

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	PEMETREXED 300 mg
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para infusión IV
Fortaleza:	300 mg
Presentación:	Estuche por 1 ó 10 bulbos de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S.A., PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ.
Fabricante, país:	KOREA UNITED PHARM, INC., SEJONG-SI, REPÚBLICA DE COREA.
Número de Registro Sanitario:	M-16-160-L04
Fecha de Inscripción:	16 de agosto de 2016
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
pemetrexed disódico 2,5 hidratado (eq. a 300,0 mg de pemetrexed)	362,52 mg
d-manitol	
agua para inyección	
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30°C.

Indicaciones terapéuticas:

Pemetrexed conjuntamente con cisplatino se indica para el tratamiento con quimioterapia simple de los pacientes con mesotelioma pleural maligno no resecable.

Pemetrexed conjuntamente con cisplatino se indica para el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con excepción de la histología predominante de células escamosas.

Pemetrexed se indica como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con excepción de la histología predominante de células escamosas en los pacientes cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de la quimioterapia basada en platino.

Pemetrexed se indica como monoterapia para la segunda-línea de tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con excepción de la histología predominante de células escamosas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Vacuna concomitante de la fiebre amarilla.

Lactancia materna.

Precauciones:

Ver Precauciones.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Pemetrexed puede suprimir la función de la médula ósea manifestado por neutropenia, trombocitopenia y anemia (o pancitopenia). La mielosupresión es generalmente la toxicidad dosis-limitante. Los pacientes deben ser supervisados para la mielosupresión durante la terapia y no se debe administrar pemetrexed a los pacientes hasta que el conteo absoluto de neutrófilos (ANC) vuelva a ≥ 1.500 células/mm³ y el conteo de plaquetas vuelva a ≥ 100.000 células/mm³. Las reducciones de la dosis para los ciclos subsecuentes se basan en el nadir del ANC, conteo de plaquetas y la toxicidad máxima no-hematológica observada en el ciclo anterior.

Menos toxicidad y reducción en las toxicidades hematológicas y no-hematológicas Grado 3/4, tales como neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia Grado 3/4, se reportaron cuando se administró tratamiento previo con ácido fólico y vitamina B12. Por lo tanto, todos los pacientes tratados con pemetrexed deben ser instruidos para tomar ácido fólico y vitamina B12 como medida profiláctica para reducir la toxicidad relacionada con el tratamiento.

Se han reportado reacciones de la piel en los pacientes no pre tratados con un corticoesteroide. El pre-tratamiento con dexametasona (o equivalente) puede reducir la incidencia y la severidad de las reacciones de la piel

Se han estudiado un número insuficiente de pacientes con aclaramiento de creatinina por debajo de 45 mL/min. Por lo tanto, no se recomienda el uso de pemetrexed en pacientes con aclaramiento de creatinina < 45 mL/min.

Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina a partir de 45 a 79 mL/min) deben evitar tomar fármacos antiinflamatorios no-esteroides (AINES), tales como ibuprofeno y aspirina (>1.3 g diario) por 2 días antes, en el día de y los 2 días que siguen la administración de pemetrexed. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada elegibles para la terapia con pemetrexed, los AINES con períodos largos de eliminación se debe interrumpir por lo menos 5 días antes de, en el día de, y por lo menos los 2 días que siguen la administración de pemetrexed.

Se han reportado eventos renales serios, incluyendo falla renal aguda, con pemetrexed solamente o en asociación con otros agentes quimioterapéuticos. Muchos de los pacientes en quienes ocurrieron los mismos tenían factores de riesgo subyacentes para el desarrollo de eventos renales, incluyendo deshidratación, hipertensión preexistente o diabetes.

El efecto del líquido del tercer-espacio, tal como efusión o ascitis pleural, con el pemetrexed no se define completamente. Un estudio de la Fase 2 de pemetrexed en 31 pacientes con tumor sólido con líquido del tercer-espacio estable no demostró ninguna diferencia en las concentraciones de dosis normalizadas de pemetrexed en plasma o el aclaramiento comparado con los pacientes sin colecciones de líquido en el tercer-espacio. Así que se debe considerar el drenaje de la colección de fluido del tercer-espacio antes del tratamiento con pemetrexed, pero puede no ser necesario.

Debido a la toxicidad gastrointestinal del pemetrexed dado conjuntamente con cisplatino, se ha observado la deshidratación severa. Por lo tanto, los pacientes deben recibir el tratamiento antiemético adecuado y la hidratación apropiada antes y/o después de recibir el tratamiento.

Se han reportado infrecuentemente, eventos cardiovasculares serios, incluyendo infarto del miocardio y eventos cerebrovasculares, durante los estudios clínicos con pemetrexed, generalmente cuando se administran conjuntamente con otro agente citotóxico. La mayor parte de los pacientes en quienes estos eventos se han observado tenían factores de riesgo cardiovasculares preexistentes.

El estado de Inmunodepresión es común en los pacientes con cáncer. Como resultado, no se recomienda el uso concomitante de vacunas atenuadas vivas.

