal. Su médico usará esta superficie para calcular la dosis correcta para usted. Esta dosis puede ajustarse o el tratamiento puede retrasarse dependiendo de su recuento de células sanguíneas y de su estado general. El farmacéutico del hospital, la enfermera o el médico habrá mezclado el polvo de VENUSTED con una solución de cloruro de sodio para inyección de 9 mg/ml (0,9 %), antes de que se le administre.

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

Cuando use VENUSTED en combinación con cisplatino:

El médico o el farmacéutico del hospital calcularán cual es la dosis que usted necesita basándose en su altura y en su peso. El cisplatino también se administra

IF-2010-43891959-APN-DONMAT

GABRIEL GAEZ
MICHOLLES ARGENTINA
BOLIVIA

mediante perfusión en una de sus venas y se da aproximadamente 30 minutos después de que haya terminado la perfusión de VENUSTED. La perfusión de cisplatino dura aproximadamente dos horas.

Normalmente debe recibir su perfusión una vez cada tres semanas.

Medicación adicional:

Corticosteroides: su médico le prescribirá unos comprimidos de esteroides (equivalentes a 4 miligramos de dexametasona dos veces al día) que tendrá que tomar el día anterior, el mismo día y el día siguiente al tratamiento con VENUSTED. Su médico le da este medicamento para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas que puede experimentar durante su tratamiento para el cáncer.

Suplemento vitamínico: su médico le prescribirá ácido fólico oral (vitamina) o un complejo multivitamínico que contenga ácido fólico (350 a 1.000 microgramos) y que debe tomar una vez al día mientras está tomando VENUSTED. Debe tomar por lo menos cinco dosis durante los siete días anteriores a la primera dosis de VENUSTED. Debe continuar tomando ácido fólico durante 21 días después de la última dosis de VENUSTED. Además recibirá una inyección de vitamina B₁₂ (1.000 microgramos) en la semana anterior a la administración de VENUSTED y después aproximadamente cada 9 semanas (correspondientes a 3 ciclos del tratamiento con VENUSTED). La vitamina B₁₂ y el ácido fólico se le dan para reducir los posibles efectos tóxicos del tratamiento para el cáncer.

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

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

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

- Fiebre o infección (frecuentes): si usted tiene una temperatura de 38 °C o superior, sudoración u otros signos de infección (ya que usted podría tener menos células blancas de lo normal, lo cual es muy frecuente). Las infecciones (sepsis) pueden ser

IF-2019-47891999-APN-DESA-ANMAT

GABRIEL SAEZ
1973
MICROS, ARGENTINA
S.A. de S.O.L.L.A.

graves y causar la muerte.

- Si comienza a sentir dolor en el pecho (frecuente) o el ritmo del corazón es más rápido (poco frecuente).
- Si tiene dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca (muy frecuentes).
- Reacción alérgica: si desarrolla sarpullido (muy frecuente), sensación de quemazón o picor (frecuentes), o fiebre (frecuente). En raras ocasiones las reacciones de la piel pueden ser graves y pueden causar la muerte. Contacte con su médico si usted presenta erupción grave, picor o aparición de ampollas (síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica tóxica).
- Si se siente cansado o mareado, si le falta la respiración o está pálido (debido a que usted tiene menos hemoglobina de lo normal, lo cual es muy frecuente).
- Si experimenta sangrado de las encías, nariz o boca o cualquier sangrado que no cesa, orina roja o rosa o hematomas inesperados (debido a que usted tiene menos plaquetas de lo normal, lo cual es muy frecuente).
- Si experimenta dificultad para respirar de forma repentina, dolor intenso en el pecho o tos con sangre en el esputo (poco frecuentes) (puede indicar que haya un coágulo de sangre en las venas de los pulmones).

Los efectos adversos con VENUSTED pueden incluir:

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

Recuento bajo de células blancas de la sangre

Niveles bajos de hemoglobina (anemia)

Recuento bajo de plaquetas

Diarrea, Náuseas, Vómitos

Dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca

Pérdida de apetito, Astenia (cansancio), Erupción en la piel, Pérdida de cabello,

Estreñimiento, Pérdida de sensibilidad, Riñón: alteraciones en los análisis de sangre

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Reacción alérgica: sarpullido / sensación de quemazón o picor

Infección incluyendo sepsis, Fiebre, Deshidratación, Fallo renal, Irritación de la piel y picores, Dolor de pecho, Debilidad muscular

Conjuntivitis (inflamación ocular)


MARTÍN CAEZ
Médico
MISMOVULSO ARGENTINA
S.A. de S.O.I.A.

