

# ENZASTAR 500® PEMETREXED 500 mg

POLVILIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE  
VIA INTRAVENOSA UNICAMENTE

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

## FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene:	
Pemetrexed (como Pemetrexed Disódico Hemipentahidrato) .....	500,0 mg
Manitol .....	500,0 mg

Código ATC: L01BA04

## ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico. Análogo del ácido fólico.

## INDICACIONES

Pemetrexed es un inhibidor metabólico análogo del folato indicado para Cáncer de pulmón de células no pequeñas no escasomas localmente avanzado o metastático; tratamiento inicial en combinación con cisplatino - tratamiento de mantenimiento de pacientes que no evidenciaron progresión de la enfermedad después de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea con platino - después de quimioterapia previa como único agente - Mesotelioma: en combinación con cisplatino.

## Farmacodinamia

El pemetrexed es un antifolato que contiene el núcleo basado en la pirrolimidina que ejerce su actividad antineoplásica mediante la interrupción de los procesos metabólicos dependientes del folato esenciales para la replicación celular. Los estudios *in vitro* han demostrado que el pemetrexed inhibe la timidilato sintetasa (TS), la hidrofolato reductasa (DHFR), y la glicamida ribonucleotídica formiltransferasa (GARFT), todas enzimas dependientes del folato que participan en la biosíntesis de novo de los nucleótidos timidina y pirrimina. El pemetrexed es transportado hacia las células tanto por los sistemas de transporte de folato 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 irremovibles por formiltransferasa (GARFT), toda modificación es un proceso dependiente del tiempo y la concentración que ocurre en células tumorales y, en menor grado, en tejidos normales. Los metabolitos poliglutamato tienen una mayor vida media intracelular que el fármaco, lo que resulta en una acción prolongada del fármaco en las células malignas. Los estudios preclínicos publicados, demuestran que el pemetrexed inhibe el crecimiento *in vitro* de las líneas celulares del mesotelioma (MST-C-21, H1, NCH-2025). Los estudios con línea celular de mesotelioma (MST-C-21H) revelaron que el efecto más largo cuando se combinaron el pemetrexed y el cisplatino concomitantemente.

Los recuentos absolutos de neutrófilos (RAN) luego de la administración como monoterapia en 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 proporcional a la exposición sistémica de pemetrexed. También se observó que los pacientes con concentraciones basales elevadas de cistatinina u homocisteína tenían recuento absoluto de neutrófilos más bajo. La suplementación con ácido fólico y con vitamina B12 puede disminuir los niveles de estas sustancias. No se observa efecto acumulativo de la exposición al pemetrexed en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos durante ciclos de tratamiento múltiples.

El tiempo hasta el nadir del recuento absoluto de neutrófilos con la exposición sistémica al pemetrexed (ABC) varió entre 8 a 9,6 días en un rango de exposiciones de 39,3 a 316,8 µg/m<sup>2</sup>. El recuento absoluto de neutrófilos volvió a ser valores basales entre 4,2 y 7,5 días después del nadir en el mismo rango de exposiciones.

## Farmacocinética

En estudios publicados se evaluó la farmacocinética del pemetrexed administrado como monoterapia en dosis que variaban de 0,2 a 838 mg/m<sup>2</sup> durante un período de infusión de 10 minutos en 426 pacientes con cáncer que tenían diversos tumores sólidos. El pemetrexed no se metaboliza en un grado importante y se elimina principalmente en la orina, con un 70% al 90% de la dosis recuperada sin cambios dentro de las primeras 24 horas siguientes a la administración. El clearance sistémico total del pemetrexed es 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 (ABC) aumenta (la exposición sistémica total al pemetrexed (ABC) y la concentración máxima en plasma (C<sub>max</sub>) 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 16,7 litros. Los estudios *in vitro* indican que el pemetrexed se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 81%. La unión no es afectada por el grado de insuficiencia renal.

## Poblaciones Especiales

La farmacocinética del pemetrexed en poblaciones especiales fue estudiada en aproximadamente 400 pacientes en estudios controlados y unigrupos según publicaciones.

**Ancianos** — No se observó efecto de la edad sobre la farmacocinética del pemetrexed en un rango de edades de 26 a 80 años, según estudios publicados.