Pemetrexed puede tener efectos genéticos dañinos. Se aconseja a los varones sexualmente maduros no engendrar a un niño durante el tratamiento y hasta 6 meses después de este. Se recomiendan las medidas anticonceptivas o la abstinencia. Debido a la posibilidad de que el tratamiento con pemetrexed cause infertilidad irreversible, se aconseja a los hombres buscar el asesoramiento en el almacenaje de la esperma antes de comenzar el tratamiento. Las mujeres con potencial para la maternidad deben utilizar contracepción eficaz durante el tratamiento con pemetrexed.

Se han reportado casos de neumonitis por radiación en los pacientes tratados con radiación previa, durante o subsecuente a la terapia con pemetrexed. Se debe prestar atención particular a estos pacientes y ejercer precaución con el uso de otros agentes radio sensible. Se han reportado casos de memoria de la radiación en semanas o años en pacientes que recibieron previamente radioterapia.

Efectos indeseables:

Mesotelioma Pleural Maligno:

La tabla abajo proporciona la frecuencia y la severidad de los efectos indeseables que se han reportado en >5% de 168 pacientes con mesotelioma que fueron seleccionados al azar para recibir cisplatino y pemetrexed y 163 pacientes con mesotelioma seleccionados al azar para recibir cisplatino como agente único. En ambos brazos de tratamiento, estos pacientes que inician quimioterapia fueron completamente suplementados con ácido fólico y vitamina B12.

Tipo de sistema orgánico	Frecuencia	Evento*	Pemetrexed /Cisplatino (N=168)		Cisplatino (N=168)	
			Todos los grados de toxicidad (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)	Todos los grados de toxicidad (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Muy frecuente	Neutrofilia/ disminución de los granulocitos	56.0	23.2	13.5	3.1
		Disminución de leucocitos	53.0	14.9	16.6	0.6
		Disminución hemoglobina	26.2	4.2	10.4	0.0
		Disminución plaquetas	23.2	5.4	8.6	0.0

Trastornos oculares	Frecuente	Conjuntivitis	5.4	0.0	0.6	0.0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Nausea	82.1	11.9	76.7	5.5
		Vómitos	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
	Constipación	11.9	0.6	7.4	0.6	
	Frecuente	Dispepsia	5.4	0.6	0.6	0.0
Trastornos generales y condición del sitio de administración	Muy frecuente	Fatiga	47.6	10.1	42.3	9.2
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuente	Deshidratación	6.5	4.2	0.6	0.6
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Neuropatía sensorial	10.1	0.0	9.8	0.6
	Frecuente	Trastorno del gusto	7.7	0.0***	6.1	0.0***
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuente	Elevación de la creatinina	10.7	0.6	9.8	1.2
	Frecuente	Disminución del aclaramiento de creatinina**	16.1	0.6	17.8	1.8

Trastornos de la piel y tejido celular subcutáneo	Muy frecuente	Rash	16.1	0.6	4.9	0.0
		Alopecia	11.3	0.0***	5.5	0.0***

* Referirse a la versión 2 del CTC para grado de toxicidad excepto el término "disminución del aclaramiento de creatinina" del Instituto Nacional del Cáncer

** Que se deriva del término "otros renal/genitourinario".

*** Según el CTC del Instituto Nacional del Cáncer, el trastorno del gusto y la alopecia se debe reportar solamente como grado 1 o 2.

Frecuencia estimada: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ y $< 1/10$)

Para el propósito de esta tabla, fue utilizado un corte del 5% para la inclusión de todos los eventos donde el investigador consideraba una posible relación con pemetrexed y cisplatino.

Las toxicidades clínicamente relevantes (CTC) que fueron reportadas en el $\geq 1\%$ y $\leq 5\%$ de los pacientes que fueron asignados para recibir pemetrexed y cisplatino aleatoriamente

incluyen: falla renal, infección, pirexia, neutropenia febril, incremento de AST, ALT y GGT, urticaria y dolor en el pecho.

Las toxicidades clínicamente relevantes (CTC) que fueron reportadas en el <1% de los pacientes que fueron asignados para recibir cisplatino y pemetrexed aleatoriamente incluyen: arritmia y neuropatía motora.

Cáncer de pulmón de células no-pequeñas localmente avanzado o metastásico después de la quimioterapia previa:

La tabla abajo proporciona la frecuencia y la severidad de los efectos indeseables que se han reportado en >5% de 265 pacientes asignados aleatoriamente para recibir el pemetrexed como un solo agente con suplemento de ácido fólico y vitamina B12 y 276 pacientes asignados aleatoriamente para recibir el docetaxel como un solo-agente. Todos los pacientes fueron diagnosticados con cáncer de pulmón de células no-pequeñas localmente avanzado o metastásico y recibieron quimioterapia previa

Tipo de sistema orgánico	Frecuencia	Evento*	Pemetrexed /Cisplatino (N=265)		Docetaxel (N=278)	
			Todos los grados de toxicidad (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)	Todos los grados de toxicidad (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Muy frecuente	Disminución hemoglobina	19.2	4.2	22.1	4.3
		Neutrofilia/disminución de los granulocitos	12.1	4.2	34.1	27.2
		Disminución de leucocitos	10.9	5.3	45.3	40.2
	Frecuente	Disminución plaquetas	8.3	1.9	1.1	0.4