Estómago revuelto, Dolor en el abdomen

Alteraciones en el sentido del gusto

Higado: alteraciones en los análisis de sangre

Ojos llorosos

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

Fallo renal agudo

Aceleración del ritmo del corazón

Inflamación de la mucosa del esófago (garganta) tras la combinación de VENUSTED y radioterapia

Colitis (inflamación de la mucosa del intestino grueso, que puede estar acompañada de sangrado intestinal o rectal)

Neumonitis intersticial (endurecimiento de las paredes de los alveolos pulmonares)

Edema (exceso de líquido en los tejidos corporales que provoca hinchazón)

Algunos pacientes han experimentado un infarto, una embolia o "pequeña embolia" mientras recibían VENUSTED, normalmente en combinación con otro tratamiento anticancerígeno

Pancitopenia: combinación de un bajo recuento de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas

Neumonitis por radiación (cicatrización de los sacos de aire del pulmón asociado a la radioterapia) puede ocurrir en pacientes que están siendo tratados con radiación bien antes, durante o tras su tratamiento con VENUSTED


Se ha notificado dolor en las extremidades, baja temperatura y cambios en la coloración de la piel Coágulos de sangre en las venas de los pulmones (embolia pulmonar)

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

Toxicidad cutánea tardía (erupción cutánea parecida a una quemadura solar grave) que puede aparecer en la piel que ha sido previamente expuesta a radiaciones, desde días a años después de dicha radiación.

Trastornos bullosos (enfermedades con formación de ampollas en la piel) incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis epidérmica tóxica

Anemia hemolítica inmunoinducida (destrucción de los glóbulos rojos por anticuerpos)


GABRIEL GAEZ
KATHARIDELPOO
DIRECTOR TÉCNICO
VENUSTED

IF-2019-43891999-APN-DGAM/ANMAT

Hepatitis (inflamación del hígado)

Shock anafiláctico (reacción alérgica grave)

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

Hinchazón de las extremidades inferiores con dolor y enrojecimiento

Excreción urinaria aumentada

Sed y aumento del consumo de agua

Hipernatremia: sodio elevado en sangre

Puede padecer alguno de estos síntomas y/o situaciones. Debe avisar a su médico tan pronto como comience a experimentar cualquiera de estos efectos adversos.

Sobredosificación

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

Presentación:

Envases con 1 frasco ampolla. Envases con 25, 50 y 100 frascos ampolla de USO HOSPITALRIO EXCLUSIVO.

Conservación

Pemetrexed inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 25° C, con excursiones permitidas de hasta 30° C.

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

IF-2019-43891999-A-PN-DGIA/ANMAT

página 25 de 9120


FARMACIUM
DIRECCIÓN TÉCNICA
30/12/2019
MICROBIOLOGÍA ARGENTINA
S.A. de R.G.I.A.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

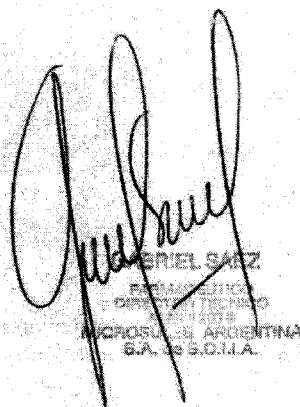
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°: 56.332

Elaborado en: Nazarre 3446, C.A.B.A.

Director Técnico: Gabriel Saez, Farmacéutico

Laboratorio Microsules Argentina S.A. de S.C.I.I.A.
Ruta Panamericana km 36.5 – Garín, Pcia Bs. As.
(B1619IEA)
Tel: 03327-45-2629
www.microsules.com.ar

Fecha de última revisión: .../.../...



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DEPARTAMENTO DE FARMACIA
LABORATORIO MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2016-43891999-APN-DGVA/ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-17831999-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 25 de Marzo de 2019

Referencia: EX-2019-43379525- Inf Pac

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.25 08:34:18 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.25 08:34:20 -03'00'