**Niños** — Los estudios clínicos no se incluyeron pacientes pediátricos.

**Sexo** — La farmacocinética del pemetrexed no difirió entre los pacientes de ambos sexos.

**Baza** — La farmacocinética del pemetrexed fue similar en pacientes caucásicos y en descendientes de africanos. Los datos disponibles son insuficientes para comparar la farmacocinética para otros grupos étnicos.

**Insuficiencia hepática** — No se observó efecto de la AST (SGOT) o la ALT (SGPT) o la bilirrubina total elevadas sobre la farmacocinética del pemetrexed. Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios de pacientes con insuficiencia hepática.

**Insuficiencia renal** — Se realizaron análisis farmacocinéticos en 127 pacientes con insuficiencia renal. El clearance plasmático del pemetrexed disminuye a medida que decrece la función renal, con aumento en la exposición sistémica. Los pacientes con clearance de creatinina de 45, 50 y 80 ml/min tuvieron aumentos del 65%, 54% y 13%, respectivamente, en la exposición sistémica total al pemetrexed (ABC) en comparación con los pacientes con clearance de creatinina de 100 ml/min.

**POSOLOGIA/ DOSIFICACION Y MODO DE ADMINISTRACION ENZASTAR®** se debe administrar solo por vía intravenosa ENZASTAR® debe administrarse solo bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

**Tratamiento combinado en el cáncer de pulmón de células no pequeñas y para el mesotelioma pleural maligno.** La dosis recomendada de ENZASTAR® es de 500 g/m<sup>2</sup> administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos en el primer día de cada ciclo de 21 días en combinación con 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino como infusión intravenosa, que comienzan a administrarse 30 minutos después de la administración de ENZASTAR®.

**Como agente único en el cáncer de pulmón de células no pequeñas no escasomas.** La dosis recomendada de ENZASTAR® es de 500 g/m<sup>2</sup> administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos en el primer día de cada ciclo de 21 días.

**Reducciones de dosis:** Podrá ser necesaria la reducción o discontinuación de la dosis en función al grado de toxicidad observada en el ciclo anterior.

## Uso combinado con cisplatino

**Mesotelioma pleural maligno** - La dosis recomendada de ENZASTAR® es de 500 g/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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.

## Uso como agente solo (monoterapia)

**Cáncer pulmonar a células no pequeñas no escasomas (sus siglas en Inglés: NSCLC)**  
La dosis recomendada de ENZASTAR® es de 500 mg/m<sup>2</sup> administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos el Día 1 durante 21 días posteriores al inicio de la infusión de cisplatino.

## Régimen de premedicación

**Corticosteroide** - Se informó rash cutáneo con más frecuencia en los pacientes no tratados previamente con un corticosteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea. En los estudios clínicos, se administraron 4 mg de dexametasona por vía oral dos veces diarias el día de la administración de pemetrexed así como el día anterior y al día siguiente de la misma.

**Suplementación con vitamina** - Para reducir la toxicidad, se debe indicar a los pacientes tratados con pemetrexed que diariamente tomen una dosis baja por vía oral de ácido fólico o un complejo multivitáminico dosis 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 al inicio de la infusión 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 tratamiento. Las inyecciones subsecuentes de vitamina B12 pueden administrarse el mismo día que pemetrexed. En los estudios clínicos, publicados, la dosis de ácido fólico estudiada varió de 350 a 1000 µg, y la dosis de vitamina B12 fue de 1000 µg. La dosis más comúnmente utilizada de ácido fólico por vía oral en estudios clínicos fue de 400 µg.

## Recomendaciones para monitoreo de laboratorio y reducción de la dosis

**Monitoreo** - En todos los pacientes que reciben ENZASTAR®, 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 en dosis bajas 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/mm<sup>3</sup>, el recuento plaquetario sea  $\geq 100.000$  células/mm<sup>3</sup>, 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 subsecuente deberán basarse en los recuentos de hematólogos 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 a 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 $> 500/mm^3$ y nadir de plaquetas $> 50.000/mm^3$ .	75% de la dosis previa (pemetrexed y cisplatino)
Nadir de plaquetas $< 50.000/mm^3$ sin sangrado independiente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos.	75% de la dosis previa (pemetrexed y cisplatino)
Nadir de plaquetas $< 50.000/mm^3$ con sangrado independiente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos.	50% de la dosis previa (pemetrexed y cisplatino)

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 reanunciado de acuerdo con los lineamientos de la Tabla 2.

