



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **1213**

BUENOS AIRES, **22 FEB 2013**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016842-12-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ENZASTAR / PEMETREXED, POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 100 mg - 500 mg, aprobada por Certificado N° 54.984.

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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 359 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N°

1213

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ENZASTAR / PEMETREXED, POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 100 mg - 500 mg, aprobada por Certificado N° 54.984 y Disposición N° 2165/09, propiedad de la firma LABORATORIO LKM S.A., cuyos textos constan de fojas 287 a 358, para los prospectos, de fojas 32 a 33, 38 a 39, 44 a 45, 51 a 52, 57 a 58 y 63 a 64, para los rótulos y de fojas 28 a 31, 34 a 37, 40 a 43, 47 a 50, 53 a 56 y 59 a 62, para los estuches.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2165/09 los prospectos autorizados por las fojas 287 a 310, los rótulos autorizados por las fojas 32 a 33 y 51 a 52 y los estuches de fojas 28 a 31 y 47 a 50, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

M.A.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N°

1213

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.984 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, estuches y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-016842-12-5

DISPOSICIÓN N°


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

1213



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **1213** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.984 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO LKM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ENZASTAR / PEMETREXED, POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 100 mg - 500 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2165/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-026133-07-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 2165/09.-	Prospectos de fs. 287 a 358, corresponde desglosar de fs. 287 a 310. Rótulos de fs. 32 a 33, 38 a 39, 44 a 45, 51 a 52, 57 a 58 y 63 a 64, corresponde desglosar de fs. 32 a 33 y 51 a 52. Estuches de fs. 28 a 31, 34 a 37, 40 a 43, 47 a 50, 53 a 56 y 59 a 62, corresponde desglosar de fs. 28 a 31 y 47 a 50.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Handwritten signature and initials



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma LABORATORIO LKM S.A., Titular del Certificado de Autorización
Nº 54.984 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del
mes de..... **22 FEB 2013**

Expediente Nº 1-0047-0000-016842-12-5

DISPOSICIÓN Nº

js

2013

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

100A



1213



PROYECTO DE PROSPECTO

ENZASTAR

ENZASTAR 500

PEMETREXED 100 mg

PEMETREXED 500 mg

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable.
Vía intravenosa únicamente

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Fórmula cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla contiene:

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

Cada frasco ampolla contiene:

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

Código ATC: L01BA04

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico. Análogo del ácido fólico

INDICACIONES

Pemetrexed es un inhibidor metabólico análogo del folato indicado para Cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas localmente avanzado o metastático: tratamiento inicial en combinación con cisplatino - tratamiento de mantenimiento de pacientes que no evidenciaron progresión de la enfermedad

Rev. 01

LABORATORIO LKM SA
Farm. Marcela Vanina Sanchez
Co-Directora Técnica/Apoderada

1 de 24

[Handwritten signature]



Abolutamente Confiabile

12/13



después de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea con platino -- después de quimioterapia previa como único agente

-Mesotelioma: en combinación con cisplatino -

Farmacodinamia

El pemetrexed es un antifolato que contiene el núcleo basado en la pirrolopirimidina que ejerce su actividad antineoplásica mediante la interrupción de los procesos metabólicos dependientes del folato esenciales para la replicación celular. Los estudios in vitro han demostrado que el pemetrexed inhibe la timidilato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR), y la glicinamida ribonucleótida formiltransferasa (GARFT), todas enzimas dependientes del folato que participan en la biosíntesis de novo de los nucleótidos timidina y purina. El pemetrexed es transportado hacia las células tanto por los sistemas de transporte de folato reducido como de la proteína de unión a folato asociada a membrana. Una vez en la célula, la enzima folil poliglutamato sintetasa convierte al pemetrexed en las formas poliglutamato. Las formas poliglutamato son retenidas en las células y son inhibitoras de la TS y la GARFT. La poliglutamación es un proceso dependiente del tiempo y la concentración que ocurre en células tumorales y, en menor grado, en tejidos normales. Los metabolitos poliglutamados tienen una mayor vida media intracelular que da como resultado una acción prolongada del fármaco en las células malignas.

