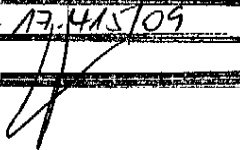


## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CDS 09SEP2007

**ALIMTA**  
**PEMETREXED**  
**100mg**

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable.  
Para Infusión Intravenosa únicamente

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL SUBDEPTO REGISTRO UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
11 MAR 2009	
Nº Ref..	3636/08
Nº Registro:	F-17.415/09
Firma Profesional:	

### DESCRIPCIÓN

ALIMTA, pemetrexed inyectable, es un agente antineoplásico antifolato que ejerce su acción mediante la interrupción de los procesos metabólicos dependientes del folato, esenciales para la replicación celular. El pemetrexed disódico heptahidratado lleva el nombre químico L-Ácido glutámico N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil] benzoil]-, sal disódica, heptahidratada. Es un sólido de color blanco a blanquecino cuya fórmula molecular es  $C_{20}H_{19}N_5Na_2O_8 \cdot 7H_2O$  y tiene un peso molecular de 597,49.

ALIMTA se presenta en polvo liofilizado estéril para infusión intravenosa disponible en frascos ampolla unidosis. El producto es un polvo liofilizado que va de color blanco a amarillo claro o amarillo verdoso.

### FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de ALIMTA 100 mg contiene:

Pemetrexed (como pemetrexed disódico heptahidratado)	100 mg
Manitol	106,4 mg
Solución de ácido clorhídrico al 10% y/o hidróxido de sodio al 10%...c.s.p	ajustar el pH

### CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinamia

El pemetrexed es un antifolato que contiene el núcleo basado en la pirrolopirimidina 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 dihidrofolato reductasa (DHFR), y la glicinamida ribonucleótida 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 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 inhibitoras de la TS y la GARFT. 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 da como resultado una acción prolongada del fármaco en las células malignas.

Los estudios preclínicos demostraron que el 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 el pemetrexed y el cisplatino concomitantemente.

Los recuentos absolutos de neutrófilos (RAN) luego de la administración como monoterapia del pemetrexed a pacientes que no recibían suplementación con ácido fólico y con vitamina B<sub>12</sub> 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 ALIMTA. También se observó que los pacientes con concentraciones basales elevadas de cistationina u homocisteína tenían recuento absoluto de neutrófilos con nadires más bajos. La suplementación con ácido fólico y con vitamina B<sub>12</sub> 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 38,3 a 316,8 µg•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 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 91,8 ml/min y la vida media de eliminación 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>máx</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 16,1 litros. Los estudios in vitro indican que el pemetrexed se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 81%. La unión no se ve afectada por el grado de insuficiencia renal

### **Poblaciones Especiales**

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

*Ancianos* –No se observó efecto de la edad sobre la farmacocinética del pemetrexed en un rango de edades de 26 a 80 años.

*Niños* –En los estudios clínicos no se incluyeron pacientes pediátricos.

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

*Raza* –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), 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 en presencia del cisplatino a medida que decrece la función renal, con aumento en la exposición sistémica. Los pacientes con clearances 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 (*ver ADVERTENCIAS y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN*).

## INDICACIONES

ALIMTA en combinación con un agente platino está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno cuya enfermedad no es reseccable o que de cualquier modo no son candidatos a cirugía curativa.

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

## CONTRAINDICACIONES

El uso de ALIMTA está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas al pemetrexed o a cualquiera de los excipientes que componen la fórmula, **lactancia, administración concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla.**

## ADVERTENCIAS

**Disminución de la función renal.**-ALIMTA 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, ALIMTA no deberá ser administrado a pacientes con clearance de creatinina  $< 45$  ml/min (*ver Recomendaciones sobre la reducción de la dosis en POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN*).

**Supresión de la médula ósea.**- ALIMTA 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 ALIMTA hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) regrese a  $\geq 1500$  células/mm<sup>3</sup> y el recuento de plaquetas, a  $\geq 100,000$  células/mm<sup>3</sup>. 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 máxima observada en el ciclo anterior (*ver Recomendaciones para la reducción de la dosis en POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN*).

**Necesidad de suplementación con folato y vitamina B<sub>12</sub>.**.-Se debe indicar a los pacientes tratados con ALIMTA que tomen ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> como medida profiláctica para reducir la toxicidad hematológica y GI relacionada con el tratamiento (*ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN*). En estudios clínicos fase III para registro de ALIMTA, cuando se administraron ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> antes del tratamiento, se observaron menos 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.