Tipo de sistema orgánico	Frecuencia	Evento*	Todos los grados de toxicidad (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)	Todos los grados de toxicidad (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Nausea	30.9	2.6	16.7	1.8
		Anorexia	21.9	1.9	23.9	2.5
		Vómitos	16.2	1.5	12.0	1.1
		Estomatitis/Faringitis	14.7	1.1	17.4	1.1

		Diarrea	12.8	0.4	24.3	2.5
	Frecuente	Constipación	5.7	0.0	4.0	0.0
Trastornos generales y condición del sitio de administración	Muy frecuente	Fatiga	34.0	5.3	35.9	5.4
	Frecuente	Fiebre	8.3	0.0	7.6	0.0
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Elevación SGPT(ALT)	7.9	1.9	1.4	0.0
		Elevación SGOT(AST)	6.8	1.1	0.7	0.0
Trastornos de la piel y tejido celular subcutáneo	Muy frecuente	Rash /descamación	14.0	0.0	6.2	0.0
	Frecuente	Prurito	6.8	0.4	1.8	0.0
		Alopecia	6.4	0.4**	37.7	2.2**

* Referirse a la versión 2 del CTC para cada grado de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer

** Según el CTC del Instituto Nacional del Cáncer, la alopecia se debe reportar solamente como grado 1 o 2.

Frecuencia estimada: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ y $< 1/10$)

Para el propósito de esta tabla, fue utilizado un corte del 5% para la inclusión de todos los eventos donde el investigador consideraba una posible relación con pemetrexed.

Las toxicidades clínicamente relevantes (CTC) que fueron reportadas en $\geq 1\%$ y $\leq 5\%$ de los pacientes que fueron asignados para recibir pemetrexed incluyen: infección sin neutropenia, neutropenia febril, reacción alérgica/hipersensibilidad, incremento de la creatinina, neuropatía motora, neuropatía sensorial, eritema multiforme y dolor abdominal.

Las toxicidades clínicamente relevantes (CTC) que fueron reportadas en $< 1\%$ de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente al pemetrexed incluyen arritmias supraventriculares.

Las toxicidades de laboratorio clínicamente relevantes grado 3 y 4 fueron similares entre los resultados integrados de la Fase 2 a partir de tres estudios con pemetrexed como agente único (N = 164) y el estudio de la Fase 3 descrito arriba pemetrexed como agente único, a excepción de la neutropenia (12.8% contra 5.3%, respectivamente) y la elevación de la alanina transaminasa (15.2% contra 1.9%, respectivamente). Estas diferencias probablemente fueron debido a las diferencias en la población de pacientes, debido a que los estudios de la Fase 2 incluyeron tanto a pacientes sin quimioterapia previa como pacientes fuertemente pre tratados con cáncer de mama con metástasis preexistente en el hígado y/o pruebas de función hepática anormales como línea de base.

Cáncer de pulmón de célula no-pequeñas localmente avanzado o metastásico:

La tabla abajo proporciona la frecuencia y la severidad de los efectos indeseables posiblemente considerados relacionadas con el fármaco del estudio que se han reportado en $> 5\%$ de 839 pacientes con NSCLC que fueron seleccionados al azar para recibir cisplatino y pemetrexed y 830 pacientes con NSCLC que fueron seleccionados al azar para

recibir cisplatino y gemcitabina. Todos los pacientes recibieron la terapia del estudio como tratamiento inicial para NSCLC localmente avanzado o metastásico y los pacientes en ambos grupos de tratamiento fueron completamente suplementados con ácido fólico y vitamina B12.

			Pemetrexed /Cisplatino (N=839)		Cisplatino/ Gemcitabina (N=830)	
Tipo de sistema orgánico	Frecuencia	Evento**	Todos los grados de toxicidad (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)	Todos los grados de toxicidad (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Muy frecuente	Disminución hemoglobina	33.0*	5.6*	45.7*	9.9*
		Disminución de leucocitos	17.8	4.8*	20.6	7.6*
		Disminución plaquetas	10.1*	4.1*	26.6*	12.7*
		Neutrofilia/ disminución de los granulocitos	29.0*	15.1*	38.4*	26.7*
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Nausea	56.1	7.2*	53.4	3.9*
		Vómitos	39.7	6.1	35.5	6.1
		Anorexia	26.6	2.4*	24.2	0.7
		Constipación	21.0	0.8	19.5	0.4
		Estomatitis/ Faringitis	13.5	0.8	12.4	0.1
		Diarrea sin colostomía	12.4	1.3	12.8	1.6
			Pemetrexed /Cisplatino (N=839)		Cisplatino/ Gemcitabina (N=830)	
Tipo de sistema orgánico	Frecuencia	Evento**	Todos los grados de toxicidad (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)	Todos los grados de toxicidad (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)
Trastornos generales y condición	Muy frecuente	Fatiga	42.7	6.7	44.9	4.9

del sitio de administración						
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Neuropatía sensorial	8.5*	0.0*	12.4*	0.6*
	Frecuente	Trastorno del gusto	8.1	0.0 ***	8.9	0.0 ***
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuente	Elevación de la creatinina	10.1*	0.8	6.9*	0.5
Trastornos de la piel y tejido celular subcutáneo	Muy frecuente	Alopecia	11.9*	0.0***	21.4*	0.5 ***
	Frecuente	Rash /descamación	6.6	0.1	8.0	0.5

* P-valores < 0.05 comparación pemetrexed/cisplatino a gemcitabina/cisplatino, utilizando el Ensayo Exacto de Fisher.