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

Los recuentos absolutos de neutrófilos (RAN) luego de la administración como monoterapia del pemetrexed a pacientes que no recibían suplementación con ácido fólico y con vitamina B₁₂ fueron caracterizados utilizando análisis farmacodinámicos poblacionales. La severidad de la toxicidad hematológica,

Rev. 01

LABORATORIO LKM SA
Farm. Marcela Yanina Sanchez
Co-Directora Técnica/Apoderada

2 de 24

1213



Absolutamente Confiable



determinada por la profundidad del nadir del recuento absoluto de neutrófilos, es proporcional a la exposición sistémica de pemetrexed También se observó que los pacientes con concentraciones basales elevadas de cistationina u homocisteína tenían recuento absoluto de neutrófilos con nadires más bajos. La suplementación con ácido fólico y con vitamina B₁₂ puede disminuir los niveles de estas sustancias. No se observa efecto acumulativo de la exposición al pemetrexed en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos durante ciclos de tratamiento múltiples.

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

Farmacocinética

En estudios publicados se evaluó la farmacocinética del pemetrexed administrado como monoterapia en dosis que variaban de 0,2 a 838 mg/m² durante un 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 sistémica total al pemetrexed (ABC) y la concentración máxima en plasma (C máx) aumentan proporcionalmente a la dosis. La farmacocinética del pemetrexed no cambia en los múltiples ciclos de tratamiento. El pemetrexed tiene un volumen de distribución constante de 16,1 litros. Los estudios in vitro indican que el



Abolutamente Contable

02013



pemetrexed se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 81%. La unión no se ve afectada por el grado de insuficiencia renal-

Poblaciones Especiales

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

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

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

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

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

Insuficiencia hepática –No se observó efecto de la AST (SGOT), la 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 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 al pemetrexed (ABC) en comparación con los pacientes con clearance de creatinina de 100 ml/min -

Rev. 01

LABORATORIO LKM SA
Farm. Marcela Yanina Sanchez
Co-Directora Técnica/Apoderada

4 de 24

1213



POSOLOGIA/DOSIFICACION Y MODO DE ADMINISTRACION

ENZASTAR se debe administrar sólo por vía intravenosa

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

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

La dosis recomendada de Enzastar es de 500 g/m^2 administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos en el primer día de cada ciclo de 21 días en combinación con 75 mg/m^2 de cisplatino como infusión intravenosa, que comienzan a administrarse 30 minutos después de la administración de Enzastar.

- Como agente único en el cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas: La dosis recomendada de Enzastar es de 500 g/m^2 administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos en el primer día de cada ciclo de 21 días. -

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

Uso combinado con cisplatino

Mesotelioma pleural maligno –La dosis recomendada de ENZASTAR es de 500 mg/m^2 administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos el Día 1 de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de cisplatino es de 75 mg/m^2 infundida durante 2 horas comenzando aproximadamente 30 minutos después de finalizada la administración de pemetrexed.

Los pacientes deberán recibir tratamiento antiemético adecuado y ser hidratados conforme a la práctica clínica local antes y/o después de recibir cisplatino. -

Rev. 01

LABORATORIO LKM SA
Farm. Marcela Yanina Sanchez
Co-Directora Técnica/Apoderada

5 de 24

MSA

Uso como agente solo (monoterapia):

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

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

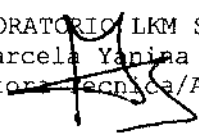
Régimen de premedicación

Corticoesteroide –Se informó rash cutáneo con 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 período de 7 días precedente a la primera dosis de pemetrexed se deben tomar por lo menos 5 dosis diarias de ácido fólico; y la administración, deberá continuar durante la totalidad del tratamiento y durante los 21 días posteriores a la última dosis de pemetrexed. Los pacientes deben recibir también una (1) inyección por vía intramuscular de vitamina B₁₂ durante la semana precedente a la primera dosis de pemetrexed y cada 3 ciclos de allí en más. Las inyecciones subsiguientes de vitamina B₁₂ pueden administrarse el mismo día que pemetrexed. En los estudios clínicos, publicados, la dosis de ácido fólico estudiada varió de 350 a 1000 ug, y la dosis de vitamina B₁₂ fue de 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 ENZASTAR, se deberán realizar hemogramas completos, incluyendo recuentos plaquetarios. Los pacientes