**Embarazo categoría D.**- ALIMTA 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 I.V. 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 1/1833 la dosis I.V. recomendada en humanos sobre una base mg/m<sup>2</sup>) y paladar hendido con 5 mg/kg (alrededor de 1/33 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 ALIMTA en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las pacientes que eviten quedar embarazadas. Si se utiliza ALIMTA durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con ALIMTA, se deberá advertir a la paciente acerca de los posibles riesgos para el feto.

## **PRECAUCIONES**

ALIMTA 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 ALIMTA en los estudios clínicos fueron reversibles. En los estudios clínicos, se observó con más frecuencia rash cutáneo en pacientes no tratados previamente con un corticoesteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea (*ver POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN*).

Se desconoce el efecto de líquido en el tercer espacio, como derrame pleural y ascitis, con el uso de ALIMTA. En pacientes con líquido en el tercer espacio clínicamente significativo, se deberá considerar el drenaje del derrame antes de administrar ALIMTA.

Pemetrexed puede ocasionar efectos genéticamente dañinos. Se recomienda que hombres sexualmente maduros no intenten tener descendencia durante el tratamiento con ALIMTA y hasta 6 meses después de éste. Medidas anticonceptivas o abstinencia son recomendadas.

Debido a la posibilidad de que el tratamiento con ALIMTA cause infertilidad irreversible, los hombres deben ser advertidos de buscar consejo sobre el almacenamiento de espermios antes de comenzar el tratamiento.

Dada la toxicidad gastrointestinal de ALIMTA 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 ALIMTA. 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.**

ALIMTA 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 ALIMTA. Estas combinaciones deben ser usadas con precaución. Si es necesario, el clearance de creatinina debe ser cuidadosamente monitoreado.

Si bien durante el uso de ALIMTA en pacientes con función renal normal (clearance de creatinina  $\geq 80$  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 ALIMTA 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 concomitante de ALIMTA con altas dosis de AINES (por ej. Ibuprofeno) o Aspirina a altas dosis el día de la administración de ALIMTA, 2 días antes y 2 días después de la misma.

En ausencia de datos respecto de interacciones potenciales entre ALIMTA 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 ALIMTA, el día de la administración de ALIMTA 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 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 citotóxicos con vacunas conteniendo organismos vivos atenuados (~~excepto~~ **incluyendo** vacuna para Fiebre Amarilla) dado el riesgo de que se presente una enfermedad sistémica con consecuencias posiblemente fatales. Use una vacuna inactivada donde esta exista (por ej. Poliometilitis).

*Agentes quimioterápicos* –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 B<sub>12</sub> 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 ALIMTA 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. A dosis elevadas (> 1.3 g diarios), aspirina puede disminuir la eliminación de pemetrexed y a consecuencia aumentar la aparición de efectos adversos.

**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 fue mutagénico en múltiples pruebas in vitro (Prueba de Ames, ensayo en células de CHO). La administración I.V. de pemetrexed en dosis de 0,1 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, hipospermia, y atrofia testicular. La administración de pemetrexed en ratas hembras preñadas dio como resultado una disminución del peso del feto, osificación incompleta de algunas estructuras esqueléticas y paladar agrietado.

**Embarazo.**–Embarazo categoría D (*ver* ADVERTENCIAS). Debe evitarse el uso de ALIMTA 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 gestión o en el desarrollo peri y post-natal (*ver* PRECAUCIONES – Carcinogenicidad, mutagenicidad y deterioro de la fertilidad-)

**Lactancia materna.**–Se desconoce si ALIMTA 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 ALIMTA en lactantes, se recomienda interrumpir el amamantamiento si la madre es tratada con ALIMTA.

Uso en niños y adolescentes.-No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ALIMTA 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 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN*).

Sexo.-No se requirieron ajustes de la dosis de acuerdo con el sexo además de los recomendados para todos los pacientes (*ver Poblaciones especiales en CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN*).

Debido a la posibilidad de que el tratamiento con ALIMTA cause infertilidad irreversible, los hombres deben ser advertidos de buscar consejo sobre el almacenamiento de espermios antes de comenzar el tratamiento.

Pacientes con insuficiencia hepática.-Los pacientes con un nivel de bilirrubina >1,5 veces el límite superior normal fueron excluidos de los estudios clínicos de ALIMTA. 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 ALIMTA si tenían metástasis hepática. En Tabla 4 se observan los ajustes de dosis basados en la insuficiencia hepática experimentada durante el tratamiento con ALIMTA (*ver Poblaciones especiales en CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN*).

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. No se han desarrollado estudios; sin embargo se ha reportado que ALIMTA puede causar fatiga por lo que los pacientes deben ser advertidos contra manejar u operar maquinas si este evento ocurre.