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

Cualquier toxicidad de Grado 3 o 4, excepto mucositis	Dosis Pemetrexed (mg/m <sup>2</sup> ) 75% de la dosis previa	Dosis de cisplatino (mg/m <sup>2</sup> ) 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

a Criterios comunes de toxicidad (CTC) del NCI  
b Excluyendo neurotoxicidad  
c Excluyendo aumentos de las transaminasas de Grado 3.  
En el caso de neurotoxicidad, los ajustes de dosis recomendados para pemetrexed y cisplatino se describen en la Tabla 3. Los pacientes deberán interrumpir el tratamiento si experimentan neurotoxicidad de Grado 3 o 4.

Tabla 3: Reducción de la dosis para pemetrexed (como agente solo o en combinación) y cisplatino — Neurotoxicidad

Grado según los CTC	Dosis de Pemetrexed (mg/m <sup>2</sup> )	Dosis de cisplatino (mg/m <sup>2</sup> )
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 requieren ajustes de la dosis además de los recomendados para todos los pacientes con clearance de creatinina  $\geq 45$  ml/min. Los pacientes con clearance de creatinina inferior a 45 ml/min se escasa no se pueden hacer recomendaciones posológicas para este grupo de pacientes. Por consiguiente, pemetrexed no deberá ser administrado a pacientes con clearance de creatinina inferior a 45 ml/min usando la fórmula de Cockcroft y Gault (abajo) y TRG determinada mediante el método de clearance plasmático de 99m Tc -DPTA:

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

$$\text{Mujeres: Clearance de Creatinina calculado para hombres} \times 0,85$$

Se deberá tener cuidado cuando se administra Pemetrexed concomitantemente con AINEs a pacientes cuyo clearance de creatinina sea  $\leq 90$  ml/min.

**Pacientes con insuficiencia hepática** - Pemetrexed no se metaboliza extensamente en el hígado.

En la Tabla 2 se proporcionan los ajustes de dosis basado en el estudio farmacológico experimentado durante el tratamiento con pemetrexed.

## CONTRAINDICACIONES

ENZASTAR® 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 - ENZASTAR® 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.

**Supresión de la médula ósea** - ENZASTAR® puede suprimir la función de la médula ósea, manifestada por neutropenia, trombocitopenia y anemia (ver REACCIONES ADVERSAS); la supresión 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 ENZASTAR® hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) sea  $\geq 1500$  células/mm<sup>3</sup> y el recuento de plaquetas sea  $\geq 100.000$  células/mm<sup>3</sup> y el clearance de creatinina  $\geq 45$  ml/min. Las reducciones de las dosis para los ciclos subsecuentes se basan en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos, el recuento plaquetario y la toxicidad no hematológica máxima observada en el ciclo anterior.

El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y severidad de la reacción cutánea.

**Necesidad de suplementación con folato y vitamina B12** - Se debe indicar a los pacientes tratados con ENZASTAR® que tomen ácido fólico y vitamina B12 como medida profiláctica para reducir la toxicidad hematológica y GI relacionada con el tratamiento.

**Embarazo categoría D** - ENZASTAR® 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/m<sup>2</sup>) o 5 mg/kg (15 mg/m<sup>2</sup>) administradas por vía intravenosa durante los días 6 a 15 de la gestación. El pemetrexed causó malformaciones fetales (osificación incompleta del talus y hueso del cráneo) con 0,2 mg/kg (alrededor de 1/183 la dosis i.v. recomendada en humanos sobre una base mg/m<sup>2</sup>) y paladar hendido en ratones con 0,2 mg/kg (alrededor de 1/183 la dosis i.v. recomendada en humanos sobre una base mg/m<sup>2</sup>). 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 ENZASTAR® en mujeres embarazadas. Se debe advertir a las pacientes que eviten quedar embarazadas. Si se utiliza ENZASTAR® durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con ENZASTAR® se deberá advertir a la paciente acerca de los riesgos de los resultados de la prueba. Deberá advertirse a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces a fin de evitar el embarazo durante el tratamiento con PEME TREXED.

**Necesidad de suplementación con ácido fólico y vitamina B12** - Deben administrarse con cuidado en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina 45-79 ml/min).