** Referente al CTC del Instituto Nacional del Cáncer para cada grado de toxicidad.

*** Según el CTC del Instituto Nacional del Cáncer, el trastorno del gusto y la alopecia se deben reportar solamente como grado 1 o 2.

Frecuencia estimada: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ y $< 1/10$)

Para el propósito de esta tabla, fue utilizado un corte del 5% para la inclusión de todos los eventos donde el investigador consideraba una posible relación con pemetrexed y cisplatino.

Las toxicidades clínicamente relevantes que fueron reportadas en $\geq 1\%$ y $\leq 5\%$ de los pacientes que fueron asignados para recibir pemetrexed y cisplatino incluyen: Aumento de AST, aumento de ALT, infección, neutropenia febril, falla renal, pirexia, deshidratación, conjuntivitis, y disminución del aclaramiento de creatinina.

La toxicidad clínicamente relevante que fue reportada < 1% de los pacientes que fueron asignados para recibir cisplatino y pemetrexed aleatoriamente incluye: aumento de GGT, dolor en el pecho, arritmia y neuropatía motora.

Las toxicidades clínicamente relevantes con respecto al género eran similares a la población total de los pacientes que recibían pemetrexed más cisplatino.

Cáncer de pulmón de célula no-pequeñas localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa basada en platino anterior

La tabla abajo proporciona la frecuencia y la severidad de los efectos indeseables posiblemente consideradas relacionadas con el fármaco del estudio que se han reportado en > 5% de 800 pacientes asignados aleatoriamente para recibir el pemetrexed como agente único y 402 pacientes asignados aleatoriamente para recibir placebo en el mantenimiento del pemetrexed como agente único (JMEN: N= 663) y la continuación de los estudios de mantenimiento de pemetrexed (PARAMOUNT: N=539). Todos los pacientes fueron diagnosticados con Etapa IIIB o IV NSCLC y habían recibido quimioterapia previa basada en platino. Los pacientes en ambos brazos del estudio fueron completamente suplementados con ácido fólico y vitamina B12.

			Pemetrexed*** (N=800)		Placebo*** (N=402)	
Tipo de sistema orgánico	Frecuencia	Evento**	Todos los grados de toxicidad (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)	Todos los grados de toxicidad (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Muy frecuente	Disminución hemoglobina	14.6	3.5	4.7	0.5
	Frecuente	Disminución de leucocitos	4.9	1.6	0.7	0.2
		Disminución de los neutrófilos	6.9	3.3	0.2	0.0
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Neuropatía sensorial	6.1	0.5	4.5	0.2
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Nausea	15.1	0.6	4.0	0.2
		Anorexia	11.9	1.1	3.2	0.0
	Frecuente	Vómitos	7.4	0.1	1.5	0.0
		Mucositis/ Estomatitis	6.0	0.5	1.7	0.0
Trastornos Hepatobiliares	Frecuente	Elevación ALT (SGPT)	6.3	0.1	2.2	0.0
		Elevación AST (SGOT)	5.4	0.0	1.7	0.0
	Frecuente	Dolor	6.6	0.6	4.2	0.0
Tipo de sistema orgánico	Frecuencia	Evento**	Todos los grados de toxicidad (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)	Todos los grados de toxicidad (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)
Trastornos de la piel y tejido celular subcutáneo	Frecuente	Rash /descamación	7.6	0.1	3.2	0.0
Trastornos generales y condición del sitio	Muy frecuente	Fatiga	20.8	4.6	10.4	0.5
	Frecuente	Dolor	6.6	0.6	4.2	0.0

administración						
----------------	--	--	--	--	--	--

Abreviaturas: ALT =Alanina transaminasa; AST = aspartato transaminasa; CTCAE = Criterios Frecuentes de la Terminología para el Evento Adverso; NCI = Instituto Nacional del Cáncer; SGOT = transaminasa glutámico oxalacética sérica; SGPT = transaminasa glutámico pirúvica sérica.

* Definición de los términos de la frecuencia: Muy frecuente - $\geq 10\%$; Frecuente - $> 5\%$ y $< 10\%$. Para el propósito de esta tabla, se utilizó un corte del 5% para la inclusión de todos los eventos donde el investigador consideraba una posible relación con pemetrexed.

** Referirse a los criterios del NCI CTCAE (Versión 3.0; NCI 2003) para cada grado de toxicidad. Los índices de reportes mostrados están según la versión 3.0 de CTCAE.

***La tabla de reacciones adversas integrada combina los resultados de los estudios del mantenimiento de pemetrexed JMEN (N=663) y la continuación PARAMOUNT del mantenimiento pemetrexed de (N=539).

La toxicidad clínicamente relevante del CTC de cualquier grado que fue reportada en $\geq 1\%$ y $\leq 5\%$ de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente para pemetrexed incluyen: neutropenia febril, infección, disminución de las plaquetas, disminución del aclaramiento de creatinina, diarrea, estreñimiento, edema, alopecia, aumento de la creatinina, prurito/escozor, fiebre (en ausencia de neutropenia), enfermedad ocular superficial (incluyendo conjuntivitis), incremento del lagrimeo, índice del filtrado glomerular disminuido, vértigos y neuropatía motora.