## REACCIONES ADVERSAS

La Tabla 1 proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados que se han informado en > 5 % de 168 pacientes con mesotelioma, quienes fueron aleatorizados para recibir cisplatino y pemetrexed, y 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 B<sub>12</sub>.

TABLA 1

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento*	Pemetrexed/Cisplatino (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	Neutrófilos	56.0
		Leucocitos	53.0	14.9	16.6	0.6
		Hemoglobina	26.2	4.2	10.4	0.0
		Plaquetas	23.2	5.4	8.6	0.0
Trastornos Oculares	Común	Conjuntivitis	5.4	0.0	0.6	0.0
Trastornos Gastrointestinales	Muy Común	Náuseas	82.1	11.9	76.7	5.5
		Vómitos	56.5	10.7	49.7	4.3
		Estomatitis/ Faringitis	23.2	3.0	6.1	0.0
		Anorexia	20.2	1.2	14.1	0.6
		Diarrea	16.7	3.6	8.0	0.0
	Estreñimiento	11.9	0.6	7.4	0.6	
	Común	Dispepsia	5.4	0.6	0.6	0.0
Trastornos Generales	Muy Común	Fatiga	47.6	10.1	42.3	9.2
Trastornos en el Metabolismo y Nutrición	Común	Deshidratación	6.5	4.2	0.6	0.6
Trastornos en el Sistema Nervioso	Muy Común	Neuropatía sensitiva	10.1	0.0	9.8	0.6
	Común	Disgeusia	7.7	0.0	6.1	0.0
Trastornos Renales	Muy Común	Elevación de la Creatinina	10.7	0.6	9.8	1.2
		Disminución de la Depuración de Creatinina**	16.1	0.6	17.8	1.8
Trastornos en la Piel y el Tejido Subcutáneo	Muy Común	Rash	16.1	0.6	4.9	0.0
		Alopecia	11.3	0.0	5.5	0.0

\* Remítase a los CTC versión 2 del National Cancer Institute para obtener información sobre cada grado de toxicidad excepto para el término Disminución de la depuración de Creatinina\*\* el cual deriva del término CTC "Renal/Genitourinario-Otros".  
Muy común -  $\geq 10\%$ ; 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  $\leq 5\%$  (común) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed, fueron las siguientes: aumento del AST, ALT y GGT (gammaglutamiltransferasa), infección, pirexia, neutropenia febril, insuficiencia renal, dolor torácico y urticaria.

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, los cuales se informaron en  $\leq 1\%$  de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed, fueron arritmia y neuropatía motora.

La Tabla 2 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 con suplementación de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>, 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 2

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
		Neutrófilos/ Granulocitos	10.9	5.3	45.3	40.2
	Común	Plaquetas	8.3	1.9	1.1	0.4
Trastornos Gastrointestinales	Muy común	Náuseas	30.9	2.6	16.7	1.8
		Anorexia	21.9	1.9	23.9	2.5
		Vómitos	16.2	1.5	12.0	1.1
		Estomatitis/Faringitis	14.7	1.1	17.4	1.1
		Diarrea	12.8	0.4	24.3	2.5
	Común	Estreñimiento	5.7	0.0	4.0	0.0
Trastornos Generales	Muy común	Fatiga	34.0	5.3	35.9	5.4
	Común	Fiebre	8.3	0.0	7.6	0.0
Trastornos Hepatobiliares	Común	SGPT (ALT)	7.9	1.9	1.4	0.0
		SGOT (AST)	6.8	1.1	0.7	0.0
Trastornos en la Piel y el Tejido Subcutáneo	Muy común	Erupción/ Descamación	14.0	0.0	6.2	0.0
	Común	Prurito	6.8	0.4	1.8	0.0
		Alopecia	6.4	0.4	37.7	2.2

\* Remítase a los CTC versión 2 del National Cancer Institute para obtener información sobre cada grado de toxicidad.

Muy común -  $\geq 10\%$ ; 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  $\leq 5\%$  (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 CTC, los cuales se informaron en  $\leq 1\%$  de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir pemetrexed, fueron arritmias supraventriculares.

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 = 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 a 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 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 preexistentes. Raros casos de Hepatitis, potencialmente seria, también fueron reportados.

#### **Informes espontáneos posteriores a la comercialización**

Los acontecimientos adversos reportados desde la introducción de ALIMTA en el mercado que se relacionaron con la terapia con pemetrexed incluyen:

**Gastrointestinales:** Se han reportado raramente casos de colitis en pacientes tratados con pemetrexed.

**Respiratorios:** Se han reportado raramente casos de neumonía intersticial en pacientes tratados con pemetrexed ( $\leq 0.1$  % de los pacientes tratados con pemetrexed).

**Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento:** Se han reportado raramente casos de reacción tardía en tejidos previamente irradiados en los pacientes que han recibido previamente radioterapia.

#### **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**

ALIMTA se debe administrar sólo por vía intravenosa.

ALIMTA debe ser administrado sólo 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 ALIMTA es de 500 mg/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 ALIMTA. Los pacientes deberán recibir tratamiento antiemético adecuado y ser hidratados apropiadamente antes y/o después de recibir cisplatino. Ver prospecto de cisplatino para mayor información.

#### **Uso como agente solo (monoterapia):**

**Cancer pulmonar a células no pequeñas (sus siglas en Inglés NSCLC)**- La dosis recomendada de ALIMTA es de 500 mg/m<sup>2</sup> administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos el Día 1 de cada ciclo de 21 días.

#### **Régimen de premedicación**

**Corticoesteroide** –Se informó rash cutáneo con más frecuencia en los pacientes no tratados previamente con un corticoesteroide. 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 ALIMTA 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 ALIMTA que diariamente tomen una dosis baja por vía oral de ácido fólico o complejo multivitamínico con ácido fólico. Durante el período de 7 días precedente a la primera dosis de

ALIMTA 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 ALIMTA. Los pacientes deben recibir también una (1) inyección por vía intramuscular de vitamina B<sub>12</sub> durante la semana precedente a la primera dosis de ALIMTA y cada 3 ciclos de allí en más. Las inyecciones subsiguientes de vitamina B<sub>12</sub> pueden administrarse el mismo día que ALIMTA. En los estudios clínicos, la dosis de ácido fólico estudiado varió de 350 a 1000 µg, y la dosis de vitamina B<sub>12</sub> 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**

**Monitoreo** –En todos los pacientes que reciban ALIMTA, 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  $\geq 1.500$  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 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 3 al 5, las cuales son aplicables para ALIMTA usado como agente solo o en combinación con Cisplatino.

**Tabla 3: Reducción de la dosis para ALIMTA (como agente solo o en combinación) y Cisplatino – Toxicidades hematológicas**

Nadir del recuento absoluto de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ y nadir de plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$	75% de la dosis previa (ambas drogas)
Nadir de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ 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 ALIMTA 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 la Tabla 4.

**Tabla 4: Reducción de la dosis para ALIMTA (como agente solo o en combinación) y Cisplatino– Toxicidades no hematológicas<sup>a,b</sup>**

	Dosis de ALIMTA (mg/m <sup>2</sup> )	Dosis de cisplatino (mg/m <sup>2</sup> )
Cualquier toxicidad de Grado 3 <sup>c</sup> ó 4, excepto mucositis	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización o diarreas grado 3 ó 4	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Mucositis de Grado 3 ó 4	50% de la dosis previa	100% de la dosis previa

<sup>a</sup> Criterios comunes de Toxicidad (CTC) del NCI

<sup>b</sup> Excluyendo neurotoxicidad.

<sup>c</sup> Excepto aumento de las transaminasas de Grado 3.

En el caso de neurotoxicidad, los ajustes de dosis recomendados para ALIMTA y cisplatino se describen en la Tabla 5. Los pacientes deberán interrumpir el tratamiento si experimentan neurotoxicidad de Grado 3 ó 4.

**Tabla 5: Reducción de la dosis para ALIMTA (como agente solo o en combinación) y Cisplatino – Neurotoxicidad**

Grado según los CTC	Dosis de ALIMTA (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 ALIMTA deberá ser interrumpido si el paciente experimenta cualquier toxicidad hematológica o no hematológica de Grado 3 ó 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 ó 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** –No se recomienda el uso de ALIMTA en pacientes menores de 18 años debido a que no se ha establecido su seguridad y eficacia en éste 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 lo recomendado 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, ALIMTA no deberá ser administrado a pacientes cuyo clearance de creatinina sea <45 ml/min usando la fórmula de Cockcroft y Gault (abajo) o TFG determinada mediante el método de clearance plasmático de 99m Tc -DPTA:

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

Mujeres: Clearance de creatinina calculado para hombres x 0,85.

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

**Pacientes con insuficiencia hepática** –ALIMTA 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 ALIMTA (ver **Pacientes con insuficiencia hepática en PRECAUCIONES**).

## **SOBREDOSIS**

Hubo pocos casos de sobredosis con ALIMTA. Los casos de toxicidad informados incluyeron 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 infección 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 Leucovorina o Timidina. El uso de Folinato de Calcio / ácido Folínico también debe ser considerado en el manejo de sobredosis de ALIMTA.

