

EKEL

Pemetrexed 100 mg - Pemetrexed 500 mg

Venta Bajo Receta Archivada

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

Industria Argentina

COMPOSICIÓN:

Cada frasco ampolla de EKEL 100 mg contiene:
Pemetrexed (Como Pemetrexed Disdico hemipentahidratado)100 mg
Manitol100 mg
Acido clorhídrico e Hidróxido de sodioc.s.p ajustar el pH.
Agua para inyectable c.s.p.400 ml

Cada frasco ampolla de EKEL 500 mg contiene:
Pemetrexed (Como Pemetrexed Disdico hemipentahidratado)500 mg
Manitol500 mg
Acido clorhídrico e Hidróxido de sodioc.s.p ajustar el pH.
Agua para inyectable c.s.p.20,50 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC L01BA04
Antineoplásico. Análogo del ácido fólico.

INDICACIONES

Mesotelioma pleural maligno

EKEL® en combinación con Cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno cuya enfermedad no es resecable o que de cualquier modo no son candidatos a cirugía curativa.

Cáncer de pulmón no células pequeñas

EKEL® está indicado en combinación con Cisplatino para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado o metastásico, excepto en pacientes con histología escamosa.

EKEL® está indicado como monoterapia para el tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa, excepto en pacientes con histología escamosa.

EKEL® está indicado como monoterapia para el mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado o metastásico, excepto en pacientes con histología escamosa, cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterapéutico basado en un platino.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

El EKEL® es un antifolato que contiene el núcleo basado en la piroprimidina 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 timidinato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR) y la glicinamida ribonucleotida 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 alto y bajo grado de reducción como de la proteína de unión a folato asociado a la membrana. Una vez en la célula, la enzima folil poliglutamato sintetasa convierte al Pemetrexed en la forma poliglutamato. Las formas poliglutamato son retenidas en las células y su inhibición de la TS y la GARFT. Los poliglutamatos tienen una mayor vida media intracelular que da como resultado una acción prolongada del fármaco en las células malignas.

Farmacocinética

EKEL® 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 plasmático total del EKEL® es 91,8 ml/min y la vida media de eliminación de 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 (área bajo la curva) aumenta.

La exposición sistémica total al Pemetrexed y la concentración máxima en plasma (Cmax) aumentan proporcionalmente a la dosis. La farmacocinética del Pemetrexed no cambia en los múltiples ciclos de tratamiento. Pemetrexed tiene un volumen de distribución constante de 16,1 litros. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 81 %. La unión se ve afectada por el Grado de insuficiencia renal.

Poblaciones especiales

Anianos: No se observó efecto de la edad sobre la farmacocinética del Pemetrexed en un rango de 26 a 80 años.
Sexo: La farmacocinética del Pemetrexed no difirió en 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 aumento de las transaminasas hepáticas, o la bilirrubina total elevada sobre la farmacocinética del Pemetrexed. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.
Insuficiencia Renal: El clearance plasmático del Pemetrexed disminuye en presencia de Cisplatino a medida que decrece la función renal, con aumento en la exposición sistémica total al Pemetrexed (área bajo la curva) en comparación con los pacientes con clearance de creatinina de 100 ml/min.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

EKEL® se debe administrar solo por vía intravenosa.
EKEL® 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 Cisplatino 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)

Cáncer pulmonar a células no pequeñas (su sigla 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

Corticosteroides: Se informó rash cutáneo con más frecuencia en los pacientes no tratados previamente con un corticoide. El tratamiento previo con Dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción alérgica. 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 multivitáminico 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 administración de Pemetrexed hasta 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 21 días 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 (ver ADVERTENCIAS).

Recomendaciones para monitoreo de laboratorio y reducción de la dosis
Móntoreo: En todos los pacientes que reciben 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 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 \geq 1.500 células/mm³, el recuento plaquetario sea \geq 100.000 células/mm³, y el clearance de creatinina sea \geq 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 reevaluados 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 dosis para Pemetrexed (como agente solo o en combinación) y Cisplatino-Toxicidades hematológicas

| Parámetro | Grado de toxicidad | Reducción de dosis |
|--|--------------------|---------------------------------------|
| Nadir del recuento absoluto de neutrófilos < 500 /mm ³ y nadir de plaquetas \geq 50.000/mm ³ | Grado 1 | 75% de la dosis previa (ambas drogas) |
| Nadir de plaquetas < 50.000/mm ³ sin hemorragia independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos | Grado 2 | 75% de la dosis previa (ambas drogas) |
| Nadir de plaquetas < 50.000/mm ³ con hemorragia independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos | Grado 3 o 4 | 50% de la dosis previa (ambas drogas) |

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas (excluyendo neurotoxicidad) \geq Grado 3 (excepto aumentos de las transaminasas de Grado 3), se deberá suspender la administración de Pemetrexed hasta la resolución a un valor inferior o idéntico al que tenía el paciente antes del tratamiento. El tratamiento deberá ser reanulado de acuerdo con los lineamientos de la Tabla 4.

