

**Pemgem**  
**Pemetrexed**  
**Liofilizado para Solución Inyectable**  
**Ficha Técnica**

**NOMBRE COMERCIAL DEL MEDICAMENTO**

Pemgem Liofilizado para Solución Inyectable 500 mg (Pemetrexed)

**GRUPO FARMACOTERAPEUTICO**

Agentes antineoplásicos, antimetabolitos, análogos del ácido fólico.  
Código ATC: L01BA04. Grupo terapéutico: Análogos del ácido fólico

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada frasco ampolla contiene:

Permetrexed 500 mg

(Como Pemetrexed disódico)

Excipientes: Manitol, Hidróxido de sodio, Ácido clorhídrico.

**FORMA FARMACÉUTICA**

Liofilizado para Solución Inyectable

**PARTICULARIDADES CLÍNICAS**

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Mesotelioma pleural maligno:

Pemetrexed en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno que nunca han recibido quimioterapia.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas:

Pemetrexed en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan una histología predominantemente de célula escamosa (escamocelular).

Pemetrexed está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas, localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan una histología predominantemente escamocelular, en pacientes cuya enfermedad no ha progresado, inmediatamente después de la quimioterapia en base a platino.

Pemetrexed está indicado como monoterapia para el tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, distinto de las que presentan una histología predominantemente escamocelular.

**Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**  
**Pemgen Liofilizado para Solución Inyectable**

---

Pemetrexed no está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas escamocelular

**Posología y forma de administración**

Pemetrexed sólo debe administrarse bajo la supervisión de un médico calificado en el uso de la quimioterapia contra el cáncer.

***Pemetrexed en combinación con cisplatino***

La dosis recomendada de pemetrexed es de  $500\text{mg/m}^2$  de superficie corporal (BSA) administrada como una infusión intravenosa durante 10 minutos en el primer día de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de cisplatino es de  $75\text{ mg/m}^2$  BSA perfundida durante dos horas aproximadamente 30 minutos después de finalizar la perfusión de pemetrexed en el primer día de cada ciclo de 21 días. Los pacientes deben recibir tratamiento antiemético adecuado e hidratación apropiada antes y/o después de recibir el cisplatino.

***Pemetrexed como monoterapia***

En pacientes tratadas por cáncer de pulmón de células no pequeñas después de quimioterapia previa, la dosis recomendada de pemetrexed es de  $500\text{mg/m}^2$  BSA administrada como una infusión intravenosa durante 10 minutos en el primer día de cada ciclo de 21 días.

***Régimen de medicación previa***

Para reducir la incidencia y severidad de las reacciones de la piel, un corticosteroide debe ser dado el día antes y el día después de la administración de pemetrexed. El corticosteroide debería ser equivalente a 4mg de dexametasona administrada por vía oral dos veces al día.

Para reducir la toxicidad, los pacientes tratados con pemetrexed también deben recibir suplementos vitamínicos. Los pacientes deben tomar ácido fólico oral o un complejo multivitamínico que contenga ácido fólico (350 a 1000  $\mu\text{g}$ ) sobre una base diaria. Al menos cinco dosis de ácido fólico deben ser administradas durante los siete días anteriores a la primera dosis de pemetrexed, y la dosificación debe continuar durante todo el curso de la terapia y durante 21 días después de la última dosis de pemetrexed. Los pacientes también deben recibir una inyección intramuscular de vitamina B<sub>12</sub> (1,000  $\mu\text{g}$ ) en la semana anterior a la primera dosis de pemetrexed y una vez cada tres ciclos posteriores. Posteriores inyecciones de vitamina B<sub>12</sub> pueden ser administradas en el mismo día de pemetrexed.

***Seguimiento***

Los pacientes que recibieron pemetrexed deben controlarse antes de cada dosis con un conteo sanguíneo completo, incluido un diferencial de células blancas (CMI) y el conteo de plaquetas. Antes de cada administración de quimioterapia, pruebas sanguíneas deben ser realizadas para evaluar la

## Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

### Pemgen Liofilizado para Solución Inyectable

función hepática y renal. Antes del comienzo de cualquier ciclo de quimioterapia, los pacientes necesitan tener los siguientes valores: nivel absoluto de neutrófilos (ANC) debe ser  $\geq 1.500$  células/mm<sup>3</sup> y plaquetas deben ser  $\geq 100.000$  células/mm<sup>3</sup>.

Aclaramiento de creatinina debe ser  $\geq 45$  ml/min.

La bilirrubina total debe ser  $\leq 1,5$  veces el límite superior de lo normal. La fosfatasa alcalina (FA), aspartato aminotransferasa (AST o SGOT) y alanina aminotransferasa (ALT o SGPT) debe ser  $\leq 3$  veces el límite superior de lo normal. La fosfatasa alcalina, AST y ALT  $\geq 5$  veces el límite superior de lo normal es aceptable si existe tumor de hígado involucrado.

### Ajustes de dosis

Ajuste de la dosis en el inicio de un ciclo subsiguiente debe ser sobre la base de recuentos hematológicos nadir o máxima no toxicidad hematológica del ciclo precedente de la terapia. El tratamiento puede ser aplazado para permitir tiempo suficiente para la recuperación. Tras la recuperación, los pacientes deben ser re- tratados utilizando las directrices en las Tablas 1, 2 y 3, que son aplicables para pemetrexed usado como agente único o en combinación con cisplatino.

Tabla 1. Tabla de modificación de dosis de pemetrexed (como agente único o en combinación) y cisplatino - Toxicidad hematológica

|                                                                                                                                                   |                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <u>Nadir del recuento absoluto de neutrófilos (ANC) &lt; 500/mm<sup>3</sup> y nadir de plaquetas <math>\geq 50.000</math>/mm<sup>3</sup></u>      | <u>75% de la dosis previa (de Pemetrexed y de cisplatino)</u> |
| <u>Nadir de plaquetas &lt; 50.000/mm<sup>3</sup> independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos</u>                            | <u>75% de la dosis previa (de Pemetrexed y de cisplatino)</u> |
| <u>Nadir de plaquetas &lt; 50.000/mm<sup>3</sup> con hemorragia<sup>a</sup> independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos</u> | <u>50% de la dosis previa (de Pemetrexed y de cisplatino)</u> |

<sup>a</sup>Estos criterios satisfacen la definición de hemorragia  $\geq$  Grado 2 establecida por los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) del Instituto Nacional del Cáncer (CTC v2.0; NCI 1998)

Si los pacientes desarrollan toxicidad no hematológica grado  $\geq 3$  (excluyendo la neurotoxicidad), pemetrexed debe ser manejado hasta que esta sea menor o igual que el pre-tratamiento del paciente valor. El tratamiento debe ser reanudado según las pautas en la Tabla 2.

**Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**  
**Pemgen Liofilizado para Solución Inyectable**

**Tabla 2. Reducción de la dosis para Pemetrexed (como agente sólo o en combinación) y Cisplatino - Toxicidades no hematológicas<sup>a,b</sup>**

|                                                                                                             | <u>Dosis de Pemetrexed (mg/m<sup>2</sup>)</u> | <u>Dosis de Cisplatino (mg/m<sup>2</sup>)</u> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <u>Cualquier toxicidad de Grado 3 o 4, excepto mucositis</u>                                                | <u>75% de la dosis previa</u>                 | <u>75% de la dosis previa</u>                 |
| <u>Cualquier diarrea que requiera hospitalización (independientemente del grado) o diarreas grado 3 o 4</u> | <u>75% de la dosis previa</u>                 | <u>75% de la dosis previa</u>                 |
| <u>Mucositis de Grado 3 o 4</u>                                                                             | <u>50% de la dosis previa</u>                 | <u>100% de la dosis previa</u>                |

<sup>a</sup>Criterios comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (CTC v2.0; NCI 1998)

<sup>b</sup>Excluyendo neurotoxicidad

En el caso de neurotoxicidad, se recomienda ajustar la dosis de pemetrexed y cisplatino indicado en la Tabla 3. Los pacientes deben suspender el tratamiento si el grado 3 o 4 se observa la neurotoxicidad.

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

| <u>Grados según los CTC<sup>a</sup></u> | <u>Dosis de Pemetrexed (mg/m<sup>2</sup>)</u> | <u>Dosis de Cisplatino (mg/m<sup>2</sup>)</u> |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <u>0-1</u>                              | <u>100% de la dosis previa</u>                | <u>100% de la dosis previa</u>                |
| <u>2</u>                                | <u>100% de la dosis previa</u>                | <u>50% de la dosis previa</u>                 |

<sup>a</sup>Criterios comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (CTC v2.0; NCI 1998)

El tratamiento con pemetrexed debe interrumpirse si el paciente experimenta algún trastornos hematológicos y no hematológicos o en caso de aparición de neurotoxicidad grado 3 o 4 después de 2 reducciones de dosis o inmediatamente si el grado 3 o 4 se observa.

*Pacientes Ancianos:* En los estudios clínicos, no ha habido ninguna indicación de que los pacientes de 65 o más años de edad están en mayor riesgo de eventos adversos en comparación con pacientes menores de 65 años. No hay reducciones de dosis distintas a las recomendadas para todos los pacientes.

*Población pediátrica:* no hay ningún uso recomendado de pemetrexed en la población pediátrica en el mesotelioma pleural maligno y el cáncer de pulmón de células no pequeñas.

*Pacientes con alteración renal (estándar Cockcroft y Gault fórmula o la tasa de filtración glomerular mide<sup>99</sup>m Tc DPTA suero) método de liquidación:* Pemetrexed se elimina principalmente por excreción renal sin cambios. En estudios clínicos, los pacientes con aclaramiento de creatinina  $\geq 45$  ml/min no requieren ajustes de dosis distintas a las recomendadas para todos los pacientes. No hay datos suficientes sobre el uso de pemetrexed en pacientes con

**Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**  
**Pemgen Liofilizado para Solución Inyectable**

---

aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min; por lo tanto, el uso de pemetrexed no se recomienda.

*Pacientes con insuficiencia hepática:* No hay relaciones entre AST (SGOT), ALT (SGPT), o la bilirrubina total y la farmacocinética de pemetrexed. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia hepática, tales como la bilirrubina > 1,5 veces el límite superior de lo normal y/o aminotransferasa > 3,0 veces el límite superior de lo normal (metástasis hepáticas ausente) o > 5,0 veces el límite superior de lo normal (metástasis hepáticas presentes), no han sido específicamente estudiados.

**Método de administración**

Pemetrexed debe ser administrado como una infusión intravenosa durante 10 minutos en el primer día de cada ciclo de 21 días. La siguiente información proporciona las instrucciones sobre los procedimientos para la reconstitución y dilución de pemetrexed.

1. Calcular la dosis y el número de viales de pemetrexed necesarios
2. Reconstituir viales de 100mg con 4.2ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección, sin conservantes, resultando en una solución que contenga 25 mg/ml de pemetrexed. Agite suavemente cada vial hasta que el polvo se disuelva completamente. La solución resultante es clara y varía en color desde incoloro a amarillo o verde-amarillo sin afectar negativamente a la calidad del producto. El pH de la solución reconstituida es entre 6,6 y 7,8. La disolución es obligatoria.  
Reconstituir viales de 500mg con 20ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) de solución para inyección, sin conservantes, resultando en una solución que contenga 25 mg/ml de pemetrexed. Agite suavemente cada vial hasta que el polvo se disuelva completamente. La solución resultante es clara y varía en color desde incoloro a amarillo o verde-amarillo sin afectar negativamente a la calidad del producto. El pH de la solución reconstituida es entre 6,6 y 7,8. La disolución es obligatoria.
4. El volumen adecuado de pemetrexed solución reconstituida debe diluirse posteriormente a 100 ml con cloruro de sodio 9mg/ml (0,9%) de solución para inyección, sin conservantes, y administrado como perfusión intravenosa durante 10 minutos.

**Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Lactancia.

Concomitante administración de vacuna contra la fiebre amarilla.

**Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Pemetrexed puede suprimir la función medular ósea manifestada como neutropenia, trombocitopenia

**Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**  
**Pemgen Liofilizado para Solución Inyectable**

---

y anemia (o pancitopenia). La mielosupresión es generalmente la toxicidad limitante de la dosis. Los pacientes deben ser monitoreados por la mielosupresión durante la terapia y pemetrexed no debe administrarse a pacientes hasta el nivel absoluto de neutrófilos (ANC) vuelve a  $\geq 1.500$  células/mm<sup>3</sup> y el recuento de plaquetas vuelva a  $\geq 100.000$  células/mm<sup>3</sup>. Reducciones de dosis para ciclos subsiguientes se basa en nadir ANC, recuento de plaquetas y máxima no toxicidad hematológica visto desde el ciclo anterior.