La toxicidad clínicamente relevante del CTC que fue reportada en $< 1\%$ de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente al pemetrexed incluye: reacción alérgica /hipersensibilidad, eritema multiforme, fallo renal, arritmia supraventricular y embolia pulmonar.

La seguridad fue determinada para los pacientes que fueron seleccionados al azar para recibir pemetrexed (N=800). La incidencia de reacciones adversas fue evaluada para los pacientes que recibieron ≤ 6 ciclos de mantenimiento con pemetrexed (N=568) y comparada con los pacientes que recibieron > 6 ciclos de pemetrexed (N=232). Se observó un incremento en las reacciones adversas (todos los grados) con una exposición más larga; sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ningún grado individual 3/4/5 de las reacciones adversas.

Otros:

Se han reportado infrecuentemente eventos cardiovasculares y cerebrovasculares graves, incluyendo infarto del miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular y ataque transitorio isquémico, durante los estudios clínicos con pemetrexed, generalmente cuando se administran conjuntamente con otro agente citotóxico. La mayoría de los pacientes en quienes se han observado estos eventos tenían riesgo cardiovascular preexistente.

Se ha reportado infrecuentemente pancitopenia durante los ensayos clínicos con pemetrexed.

En los ensayos clínicos, se han reportado infrecuentemente en los pacientes tratados con pemetrexed; casos de colitis (incluyendo sangramiento intestinal y rectal, a veces fatal, perforación intestinal, necrosis intestinal y tiflitis).

En los ensayos clínicos, se han reportado infrecuentemente en los pacientes tratados con pemetrexed; casos de neumonitis intersticial con insuficiencia respiratoria, a veces fatal.

Casos infrecuentes de edema se han reportado en los pacientes tratados con pemetrexed.

La esofagitis/ esofagitis por radiación se han reportado infrecuentemente durante los ensayos clínicos con pemetrexed.

Se ha reportado frecuentemente la sepsis, a veces fatal, durante los ensayos clínicos con pemetrexed.

Posología y método de administración:

Pemetrexed se debe administrar solamente bajo supervisión de un médico calificado en el uso de la quimioterapia anti-cáncer.

Uso de la combinación con cisplatino

La dosis recomendada de Pemetrexed es 500 mg/m² administrados como infusión intravenosa durante 10 minutos en el Día 1 de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de cisplatino es 75 mg/m² en infusión durante 2 horas que comienzan aproximadamente 30 minutos después de terminar la administración de Pemetrexed. Los pacientes deben recibir hidratación constante con práctica local antes y/o después de recibir cisplatino.

Uso de un solo-agente

Cáncer de Pulmón de Células No-Pequeñas: La dosis recomendada de Pemetrexed es 500 mg/m² administrados como infusión intravenosa durante 10 minutos en el Día 1 de cada ciclo de 21 días.

Régimen de Pre medicación

Para reducir la incidencia y la severidad de las reacciones de la piel, se debe administrar un corticoesteroide el día antes de, en el día de y el día después de la administración de Pemetrexed. El corticoesteroide debe ser equivalente a 4 mg de dexametasona administrado oralmente dos veces al día.

Para reducir la toxicidad, los pacientes tratados con Pemetrexed deben también recibir suplementos de vitamina. Los pacientes deben tomar el ácido fólico oral o una multivitamina que contiene ácido fólico (350 - 1.000 µg) diariamente. Por lo menos cinco dosis de ácido fólico se deben tomar durante los siete días que preceden las primeras dosis de Pemetrexed y la dosificación se debe continuar durante el curso completo de la terapia y por 21 días después de la última dosis de Pemetrexed.

Los pacientes deben también recibir una inyección intramuscular de vitamina B12 (1.000 µg) en la semana que precede la primera dosis de Pemetrexed y una vez cada tres ciclos después. Las inyecciones subsecuentes de vitamina B12 se pueden dar en el mismo día del Pemetrexed.

Monitorización

Los pacientes que reciben Pemetrexed deben ser monitorizados antes de cada dosis con un conteo de sangre completo, incluyendo un conteo de células blancas diferenciado (WCC) y conteo de plaquetas. Antes de cada administración de la quimioterapia, las pruebas de la química sanguínea se deben recoger para evaluar la función renal y hepática.

Conteo absoluto de neutrófilos (ANC)	≥ 1500 células /mm ³
Plaquetas	≥ 100.000 células /mm ³
Aclaramiento de creatinina	≥ 45 mL/min
Bilirrubina total	≤ 1.5 veces el límite superior normal
Fosfatasa alcalina (AP), aspartato transaminasa (AST o SGOT), alanina transaminasa (ALT o SGPT)	≤ 3 veces el límite superior normal ≤ 5 veces el límite superior normal (*Si el hígado tiene implicación del

	tumor)
--	--------

Ajustes de la dosis

Los ajustes de la dosis al principio de un ciclo subsecuente se deben basar en el nadir del conteo hematológico o la toxicidad máxima no-hematológica del ciclo precedente de la terapia. El tratamiento se puede retrasar para permitir suficiente tiempo para la recuperación. Para la recuperación, los pacientes deben ser retirados utilizando las pautas de las Tablas 1, 2, y 3, que son aplicables para Pemetrexed utilizado como agente único o en combinación con el cisplatino.