deberán ser monitoreados para determinar el nadir y la recuperación, los cuales fueron evaluados en el estudio clínico antes de cada dosis y en los días 8 y 15 de cada ciclo. Los pacientes no deberán comenzar un nuevo ciclo de tratamiento a menos que el recuento absoluto de neutrófilos sea ≥ 1.500 células/mm³, el recuento plaquetario sea ≥ 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 la dosis –Los ajustes de la dosis al inicio de un ciclo subsiguiente deberán basarse en los recuentos de nadir hematológicos o en la toxicidad máxima no hematológica del ciclo de tratamiento precedente. El tratamiento puede ser demorado para permitir el tiempo suficiente para la recuperación. Al recuperarse, los pacientes deberán ser tratados nuevamente utilizando las recomendaciones que se presentan en las Tablas 1 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 neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ y nadir de plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$.	75% de la dosis previa (pemetrexed y cisplatino)
Nadir de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ sin sangrado independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos.	75% de la dosis previa (pemetrexed y cisplatino)
Nadir de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ con sangrado* independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos.	50% de la dosis previa (pemetrexed y cisplatino)

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

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

	Dosis Pemetrexed (mg/m2)	Dosis de cisplatino (mg/m2)
Cualquier toxicidad de Grado 3 ^c ó 4, excepto mucositis	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización o diarreas grado 3 ó 4	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Mucositis de Grado 3 ó 4	50% de la dosis previa	100% de la dosis previa

^a Criterios comunes de toxicidad (CTC) del NCI

^b Excluyendo neurotoxicidad.

^c Excepto aumento de las transaminasas de Grado 3.

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

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

Grado según los CTC	Dosis de Pemetrexed (mg/m2)	Dosis de cisplatino (mg/m2)
0-1	100% de la dosis previa	100% de la dosis previa
2	100% de la dosis previa	50% de la dosis previa

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

Pacientes ancianos – Para los pacientes ≥ 65 años no se requieren otras reducciones de la dosis además de las recomendadas para todos los pacientes.

Niños y Adolescentes –No se recomienda el uso de pemetrexed en pacientes menores de 18 años debido a que no se ha establecido su seguridad y eficacia en éste tipo de pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal –En estudios clínicos, los pacientes con clearance de creatinina ≥ 45 ml/min no requirieron ajustes de la dosis además de los recomendados para todos los pacientes. Debido a que la cantidad de pacientes con clearance de creatinina inferior a 45 ml/min es escasa no se pueden hacer recomendaciones posológicas para este grupo de pacientes.

Por consiguiente, pemetrexed no deberá ser administrado a pacientes cuyo clearance de creatinina sea < 45 ml/min usando la fórmula de Cockcroft y Gault (abajo) o TFG determinada mediante el método de clearance plasmático de ^{99m}Tc -DPTA:

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

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática –Pemetrexed no se metaboliza extensamente en el hígado.

En la Tabla 2 se proporcionan los ajustes de dosis basado en el deterioro hepático experimentado durante el tratamiento con pemetrexed -



1024

CONTRAINDICACIONES

ENZASTAR está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas al pemetrexed o a cualquiera de los demás excipientes que componen la fórmula.

ADVERTENCIAS

Disminución de la función renal.- ENZASTAR se elimina principalmente por vía renal sin cambios.