Menor toxicidad y reducción del grado 3/4 hematológica y no toxicidad hematológica, tales como neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia de grado 3/4, fueron notificados cuando el pre-tratamiento con ácido fólico y la vitamina B<sub>12</sub> fue administrado. Por lo tanto, todos los pacientes tratados con pemetrexed deben ser instruidos para tomar ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> como medida profiláctica para reducir la toxicidad relacionada con el tratamiento.

Se han comunicado reacciones cutáneas en pacientes no tratados previamente con un corticosteroide. El Pre-tratamiento con dexametasona (o equivalente) puede reducir la incidencia y severidad de las reacciones de la piel.

Un número insuficiente de pacientes ha sido estudiado con aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min. Por lo tanto, el uso de pemetrexed en pacientes con aclaramiento de creatinina <45 ml/min no se recomienda.

Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79ml/min) deben evitar tomar medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), como el ibuprofeno y la aspirina (>1,3g diarios) durante 2 días antes del día de, y 2 días después de la administración de pemetrexed.

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada elegibles para la terapia con pemetrexed, Aine con largas vidas medias de eliminación debe ser interrumpido durante al menos 5 días antes, el día de, al menos, 2 días después de la administración de pemetrexed.

Eventos renales graves, incluyendo insuficiencia renal aguda, han sido reportados con pemetrexed, individualmente o en asociación con otros agentes quimioterapéuticos. Muchos de los pacientes en los cuales estos ocurrieron tenían factores de riesgo para el desarrollo de eventos renales, incluyendo la deshidratación o pre-existencia de hipertensión o diabetes.

El efecto del tercer espacio fluido, como derrame pleural o ascitis, pemetrexed no está totalmente definida. Así, el drenaje de líquido del espacio de tercera colección antes de pemetrexed deberá considerarse el tratamiento, pero puede no ser necesaria.

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

Acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares, han sido excepcionalmente reportados durante estudios clínicos con pemetrexed, generalmente cuando se administra en combinación con otro agente citotóxico. La

## **Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**

### **Pemgen Liofilizado para Solución Inyectable**

---

mayoría de los pacientes en los cuales estos eventos han sido observados había pre-existent de los factores de riesgo cardiovascular.

Un estado inmunocomprometido es común en pacientes con cáncer. Como resultado, el uso concomitante de las vacunas vivas atenuadas no se recomienda.

Pemetrexed genéticamente puede tener efectos dañinos. Los hombres sexualmente maduros no se aconseja tener hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizado. Las medidas anticonceptivas o la abstinencia son recomendados. Debido a la posibilidad de causar infertilidad irreversible, se aconseja buscar asesoramiento sobre el almacenamiento de espermatozoides antes de comenzar el tratamiento.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con pemetrexed.

Los casos de neumonitis por radiación han sido reportados en pacientes tratados con radioterapia, ya sea antes, durante o con posterioridad a su terapia con pemetrexed. Se debe prestar especial atención a estos pacientes, y cautela con el uso de otros agentes radiosensibilizantes.

Casos de consecuencias de radiación han sido reportados en pacientes que recibieron radioterapia semanas o años antes.

Este medicamento contiene aproximadamente 54mg de sodio por vial. Para ser tener en cuenta en pacientes en una dieta controlada de sodio.

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Pemetrexed se elimina principalmente por vía renal inalterada la secreción tubular y en menor medida por filtración glomerular. La administración concomitante de fármacos nefrotóxicos (p. ej., aminoglucósidos, diuréticos de asa, compuestos de platino, ciclosporina) podría provocar un retraso en la eliminación de pemetrexed. Esta combinación debe usarse con precaución. Si es necesario, la depuración de creatinina debe vigilarse de cerca.

La administración concomitante de sustancias que también son secretadas por mecanismo tubular (p. ej., probenecid, penicilina) podría provocar un retraso en la eliminación de pemetrexed. Precaución cuando estos medicamentos se combinan con pemetrexed. Si es necesario, la depuración de creatinina debe vigilarse de cerca.

En pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina  $\geq 80$  ml/min), las altas dosis de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), como ibuprofeno  $> 1.600$  mg/día y aspirina a dosis altas ( $\geq 1,3$ g diarios) puede disminuir pemetrexed eliminación y, en consecuencia, aumentar la ocurrencia de pemetrexed eventos adversos. Por lo tanto, el cuatela debe hacerse cuando se administran dosis altas de AINE o aspirina, simultáneamente con pemetrexed en pacientes con función normal (aclaramiento de creatinina  $\geq 80$  ml/min).

**Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**  
**Pemgen Liofilizado para Solución Inyectable**

---

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79ml/min), la administración concomitante de pemetrexed con AINES (por ejemplo, ibuprofeno) o aspirina en dosis mayores deben evitarse durante 2 días antes, y 2 días después de la administración de pemetrexed.

En la ausencia de datos relativos a las interacciones potenciales con AINE tener vidas medias largas como el piroxicam o rofecoxib, la administración concomitante con pemetrexed en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada debe interrumpirse durante al menos 5 días antes, el día de, al menos, 2 días después de la administración de pemetrexed. Si la administración concomitante de AINES es necesaria, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente para la toxicidad, especialmente mielosupresión y toxicidad gastrointestinal.

Pemetrexed sufre limitado metabolismo hepático. Los resultados de estudios in vitro en microsomas de hígado humano indican que pemetrexed no se predijo a causa inhibición clínicamente significativa de la depuración metabólica de fármacos metabolizados por CYP3A y CYP2D6 y CYP2C9 y CYP1A2.

Interacciones comunes a todos los agentes citotóxicos

Debido al aumento de riesgo trombótico en pacientes con cáncer, el uso de tratamiento anticoagulante es frecuente. La alta variabilidad intra-individual del estado de coagulación durante enfermedades y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia anti-cáncer requieren una mayor frecuencia de INR (índice internacional normalizado) supervisión, si se decide a tratar al paciente con anticoagulantes orales.