## PRECAUCIONES

ENZASTAR® 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 solo cuando hay instalaciones adecuadas para diagnóstico y tratamiento rápidamente disponibles.

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento causado por pemetrexed en los estudios clínicos fueron reversibles. En los estudios clínicos publicados, se observó con más frecuencia rash cutáneo en pacientes no tratados previamente con un corticosteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea.

Pemetrexed puede ocasionar efectos genotóxicos dañinos. Se recomienda que hombres sexualmente maduros no intenten tener descendencia durante el tratamiento con ENZASTAR® 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 esperma antes de comenzar el tratamiento.

Dada la toxicidad gastrointestinal de pemetrexed cuando se administra en combinación con cisplatino, se debe considerar la toxicidad 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 ENZASTAR®. 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  $\geq 1.500$  células/mm<sup>3</sup>, el recuento plaquetario sea  $\geq 100.000$  células/mm<sup>3</sup>, 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. aminoglucósidos, diuréticos, compuestos de platino, ciclosporina) o de sustancias que también se excretan por vía tubular

(por ej. probenecid, penicilina) podrían posiblemente dar como resultado un clearance demorado de pemetrexed. Estas condiciones deberán 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 > 30 ml/min) se pueden administrar altas dosis de AINEs como ibuprofeno (400 mg cuatro veces al día) y Aspirina (1,3 g/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 toxicidad.

Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina de 45 a 79 ml/min) deberán evitar el uso concomitante de ENZASTAR® 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 5 días antes de la administración de ENZASTAR®, 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 gastrointestinales.

**Interacciones comunes a todos los ciclooxígenos**

El uso de tratamientos anticoagulantes es frecuente debido al alto riesgo trombótico en pacientes con cáncer. La alta variabilidad intra-individual del status de coagulación durante las enfermedades y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y los quimioterápicos requieren de un incremento en la frecuencia de monitoreo del INR (Rango Internacional Normalizado) si es que se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales.

Debido a que el status de inmunodepresión es común en pacientes con cáncer no se recomienda el uso concomitante de ciclooxígenos con vacunas conteniendo organismos vivos atenuados (excepto vacuna para Fiebre Amarilla) dado el riesgo de que se presente un efecto de inmunización en un caso de un posible fatal. Use una vacuna inactivada cuando esta exista (por ej. poliomelitis).

**Agentes quimioterápicos** - El cisplatino no afecta la farmacocinética del pemetrexed. La farmacocinética del platino total es alterada por pemetrexed.

**Vitamina B12** - La administración concomitante de ácido fólico oral o de vitamina B12 intramuscular no afecta la farmacocinética del pemetrexed.

**Drogas metabolizadas por las enzimas del citocromo P450** - Los resultados de los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos predicen que el pemetrexed no causaría una inhibición clínica significativa del clearance metabólico de las drogas metabolizadas por las enzimas del citocromo P450: 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 indicaciones (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 demostró que el uso 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 clasificado en un ensayo *in vivo* publicado del micronúcleo en médula ósea de ratón, sin embargo, no fue mutagénico en múltiples pruebas *in vitro* (Prueba de Ames, ensayo en células de CHO). La administración i.v. de pemetrexed en dosis de 1 mg/kg/día o más altas a ratones macho (alrededor de 1/1666 la dosis recomendada en humanos sobre una base mg/m<sup>2</sup>) dio como resultado disminución de la fertilidad, hipospemia y atrofia testicular. La administración de pemetrexed en ratas hembra preñadas dio como resultado una disminución del peso del feto, una reducción completa de algunas estructuras esqueléticas y paladar agrietado.

**Embarazo - Embarazo categoría D** - Debe evitarse el uso de ENZASTAR® en mujeres embarazadas dado el potencial riesgo para el feto. Estudios de toxicidad reproductiva en ratas 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 pre y post-natal.

**Lactancia** - 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 debe evitar la lactancia al amamantamiento si la madre es tratada con ENZASTAR®.

**Uso en niños y adolescentes** - No se ha establecido la seguridad y la eficacia de pemetrexed en pacientes menores de 18 años.

**Uso en ancianos** - No se requirieron ajustes de dosis de acuerdo con la edad además de los recomendados para todos los pacientes.

**Sexo** - No se requirieron ajustes de la dosis de acuerdo con sexo además de los recomendados para todos los pacientes.