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

Supresión de la médula ósea.- ENZASTAR puede suprimir la función de la médula ósea, manifestada por neutropenia, trombocitopenia y anemia (*ver REACCIONES ADVERSAS*); la mielosupresión usualmente es la toxicidad que limita la dosis. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar la aparición de mielosupresión durante la terapia y no deberán recibir ENZASTAR hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) regrese a ≥ 1500 células/mm³ y el recuento de plaquetas, a $\geq 100,000$ células/mm³ y el clearance de creatinina de ≥ 45 ml/min. Las reducciones de las dosis para los ciclos subsiguientes se basan en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos, el recuento plaquetario y la toxicidad no hematológica máxima observada en el ciclo anterior -

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

Necesidad de suplementación con folato y vitamina B₁₂. -Se debe indicar a los pacientes tratados con ENZASTAR que tomen ácido fólico y vitamina B12 como



Absolutamente Coniable

0213



medida profiláctica para reducir la toxicidad hematológica y GI relacionada con el tratamiento -

Embarazo categoría D.- ENZASTAR puede causar daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. El pemetrexed produjo toxicidad y teratogenicidad en ratones con dosis de 0,2 mg/kg (0,6 mg/m²) o 5 mg/kg (15 mg/m²) administradas por vía I.V. durante los días 6 a 15 de la gestación. El pemetrexed causó malformaciones fetales (osificación incompleta del talus y hueso del cráneo) con 0,2 mg/kg (alrededor de 1/1833 la dosis I.V. recomendada en humanos sobre una base mg/m²) y paladar hendido con 5 mg/kg (alrededor de 1/33 la dosis I.V. recomendada en humanos sobre una base mg/m²). La embriotoxicidad se caracterizó por un aumento de muertes embrio-fetales y reducción en el tamaño de la cría. No se han realizado estudios con PEMETREXED en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las pacientes que eviten quedar embarazadas. Si se utiliza ENZASTAR durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con ENZASTAR se deberá advertir a la paciente acerca de los posibles riesgos para el feto.

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

Administración concomitante de PEMETREXED con medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) en pacientes con insuficiencia renal:

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

PRECAUCIONES

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

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

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento causado por pemetrexed en

Rev. 01

LABORATORIO LKM SA
Farm. Marcela Yarina Sanchez
Co-Directora Técnica/Apoderada

11 de 24

HSA

1213



Absolutamente Confiable



los estudios clínicos fueron reversibles. En los estudios clínicos publicados, se observó con más frecuencia rash cutáneo en pacientes no tratados previamente con un corticoesteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea -

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

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

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

Pruebas de laboratorio.- Se deberán realizar hemogramas completos, incluyendo recuentos plaquetarios y pruebas de química periódicas en todos los pacientes que reciben ENZASTAR. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar el nadir y la recuperación, los cuales fueron evaluados en el estudio clínico antes de cada dosis y en los días 8 y 15 de cada ciclo. Los pacientes no deberán comenzar un nuevo ciclo de tratamiento a menos que el recuento absoluto de neutrófilos sea ≥ 1.500 células/mm³, el recuento plaquetario sea ≥ 100.000 células/mm³, y el clearance de creatinina sea ≥ 45 ml/min.

Interacción con Otras Especialidades Farmacéuticas y Otras Formas de Interacción.-

Pemetrexed se elimina principalmente sin cambios por vía renal como resultado de la filtración glomerular y la secreción tubular. La administración concomitante

Rev. 01

LABORATORIO LKM SA
Farm. Marcela Yanina Sanchez
Co-Directora Técnica/Apoderada

12 de 24

MA



Absolutamente Confiable



de drogas nefrotóxicas (por ej. aminoglucósidos, diuréticos, compuestos de platino, ciclosporina) o de sustancias que también se excretan por vía tubular (por ej. probenecid, penicilina) podrían posiblemente dar como resultado un clearance 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 g/día), se deberá tener precaución en su uso en estas dosis ya que podrían disminuir la eliminación de pemetrexed y por lo tanto incrementar la ocurrencia de efectos adversos por pemetrexed.

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

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

Interacciones comunes a todos los citotóxicos. -

El uso de tratamientos anticoagulantes es frecuente debido al alto riesgo trombótico en pacientes con cáncer. La alta variabilidad 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

Rev. 01

LABORATORIO LKM SA
Farm. Marcela Yanina Sanchez
Co-Directora Técnica/Apoderada

13 de 24

100



Absolutamente Confiable

012 1 1



frecuencia de monitoreo del INR (Rango Internacional Normalizado) si es que se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales.