Tabla 2: Reducción de la dosis para Pemetrexed (como agente solo o en combinación) y Cisplatino-Toxicidades no hematológicas.

| Efectos adversos | Dosis de Pemetrexed mg/m ² | Dosis de Cisplatino mg/m ² |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Cualquier toxicidad de Grado 3 o 4 ,excepto mucositis | 75 % de la dosis previa | 75 % de la dosis previa |
| Cualquier diarrea que requiera hospitalización o diarrea Grado 3 o 4 | 75 % de la dosis previa | 75 % de la dosis previa |
| Mucositis de Grado 3 o 4 | 50 % de la dosis previa | 100 % de la dosis previa |

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 estudios clínicos | Dosis de Pemetrexed (mg/m ²) | Dosis de Cisplatino (mg/m ²) |
|-----------------------------------|--|--|
| 0-1 | 100 % de la dosis previa | 100 % de la dosis previa |
| 2 | 100 % de la dosis previa | 50 % de la dosis previa |

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

Pacientes ancianos: Para los pacientes \geq 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 este tipo de pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal: En estudios clínicos, los pacientes con clearance de creatinina \geq 45 ml/min no requirieron ajustes de la dosis además de los recomendados para todo 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 \leq 45 ml/min usando la fórmula de Cockcroft y Gault (abajo) o TFG determinada mediante el método de clearance plasmático de 99m Tc-DTPA.

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

Mujeres: Clearance de creatinina calculado para hombres $\times 0,85$.

Se deberá tener cuidado cuando se administra Pemetrexed concomitantemente con AINEs a pacientes cuyo clearance de creatinina es <80 ml/min (ver **Interacciones farmacológicas en PRECAUCIONES**).

Pacientes con insuficiencia hepática: Pemetrexed no se metaboliza extensamente en el hígado. En la Tabla 4 se proporcionan los ajustes de dosis basado en el deterioro hepático experimentado durante el tratamiento con EKEL® (ver Pacientes con insuficiencia hepática en PRECAUCIONES).

INSTRUCCIONES PARA USO

Preparación para la administración de la infusión por vía intravenosa
Emplar una técnica aséptica durante la reconstrucción y posterior dilución de Pemetrexed para la administración de la infusión por vía intravenosa.

1. Calcular la dosis y la cantidad de frascos ampolla de Pemetrexed necesarios. Cada frasco ampolla contiene 500 mg de Pemetrexed. El frasco ampolla contiene Pemetrexed con un pequeño exceso sólo para facilitar la administración de la cantidad indicada en el prospecto.

2. Reconstituir los frascos ampolla de 500 mg con 20 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes) para obtener una solución que contenga 25 mg/ml de Pemetrexed. Hacer girar suavemente cada frasco ampolla hasta la disolución completa del polvo. La solución resultante es clara y su color varía entre amarillo a amarillo anaranjado-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 o a temperatura ambiente inferior a 25°C (ver CONSERVACIÓN). Cuando se las prepara siguiendo las instrucciones, las soluciones reconstituidas y para infusión de Pemetrexed no contienen conservantes antimicrobianos.

6. Desechar cualquier remanente.

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 bolsos 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.

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 \geq 45 ml/min. Debido a que la cantidad de pacientes con clearance de creatinina < 45 ml/min estudiada es insuficiente no se pueden hacer recomendaciones sobre la dosis. Por consiguiente, Pemetrexed no deberá ser administrado a pacientes con clearance de creatinina < 45 ml/min (ver **Recomendaciones para la reducción de la dosis en POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN**).

Supresión de la médula ósea: Pemetrexed puede suprimir la función de la médula ósea, manifestada por neutropenia, trombocitopenia, anemia (o pancitopenia) (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 \geq 1500 células/mm³ y el recuento de plaquetas a \geq 100.000 células/mm³. Las reducciones de la 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 (ver **Recomendaciones para la reducción de la dosis en POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN**).

Necesidad de suplementación con folato y vitamina B12: Se debe indicar a los pacientes tratados con Pemetrexed que tomen ácido fólico y vitamina B12 como medida profiláctica para reducir la toxicidad hematológica y GI relacionada con el tratamiento (ver **POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN**). 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 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 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 IV durante los días 6 a 15 de la gestación. El Pemetrexed causó malformaciones fetales (calificación incompleta del tubo y hueso del cráneo) con 0,2 mg/kg (alrededor de 11833 la dosis IV, recomendada en humanos sobre una base mg/m²) y paladar hendido con 5 mg/kg (alrededor de 1733 la dosis IV, 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 durante el tratamiento con Pemetrexed, se deberá advertir a la paciente acerca de los posibles riesgos para el feto.