**Pacientes con insuficiencia hepática** - Los pacientes con un nivel de bilirrubina >1,5 veces el límite superior normal fueron excluidos de los estudios clínicos publicados de pemetrexed. Los pacientes con nivel de transaminasas >3,0 veces el límite superior normal eran sistemáticamente excluidos de los estudios clínicos si no demostraban metástasis hepática. Los pacientes con transaminasas de 3 a 5 veces el límite superior normal eran incluidos en el estudio clínico de pemetrexed si tenían metástasis hepática. En Tabla 4 se detallan los ajustes de dosis basados en la insuficiencia hepática experimentada durante el tratamiento con pemetrexed.

**Pacientes con insuficiencia renal** - Se sabe que pemetrexed se excreta principalmente por vía renal. La disminución de la función renal dará como resultado reducción del clearance y mayor exposición (ABC) de 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.

**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 reacciones adversas más comunes (incidencia ≥ 20% cuando se utiliza como agente único son: fatiga, náuseas, y anorexia. Otras reacciones adversas observadas cuando se utiliza en combinación con cisplatino son: vómitos, neutropenia, leucopenia, anemia, estomatitis/faringitis, trombocitopenia, y constipación.

La Tabla 4 proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados que se han informado en > 5 % de 168 pacientes con mesotelioma resecado que recibieron pemetrexed con cisplatino y pemetrexed. 163 pacientes con mesotelioma, aleatorizados para recibir el agente único cisplatino. En ambos brazos del tratamiento, estos pacientes sin quimioterapia previa recibieron suplemento completo con ácido fólico y vitamina B12.

Tabla 4

Clase de sistema orgánico	Frecuencia	Evento	Pemetrexed (n=168)		Cisplatino (n=163)	
			Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de Grado 3-4 (%)	Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de Grado 3-4 (%)
Trastornos en la sangre y el sistema linfático	Muy común	Náuseas	58,0	23,2	19,5	3,1
		Leucocitos	55,8	10,7	49,7	4,8
		Hemoglobina	28,2	4,2	10,4	0,0
		Plaquetas	23,2	5,4	8,6	0,0
Trastornos gastrointestinales	Común	Constipación	5,4	0,0	0,6	0,0
		Náuseas	60,1	11,9	76,7	5,5
		Vómitos	52,5	10,7	49,7	4,8
		Estomatitis/Faringitis	23,2	3,0	6,1	0,0
Trastornos generales	Común	Anorexia	20,5	1,2	14,1	0,0
		Fatiga	16,7	3,6	8,0	0,0
		Entumecimiento	11,9	0,6	7,4	0,0
		Diarrea	5,4	0,0	0,6	0,0
Trastornos en la piel y el tejido cutáneo	Muy común	Fatiga	67,8	10,1	63,3	3,9
		Dehidratado	4,5	4,7	0,6	0,6
Trastornos en el sistema nervioso	Muy común	Neuripatia sensitiva	10,1	0,0	9,8	0,6
		Entumecimiento	7,7	0,0	8,1	0,6
Trastornos sensoriales	Muy común	Elevación de la creatinina	10,7	0,6	9,8	1,2
		Disminución de la capacidad de coagulación de creatinina	16,1	0,6	17,8	1,8
Trastornos en la piel y el tejido cutáneo	Muy común	Rash	18,1	0,6	4,9	0,0
		Alopecia	11,9	0,0	5,5	0,0

Muy común > 10 %; Común > 5 % y < 10 % (para los fines de este cuadro, se utilizó un límite del 5 % a fin de incluir todos los eventos en los lugares donde la persona que brindó la información consideró que existía una posible relación con pemetrexed y cisplatino).

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, los cuales se informaron en > 1 % y < 5 % (común) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed, fueron las siguientes: aumento del AST, ALT y GGT (gammaglutamiltransferasa), infección, piroxia, neutropenia febril, insuficiencia renal aguda, torácico y urticaria. Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, los cuales se informaron en < 1 % de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed, fueron artritis y dolor de espalda motora.

La Tabla 5 proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados informados en > 5 % de 265 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir el agente único pemetrexed que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino B12, y 276 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir el agente único docetaxel. Todos los pacientes tenían un diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas metastático o localmente avanzado y recibieron quimioterapia previa.