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

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

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

-Drogas metabolizadas por las enzimas del citocromo P450 –Los resultados de los estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos predicen que el pemetrexed no causaría una inhibición clínicamente significativa del clearance metabólico de las drogas metabolizadas por las enzimas CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 y CYP1A2. No se llevaron a cabo estudios para determinar el potencial de inducción de las isoenzimas del citocromo P450 del pemetrexed, debido a que no se espera que pemetrexed utilizado de acuerdo con las recomendaciones (una vez cada 21 días) cause alguna inducción enzimática significativa.

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

Carcinogenicidad, mutagenicidad, deterioro de la fertilidad. -No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con pemetrexed. El pemetrexed fue clastogénico en el ensayo in vivo publicado del micronúcleo en 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) dio como resultado

Rev. 01

LABORATORIO LKM SA
Farm. Marcela Yanina Sanchez
Co-Directora Técnica/Apoderada

14 de 24

MA

disminución de la fertilidad, hipospermia, y atrofia testicular. La administración de pemetrexed en ratas hembra preñadas dio como resultado una disminución del peso del feto, osificación incompleta de algunas estructuras esqueléticas y paladar agrietado.

Embarazo.-Embarazo categoría D -Debe evitarse el uso de ENZASTAR en mujeres embarazadas dado el potencial riesgo para el feto. Estudios en animales de experimentación han demostrado toxicidad reproductiva tales como defectos al nacer y otros efectos en el desarrollo del feto, en el curso de la 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 ENZASTAR.

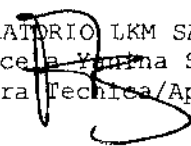
Uso en niños y adolescentes.-No se ha establecido la seguridad y la eficacia de pemetrexed en pacientes menores de 18 años.

Uso en ancianos.-No se requirieron ajustes de la dosis de acuerdo con la edad además de los recomendados para todos los pacientes

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

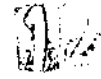
Pacientes con insuficiencia hepática.-Los pacientes con un nivel de bilirrubina >1,5 veces el límite superior normal fueron excluidos de los estudios clínicos publicados de pemetrexed. Los pacientes con nivel de transaminasas >3,0 veces el límite superior normal eran sistemáticamente excluidos de los estudios clínicos si no demostraban metástasis hepática. Los pacientes con transaminasas

159



Absolutamente Confiable



de 3 a 5 veces el límite superior normal eran incluidos en el estudio clínico de pemetrexed si tenían metástasis hepática. En Tabla 2 se observan los ajustes de dosis basados en la insuficiencia hepática experimentada durante el tratamiento con pemetrexed

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

La disminución de la función renal 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

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

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

Rev. 01

LABORATORIO LKM SA
Farm. Marcela Yanina Sanchez
Co-Directora Técnica/Apoderada

16 de 24

HCA



Tabla 4

Clase de sistema organico	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	Neutrofilos	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	Nauseas	82.1	11.9	76.7	5.5
		Vomitos	56.5	10.7	49.7	4.3
		Estomatitis/Farinitis	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	Deshidratacion	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
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 el tejido subcutáneo	Muy común	Rash	16.1	0.6	4.9	0.0
		Alopecia	11.3	0.0	5.5	0.0

Muy común - > 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 < 5 % (común) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente

MSA



Absolutamente Coniable

102 1 7



a recibir cisplatino y pemetrexed, fueron las siguientes: aumento del AST, ALT y GGT (gammaglutamiltransferasa), infección, pirexia, neutropenia febril, insuficiencia renal, dolor torácico y urticaria.

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, los cuales se informaron en ≤ 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.

