



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

PEMETREXED

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Análogos del ácido fólico.

Código ATC: L01BA04.

3.1. Farmacodinamia

Pemetrexed es un agente antineoplásico que ejerce su acción antifolato multidiana inhibiendo tres enzimas esenciales dependientes de folato necesarios para la replicación celular: la timidilato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR) y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT), enzimas dependientes del folato, claves para la biosíntesis de novo de los nucleótidos de timidina y purina.

Pemetrexed se transporta al interior de las células tanto mediante el transportador de folato reducido como mediante sistemas proteicos transportadores de membrana unidos a folato. Una vez en la célula, pemetrexed se convierte rápida y eficazmente en formas poliglutamato mediante la enzima folilpoliglutamato sintetasa. Las formas poliglutamato se retienen en las células y son inhibidores incluso más potentes de la TS y la GARFT.

Los metabolitos poliglutamados poseen una vida media intracelular larga que se traduce en una acción prolongada del fármaco en las células malignas.

3.2. Farmacocinética

El pemetrexed tiene un volumen de distribución en estado de equilibrio de 9 l/m², se une a proteínas plasmáticas en más de un 80% aproximadamente. El pemetrexed sufre un escaso metabolismo hepático, es principalmente eliminado por orina, entre un 70% y un 90% de la dosis administrada se recupera inalterada por vía renal en las primeras 24 horas. El aclaramiento sistémico total de pemetrexed es de 91,8 mL/min y la vida media de eliminación del plasma es de 3,5 horas en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina de 90 mL/min).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La variabilidad del aclaramiento entre pacientes es moderada (19,3%). El área bajo la curva (AUC) de pemetrexed y la concentración máxima en plasma, aumentan proporcionalmente con la dosis. Las propiedades farmacocinéticas de pemetrexed permanecen durante múltiples ciclos de tratamiento y no se ven influenciadas por la administración concomitante de cisplatino, suplementos con ácido fólico oral y vitamina B12 intramuscular.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

En ratones preñados, la administración de pemetrexed produjo disminución de la viabilidad fetal, disminución del peso fetal y osificación incompleta de algunas estructuras óseas incluyendo el paladar hendido y en ratón macho se observó toxicidad sobre la función reproductiva caracterizada por una tasa de fertilidad reducida y atrofia testicular. En perros de raza Beagle tratados con inyección intravenosa en bolus durante 9 meses, se han observado alteraciones testiculares (degeneración/ necrosis del epitelio seminífero). Esto sugiere que el pemetrexed puede alterar la fertilidad masculina.

El pemetrexed no ha demostrado ser mutagénico ni en el test *in vitro* de aberración cromosómica en células ováricas de hámster chino, ni en el test de Ames. El pemetrexed ha demostrado ser clastogénico en el test *in vivo* de micronúcleo en ratones.

4. INDICACIONES:

Adultos:

Tratamiento del cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado o metastásico, en pacientes tratados previamente con otros agentes antineoplásicos.

Tratamiento del mesotelioma pleural maligno en combinación con cisplatino cuando la enfermedad no es resecable o que los pacientes no sean candidatos a cirugía curativa.

En combinación con cisplatino como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, excepto aquellos que tengan histología predominantemente de células escamosas.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis recomendada

Adultos:

Cáncer pulmonar de células no pequeñas: (NSCLC): 500 mg/m², administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días.

Mesotelioma pleural maligno: 500 mg/m², administrado como infusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días, aproximadamente 30 minutos antes de administrar el Cisplatino.

Posología en combinación con cisplatino: Adultos cisplatino 75 mg/m² y pemetrexed 500 mg/m² en el día 1 cada 3 semanas por seis ciclos como máximo.

5.2. Modo de empleo

Pemetrexed debe ser administrado bajo la supervisión de un médico cualificado en el uso de quimioterapia antineoplásica.

Para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones cutáneas, se debe administrar un corticosteroide durante 3 días, iniciando desde el día antes al tratamiento y hasta el día siguiente de la administración de pemetrexed. El corticosteroide debe ser equivalente a 4 mg de dexametasona administrados por vía oral dos veces al día.