PRECAUCIONES

Pemetrexed deberá ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos. El tratamiento apropiado de las complicaciones es posible 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 corticoide/oral. El tratamiento previo con Dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea (ver **POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN**).

Se desconoce el efecto de líquido en el tercer espacio, como derrame pleural y ascitis, con el uso de Pemetrexed. En pacientes con líquido en el tercer espacio clínicamente

significativo, se deberá considerar el drenaje del derrame antes de administrar Pemetrexed.

Pemetrexed puede ocasionar efectos genémicamente 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 tratamiento con Pemetrexed cause infertilidad irreversible, los hombres deben ser advertidos de buscar consejo sobre el almacenamiento de espermios antes de comenzar el tratamiento.

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

Pruebas de laboratorio: Se deberán realizar hemogramas completos, incluyendo recuentos plaquetarios y pruebas de química periódicas en todos los pacientes que reciben Pemetrexed. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar el nadir y la recuperación, los cuales fueron evaluados en el estudio clínico 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 \geq 1.500 células/mm³, el recuento plaquetario sea \geq 100.000 células/mm³, y el clearance de creatinina sea \geq 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 de drogas nefrotóxicas (por Ej. Aminoglicosidos, diuréticos, compuestos de platino, ciclosporina) o de sustancias que también se excretan por vía tubular (por Ej. Probenecid, Penicilina) podrían posiblemente ser 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 \geq 90 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 ser concomitante de Pemetrexed 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 3 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 antioagulantes 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 (Factor 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 potencialmente fatales. Usa una vacuna inactivada donde está disponible (por Ej. Polio Amarilla).

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 del micronúcleo en médula ósea de ratón sin embargo, no se realizó un estudio en múltiples pruebas in vitro (Prueba de Ames, ensayo en células de CHO). La administración IV de Pemetrexed en dosis relevantes según los ensayos clínicos, no fue mutagénico en células humanas (alrededor de 1/1866 la dosis recomendada en humanos sobre una base mg/m²) dio como resultado disminución de la fertilidad, hipospemia, y atrofia testicular. La administración de Pemetrexed en ratas hembras preñadas dio como resultado una disminución del peso del feto, calificación incompleta de algunas estructuras esqueléticas y paladar agrietado.

Embarzo: 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 gestación o en el desarrollo 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: Pemetrexed tiene un volumen de distribución similar a los adultos 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 **CHARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN**).

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

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 (ALT y AST) \geq 5 veces el límite superior normal eran sistemáticamente excluidos de los estudios clínicos si no demostraban metastasis hepáticas. Los pacientes con transaminasas de 3 a 5 veces el límite superior normal eran incluidos en el estudio clínico de Pemetrexed sin evaluar metastasis hepáticas.

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 sistémica (AUC) 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 **CHARACTERÍSTICAS 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

Las toxicidades clínicamente relevantes según los ensayos clínicos, los cuales se informaron en $>$ 1% y \leq 5% (común) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir Cisplatino y Pemetrexed, fueron las siguientes: aumento del AST,ALT y GGT (gammaglutamiltransferasa), infección, plexia, neutropenia febril, insuficiencia renal, dolor torácico y urticaria.

Las toxicidades clínicamente relevantes según los estudios clínicos, los cuales se informaron en \leq 1% de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir Cisplatino y Pemetrexed, fueron artralgia y neuropatía motora.

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

Las toxicidades clínicamente relevantes según los ensayos clínicos, los cuales se informaron en \leq 1% 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 ensayos clínicos, los cuales se informaron en \leq 1% de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir Pemetrexed, fueron artralgia y neuropatía motora.

Las toxicidades clínicamente relevantes según los ensayos clínicos, los cuales se informaron en \leq 1% 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 ensayos clínicos, los cuales se informaron en \leq 1% de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir Pemetrexed, fueron artralgia y neuropatía motora.

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 = 184) 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 metastasis hepáticas prevalentes 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 seria, también fueron reportados.

Tabla de reacciones adversas

La tabla 4 enumera las reacciones adversas del medicamento, independientemente de la causalidad asociada a pemetrexed utilizado como tratamiento en monoterapia o en combinación con cisplatino, de los estudios de registro pivoteles y del período posterior a la comercialización.

Se listan las reacciones adversas a medicamentos (RAM) según el sistema de clasificación de órganos de MedDRA la siguiente conveniencia ha sido utilizada para clasificar la frecuencia: muy frecuentes: \geq 1/10; frecuentes: \geq 1/100 a $<$ 1/10; poco frecuentes: \geq 1/1.000 a $<$ 1/100; raros: \geq 1/10.000 a $<$ 1/10.000; muy raros: $<$ 1/10.000 y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Sistema de Clas |
|-----------------|
|-----------------|

