

## PEMETREXED IMA

**Pemetrexed 500 mg**

Polvo liofilizado para solución inyectable
Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

### FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de pemetrexed 500 mg contiene :

Pemetrexed (como pemetrexed disódico hemipentahidrato) 500 mg
Manitol 500 mg

### DESCRIPCIÓN

Pemetrexed es un agente antineoplásico antifolato que ejerce su acción mediante la interrupción de los procesos metabólicos dependientes del folato, esenciales para la replicación celular.

### CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico

### INDICACIONES

Pemetrexed en combinación con un agente platino está indicado para el tratamiento de pacientes con meso-
telioma pleural maligno cuya enfermedad no es resecable o que de cualquier modo no son candidatos a cirugía curativa.
Pemetrexed está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar a 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 supervida favorable o mejora de los síntomas relacionados con la enfermedad.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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 tanto del transportador de folato reducido como de la proteína de unión a folato asociada a membrana. Una vez en la célula, la enzima foilil poliglutamato sintetasa convierte al pemetrexed en las formas poliglutamato. Las formas poliglutamato son retenidas en las células y son inhibidoras de la TS y la GARFT. La poliglutamación es un proceso dependiente del tiempo y la concentración que ocurre en células tumorales y, en menor grado, en tejidos normales.
Los metabolitos poliglutamados tienen una mayor vida media intracelular que da como resultado una acción prolongada del fármaco en las células malignas.

Los estudios preclínicos demostraron que el pemetrexed inhibe el crecimiento in vitro de las líneas celulares del mesotelioma (MSTO-211H, NCI-H2052).
Los estudios con línea celular de mesotelioma MSTO-211H revelaron efectos sinérgicos cuando se combinaron el pemetrexed y el cisplatino concomitantemente.
Los recuentos absolutos de neutrófilos (RAN) luego de la administración como monoterapia del pemetrexed a pacientes que no recibían suplementación con ácido fólico y con vitamina B 12 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 citastionina 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 o 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

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 creatinin a 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 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 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.

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 (SGóT), 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 al pemetrexed (ABC) en comparación con los pacientes con clearance de creatinina de 100 ml/min (ver ADVERTENCIAS Y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION

Pemetrexed se debe administrar sólo 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 como infusión intravenosa durante 10 minutos el Día 1 de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de cis-platino es de 75 mg/m² 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. Ver prospecto de cisplatino para mayor información.

#### Uso como agente solo (monoterapia):

Cancer 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

Corticoesteroid: Se informó rash cutáneo con más frecuencia en los pacientes no tratados previamente con un corticoesteroido. 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 pe-metrexed que diariamente tomen una dosis baja por vía oral de ácido fólico o complejo multivitaminico 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, la dosis de ácido fólico estudiado varió de 350 a 1000 µg, y la dosis de vitamina B12 fue de 1000 µg. La dosis más comúnmente utilizada de ácido fólico por vía oral en estudios clínicos fue de 400 µg.

#### 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 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 recomenda-ciones que se presentan en las Tablas 1 a 3, las cuales son aplicables para Pemetrexed usado como agente solo o en combinación con Cisplatino.

|  |  |                                       |
|--|--|---------------------------------------|
|  | <b>Tabla 1:</b> Reducción de la dosis para pemetrexed (como agente solo o en combinación) y Cisplatino – Toxicidades hematológicas |                                       |
| <b>Nadir del recuento absoluto de neutrófilos &lt;50/mm³ y nadir de plaquetas ≥50.000/mm³</b>              |  | 75% de la dosis previa (ambas drogas) |
| <b>Nadir de plaquetas &lt;50.000/mm³ independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos</b> |  | 50% de la dosis previa (ambas drogas) |

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.

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | <b>Tabla 2:</b> Reducción de la dosis para pemetrexed (como agente solo o en combinación) y Cisplatino– Toxicidades no hematológicas <sup>4a</sup> |  |
|--|--|--|

|  |                             |                             |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
|  | Dosis de Pemetrexed (mg/m²) | Dosis de cisplatino (mg/m²) |
| Cualquier toxicidad de grado 3º ó 4, excepto mucositis                 | 75% de la dosis previa      | 75% de la dosis previa      |
| Cualquier diarrea que requiera hospitalización o diarreas gra-do 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) 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 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/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 hema-tológica 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 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:

Hombres: [140 – Edad en años] x Pxo corporal real (kg) = ml/min
72 x Creatinina sérica (mg/dL)

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 .

### CONTRAINDICACIONES

El uso de pemetrexed 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: Pemetrexed se elimina principalmente por vía renal sin cambios. No se requiere ajuste de la 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 pueden hacer recomenda-ciones sobre la dosis. Por consiguiente, pemetrexed no deberá ser administrado a pacientes con clearance de creatinina < 45 ml/min.