Uso concomitante contraindicado

*La vacuna contra la fiebre amarilla:* Riesgo de fatal enfermedad vaccinale generalizado.

Uso concomitante no recomendado

*Las vacunas vivas atenuadas (excepto la fiebre amarilla, para los cuales está contraindicado el uso concomitante):* riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente fatal, la enfermedad. El riesgo es mayor en individuos que ya están inmunosuprimidos por la enfermedad subyacente.

**Fertilidad, embarazo y lactancia**Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con pemetrexed. Pemetrexed genéticamente puede tener efectos dañinos. En hombres sexualmente maduros no se aconseja tener hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después. Medidas anticonceptivas son recomendadas.

Embarazo

No hay datos del uso de pemetrexed en mujeres embarazadas; pero pemetrexed, como otros anti-metabolitos, se sospecha que causa malformaciones graves cuando se administra durante el

**Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**  
**Pemgen Liofilizado para Solución Inyectable**

---

embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Pemetrexed no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario, después de una cuidadosa consideración de las necesidades de la madre y el riesgo para el feto.

Lactancia materna

Se desconoce si pemetrexed se excreta en la leche humana, y reacciones adversas en el lactante no pueden ser excluidas. La lactancia debe ser interrumpida durante terapia con pemetrexed.

Fertilidad

Debido a la posibilidad de pemetrexed tratamiento causando infertilidad irreversible, los hombres se aconseja buscar asesoramiento sobre el almacenamiento de espermatozoides antes de comenzar el tratamiento.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No hay estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas han sido realizadas. Sin embargo, se ha reportado que pemetrexed puede causar fatiga. Por lo tanto, los pacientes deben ser prevenidos de no conducir o utilizar máquinas si se produce este evento.

**Efectos indeseables**Resumen del perfil de seguridad

Los efectos indeseables más comúnmente reportados relacionados con pemetrexed, ya sea utilizado como monoterapia o en combinación, son la supresión de la médula ósea, esta se manifiesta como anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y toxicidad gastrointestinal, que se manifiesta como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, faringitis, mucositis, y estomatitis. Otros efectos indeseables incluyen toxicidad renal, aumento de aminotransferasas, alopecia, fatiga, deshidratación, erupción cutánea, infección/sepsis y neuropatía. Eventos raramente vistos incluyen el síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica.

Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente tabla proporciona la frecuencia y severidad de los efectos secundarios que se han reportado en >5% en pacientes chemo-naive plenamente complementados con ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>.

Reacciones adversas

Estimación de frecuencia: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ), muy rara ( $< 1/10.000$ ) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles - informes espontáneos).

Dentro de cada agrupación de frecuencia, los efectos indeseables están presentados en orden decreciente de gravedad.

**Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**  
**Pemgen Liofilizado para Solución Inyectable**

| <u>Clase de sistema orgánico</u>                                            | <u>Frecuencia</u>     | <u>Evento*</u>                                      | <u>Pemetrexed/Cisplatino</u>             |                                   | <u>Cisplatino</u>                        |                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------|
|                                                                             |                       |                                                     | <u>Toxicidad de Todos los Grados (%)</u> | <u>Toxicidad de Grado 3-4 (%)</u> | <u>Toxicidad de Todos los Grados (%)</u> | <u>Toxicidad de Grado 3-4 (%)</u> |
| <u>Trastornos en la Sangre y el Sistema Linfático</u>                       | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Disminución de neutrófilos/granulocitos</u>      | <u>56.0</u>                              | <u>23.2</u>                       | <u>13.5</u>                              | <u>3.1</u>                        |
|                                                                             |                       | <u>Disminución de Leucocitos</u>                    | <u>53.0</u>                              | <u>14.9</u>                       | <u>16.6</u>                              | <u>0.6</u>                        |
|                                                                             |                       | <u>Disminución de Hemoglobina</u>                   | <u>26.2</u>                              | <u>4.2</u>                        | <u>10.4</u>                              | <u>0.0</u>                        |
|                                                                             |                       | <u>Disminución de Plaquetas</u>                     | <u>23.2</u>                              | <u>5.4</u>                        | <u>8.6</u>                               | <u>0.0</u>                        |
| <u>Trastornos en el Metabolismo y Nutrición</u>                             | <u>Frecuentes</u>     | <u>Deshidratación</u>                               | <u>6.5</u>                               | <u>4.2</u>                        | <u>0.6</u>                               | <u>0.6</u>                        |
| <u>Trastornos en el Sistema Nervioso</u>                                    | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Neuropatía sensorial</u>                         | <u>10.0</u>                              | <u>0.0</u>                        | <u>9.8</u>                               | <u>0.6</u>                        |
|                                                                             | <u>Frecuentes</u>     | <u>Alteración del gusto</u>                         | <u>7.7</u>                               | <u>0.0***</u>                     | <u>6.1</u>                               | <u>0.0***</u>                     |
| <u>Trastornos Oculares</u>                                                  | <u>Frecuentes</u>     | <u>Conjuntivitis</u>                                | <u>5.4</u>                               | <u>0.0</u>                        | <u>0.6</u>                               | <u>0.0</u>                        |
| <u>Trastornos Gastrointestinales</u>                                        | <u>Muy Frecuentes</u> | <u>Náuseas</u>                                      | <u>82.1</u>                              | <u>11.9</u>                       | <u>76.7</u>                              | <u>5.5</u>                        |
|                                                                             |                       | <u>Vómitos</u>                                      | <u>56.5</u>                              | <u>10.7</u>                       | <u>49.7</u>                              | <u>4.3</u>                        |
|                                                                             |                       | <u>Estomatitis/Faringitis</u>                       | <u>23.2</u>                              | <u>3.0</u>                        | <u>6.1</u>                               | <u>0.0</u>                        |
|                                                                             |                       | <u>Anorexia</u>                                     | <u>20.2</u>                              | <u>1.2</u>                        | <u>14.1</u>                              | <u>0.6</u>                        |
|                                                                             |                       | <u>Diarrea</u>                                      | <u>16.7</u>                              | <u>3.6</u>                        | <u>8.0</u>                               | <u>0.0</u>                        |
|                                                                             |                       | <u>Estreñimiento</u>                                | <u>11.9</u>                              | <u>0.6</u>                        | <u>7.4</u>                               | <u>0.6</u>                        |
|                                                                             | <u>Frecuentes</u>     | <u>Dispepsia</u>                                    | <u>5.4</u>                               | <u>0.6</u>                        | <u>0.6</u>                               | <u>0.0</u>                        |
| <u>Trastornos en la Piel y el Tejido Subcutáneo</u>                         | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Exantema</u>                                     | <u>16.1</u>                              | <u>0.6</u>                        | <u>4.9</u>                               | <u>0.0</u>                        |
|                                                                             | <u>Frecuentes</u>     | <u>Alopecia</u>                                     | <u>11.3</u>                              | <u>0.0***</u>                     | <u>5.5</u>                               | <u>0.0***</u>                     |
| <u>Trastornos Renales y Urinarios</u>                                       | <u>Muy Frecuentes</u> | <u>Elevación de la Creatinina</u>                   | <u>10.7</u>                              | <u>0.6</u>                        | <u>9.8</u>                               | <u>1.2</u>                        |
|                                                                             |                       | <u>Disminución de la Depuración de Creatinina**</u> | <u>16.1</u>                              | <u>0.6</u>                        | <u>17.8</u>                              | <u>1.8</u>                        |
| <u>Trastornos Generales y Alteraciones en el lugar de la administración</u> | <u>Muy Frecuentes</u> | <u>Astenia</u>                                      | <u>47.6</u>                              | <u>10.1</u>                       | <u>42.3</u>                              | <u>9.2</u>                        |