Tabla 5

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
		Neutrofilos/Granulocitos	10.9	5.3	45.3	40.2
	Común	Plaquetas	8.3	1.9	1.1	0.4
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Nauseas	30.9	2.6	16.7	1.8
		Diarrea	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vomitos	16,2	1,5	12,0	1,1
		Anorexia	21,9	1,9	23,9	2,5
		Estomatitis/Faringitis	14,7	1,1	17,4	1,1
	Comun	Estreñimiento	5,7	0,0	37,7	0,0
Trastornos Generales	Muy común	Fatiga	5,7	0,0	4,0	0,0
	Comun	Fiebre	8,3	0,0	7,6	0,0
Trastornos hepatobiliares	Comun	SGPT (ALT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		SGOT (AST)	6,8	1,1	0,7	0,0

Handwritten marks and signature at the bottom left.



Absolutamente Confiable

12/13



Trastornos en la piel y el tejido cutáneo	Muy comun	Erupcion /descamacion	14,0	0,0	6,2	0,0
	Comun	Prurito	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecia	6,4	0,4	37,7	2,2

Muy común - > 10 %; Común > 5 % y < 10 % (para los fines de este cuadro, se utilizó un 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 < 5 % (común) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir pemetrexed, fueron las siguientes: neuropatía sensitiva, neuropatía motora, dolor abdominal, aumento de creatinina, neutropenia febril, infección sin neutropenia, reacción/hipersensibilidad alérgica y eritema multiforme.

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

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

Durante los estudios clínicos con pemetrexed, usualmente administrado en combinación con otro agente citotóxico, se reportaron muy raramente eventos

[Handwritten signatures and initials]

2013



cardiovasculares serios incluyendo infarto al miocardio y angina de pecho, accidentes cerebrovasculares e isquemia transitoria.

Muchos de los pacientes en los cuales se observaron dichos eventos tuvieron factores de riesgo cardiovascular pre-existentes. Raros casos de hepatitis, potencialmente seria, también fueron reportados.

SOBREDOSIFICACIÓN

Hubo pocos casos de sobredosis con pemetrexed. Los casos de toxicidad informados incluyeron neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis, y rash.

Las complicaciones por sobredosis previstas incluyen supresión de la médula 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 de pemetrexed debe incluir el uso de leucovorina o timidina. El uso de folinato de calcio / ácido folínico también debe ser considerado en el manejo de sobredosis de pemetrexed.

En estudios clínicos, publicados, se permitió el uso de leucovorina para leucopenia grado 4 según los CTC, que duraba ≥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 mg/m², por vía intravenosa una vez, seguidos de leucovorina, 50 mg/m², por vía intravenosa cada 6 horas durante 8 días.

Se desconoce la propiedad de pemetrexed para ser dializado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: 4962-6666/2247

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

Rev. 01

LABORATORIO LKM SA
Farm. Marcela Yanina Sanchez
Co-Directora Tecnica/Apoderada

20 de 24

MCA

INSTRUCCIONES PARA USO

Precauciones de preparación y administración

Al igual que con otros agentes antineoplásicos 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 antineoplásicos. No hay consenso general acerca de si todos los procedimientos recomendados en las pautas son necesarios o apropiados. Pemetrexed no es un vesicante. No existe un antídoto específico para el caso de extravasación de pemetrexed. Hasta el momento, se han informado pocos casos de extravasación de pemetrexed, los cuales no fueron considerados serios por el investigador. Para la extravasación de pemetrexed se deberá implementar la práctica estándar local utilizada para otros no vesicantes

Preparación para la administración de la infusión por vía intravenosa

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

1. Calcular la dosis y la cantidad de frascos ampolla de pemetrexed necesarios. Cada frasco ampolla contiene 100 mg o 500 mg de pemetrexed. El frasco ampolla contiene pemetrexed con un pequeño exceso sólo para facilitar la administración de la cantidad indicada en el prospecto.
2. Reconstituir los frascos ampolla de 100 mg con 4,2 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes). Reconstituir los frascos ampolla de 500 mg con 20 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes) En ambos casos para obtener una solución que contenga 25 mg/ml de pemetrexed. Hacer girar suavemente cada frasco ampolla hasta la disolución completa del polvo. La solución resultante es clara y su color varía de incolora a amarillo o

100



Absolutamente Confiable

213



amarillo -verdoso sin afectar de manera adversa la calidad del producto. La solución reconstituida de pemetrexed tiene un pH que oscila entre 6,6 y 7,8.