Los pacientes también deben tomar diariamente ácido fólico por vía oral o un complejo polivitamínico que contenga ácido fólico (350 a 1.000 microgramos). Deben iniciar por lo menos durante los siete días previos a la primera dosis de pemetrexed, y continuar durante todo el tratamiento y durante 21 días después de la última dosis de pemetrexed.

Así mismo, a los pacientes se les debe indicar una inyección intramuscular de vitamina B12 (1.000 microgramos) en la semana anterior a la de la primera dosis de pemetrexed y a partir de ahí una vez cada tres ciclos. Tras la primera inyección de vitamina B12, las inyecciones posteriores se pueden administrar el mismo día que la perfusión de pemetrexed.

Los ajustes de la dosis al comienzo de un nuevo ciclo deben basarse en el nadir de los recuentos hematológicos o en la máxima toxicidad no hematológica del ciclo anterior. El tratamiento debe retrasarse hasta permitir un tiempo de recuperación suficiente. Después de la recuperación de la toxicidad los pacientes deben volver a tratarse empleando las pautas de ajuste de dosis que aparecen en los esquemas 1, 2 y 3, que son aplicables para pemetrexed empleado como agente único o en combinación con cisplatino.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Ver esquemas a continuación:

Tabla 1 - Tabla de modificación de la dosis de pemetrexed (como agente único o en combinación) y cisplatino - Toxicidades hematológicas:

Nadir de recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $< 500/\text{mm}^3$ y nadir de plaquetas mayor o igual $50.000/\text{mm}^3$: Administrar el 75% de la dosis previa (de pemetrexed y de cisplatino).

Nadir de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos (ANC): Administrar el 75% de la dosis previa (de pemetrexed y de cisplatino).

Nadir de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ con hemorragia, con independencia del nadir de recuento absoluto de neutrófilos (ANC): Administrar el 50% de la dosis previa (de ALIMTA y de cisplatino).

Tabla 2 - Tabla de modificación de la dosis de pemetrexed (como agente único o en combinación) y cisplatino - Toxicidades no hematológicas:

Cualquier toxicidad grado 3 o 4 excepto mucositis: 75% de la dosis previa de pemetrexed y 75 % de la dosis previa de cisplastino.

Cualquier diarrea que requiera hospitalización (independientemente del grado) o diarrea grado 3 o 4: 75% de la dosis previa de pemetrexed y 75% de la dosis previa de cisplatino.

Mucositis grado 3 o 4: 50% de la dosis previa de pemetrexed y 100% de la dosis previa de cisplastino.

Tabla 3 - Tabla de modificación de la dosis de pemetrexed (como agente único o en combinación) y cisplatino – neurotoxicidad:

Grado CTC de 0 – 1: 100% de la dosis previa de pemetrexed y 100% de la dosis previa de Cisplatino.

Grado CTC de 2: 100% de la dosis previa de pemetrexed y 50% de la dosis previa de Cisplatino.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($>1/10$)
- Frecuentes ($>1/100, <1/10$)





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

- Poco frecuentes ($>1/1000$, $<1/100$)
- Raras ($>1/10.000$, $<1/1.000$)
- Muy raras ($<1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y sistema linfático

Muy frecuentes: Disminución de neutrófilos/granulocitos, disminución de leucocitos, hemoglobina y plaquetas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Deshidratación.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Neuropatía sensorial.
Frecuentes: Alteración del gusto.

Trastornos oculares

Frecuentes: Conjuntivitis.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, vomito, estomatitis, faringitis, náusea, anorexia, estreñimiento.
Frecuentes: Dispepsia, ardor.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Aumento de ALT y AST.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Exantema, alopecia, descamación.
Frecuentes: Prurito.

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: Aumento de creatinina y disminución del aclaramiento de creatinina.
Frecuentes: disminución de la tasa de filtración glomerular, fallo y otros trastornos renales/genitourinarios.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Astenia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Frecuentes: Fiebre.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de ALT y AST.