**Supresión de la médula ósea:** Pemetrexed puede suprimir la función de la médula ósea, manifestada por neutropenia, trombocitopenia, y anemia (ver **REACCIONES ADVERSAS**); la mielosupresión usualmente es la toxicidad que limita la dosis. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar la aparición de mielosupresión durante la terapia y no deberán recibir pemetrexed hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) regrese a ≥ 1500 células/mm³ y el recuento de plaquetas, a ≥ 100,000 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 pe-

metrexed que tomen ácido fólico y vitamina B12 como medida profiláctica para reducir la toxicidad he-matológica y GI 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, neutropenia febril, e infección con neutropenia grado 3/4.

**Embarazo categoría D:** Pemetrexed puede causar daño fetal cuando se lo administra a mujeres embara-zadas. 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 pemetrexed durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada duran-te 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 sólo cuando hay instalaciones adecuadas para diagnóstico y tratamiento rápidamente disponibles. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento causados por pemetrexed en los estudios clínicos fueron reversibles. En los estudios clínicos, se observó con más frecuencia rash cutáneo en pacientes no tratados previamente con un corticoesteroido. El tratamien-to previo con dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Se desconoce el efecto de líquido en el tercer espacio, como derrame pleural y ascitis, con el uso de pe-metrexed. 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 éste. Medidas anticonceptivas o abstinencia son recomendadas. Debido a la posibilidad de que el trata-miento 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 reciban 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/mm³, el recuento plaquetario sea ≥100000 células/mm³, y el clearance de creatinina sea ≥ 45 ml/min.

**Interacción con Otras Especialidades Farmacéuticas y Otras Formas de Interacción:** Peme-trexed 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 aminoglucoídos, 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 debe 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 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 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 adminis-tración 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 Poliomeilitis).

**- Agentes quimioterapéuticos:** El cisplatino no afecta la farmacocinética del pemetrexed ni la farmaco-cinética 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 clínica-

mente 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 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 mgkg/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 hembra preñadas dió como resultado una disminución del peso del feto, osificación incompleta de algunas estructuras esqueléticas y paladar agrietado.

**Embarazo:** Embarazo categoría D (ver ADVERTENCIAS). Debe evitarse el uso de pemetrexed en mujeres embarazadas dado el potencial riesgo para el feto. Estudios en animales de experimentación han demostrado toxicidad reproductiva tales como defectos al nacer y otros efectos en el desarrollo del feto, en el curso de la gestió n o en el desarrollo peri y post-natal (ver PRECAUCIONES – Carcinogenicidad, mutagenicidad y deterioro de la fertilidad)

**Lactancia materna:** 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 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 (ver Poblaciones especiales en CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

**Sexo:** No se requirieron ajustes de la dosis de acuerdo con sexo además de los recomendados para todos los pacientes (ver Poblaciones especiales en CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

**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. En Tabla 4 se observan los ajustes de dosis basados en la insuficiencia hepática experimentada durante el tratamiento con pemetrexed (ver Poblaciones especiales en CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

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

**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 1 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.

| Clasificación de órganos | Frecuencia | Acontecimiento | Pemetrexed-cisplatino          |                           | Cisplatino                     |                           |
|--------------------------|------------|----------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|
|                          |            |                | (N = 168)                      |                           | (N = 163)                      |                           |
|                          |            |                | Toxicidad todos los grados (%) | Toxicidad grado 3 – 4 (%) | Toxicidad todos los grados (%) | Toxicidad grado 3 – 4 (%) |

|   |           |   |      |      |      |     |
|---|-----------|---|------|------|------|-----|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy común | Disminución de neutrófilos/granulocitos | 56,0 | 23,2 | 13,5 | 3,1 |
|   |           | Disminución de leucocitos               | 53,0 | 14,9 | 16,6 | 0,6 |
|   |           | Disminución de hemoglobina              | 26,2 | 4,2  | 10,4 | 0,0 |
|   |           | Disminución de plaquetas                | 23,2 | 5,4  | 8,6  | 0,0 |

|  |       |                |     |     |     |     |
|--|-------|----------------|-----|-----|-----|-----|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Común | Deshidratación | 6,5 | 4,2 | 0,6 | 0,6 |
|--|-------|----------------|-----|-----|-----|-----|

|                                 |           |                      |      |     |     |     |
|---------------------------------|-----------|----------------------|------|-----|-----|-----|
| Trastornos del sistema nervioso | Muy común | Neuropatía sensorial | 10,1 | 0,0 | 9,8 | 0,6 |
|                                 | Común     | Alteración del gusto | 7,7  | 0,0 | 6,1 | 0,0 |

|                     |       |               |     |     |     |     |
|---------------------|-------|---------------|-----|-----|-----|-----|
| Trastornos oculares | Común | Conjuntivitis | 5,4 | 0,0 | 0,6 | 0,0 |
|                     |       |               |     |     |     |     |