En estudios clínicos, se permitió el uso de leucovorina para leucopenia Grado 4 según los CTC que duraba  $\geq 3$  días, neutropenia Grado 4 según los CTC que duraba  $\geq 3$  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 recomendaron 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 ALIMTA para ser dializado.

## **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 ALIMTA. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de ALIMTA entra en contacto con la piel, lavar la piel de inmediato y en su totalidad con jabón y agua. Si ALIMTA entra en contacto con las membranas mucosas, enjuagar bien con agua. Se han publicado varias pautas para la manipulación y disposición de agentes antineoplásicos. ~~No hay consenso general acerca de si todos los procedimientos recomendados en las pautas son necesarios o apropiados.~~

ALIMTA no es un vesicante. No existe un antídoto específico para el caso de extravasación de ALIMTA. Hasta el momento, se han informado pocos casos de extravasación de ALIMTA, los cuales no fueron considerados serios por el investigador. Para la extravasación de ALIMTA se deberá implementar la práctica estándar local utilizada para otros no vesicantes.

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

1. Emplear una técnica aséptica durante la reconstitución y posterior dilución de ALIMTA para la administración de la infusión por vía intravenosa.
2. Calcular la dosis y la cantidad de frascos ampolla de ALIMTA necesarios. ~~Cada frasco ampolla contiene 100 mg de ALIMTA.~~ El frasco ampolla contiene ALIMTA con un pequeño exceso sólo para facilitar la administración de la cantidad indicada en el prospecto.
3. ~~Reconstituir los frascos ampolla de 100 mg con aproximadamente 4.2 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes). La reconstitución nos permite obtener una solución con 25 mg/ml de ALIMTA.~~ 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 ALIMTA tiene un pH que oscila entre 6,6 y 7,8. SE REQUIERE SU POSTERIOR DILUCIÓN.
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. ~~Una cantidad apropiada de la solución reconstituida de ALIMTA deberá ser luego diluida en una solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes) de tal forma que el volumen total de solución sea 100 ml.~~ ALIMTA es administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos.
6. Se demostró que las soluciones reconstituidas y las soluciones para infusión de ALIMTA 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 CONSERVACION]. Cuando se las prepara siguiendo las instrucciones, las soluciones reconstituidas y para infusión de ALIMTA no contienen conservantes antimicrobianos. Desechar cualquier remanente. -----

## **INCOMPATIBILIDADES**

**ALIMTA SÓLO deberá ser reconstituida y diluida con una Inyección de Cloruro de Sodio al 0.9 %, para inyección sin conservantes.** ALIMTA es compatible con equipos estándar de infusión

intravenosa de polivinil cloruro y bolsas para solución intravenosa. ALIMTA 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 ALIMTA con otras drogas y diluyentes no ha sido estudiada y, por consiguiente, no se la recomienda.

### CONSERVACIÓN

ALIMTA, pemetrexed inyectable, deberá ser conservado **hasta por 24 meses** en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 25°C, con excursiones permitidas de hasta 30°C.

Se demostró que las soluciones reconstituidas y para infusión de ALIMTA tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración (2°-8°C) o temperatura ambiente.

ALIMTA no es sensible a la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

### PRESENTACIÓN

ALIMTA, pemetrexed inyectable se presenta en:

Frascos ampolla (vial) de 10 mL X mL conteniendo 100 mg de pemetrexed.

Fabricado por Eli Lilly and Company, Indianápolis, IN 46285, Estados Unidos de América. Reg. Nro. 21-462.

**Colombia:** Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. Bogotá D.C. Registro Sanitario Nro. INVIMA 200XM-XXXXXXX.

**Chile:** Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A.

Importado y Distribuido por Laboratorios Recalcine S.A., Av. Carrascal 5650, Santiago de Chile, por cuenta de Eli Lilly de Chile Ltda., bajo licencia de Eli Lilly S.A., Ginebra, Suiza. Registro ISP N° F-XXXXX/YY. Patentes de Invención N° 41964 y 42352. Patente de Invención en trámite 262/01.

**Ecuador:** Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.

**Paraguay:** Importado y Distribuido por La Química Farmacéutica S.A., Venezuela 740, Asunción. Teléfono: 222-391. Certificado N° XXXXX-XX-EF.

**Perú:** Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Suc. Peruana).

**Venezuela: Advertencias:** Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. Importado y distribuido por Eli Lilly y Compañía de Venezuela S.A. RIF: J-00022299-1. Registros M.S. Nro. E.F. XX.XXX. Con prescripción facultativa. Farm. Patrocinante: Dr. Henry Regalado O.

**Centroamérica:** Venta bajo receta médica.