\*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”

\*\*\*De acuerdo al CTC versión 2 del National Cancer Institute las alteraciones del gusto (disgeusia) y la alopecia sólo deben notificarse como de grado 1 ó 2

## Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

### Pemgen Liofilizado para Solución Inyectable

Para los fines de esta tabla un corte del 5% se utilizó para la inclusión de todos los eventos donde el reportero considera una posible relación con pemetrexed y cisplatino.

Toxicidades CTC clínicamente relevantes que fueron reportados en  $\geq 1\%$  y  $\leq 5\%$  de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed incluyen: insuficiencia renal, infección, pirexia, neutropenia febril, aumento de AST, ALT y GGT, urticaria y dolor de pecho.

Toxicidades CTC clínicamente relevantes que fueron reportados en  $< 1\%$  de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed incluyen arritmia y neuropatía motora.

La siguiente tabla proporciona la frecuencia y severidad de los efectos secundarios que se han reportado en  $> 5\%$  en pacientes que fueron diagnosticados con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico de células no pequeñas habiendo recibido una quimioterapia previa.

| Clase de sistema orgánico                                            | Frecuencia     | Evento*                                 | Pemetrexed                        | Toxicidad de Grado 3-4 (%) | Docetaxel                         | Toxicidad de Grado 3-4 (%) |
|----------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
|                                                                      |                |                                         | Toxicidad de Todos los Grados (%) |                            | Toxicidad de Todos los Grados (%) |                            |
| Trastornos en la Sangre y el Sistema Linfático                       | Muy frecuentes | Disminución de neutrófilos/granulocitos | 19.2                              | 4.2                        | 22.1                              | 4.3                        |
|                                                                      |                | Disminución de Leucocitos               | 12.1                              | 4.2                        | 34.1                              | 27.2                       |
|                                                                      |                | Disminución de Hemoglobina              | 10.9                              | 5.3                        | 45.3                              | 40.2                       |
|                                                                      | Frecuentes     | Disminución de Plaquetas                | 8.3                               | 1.9                        | 1.1                               | 0.4                        |
| Trastornos Gastrointestinales                                        | Muy Frecuentes | Nauseas                                 | 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                        |
|                                                                      | Frecuentes     | Estreñimiento                           | 5.7                               | 0.0                        | 4.0                               | 0.0                        |
| Trastornos hepatoiliar                                               | Frecuentes     | Aumento de ALT (SGPT)                   | 7.9                               | 1.9                        | 1.4                               | 0.0                        |
| Trastornos en la Piel y el Tejido Subcutáneo                         | Muy frecuentes | Aumento de AST (SGOT)                   | 6.8                               | 1.1                        | 0.7                               | 0.0                        |
|                                                                      |                | Exantema/Descamación                    | 14.0                              | 0.0                        | 6.2                               | 0.0                        |
|                                                                      |                | Prurito                                 | 6.8                               | 0.4                        | 1.8                               | 0.0                        |
|                                                                      | Frecuentes     | Alopecia                                | 6.4                               | 0.4**                      | 37.7                              | 2.2**                      |
| Trastornos Generales y Alteraciones en el lugar de la administración | Muy Frecuentes | Astenia                                 | 34.0                              | 5.3                        | 35.9                              | 5.4                        |
|                                                                      |                | Fiebre                                  | 8.3                               | 0.0                        | 7.6                               | 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.

\*\*De acuerdo al CTC versión 2 del National Cancer Institute la alopecia sólo debe notificarse como de grado 1 ó 2

## Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

### Pemgen Liofilizado para Solución Inyectable 100 mg

Para los fines de esta tabla un corte del 5% se utilizó para la inclusión de todos los eventos donde el reportero considera una posible relación con pemetrexed.

Toxicidades CTC clínicamente relevantes que fueron reportados en  $\geq 1\%$  y  $\leq 5\%$  de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a pemetrexed incluyen: infección sin neutropenia, neutropenia febril, reacción alérgica/hipersensibilidad, aumento de creatinina, neuropatía motora, neuropatía sensorial, eritema multiforme, y dolor abdominal.

Toxicidades CTC clínicamente relevantes que fueron reportados en  $< 1\%$  de los pacientes que fueron asignados al azar a pemetrexed incluyen arritmias supraventriculares.