Tabla 5

Clase de sistema orgánico	Frecuencia	Evento	Pemetrexed (n=265)		Docetaxel (n=276)	
			Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de Grado 3-4 (%)	Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de Grado 3-4 (%)
Trastornos en la sangre y el sistema linfático	Muy común	Hemoglobina	19,2	4,2	22,1	4,3
		Leucocitos	12,1	4,2	34,1	27,2
		Neutrofilos/Granulocitos	10,9	5,3	45,3	40,2
		Plaquetas	8,3	1,9	1,1	0,4
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Náuseas	30,9	2,6	16,7	1,8
		Diarrea	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vómitos	16,2	1,5	12,0	1,1
		Anorexia	21,9	1,9	23,9	2,5
Trastornos generales	Común	Estomatitis/Faringitis	14,7	1,1	17,4	1,1
		Estreñimiento	5,7	0,0	37,7	0,0
Trastornos musculoesqueléticos	Muy común	Fatiga	5,7	0,0	4,0	0,0
		Fiebre	8,3	0,0	7,6	0,0
Trastornos hepatobililiares	Común	SQPT (ALT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		SQOT (AST)	6,8	1,1	0,7	0,0
Trastornos en la piel y el tejido cutáneo	Muy común	Erupción/Descamación	14,0	0,0	6,2	0,0
		Prurito	6,8	0,4	1,8	0,0
Trastornos en la piel y el tejido cutáneo	Común	Fatiga	6,4	0,4	37,7	2,2
		Alopecia	6,4	0,4	37,7	2,2

Muy común > 10 %; Común > 5 % y < 10 % (para los fines de este cuadro, se utilizó un límite del 5 % a fin de incluir todos los eventos en los lugares donde la persona que brindó la información consideró que existía una posible relación con pemetrexed). Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, que fueron informadas en > 1 % y < 5 % (común) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir pemetrexed, fueron las siguientes: neutropenia sensitiva, neutropenia motora, dolor abdominal, aumento de creatinina, neutropenia febril, infección sin neutropenia, reacción/hipersensibilidad alérgica y eritema multiforme.

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, los cuales se informaron en < 1 % de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir pemetrexed, fueron artritis supraventriculares. Las toxicidades de laboratorio clínicamente relevantes de Grado 3 y 4 fueron 4 en los pacientes que recibieron los integrales de la Fase 2 obtenidos de tres estudios realizados con el agente único pemetrexed (n = 164) y del estudio de la Fase 3 realizado con el agente único pemetrexed descrito anteriormente, a excepción de neutropenia (12,8 % frente a 5,3 %, respectivamente) y elevación de alanina transaminasa (15,2 % frente 1,9 %, respectivamente). Estas diferencias se debieron probablemente a las diferencias en la población de pacientes, ya que los estudios de la Fase 2 incluyeron tanto a pacientes que no habían recibido quimioterapia previa como a pacientes con cáncer de mama que habían recibido anteriormente gran cantidad de tratamiento, con metástasis hepática preexistente y/o pruebas de función hepática anormal.

Debido a que 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-existent. Raros casos de hepatitis, potencialmente seria, también fueron reportados.

**SOBREDOSIFICACION**

Hubo pocos casos de sobredosis con pemetrexed. Los casos de toxicidad informados incluyen neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis, y rash. Las complicaciones por sobredosis previstas incluyen supresión de la médula ósea manifestada por neutropenia, trombocitopenia y anemia. Además, pueden observarse reacciones con o sin fiebre, diarrea, y mucositis. Si se produce una sobredosis, se deberán instituir las medidas de apoyo generales que el médico actuante considere necesarias. El manejo de sobredosis de pemetrexed debe incluir el uso de ácido fólico o trimetoprim. El uso de folinato de calcio / ácido folínico también debe ser considerado en el manejo de sobredosis de pemetrexed.