Tabla 1. Tabla de modificación de la dosis para Pemetrexed (como agente único o en combinación) y Cisplatino - Toxicidades Hematológicas	
Nadir ANC < 500/mm ³ y nadir de plaquetas > 50,000/mm ³	75% de la dosis anterior (pemetrexed y cisplatino)
Nadir Plaquetas < 50,000/mm ³ sin importar el nadir de ANC	75% de la dosis anterior (pemetrexed y cisplatino)
Nadir Plaquetas < 50,000/mm ³ con sangramiento ^a , sin importar el nadir ANC	50% de la dosis anterior (pemetrexed y cisplatino)

^a Estos criterios cumplen con la definición del Criterio de Toxicidad Frecuente (CTC) del Instituto Nacional del Cáncer ≥ Grado 2 de sangramiento.

Si los pacientes desarrollan toxicidades no-hematológicas ≥ Grado 3 (excepto neurotoxicidad), Pemetrexed se debe retener hasta la resolución de los valores del paciente inferiores o iguales al valor de la pre-terapia. El tratamiento se debe reanudar según las pautas de la Tabla 2.

Tabla 2. Tabla de modificación de la dosis para Pemetrexed (como agente único o en combinación) y Cisplatino - Toxicidades No-Hematológica ^{a b}		
	Dosis para Pemetrexed (mg/m ²)	Dosis para Cisplatino (mg/m ²)
Cualquier toxicidad Grado 3 o 4 excepto la mucositis	75% de la dosis anterior	75% de la dosis anterior
Cualquier diarrea que requiere hospitalización (con independencia del grado) diarrea Grado 3 o 4	75% de la dosis anterior	75% de la dosis anterior
Grado 3 o 4 de mucositis	50% de la dosis anterior	100% de la dosis anterior

^a Criterios de Toxicidad Frecuente (CTC) del Instituto Nacional del Cáncer

^b Excepto neurotoxicidad.

En caso de neurotoxicidad, el ajuste recomendado de la dosis para Pemetrexed y Cisplatino está documentado en la Tabla 3. Los pacientes deben discontinuar el tratamiento si se observa neurotoxicidad Grado 3 o 4.

Tabla 3. Tabla de Modificación de la Dosis para Pemetrexed (como agente único o en combinación) y Cisplatino - Neurotoxicidad		
Grado CTC ^a	Dosis de Pemetrexed (mg/m ²)	Dosis de Cisplatino (mg/m ²)
0-1	100% de la dosis anterior	100% de la dosis anterior
2	100% de la dosis anterior	50% de la dosis anterior

^a Criterios de Toxicidad Frecuente del Instituto Nacional del Cáncer

El tratamiento con Pemetrexed debe ser continuado si un paciente experimenta cualquier toxicidad hematológica o no hematológica Grado 3 o 4 después de 2 reducciones de la dosis o inmediatamente si se observa neurotoxicidad Grado 3 o 4.

Ancianos: En los estudios clínicos, no existe indicación que los pacientes de 65 años de edad o más están en riesgo creciente de eventos adversos comparados con los pacientes más jóvenes que 65 años. No es necesario reducciones de la dosis con excepción de las recomendadas para todos los pacientes.

Población pediátrica: No hay uso relevante de Pemetrexed en la población pediátrica con mesotelioma pleural maligno y cáncer de pulmón de células no-pequeñas.

Pacientes con insuficiencia renal (fórmula estándar de Cockcroft y de Gault o índice de filtrado glomerular medido con el método Tc99m-DPTA aclaramiento sérico): Pemetrexed es eliminado sobre todo sin cambio por la excreción renal. En estudios clínicos, los pacientes con aclaramiento de creatinina de ≥ 45 mL/min no requirieron ningún ajuste de la dosis con excepción de las recomendadas para todos los pacientes. Hay datos escasos sobre el uso de pemetrexed en pacientes con aclaramiento de creatinina por debajo de 45 mL/min; por lo tanto, no se recomienda el uso de pemetrexed.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se identificó ninguna relación entre AST (SGOT), ALT (SGPT), o bilirrubina total y la farmacocinética del pemetrexed. Sin embargo, no se han estudiado específicamente a los pacientes con insuficiencia hepática, tal como bilirrubina >1.5 -veces el límite superior normal y/o transaminasa > 3.0 veces el límite superior normal (metástasis hepáticas ausentes) o >5.0 -veces el límite superior normal (metástasis hepáticas presentes).

Modo de preparación.

Utilizar la técnica aséptica durante la reconstitución y la dilución de pemetrexed para la administración en infusión intravenosa.

Calcular la dosis y el número de bulbos de PEMETREXED necesarios. Cada frasco contiene un exceso de pemetrexed para facilitar la entrega de la cantidad declarada.