"Agradecemos a los profesionales de la salud y a la comunidad en general, notificar las sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos, con el fin de mantener la calidad, seguridad y eficacia de los Productos Farmacéuticos.

Es importante la notificación al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) a través la página web del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", www.inhrr.gob.ve".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La administración concomitante de fármacos nefrotóxicos (Ej. aminoglucósidos, diuréticos del asa, derivados del platino, ciclosporinas) y sustancias que se eliminan por secreción tubular como probenecid y penicilina podrían producir retraso en el aclaramiento de pemetrexed.

En pacientes con la función renal normal (aclaramiento de creatinina mayor o igual 80 mL/min), la administración de altas dosis de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, como ibuprofeno > 1.600 mg/día) y ácido acetilsalicílico a dosis elevadas (mayor o igual 1,3 g diarios) pueden disminuir la eliminación de pemetrexed y, en consecuencia, aumentar la aparición de efectos adversos asociados a pemetrexed.

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 mL/min), debe evitarse la administración concomitante de pemetrexed con AINEs a altas dosis iniciando los 2 días previos y continuando hasta 2 días después de la administración de pemetrexed.

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, en tratamiento con AINEs de vidas medias más largas, tales como piroxicam o rofecoxib, debe interrumpirse la administración durante al menos los 5 días previos y hasta 2 días posteriores a la administración de pemetrexed. Si es necesaria la administración concomitante con AINEs, los pacientes deben ser vigilados estrechamente por si hubiese toxicidad, especialmente mielosupresión y toxicidad gastrointestinal.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Debido al aumento del riesgo de padecer trombosis, en pacientes con cáncer, es frecuente el empleo de tratamiento anticoagulante. La elevada variabilidad intraindividual del estado de la coagulación durante las enfermedades y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia antineoplásica requiere un aumento de la frecuencia de control del INR (Cociente Normalizado Internacional) si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales.

Uso concomitante contraindicado: vacuna de la fiebre amarilla por riesgo de padecer la enfermedad generalizada, posiblemente fatal.

No es recomendable la administración de vacunas con microorganismos vivos atenuados por el riesgo de padecer la enfermedad sistémica, posiblemente fatal. El riesgo aumenta en pacientes que ya están inmunodeprimidos por la enfermedad subyacente.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Realizar el monitoreo continuo de la función de médula ósea, hepática y renal durante el tratamiento con este producto. Las reducciones de las dosis de este producto deben basarse en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos, recuento plaquetario y la toxicidad no hematológica máxima observada en el ciclo anterior.

La mielosupresión es, normalmente, la toxicidad limitante de la dosis. Durante el tratamiento con pemetrexed se debe vigilar la mielosupresión de los pacientes y no se debe administrar pemetrexed a los pacientes hasta que el conteo absoluto de neutrófilos (ANC) vuelva a ser mayor o igual 1.500 células/mm³ y el recuento de plaquetas vuelva a ser mayor o igual 100.000 células/mm³. Las reducciones de dosis para ciclos posteriores se basan en el nadir de ANC, el recuento de plaquetas y la toxicidad máxima no hematológica observada en ciclos anteriores.

Los pacientes en tratamiento con este producto deben recibir suplemento vitamínico con ácido fólico y vitamina B12 como medida profiláctica para reducir la toxicidad sobre todo de tipo hematológica y gastrointestinal.

El tratamiento previo (premedicación) con dexametasona o equivalente reduce la incidencia y la severidad de las reacciones cutáneas.

No se recomienda el uso de pemetrexed en pacientes con aclaramiento de creatinina < 45 mL/min.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Los pacientes que presenten insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 mL/min) deben evitar tomar antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como ibuprofeno y ácido acetilsalicílico (> 1,3 g diarios) durante dos días antes, y hasta dos días después de la administración de pemetrexed.

Los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada candidatos a ser tratados con pemetrexed, deberán interrumpir el tratamiento con AINEs de vida media de eliminación larga durante los cinco días anteriores y hasta dos días después de la administración de pemetrexed.