SE REQUIERE SU POSTERIOR DILUCIÓN.

3. El volumen apropiado de la solución reconstituida de pemetrexed 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 para infusión de pemetrexed tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración – Cuando se las prepara siguiendo las instrucciones, las soluciones reconstituidas y para infusión de pemetrexed no contienen conservantes antimicrobianos.
6. Desechar cualquier remanente.

INCOMPATIBILIDADES

ENZASTAR SÓLO deberá ser reconstituida y diluida con una solución de cloruro de sodio al 0.9 %, para inyección sin conservantes. Pemetrexed es compatible con equipos estándar de infusión intravenosa de polivinil cloruro y bolsas para solución intravenosa. Pemetrexed es físicamente incompatible con diluyentes que contienen calcio, incluido la solución de lactato Ringer para inyección y la solución de Ringer para inyección, por lo tanto, no deberán ser utilizados. La administración concomitante de pemetrexed con otras drogas y diluyentes no ha sido estudiada y, por consiguiente, no se la recomienda.

Rev. 01


LABORATORIO LKM SA
Farm. Marcela Yanina Sanchez
Co-Directora Técnica/Apoderada

22 de 24

MQA

11213



Absolutamente Coniable



CONSERVACIÓN

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRESENTACIÓN

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

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

► ATENCIÓN:

Advertencia: ENZASTAR


Debería ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos para cáncer.

No guardar ningún medicamento que tenga fecha de vencimiento vencida

Asegurarse que el medicamento de descarte este fuera del alcance de los niños.

Tomar este medicamento sólo bajo dirección del médico. No aumentar ni disminuir la dosis, ó cambiar los intervalos sin antes consultar con el médico. Continúe el tratamiento hasta completarlo.

Rev. 01


LABORATORIO LKM SA
Farm. Marcela Yanina Sanchez
Co-Directora Técnica/Apoderada

23 de 24

MAA



Absolutamente Confiable

213



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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 54984

LABORATORIO LKM S.A.

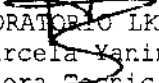
Artilleros 2436 (1428) C.A.B.A.

Director Técnico: Mario Malaspina - Farmacéutico

Elaboración: Quality Pharma SA Av Villegas 1320/1510 San Justo Pcia Bs As.

"Fecha última revisión...../Septiembre /2012...."

Rev. 01


LABORATORIO LKM SA
Farm. Marcela Yanina Sanchez
Co-Directora Técnica/Apoderada

24 de 24

102

1213



PROYECTO DE ESTUCHE

ENZASTAR

PEMETREXED 100 mg

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable.
Vía intravenosa únicamente

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Fórmula cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla contiene:

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

Lote Nro:

Vencimiento:

Presentación: 1 vial

Posología: Ver prospecto adjunto

MEDICAMENTO MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

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

M. Verónica Sanche
M.N. 15879
Directora - Apoderada

Handwritten signature

102



Debería ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos para cáncer.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nro: 54984

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2436 (1428) C.A.B.A.

Director Técnico: Mario Malaspina - Farmacéutico

Elaboración: Quality Pharma SA Av Villegas 1320/1510 San Justo Pcia Bs As.

MGA

Dr. M. Gabriela Sánchez
M.N. 15879
Co-Directora - Apoderada
Laboratorio LKM S.A

1121 CJA



PROYECTO DE ESTUCHE

ENZASTAR

PEMETREXED 100 mg

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable.
Vía intravenosa únicamente

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Fórmula cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla contiene:

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

Lote Nro:

Vencimiento:

Presentación : 25 viales

Posología: Ver prospecto adjunto

MEDICAMENTO MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

HSA

Dr. M. Gabriela Sánchez
M.N. 15879
Co-Directora - Apoderada
Laboratorio LKM S.A

1213



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

Debería ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos para cáncer.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nro: 54984

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2436 (1428) C.A.B.A.

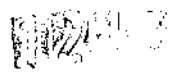
Director Técnico: Mario Malaspina - Farmacéutico

Elaboración: Quality Pharma SA Av Villegas 1320/1510 San Justo Pcia Bs As.