La siguiente tabla proporciona la frecuencia y severidad de las reacciones adversas consideradas posiblemente relacionados con el fármaco en estudio que han sido reportados en  $> 5\%$  en pacientes recibieron terapia de estudio como tratamiento inicial para el NSCLC metastásico o localmente avanzado plenamente complementados con ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>.

| Clase de sistema orgánico                                            | Frecuencia     | Evento*                                 | Pemetrexed                        |                            | Docetaxel                         |                            |
|----------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
|                                                                      |                |                                         | 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 frecuentes | Disminución de Hemoglobina              | 33.0*                             | 5.6*                       | 45.7*                             | 9.9*                       |
|                                                                      |                | Disminución de neutrófilos/granulocitos | 29.0*                             | 15.1*                      | 38.4*                             | 26.7*                      |
|                                                                      |                | Disminución de Leucocitos               | 17.8                              | 4.8*                       | 20.6                              | 7.6*                       |
|                                                                      |                | Disminución de Plaquetas                | 10.1*                             | 4.1*                       | 26.6*                             | 12.7*                      |
| Trastornos en el Sistema Nervioso                                    | Frecuentes     | Neuropatía sensorial                    | 8.5*                              | 0.0*                       | 12.4                              | 0.6*                       |
|                                                                      |                | Alteración del gusto                    | 8.1                               | 0.0***                     | 8.9                               | 0.0***                     |
| Trastornos Gastrointestinales                                        | Muy Frecuentes | Náuseas                                 | 56.1                              | 7.2*                       | 53.4                              | 3.9*                       |
|                                                                      |                | Vómitos                                 | 39.7                              | 6.1                        | 35.5                              | 6.1                        |
|                                                                      |                | Anorexia                                | 26.6                              | 2.4*                       | 24.2                              | 0.7*                       |
|                                                                      |                | Estreñimiento                           | 21.0                              | 0.8                        | 19.5                              | 0.4                        |
|                                                                      |                | Estomatitis/Faringitis                  | 13.5                              | 0.8                        | 12.4                              | 0.1                        |
|                                                                      |                | Diarrea sin colostomía                  | 12.4                              | 1.3                        | 12.8                              | 1.6                        |
|                                                                      |                | Dispepsia/ardor                         | 5.2                               | 0.1                        | 5.9                               | 0.0                        |
| Trastornos en la Piel y el Tejido Subcutáneo                         | Muy frecuentes | Alopecia                                | 11.9*                             | 0.0***                     | 21.4*                             | 0.5***                     |
|                                                                      | Frecuentes     | Exantema/Descamación                    | 6.6                               | 0.1                        | 8.0                               | 0.5                        |
| Trastornos Renales y Urinarios                                       | Muy frecuentes | Elevación de la creatinina              | 10.1*                             | 0.8                        | 6.9*                              | 0.5                        |
| Trastornos Generales y Alteraciones en el lugar de la administración | Muy Frecuentes | Astenia                                 | 42.7                              | 6.7                        | 44.9                              | 4.9                        |
|                                                                      |                |                                         |                                   |                            |                                   |                            |

\*Valor de  $p < 0.05$  cuando se comparó pemetrexed/cisplatino frente a gemcitabina/cisplatino utilizando el test exacto de Fisher

\*\*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.

## Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

### Pemgen Liofilizado para Solución Inyectable 100 mg

\*\*\*De acuerdo al CTC versión 2 del National Cancer Institute la alopecia sólo debe notificarse como de grado 1 ó 2

Para los fines de esta tabla, un corte del 5% se utilizó para la inclusión de todos los eventos donde el reportero considera una posible relación con pemetrexed y cisplatino.

Toxicidades clínicamente relevantes que fueron reportadas en  $\geq 1\%$  y  $\leq 5\%$  de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed incluyen: aumento de AST, ALT, aumento de infecciones, neutropenia febril, insuficiencia renal, pirexia, deshidratación, conjuntivitis y disminución del aclaramiento de creatinina.

Toxicidades clínicamente relevantes que fueron reportadas en  $< 1\%$  de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed incluyen: aumento de la GGT, dolor torácico, arritmias y neuropatía motora.

Toxicidades clínicamente relevantes con respecto a las cuestiones de género eran similares a los de la población general en los pacientes que recibieron pemetrexed más cisplatino.

La siguiente tabla proporciona la frecuencia y severidad de las reacciones adversas consideradas posiblemente relacionadas con el fármaco en estudio que han sido reportados en  $> 5\%$  pacientes que fueron diagnosticados con NSCLC en la etapa IIIB o IV y habían recibido antes quimioterapia en base a platino plenamente complementados con ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>.

| Clase de sistema orgánico                                            | Frecuencia     | Evento*                    | Pemetrexed                    |                            | Placebo                       |                            |
|----------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|
|                                                                      |                |                            | 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 frecuentes | Disminución de Hemoglobina | 18.0                          | 4.5                        | 8.5                           | 0.5                        |
|                                                                      | Frecuentes     | Disminución de Leucocitos  | 5.8                           | 1.9                        | 0.7                           | 0.2                        |
|                                                                      |                | Disminución de neutrófilos | 8.4                           | 4.4                        | 0.2                           | 0.0                        |
|                                                                      | Frecuentes     | Neuropatía sensorial       | 7.4                           | 0.6                        | 5.0                           | 0.2                        |
| Trastornos en el Sistema Nervioso                                    | Muy frecuentes | Náuseas                    | 17.3                          | 0.8                        | 4.0                           | 0.2                        |
|                                                                      | Frecuentes     | Anorexia                   | 12.8                          | 1.1                        | 3.2                           | 0.0                        |
|                                                                      | Frecuentes     | Vómitos                    | 8.4                           | 0.3                        | 1.5                           | 0.0                        |
|                                                                      |                | Mucositis/estomatitis      | 6.8                           | 0.8                        | 1.7                           | 0.0                        |
| Trastornos hepatobiliares                                            | Frecuentes     | Elevación de ALT (SGPT)    | 6.5                           | 0.1                        | 2.2                           | 0.0                        |
|                                                                      |                | Elevación de AST (SGOT)    | 5.9                           | 0.0                        | 1.7                           | 0.0                        |
| Trastornos en la Piel y el Tejido Subcutáneo                         | Frecuentes     | Exantema/Descamación       | 8.1                           | 0.1                        | 3.7                           | 0.0                        |
| Trastornos Generales y Alteraciones en el lugar de la administración | Muy frecuentes | Astenia                    | 24.1                          | 5.3                        | 10.9                          | 0.70                       |
|                                                                      | Frecuentes     | Dolor                      | 7.6                           | 0.9                        | 4.5                           | 0.0                        |
|                                                                      |                | Edema                      | 5.6                           | 0.0                        | 1.5                           | 0.0                        |
|                                                                      |                |                            |                               |                            |                               |                            |
| Trastornos Renales y Urinarios                                       | Muy frecuentes | Trastornos renales**       | 7.6                           | 0.9                        | 1.7                           | 0.0                        |

