

PEMETREXED VARIFARMA

Pemetrexed 100 Y 500 MG

Polvo liofilizado para solución inyectable

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA INDUSTRIA ARGENTINA

Fórmula cuali-quantitativa

Cada frasco-ampolla contiene: 100,0 mg 500,0 mg
Pemetrexed (como Pemetrexed Disódico Hemipentahidrato).....100,0 mg500,0 mg
Manitol100,0 mg500,0 mg

ACCIÓN TERAPEUTICA

Antineoplásico. Análogo del ácido fólico.

Código ATC: L01BA04.

INDICACIONES

Pemetrexed en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no resecable, o no candidatos a cirugía curativa.

Pemetrexed está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas no escamoso localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa.

Pemetrexed NO está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas escamoso.

Pemetrexed está indicado en el tratamiento inicial de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas no escamoso localmente avanzado o metastásico en combinación con cisplatino.

Pemetrexed está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa, cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico basado en un platino. El tratamiento en primera línea debería incluir un doblete formado por un platino con gemcitabina, paclitaxel o docetaxel.

La eficacia de Pemetrexed como tratamiento de segunda línea en NSCLC (cancer 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 en la sobrevida favorable o mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Farmacodinamia

Pemetrexed es un antifolato que contiene el núcleo basado en la pirolopirimidina que ejerce actividad antineoplásica mediante la interrupción de los procesos metabólicos dependientes del folato esenciales para la replicación celular. Los estudios *in vitro* han demostrado que Pemetrexed inhibe la timidilato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR), y la glicinamida ribonucleotido formiltransferasa (GART), todas enzimas dependientes del folato que participan en la biosíntesis de novo de los nucleótidos timidina y purina. Pemetrexed es transportado hacia las células 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 folil poliglutamato sintetasa convierte al Pemetrexed en las formas poliglutamato. Las formas poliglutamato son retenidas en las células y son inhibidores de la TS y la GART. 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 queda como resultado una acción prolongada del fármaco en las células malignas.

Los estudios preclínicos demostraron que 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 Pemetrexed y el Cisplatino concurrentemente.

Los recuentos absolutos de neutrófilos (RAN) luego de la administración como monoterapia de Pemetrexed a pacientes que no recibían suplementación con Ácido fólico y con Vitamina B12 fueron caracterizados utilizando análisis farmacodinámicos poblacionales. La severidad de la toxicidad hematológica, determinada por la profundidad del nadir del recuento absoluto de neutrófilos, es inversamente proporcional a la exposición sistémica de Pemetrexed. También se observó que los pacientes con concentraciones basales elevadas de cistationina u homocisteina tenían recuento absoluto de neutrófilos con nadires más bajos. La suplementación con Ácido fólico y con Vitamina B puede disminuir los niveles de estas sustancias. No se observa efecto

acumulativo de la exposición al Pemetrexed en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos durante ciclos de tratamiento múltiples. El tiempo hasta el nadir del recuento absoluto de neutrófilos con la exposición sistémica de Pemetrexed (AUC) varió entre 8 a 9,6 días en un rango de exposiciones de 38,3 a 316,8 μ g.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 de 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 de Pemetrexed es 9,8 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 (AUC) aumenta. La exposición sistémica total a Pemetrexed (ABC) y la concentración máxima en plasma (C_{max}) 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 Pemetrexed se une a las proteínas plasmáticas en un 81%. La unión no se ve afectada por el grado de insuficiencia renal.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Pemetrexed se debe administrar sólo por vía intravenosa, bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

- Uso combinado con Cisplatino

Cáncer de pulmón a células no pequeñas no escamoso y 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 de pulmón a células no pequeñas no escamoso: la dosis recomendada de Pemetrexed es de 500 mg/m² administrada como perfusión intravenosa durante 10 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días.

- Régimen de premedicación:

Corticosteroides: se informó rash cutáneo con mayor frecuencia en los pacientes no tratados previamente con corticosteroides. 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 vitaminas: para reducir la toxicidad hematológica y gastrointestinal, se debe indicar a los pacientes tratados con Pemetrexed que claramente reciben una dosis de Ácido Fólico y vitamina B12.