Nota: igual texto para las presentaciones de 50 y 100 viales.

hca

Concepción Sánchez
M.N. 15879
Directora - Apoderada
Laboratorio LKM S.A



PROYECTO DE ROTULO

ENZASTAR

PEMETREXED 100 mg

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable.

Vía intravenosa únicamente

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Fórmula cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla contiene:

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

Lote Nro:

Vencimiento:

Contenido : 100mg

MEDICAMENTO MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ENZASTAR inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C),. Las soluciones reconstituidas y para infusión de ENZASTAR tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración [2°-8°C].

Debería ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos para cáncer.

ASA
[Handwritten signature]

Carolina Sanche
M.N. 15879
Directora - Apoderada
[Handwritten initials]

0213



ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nro: 54984

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2436 (1428), C.A.B.A.

Director Técnico: Mario Malaspina - Farmacéutico

Elaboración: Quality Pharma SA Av Villegas 1320/1510 San Justo Pcia Bs As.

1/2
L

Ministerio de Sancho.
M.N 15879
Directora - Apoderad.
Laboratorio LKM S.A

17213



PROYECTO DE ESTUCHE

ENZASTAR 500

PEMETREXED 500 mg

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable.
Vía intravenosa únicamente

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Fórmula cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla contiene:

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

Lote Nro:

Vencimiento:

Presentación: 1 vial

Posología: Ver prospecto adjunto

MEDICAMENTO MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ENZASTAR 500 inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C),

Las soluciones reconstituidas y para infusión de ENZASTAR 500 tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración [2°-8°C].

ms
/

firm. M. Yanina Sanchez
M.N. 15879
Co-Directora - Apoderada
Laboratorio LQM S.A.

1213



Debería ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos para cáncer.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nro: 54984

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2436 (1428) C.A.B.A.

Director Técnico: Mario Malaspina - Farmacéutico

Elaboración: Quality Pharma SA Av Villegas 1320/1510 San Justo Pcia Bs As.

MCM
[Handwritten signature]

Dr. M. Yanina Sanchez
M.N. 15879
Co-Directora - Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



PROYECTO DE ESTUCHE

ENZASTAR 500

PEMETREXED 500 mg

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable.
Vía intravenosa únicamente

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Fórmula cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla contiene:

PEMETREXED (como pemetrexed disódico hemipentahidrato)500,0 mg
Manitol500,0 mg

Lote Nro:

Vencimiento:

Presentación : 25 viales

Posología: Ver prospecto adjunto

MEDICAMENTO MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ENZASTAR 500 inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C),

farm. M. Yanina Sanchez
M.N. 15879
Co-Directora - Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

10/2/17



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

Debería ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos para cáncer.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nro: 54984

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2436 (1428) C.A.B.A.
Director Técnico: Mario Malaspina - Farmacéutico
Elaboración: Quality Pharma SA Av Villegas 1320/1510 San Justo Pcia Bs As.

Nota: igual texto para las presentaciones de 50 y 100 viales

hca

Farm. M. Yanina Sanchez
M.N. 15879
Co-Directora - Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



PROYECTO DE ROTULO

ENZASTAR 500

PEMETREXED 500 mg

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable.
Via intravenosa únicamente

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Fórmula cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla contiene:

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

Lote Nro:


Vencimiento:

Contenido : 500mg

MEDICAMENTO MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ENZASTAR 500 inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C),. Las soluciones reconstituidas y para infusión de ENZASTAR 500 tienen una estabilidad fisico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración [2°-8°C].

Debería ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos para cáncer.


Farm. M. Yanina Sanchez
M.N. 15879
Co-Directora - Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

11213



ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nro: 54984

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2436 (1428), C.A.B.A.

Director Técnico: Mario Malaspina - Farmacéutico

Elaboración: Quality Pharma SA Av Villegas 1320/1510 San Justo Pcia Bs As.

MOA

Farm. M. Yanina Sanchez
M.N. 15879
Co-Directora - Apoderada
Laboratorio LKM S.A.