\*Referir a los Criterios CTCAE del NCI (Versión 3.0 NCI 2003) para cada grado de toxicidad. Los valores mostrados se corresponden con la versión 3.0 de CTCAE

\*\*Este término incluye aumento de la creatinina sérica/en sangre, disminución de la tasa de filtración glomerular, fallo renal y otros trastornos renales/genitourinarios

**Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**  
**Pemgen Liofilizado para Solución Inyectable 100 mg**

---

Toxicidades CTC Clínicamente relevantes que fueron reportadas en  $\geq 1\%$  y  $\leq 5\%$  de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a pemetrexed incluyen: neutropenia febril, infección, disminución de las plaquetas, diarrea, estreñimiento, alopecia, prurito o picazón, fiebre (en ausencia de neutropenia), enfermedades de la superficie ocular (incluyendo conjuntivitis), exceso de lagrimeo, mareos y neuropatía motora.

Toxicidades CTC Clínicamente relevantes que fueron reportadas en  $< 1\%$  de los pacientes que fueron asignados al azar a pemetrexed incluyen: reacciones alérgicas/hipersensibilidad, eritema multiforme, arritmia supraventricular y embolia pulmonar.

Los eventos cerebrovasculares y cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio, han sido excepcionalmente reportados durante estudios clínicos con pemetrexed, generalmente cuando se administra en combinación con otro agente citotóxico. La mayoría de los pacientes en los cuales estos eventos han sido observados había pre-existencias de los factores de riesgo cardiovascular.

Raros casos de hepatitis, potencialmente grave, han sido reportados durante estudios clínicos con pemetrexed.

Pancitopenia ha sido inusualmente reportada durante estudios clínicos con pemetrexed.

En los ensayos clínicos, los casos de colitis (incluyendo intestinales y sangrado rectal, a veces fatales, perforación intestinal, necrosis intestinal y typhlitis) han sido reportados excepcionalmente en pacientes tratados con pemetrexed.

En los ensayos clínicos, los casos de neumonitis intersticial con insuficiencia respiratoria, a veces fatales, han sido reportados excepcionalmente en pacientes tratados con pemetrexed.

Raros casos de edema han sido reportados en pacientes tratados con pemetrexed.

Esofagitis/ esofagitis por radiación ha sido inusualmente reportados durante estudios clínicos con pemetrexed.

La sepsis, en ocasiones fatal, ha sido comúnmente reportados durante estudios clínicos con pemetrexed.

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en pacientes tratados con pemetrexed:

Raros casos de insuficiencia renal aguda han sido reportados con pemetrexed, individualmente o en asociación con otros agentes quimioterapéuticos.

Raros casos de neumonitis por radiación han sido reportados en pacientes tratados con radioterapia, ya sea antes, durante o después de la terapia con pemetrexed.

Raros casos de radiación por retiro han sido reportados en pacientes que han recibido radioterapia anteriormente.

Raros casos de isquemia periférica que lleva a necrosis de extremidades han sido reportados.

**Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**  
**Pemgen Liofilizado para Solución Inyectable 100 mg**

---

Raros casos de penfigo han sido reportados como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, que en algunos casos han sido fatales.

Raramente, anemia hemolítica inmunomediada ha sido reportado en pacientes tratados con pemetrexed. Raros casos de shock anafiláctico han sido reportados.

**Sobredosificación:**

Los síntomas de sobredosis incluyen neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis, polineuropatía sensorial, y erupción cutánea. Las complicaciones de una sobredosis incluyen la supresión de la médula ósea que se manifiestan por neutropenia, trombocitopenia y anemia. Además, la infección con o sin fiebre, diarrea y/o mucositis puede ser visto. En el caso de sospecha de sobredosis, se debe vigilar a los pacientes con conteos sanguíneos y deben recibir terapia de apoyo según sea necesario. El uso de calcio folinato/ácido fólico en la gestión de la sobredosis debe ser considerado.

**Información Farmacológica**

***Propiedades farmacodinámicas***

Grupo farmacoterapéutico: agentes Antineoplásicos antimetabolitos, análogos de ácido fólico

Mecanismo de acción

Pemetrexed es un agente antifolato multi-target multi-cáncer que ejerce su acción al interrumpir procesos metabólicos cruciales y dependientes de folato esenciales para la replicación celular.

Estudios in vitro han demostrado que pemetrexed se comporta como un inhibidor antifolato multi-target thymidylato sintasa (TS), dihidrofolato reductasa (DHFR) y formyltransferase glycinamide ribonucleotide (GARFT), que son enzimas dependientes de folato clave para la biosíntesis de novo de timidina y los nucleótidos purinas. Pemetrexed es transportada a las células por tanto el portador de folato reducido y folato vinculante proteínas de membrana de los sistemas de transporte. Una vez en la célula, pemetrexed se convierte rápida y eficientemente convertida a formas tipo polyglutamate por la enzima folylpolyglutamate sintasa. Los formularios polyglutamate son retenidos en celdas y son incluso más potentes inhibidores de TS y GARFT. Polyglutamation es un proceso tiempo y concentración dependiente que se produce en las células tumorales y, en menor medida, en los tejidos normales. Metabolitos Polyglutamated tienen una mayor vida media intracelular lo que prolonga la acción farmacológica en células malignas.

***Propiedades farmacocinéticas***

La farmacocinética de pemetrexed administrada como agente único en dosis que van de 0,2 a 838 mg/m<sup>2</sup> perfundida durante un período de 10 minutos se ha evaluado en 426 pacientes con cáncer con una variedad de tumores sólidos.

Absorción:

La exposición total sistémica (AUC) y la concentración plasmática máxima (Cmax) aumentó proporcionalmente con la dosis. La farmacocinética de pemetrexed son consistentes a lo largo de varios ciclos de tratamiento.

Distribución:

**Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**  
**Pemgen Liofilizado para Solución Inyectable 100 mg**

---

Pemetrexed tiene un volumen de distribución en estado estable de 16,1 litros. Estudios in vitro indican que pemetrexed es aproximadamente un 81% a las proteínas plasmáticas. La Unión no es afectada por la insuficiencia renal. Estudios in vitro indican que pemetrexed es secretada activamente por la OAT3 (transportador de aniones orgánicos).