Reconstituir los bulbos de 300 mg con 12 mL de solución de cloruro de sodio para inyección 9 mg/mL (0.9%), sin preservantes, resultando una solución que contiene 25 mg/mL de pemetrexed. Agitar suavemente cada bulbo hasta que el polvo se disuelva totalmente. La solución resultante es transparente y se encuentra en un rango desde incolora a amarillo o verde-amarillo sin afectar la calidad del producto. El pH de la solución reconstituida está entre 6.6 y 7.8. Se requiere una dilución adicional.

El volumen apropiado de la solución de pemetrexed reconstituida se debe diluir hasta 100 mL con solución de cloruro de sodio para inyección 9 mg/mL (0.9%), sin preservantes y administrar como infusión intravenosa durante 10 minutos.

Las soluciones de infusión de Pemetrexed preparadas según lo orientado arriba son compatibles con las bolsas de infusión y los sistemas de administración de cloruro de polivinilo poliolefina.

Los productos medicinales parenterales se deben examinar visualmente para partículas materiales y la descoloración antes de la administración. No administrar si se observan partículas materiales.

Las soluciones de Pemetrexed son para utilizar solamente una vez. Cualquier producto medicinal no utilizado o material de desecho se debe disponer de acuerdo con los requisitos locales.

Como con otros agentes anticancerígenos potencialmente tóxicos, se debe ejercer cuidado en el manejo y la preparación de las soluciones de infusión de pemetrexed. Se recomienda el uso de guantes. Si una solución de pemetrexed entra en contacto con la piel, lavar la piel inmediatamente y totalmente con jabón y agua. Si las soluciones de pemetrexed entran en contacto con las membranas mucosas, enjuagar completamente con agua. Pemetrexed no es un vesicante. No hay un antídoto específico para la extravasación de pemetrexed. Ha habido pocos casos reportados de extravasación de pemetrexed, que no fueron determinados como graves por el investigador. La extravasación se debe manejar según la práctica local estándar como con otros no vesicantes.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Pemetrexed es eliminado principalmente sin cambios por vía renal por secreción tubular y en un grado inferior por filtración glomerular. Los estudios *in vitro* indican que pemetrexed es secretado activamente por OAT3 (transportador anión orgánico). La administración concomitante de fármacos nefrotóxicos (ej., aminoglucósido, diuréticos del asa, compuestos de platino, ciclosporina) podría potencialmente dar como resultado la disminución del aclaramiento de pemetrexed. Esta combinación se debe utilizar con precaución. Si es necesario, el aclaramiento de la creatinina debe ser supervisado de cerca.

Administración concomitante de sustancias que también son secretadas tubularmente (ej. probenecid, penicilina) podrían potencialmente dar lugar a la separación retrasada de pemetrexed que podría potencialmente dar como resultado la disminución del aclaramiento de pemetrexed. Se debe tener precaución cuando estos fármacos se combinan con pemetrexed. Si es necesario, el aclaramiento de la creatinina debe ser supervisado de cerca.

En pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina ≥ 80 mL/min), las altas dosis de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES, tal como ibuprofeno > 1600 mg/día) y aspirina a dosis más altas (≥ 1.3 g diario) pueden disminuir la eliminación del pemetrexed y consecuentemente, aumentar la ocurrencia de eventos adversos del pemetrexed. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar dosis más altas de AINES o aspirina, simultáneamente con pemetrexed a los pacientes con función normal (aclaramiento de creatinina ≥ 80 mL/min).

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina a partir 45 a 79 mL/min), la administración concomitante de pemetrexed con AINES (ej., ibuprofeno) o aspirina en dosis más altas debe ser evitada por 2 días antes, en el día de y los 2 días que siguen la administración de pemetrexed.

En ausencia de datos con respecto a la interacción potencial con los AINES que tienen una vida media más prolongada tales como piroxicam o rofecoxib, debe ser interrumpida la administración concomitante con pemetrexed en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada por lo menos 5 días antes de, en el día de, y al menos 2 días después de la administración de pemetrexed. Si es necesaria la administración concomitante de AINES, los pacientes deben ser supervisados de cerca para toxicidad, especialmente la mielosupresión y la toxicidad gastrointestinal.

Pemetrexed experimenta un metabolismo hepático limitado. Los resultados de estudios *in vitro* con los microsomas hepáticos humanos indican que el pemetrexed es predictivo para causar inhibición clínicamente significativa de la depuración metabólica de los fármacos metabolizados por CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, y CYP1A2.

Interacciones comunes para todos los Citotóxicos: Debido al incremento del riesgo trombótico en pacientes con cáncer, el uso del tratamiento anticoagulación es frecuente. La alta variabilidad intra-individual del estado de la coagulación durante las enfermedades y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia anticancerígena requieren el incremento de la frecuencia de INR (Cociente Normalizado Internacional)

Uso concomitante contraindicado: Vacuna de la fiebre amarilla - riesgo de enfermedad vacunal generalizada fatal.

Uso concomitante no recomendado: Vacunas vivas atenuadas (excepto la fiebre amarilla, para la cual se contraindica el uso concomitante) - Riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente fatal. El riesgo se aumenta en los individuos que ya están inmunodeprimidos por su enfermedad subyacente. Utilizar una vacuna inactivada donde existe (poliomielitis).

Incompatibilidad.

Es incompatible con soluciones que contengan calcio, incluyendo el lactato o Ringer y el Ringer para inyección.