En estudios clínicos, publicados, se permitió el uso de leucovorina para leucopenia grado 4 según los CTC, que duraba ≥ 3 días, neutropenia grado 4 según los CTC que duraba ≥ 3 días, e inmediatamente para trombocitopenia de grado 4 según los CTC, hemorragia asociada con trombocitopenia de grado 3 o mucositis de grado 3 ó 4. Para uso intravenoso se recomienda

ron las siguientes dosis y esquemas de administración de leucovorina:

100 mg/m<sup>2</sup>, por vía intravenosa una vez, seguidos de leucovorina, 50 mg/m<sup>2</sup>, por vía intravenosa cada 6 horas durante 8 días. Se desconoce la propiedad de pemetrexed para ser dializado. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, (011) 4962-6666/2247 Hospital A. Posadas, (011) 4654-6648/4658-7777

**INSTRUCCIONES PARA USO**

Precauciones de preparación y administración  
Al igual que con otros agentes antineoplásicos potencialmente tóxicos, se deberá tener cuidado en la manipulación y preparación de las soluciones para infusión de pemetrexed. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de pemetrexed entra en contacto con la piel, lavar la piel de inmediato y en su totalidad con jabón y agua. Si pemetrexed entra en contacto con las membranas mucosas, enjuagar bien con agua. Se han publicado varias pautas para la manipulación e disposición de residuos antineoplásicos. No hay consenso general acerca de si todos los procedimientos recomendados en las pautas son necesarios o apropiados.  
Pemetrexed no es un vesicante. No existe un antídoto específico para el caso de extravasación de pemetrexed. Hasta el momento, se han informado pocos casos de extravasación de pemetrexed, los cuales no fueron considerados serios por el investigador. Para la extravasación de pemetrexed se deberá implementar la práctica estándar local utilizada para otros no vesicantes.

**Preparación para la administración de la infusión por vía intravenosa**

1. Realizar una técnica aséptica durante la reconstitución y posterior dilución de pemetrexed para la administración de la infusión por vía intravenosa.

2. Calcular la dosis y la cantidad de frascos ampolla de pemetrexed necesarios para la administración de los 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.

3. Reconstituir el frasco 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.

4. Hacer girar suavemente cada frasco ampolla hasta la disolución completa del polvo. La solución resultante es clara y su color varía de incolora a amarillo o amarillo-verdoso sin afectar de manera adversa la calidad del producto. La solución reconstituida de pemetrexed tiene un pH que oscila entre 6,6 y 7,8.

**PREPARACIÓN DEL POSTERIOR DILUICION**

5. 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.

6. 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 paciente no deberá ser administrado. Si se observan partículas, se demostró que las soluciones reconstituidas y las soluciones para infusión de pemetrexed tienen una estabilidad fisicoquímica de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración. Cuando se las prepara siguiendo las instrucciones, las soluciones reconstituidas y para infusión de pemetrexed no contienen conservantes antimicrobianos.

6. Deshacer cualquier remanente.

**INCOMPATIBILIDADES**

**ENZASTAR® Solo deberá ser reconstituido y diluido con una solución de cloruro de sodio al 0,9 % para inyección sin conservantes.** Pemetrexed es compatible con equipos estándar de infusión intravenosa de polivinilo cloruro y bolsas para solución intravenosa. Pemetrexed es físicamente incompatible con diluyentes que contienen calcio, incluido la solución de lactato Ringer para inyección y la solución de Ringer para inyección, por lo tanto, no deberán ser utilizados. La administración concomitante de pemetrexed con otras drogas y diluyentes no ha sido estudiada y, por consiguiente, no se la recomienda.

**CONSERVACION**

ENZASTAR® inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C). Se demostró que las soluciones reconstituidas y para infusión de ENZASTAR tienen una estabilidad fisicoquímica de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración (2°- 8°C).

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**PRESENTACION**

ENZASTAR® 500 inyectable se presenta en frascos ampolla unidades estériles que contienen 50 mg de pemetrexed.

**► ATENCION:**

Advertencia: ENZASTAR® debería ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado experimentado en el uso de agentes quimioterápicos para cáncer. No guardar ningún medicamento que tenga fecha de vencimiento vencida.

Asegurarse que el medicamento de descarte este fuera del alcance de los niños. Tomar este medicamento sólo bajo dirección del médico. No aumentar ni disminuir la dosis, o cambiar los intervalos sin antes consultar con el médico. Continúe el tratamiento hasta completarlo.

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

**\*Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica\***

**\*Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomende a otras personas\***

Fecha última de revisión: Septiembre 2012

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°: 54.984



**LABORATORIO LKM S.A.**

Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina.  
Director Técnico: Eduardo P. Bruzzone - Farmacéutico  
Elab. por Quality Phma S.A., Villegas 1320/1510,  
San Justo, Pcia. Bs. As., Argentina  
para LABORATORIO LKM S.A.