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 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 μ g, y la dosis de Vitamina B12 fue de 1000 μ g. La dosis más comúnmente utilizada de Ácido Fólico por vía oral en estudios clínicos fue de 400 μ g. (Ver Advertencias).

- Recomendaciones para monitoreo de laboratorio y reducción de la dosis:

• Monitoreo: 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 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 periódicas en sangre para evaluar la función renal y hepática.

- Recomendaciones para la reducción de la dosis: los ajustes de la dosis al inicio de un ciclo subsiguiente deberán basarse en los recuentos de nadir hematológicos o en la toxicidad máxima no hematológica del ciclo de tratamiento precedente. El tratamiento puede ser demorado para permitir el tiempo suficiente para la recuperación. Al recuperarse, los pacientes deberán ser tratados nuevamente utilizando las recomendaciones que se presentan en las tablas 1, 2 y 3, las cuales son aplicables para Pemetrexed usado como agente solo o en combinación con Cisplatino.

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

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

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas (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 reanudado de acuerdo con los lineamientos de Pemetrexed.

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

	Dosis de Pemetrexed (mg/m ²)	Dosis de Cisplatino (mg/m ²)
Cualquier toxicidad de Grado 3 o 4, excepto maniobras de manejo	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización o diarreas Grado 3 o 4	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Mucositis de Grado 3 o 4	50% de la dosis previa	100% de la dosis previa

^aCriterios comunes de toxicidad (CTC) del Instituto de Cáncer de Estados Unidos.

^bExcluyendo neurotoxicidad.

^cExcepto aumento de las transaminasas de Grado 3.

En el caso de neurotoxicidad, los ajustes de dosis recomendadas para Pemetrexed y Cisplatino se describen en la tabla 3. Los pacientes deberán interrumpir el tratamiento si experimentan neurotoxicidad de Grado 3 o 4.

Tabla 3 - Reducción de la dosis para Pemetrexed (como agente solo o en combinación) y Cisplatino - Neurotoxicidad

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

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

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

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

- **Pacientes con insuficiencia renal:** en estudios clínicos, los pacientes con clearance de creatinina ≥ 45 ml/min no requirieron ajustes de la dosis además de los recomendados para todos los pacientes. Debido a que la cantidad de pacientes con clearance de creatinina inferior a 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 TGF determinada mediante el método de clearance plasmático de 99m Tc-DTPA:

$$[140 - \text{edad en años}] \times \text{peso corporal real (kg)}$$

Hombres: $\text{ml}/\text{min} = 72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}$

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 2 se proporcionan los ajustes de dosis basados en el deterioro hepático experimentado durante el tratamiento con Pemetrexed. (Ver Pacientes con insuficiencia hepática en Precauciones).

CONTRAINDICACIONES

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

Está contraindicada la administración de la vacuna de la fiebre amarilla, dado que existe riesgo de padecer la enfermedad generalizada.

ADVERTENCIAS

- **Diminución de la función renal:** Pemetrexed se elimina principalmente de forma inalterada por excreción renal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con clearance de creatinina ≥ 45 ml/min. Debido a que la cantidad de pacientes con clearance de creatinina <45 ml/min 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 Posología y modo de administración).

- **Supresión de la médula ósea:** Pemetrexed puede suprimir la función de la médula ósea manifestada por neutropenia, trombocitopenia y anemia. (Ver Reacciones adversas); la mejor suspensión 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 ≥ 100000 células/mm³. Las reducciones de las dosis para los ciclos subsiguientes se basan en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos, el recuento plaquetario y la toxicidad no hematológica observada en el ciclo anterior. (Ver Recomendaciones para la máxima reducción de la dosis en Posología y modo de 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 la relacionada con el tratamiento. (Ver Posología y modo de administración). En estudios clínicos de fase III para registro de Pemetrexed cuando se administraron ácido fólico y vitamina B12 antes del tratamiento se observaron menores 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.