Metabolismo:

Pemetrexed no se metaboliza de manera apreciable.

Excreción:

Pemetrexed es principalmente eliminada en la orina con 70% a 90% de la dosis se recuperó intacta dentro de las primeras 24 horas siguientes a la administración. Pemetrexed total aclaramiento sistémico es 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 [calculada mediante la fórmula estándar de Cockcroft y Gault o medir la tasa de filtración glomerular utilizando el Tc<sup>99m</sup>-DPTA]). Entre la variabilidad del paciente en juego es moderada en el 19,3%.

El Conteo Absoluto de neutrófilos (ANC) seguido de la administración de un solo agente de pemetrexed a pacientes que no recibieron ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> fueron caracterizados mediante análisis farmacodinámico de población. La gravedad de la toxicidad hematológica, medida por la profundidad de la ANC nadir, es inversamente proporcional a la exposición sistémica de pemetrexed. También se observó que el ANC inferiores niveles nadir ocurrieron en pacientes con niveles elevados de cistationina basal o las concentraciones de homocisteína. Los niveles de estas sustancias puede reducirse con la administración de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> la suplementación. No hay ningún efecto acumulativo de pemetrexed sobre el ANC nadir durante varios ciclos de tratamiento.

Tiempo para el ANC nadir con pemetrexed la exposición sistémica (AUC), variaba entre 8 a 9,6 días en un rango de exposiciones de 38,3 a 316,8 µg.h/mL.

**Información adicional en poblaciones especiales.**

Pediatría:

La inocuidad y eficacia de pemetrexed no ha sido establecida en pacientes pediátricos.

Geriatría:

Ningún efecto de la edad sobre la farmacocinética de pemetrexed se observó sobre un rango de 26 a 80 años.

Género:

La farmacocinética de pemetrexed no fueron diferentes en pacientes masculinos y femeninos.

Raza:

La farmacocinética de pemetrexed fueron similares en pacientes caucásicos y de ascendencia africana. No hay suficientes datos disponibles para comparar la farmacocinética de otros grupos étnicos.

**Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**  
**Pemgen Liofilizado para Solución Inyectable 100 mg**

---

**Insuficiencia hepática:**

No hubo efecto de niveles elevados de AST (SGOT), ALT (SGPT), o la bilirrubina total sobre la farmacocinética de pemetrexed. No obstante, estudios de pacientes con alteraciones hepáticas no han sido realizadas.

**Insuficiencia renal:**

El análisis farmacocinético de pemetrexed incluyeron 127 pacientes con función renal disminuida. El aclaramiento plasmático de pemetrexed en presencia de cisplatino disminuye a medida que disminuye la función renal, con aumento en la exposición sistémica. Los pacientes con creatinina niveles de 45, 50 y 80 mL/min tuvieron 65%, 54% y 13%, respectivamente, en aumentos pemetrexed total la exposición sistémica (AUC) en comparación con los pacientes con aclaramiento de creatinina de 100 mL/min.

**Almacenamiento:** Almacene a no más de 30° C

La solución reconstituida y solución de perfusión puede conservarse durante 24 horas a 25°C o 2-8°C.

**Precauciones:**

**Mantenga todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Pemetrexed es un agente citotóxico. Por lo tanto, se debe tener cuidado durante la manipulación y preparación de pemetrexed. El uso de guantes y otras prendas protectoras para evitar contacto con la piel es recomendable.

Se debe aplicar una técnica aséptica durante la manipulación de pemetrexed, ya que no contiene ningún conservante.

**Instrucciones de preparación y administración: Use una técnica aséptica.**

La reconstitución y la dilución antes de la perfusión intravenosa sólo se recomienda mediante inyección de cloruro de sodio al 0,9%. Pemetrexed es físicamente incompatible con diluyentes que contengan calcio, incluyendo Lactated Ringer e inyección de inyección del timbre. La administración de pemetrexed con otros fármacos y diluyentes no ha sido estudiado, y por lo tanto no es recomendable.

1. Utilice una técnica aséptica durante la reconstitución y la dilución de pemetrexed para infusión intravenosa de administración.
2. Calcular la dosis y el número de viales necesarios. Cada vial contiene un exceso de pemetrexed para facilitar la entrega de la etiqueta la cantidad.
3. Reconstituir 100mg viales con 4.2ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección, sin conservantes, resultando en una solución que contenga 25 mg/ml de pemetrexed. Agite suavemente cada vial hasta que el polvo se disuelva completamente. La solución resultante es clara y varía en color desde incoloro a amarillo o verde-amarillo sin afectar negativamente a la calidad del producto. El pH de la solución reconstituida es entre 6,6 y 7,8. La disolución es obligatoria.
4. Reconstituir 500mg viales con 20ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) de solución para inyección, sin conservantes, resultando en una solución que contenga 25 mg/ml de pemetrexed. Agite suavemente cada vial hasta que el polvo se disuelva completamente. La solución resultante es clara y varía en color desde incoloro a amarillo o verde-amarillo sin afectar negativamente a la calidad

**Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**  
**Pemgen Liofilizado para Solución Inyectable 100 mg**

---

- del producto. El pH de la solución reconstituida es entre 6,6 y 7,8. La disolución es obligatoria.
5. El volumen adecuado de pemetrexed solución reconstituida debe diluirse posteriormente a 100 ml con cloruro de sodio 9mg/ml (0,9%) de solución para inyección, sin conservantes, y administrado como perfusión intravenosa durante 10 minutos.
  6. Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente por presencia materia particulada y decoloración antes de su administración. Si se observan partículas, no administrar.
  7. Pemetrexed es para un solo uso. Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las exigencias locales.

Estabilidad química y física de reconstituido y solución de infusión de pemetrexed fue demostrada por hasta 24 horas después de la reconstitución del vial original cuando se almacena a 2-8°C. Sin embargo, debido a que pemetrexed y el diluyente recomendado no contienen conservantes antimicrobianos antimicrobianos, para reducir el riesgo, y las soluciones de infusión reconstituida debe ser utilizada inmediatamente. Deseche cualquier porción no utilizada.



Elaborado por: QF Alex Matus  
Mandiola  
Asesor Técnico  
Dr Reddy's Laboratories Chile SpA