Uso en Embarazo y lactancia:

No hay ningún dato del uso de pemetrexed en mujeres embarazadas, pero pemetrexed, como otros anti metabolitos, se sospecha que puede causar defectos congénitos graves cuando es administrado durante el embarazo. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Pemetrexed no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea francamente necesario, después de una cuidadosa consideración de las necesidades de la madre y del riesgo para el feto.

Las mujeres con potencial para la fecundidad deben utilizar contracepción eficaz durante el tratamiento con pemetrexed. Pemetrexed puede tener efectos genético dañinos. Se aconseja a los hombres sexualmente maduros no engendrar un niño durante el tratamiento y hasta 6 meses después. Se recomiendan medidas de abstinencia o anticonceptivas. Debido a la posibilidad de que el tratamiento con pemetrexed cause infertilidad irreversible, se aconseja a los hombres buscar el asesoramiento para almacenamiento de la esperma antes de comenzar el tratamiento.

Lactancia.

No se conoce si pemetrexed es excretado en la leche humana y las reacciones adversas en el lactante no pueden ser excluidas. Se debe discontinuar la lactancia durante la terapia con pemetrexed.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Los síntomas de sobredosis reportados incluyen neutropenia, anemia, trombocitopenia mucositis, polineuropatía sensorial y erupción.

Las complicaciones anticipadas de la sobredosis incluyen supresión de la médula ósea según se manifiesta por la neutropenia, trombocitopenia y anemia. Además se puede observar, infección con o sin fiebre, diarrea y/o mucositis. En caso de sospecha de sobredosis, los pacientes deben ser supervisados con conteo sanguíneo y deben recibir terapia de apoyo cuanto sea necesario. Se debe considerar el uso de folinato de calcio/ ácido folínico en el manejo de la sobredosis de pemetrexed.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo Fármaco terapéutico: Análogos del ácido fólico, código ATC: L01BA04

Pemetrexed es un agente anticancerígeno anti folato multi-objetivo que ejerce su acción interrumpiendo los procesos metabólicos cruciales dependientes del folato, esenciales para la replicación de la célula.

Los estudios *in vitro* han demostrado que pemetrexed se comporta como antifolato multi-objetivo inhibiendo la timidilato sintasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR) y la ribonucleótido glicinamida formiltransferasa (GARFT), que son enzimas folato-dependientes dominantes para la biosíntesis *de novo* de los nucleótidos de la timidina y de la purina. Pemetrexed es transportado en las células tanto por el sistema de reducción de folato como por el sistema de transporte de folato unido a la membrana de la proteína. Una vez en la célula, pemetrexed es convertido rápida y eficientemente a la forma de poliglutamato por la enzima folilpoliglutamato sintetasa. Las formas de poliglutamato se retienen en las células y son inhibidores aún más potentes de TS y de GARFT. El proceso de Poliglutamación es dependiente del tiempo y de la concentración que ocurre en las células del tumor y en un grado menor, en los tejidos normales. Los metabolitos del Poliglutamato tienen un período intracelular incrementado dando por resultado la acción prolongada del fármaco en las células malignas.

Eficacia clínica: EMPHACIS, es un estudio multicéntrico, seleccionado al azar, simple-ciego de la Fase 3 de pemetrexed más cisplatino versus cisplatino en pacientes sin quimioterapia previa con mesotelioma pleural maligno, ha demostrado que los pacientes tratados con pemetrexed y cisplatino tenían una ventaja clínicamente significativa de un promedio de supervivencia de 2.8 meses sobre los pacientes que recibían cisplatino solamente.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Las características farmacocinéticas de pemetrexed después de la administración de un solo-agente se han evaluado en 426 enfermos de cáncer con una variedad de tumores sólidos a dosis que se extendían a partir de 0.2 a 838 mg/m² en infusión durante un período de 10 minutos. Pemetrexed tiene un volumen de estado estacionario de distribución de 9 L/m². Los estudios *in vitro* indican que pemetrexed está aproximadamente en un 81% unido a las proteínas del plasma. La unión no fue afectada notablemente por los diferentes grados de insuficiencia renal. Pemetrexed experimenta metabolismo hepático limitado. Pemetrexed se elimina sobre todo en la orina, con un 70% a 90% de la dosis administrada recuperada sin cambios en la orina en el plazo de las primeras 24 horas siguientes a la administración.

El aclaramiento sistémico total de Pemetrexed es 91.8 mL/min y la vida media de eliminación del plasma es 3.5 horas en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina de 90 mL/min). Entre pacientes -la variabilidad moderada en el aclaramiento es de un 19.3%. La exposición sistémica total de Pemetrexed (ABC) y el incremento de la concentración máxima en plasma son proporcionales con la dosis. La farmacocinética de pemetrexed es consistente sobre ciclos múltiples de tratamiento.

Las características farmacocinéticas de pemetrexed no son influenciadas por ser administrado conjuntamente con cisplatino. El ácido fólico oral y la suplementación intramuscular de vitamina B12 no afectan la farmacocinética de pemetrexed.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

El uso, manipulación y desecho se debe realizar según las normativas relacionadas con el tratamiento de agentes anticancerígenos citotóxicos.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 16 de agosto de 2016.