|                               |           |                        |      |      |      |     |
|-------------------------------|-----------|------------------------|------|------|------|-----|
| Trastornos gastrointestinales | Muy común | Diarrea                | 16,7 | 3,6  | 8,0  | 0,0 |
|                               |           | Vómitos                | 56,5 | 10,7 | 49,7 | 4,3 |
|                               |           | Estomatitis/Faringitis | 23,2 | 3,0  | 6,1  | 0,0 |
|                               |           | Náuseas                | 82,1 | 11,9 | 76,7 | 5,5 |
|                               |           | Anorexia               | 20,2 | 1,2  | 14,1 | 0,6 |
|                               |           | Estreñimiento          | 11,9 | 0,6  | 7,4  | 0,6 |
|                               | Común     | Dispepsia              | 5,4  | 0,6  | 0,6  | 0,0 |

|   |           |          |      |     |     |     |
|---|-----------|----------|------|-----|-----|-----|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy común | Exantema | 16,1 | 0,6 | 4,9 | 0,0 |
|   | Común     | 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).

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, los cuales se informaron en > 1% y < 5% (común) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente 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 2 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.

| Clasificación de órganos | FRECUENCIA | Acontecimiento | Pemetrexed N = 265             |                           | Docetaxel N = 276              |                           |
|--------------------------|------------|----------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|
|                          |            |                | Toxicidad todos los grados (%) | Toxicidad grado 3 – 4 (%) | Toxicidad todos los grados (%) | Toxicidad grado 3 – 4 (%) |
|                          |            |                |                                |                           |                                |                           |

| Clasificación de órganos | FRECUENCIA               | Acontecimiento | Pemetrexed N = 265 |   | Docetaxel N = 276 |     |      |       |
|--------------------------|--------------------------|----------------|--------------------|---|-------------------|-----|------|-------|
|                          |                          |                | Muy común          | Disminución de neutrófilos/granulocitos | 10,9              | 5,3 | 45,3 | 40 ,2 |
|                          |                          |                |                    | Disminución de leucocitos               | 12,1              | 4,2 | 34,1 | 27,2  |
|                          |                          |                |                    | Disminución de hemoglobina              | 19,2              | 4,2 | 22,1 | 4,3   |
| Común                    | Disminución de plaquetas | 8,3            | 1,9                | 1,1                                     | 0,4               |     |      |       |

|                               |               |                        |      |      |      |     |
|-------------------------------|---------------|------------------------|------|------|------|-----|
| Trastornos gastrointestinales | Muy común     | Diarrea                | 12,8 | 0,4  | 24,3 | 2,5 |
|                               |               | Vómitos                | 16,2 | 1,5  | 12,0 | 1,1 |
|                               |               | Estomatitis/faringitis | 14,7 | 1,1  | 17,4 | 1,1 |
|                               |               | Náuseas                | 30,9 | 2,6  | 16,7 | 1,8 |
|                               | Anorexia      | 21,9                   | 1,9  | 23,9 | 2,5  |     |
| Común                         | Estreñimiento | 5,7                    | 0,0  | 4,0  | 0,0  |     |

|                           |       |                       |     |     |     |     |
|---------------------------|-------|-----------------------|-----|-----|-----|-----|
| Trastornos hepatobiliares | Común | Aumento de ALT (SGPT) | 7,9 | 1,9 | 1,4 | 0,0 |
|                           |       | Aumento de AST (SGOT) | 6,8 | 1,1 | 0,7 | 0,0 |

|   |           |                      |      |     |      |     |
|---|-----------|----------------------|------|-----|------|-----|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy común | Exantema/descamación | 14,0 | 0,0 | 6,2  | 0,0 |
|   |           | Prurito              | 6,8  | 0,4 | 1,8  | 0,0 |
|   | Común     | 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 rel acción 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 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 sería, también fueron reportados.

#### SOBREDOSIS

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 fólnico 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 o 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 Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 y 0800 444 8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 y 0800 3330160

#### 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.

#### CONSERVACIÓN

Pemetrexed deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente 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 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.

- 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.
- 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 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.
- 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.
- 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.
- 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 o a temperatura ambiente inferior a 25°C.
- Desechar cualquier remanente.

#### PRESENTACIONES

Envase conteniendo 1 frasco ampolla con 500 mg de pemetrexed.

Envases conteniendo 25 y 50 frascos ampolla con 500 mg de pemetrexed para uso exclusivo de hospitales.

**Este medicamento deber ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica**

#### TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado Nº: 56.971

**Fecha de la última revisión: julio 2014**

|   |   |
|---|---|
|  | <p>Laboratorios IMA S.A.I.C.<br/> Palpa 2862, C1426DPB,<br/> Ciudad Autónoma de Buenos Aires<br/> República Argentina<br/> (54-11) 4551-5109</p> <p>Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes,<br/> M.N. 12.674</p> |
|---|---|