Se han notificado acontecimientos renales graves, incluyendo fallo renal agudo, relacionados con el uso de pemetrexed solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos. Muchos de los pacientes a los que les ocurrió esto tenían factores de riesgo subyacentes para el desarrollo de acontecimientos renales, incluyendo deshidratación, hipertensión preexistente o diabetes.

El efecto de la presencia de líquido en el tercer espacio, tal como derrame pleural o ascitis, en el tratamiento con pemetrexed no está completamente definido. En un estudio en fase 2 de pemetrexed, con 31 pacientes con tumores sólidos y con líquido estable en el tercer espacio, no se observaron diferencias en las concentraciones normalizadas en plasma de pemetrexed o en su aclaramiento en comparación con el grupo de pacientes sin líquido en el tercer espacio. Por lo tanto, se debe considerar el drenaje del tercer espacio antes de la administración de pemetrexed, aunque puede que no sea necesario.

Se ha observado deshidratación severa a causa de la toxicidad gastrointestinal asociada al tratamiento con pemetrexed en combinación con cisplatino. Por tanto, los pacientes deben recibir tratamiento antiemético adecuado e hidratación apropiada antes y/o después de recibir el tratamiento.

Durante los ensayos clínicos con pemetrexed se han comunicado con poca frecuencia acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, y acontecimientos cerebrovasculares, normalmente cuando se administraba en combinación con otro agente citotóxico. La mayoría de los pacientes en los que se han observado estos efectos tenían factores de riesgo cardiovascular previos.

El estado de inmunodepresión es habitual en los pacientes oncológicos. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de vacunas con microorganismos vivos atenuados.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Si se diagnostica mielosupresión durante el tratamiento con este producto, debe suspenderse de inmediato la terapia.

Se debe evitar en lo posible la concepción hasta seis (6) meses después de finalizado el tratamiento. Durante ese período es recomendable el empleo de medidas anticonceptivas.

Debido a la posibilidad de que el tratamiento con pemetrexed produzca infertilidad irreversible, se aconseja que los pacientes varones soliciten asesoramiento sobre la posibilidad de acudir a un banco de esperma antes de comenzar el tratamiento.

Se recomienda que las mujeres fértiles empleen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con pemetrexed.

Se han notificado casos de neumonitis por irradiación en pacientes tratados con radioterapia previa, concomitante o posterior a su tratamiento con pemetrexed. Se debe prestar especial atención a estos pacientes, y tener precaución cuando se utilicen otros agentes radiosensibilizantes.

Se han notificado casos de toxicidad cutánea tardía en pacientes sometidos a radioterapia semanas o años antes.

8.2. Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de pemetrexed en mujeres embarazadas, pero se sospecha que pemetrexed, al igual que otras antimetabolitos, cuando se administra durante el embarazo, puede causar defectos congénitos graves. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

No se sabe si el pemetrexed se excreta en la leche materna por lo que no se puede excluir la posibilidad de aparición de reacciones adversas en el lactante.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase definitivamente la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

Debido a la posibilidad de que el tratamiento con pemetrexed produzca infertilidad irreversible, se aconseja que los pacientes varones soliciten asesoramiento sobre la posibilidad de acudir a un banco de esperma antes de comenzar el tratamiento.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.
Administración concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla.
En pacientes con clearance de creatinina menor de 45 mL / min.
En menores de 18 años.
Embarazo y Lactancia materna.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Las complicaciones previsibles de sobredosis incluyen la supresión de la médula ósea que se manifiesta por la aparición de neutropenia, trombocitopenia y anemia. Los síntomas de sobredosis que se han notificado incluyen neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis, polineuropatía sensorial y exantema. Además, puede observarse infección con o sin fiebre, diarrea y/o mucositis.

10.2. Tratamiento

En el caso de sospecha de sobredosis, se debe vigilar a los pacientes realizando recuentos sanguíneos y deben recibir tratamiento de apoyo cuando sea necesario. Debe considerarse el uso de folinato de calcio / ácido fólico en el tratamiento de la sobredosis por pemetrexed.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar el producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Agosto de 2017



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

