

<b>XULIA</b> <b>PEMETREXED 100 y 500 mg</b>
<span></span>
Polvo Liofilizado para Solución Inyectable
<span></span>
<p>Venta Bajo Receta Archivada</p> <p style="text-align: right;">Industria Argentina</p>

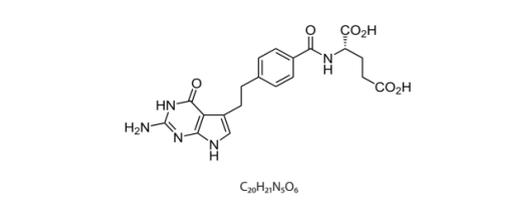
**FÓRMULA CUALITATIVA**

Cada frasco ampolla Xulia 100 mg contiene: Pemetrexed (como disódico Hemipentahidrato) 100 mg
Manitol 100 mg

Cada frasco ampolla Xulia 500 mg contiene: Pemetrexed (como disódico Hemipentahidrato) 500 mg
Manitol 500 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Antineoplásico. Análogo del Ácido Fólico

**Clasificación ATC:** L01BA04



**INDICACIONES:**

Xulia 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.

Xulia está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. La eficacia de Xulia como tratamiento de segunda línea en NSCLC (cáncer de pulmón de células no pequeñas) se basa en la tasa de respuesta. No existen estudios controlados que demuestren un beneficio clínico, como por ejemplo un efecto de sobrevida favorable o mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA / PROPIEDADES**

**Acción farmacológica**
El Xulia 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 Xulia inhibe la timidilato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR), y la glicinamida ribonucleóti-do formiltransferasa (GARFT), todas enzimas dependientes del folato que participan en la biosíntesis de novo de los nucleótidos timidita y purina. El Xulia 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 poliglutamata sintetasa convierte al Xulia en las formas poliglutamato. Las formas poliglutamato son retenidas en las células y son inhibidoras de la TS y la GARFT. Lo 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 Xulia 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 Xulia y el cisplatino concomitantemente. Los recuentos absolutos de neutrófilos (RAN) luego de la administración como monoterapia del Xulia 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 Pemetrexed. 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 Xulia 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 el Xulia (ABC) varió entre 8 a 9,6 días en un rango de exposiciones de 38,3 a 316,8 µg/h/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 Xulia administrado como monoterapia en dosis que variaban de 0,2 a 838 mg/m<sup>2</sup> durante un periodo de infusión de 10 minutos en 426 pacientes con cáncer que tenían diversos tumores sólidos. El Xulia 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 Xulia es 91,8 ml/min y la vida media de eliminación del Xulia 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 Xulia (ABC) y la concentración máxima en plasma (Cmax) aumentan proporcionalmente a la dosis. La farmacocinética del Xulia no cambia en los múltiples ciclos de tratamiento. El Xulia tiene un volumen de distribución constante de 16,1 litros. Los estudios in vitro indican que el Xulia se une a las proteínas plasmáticas en un 81%. La unión no se ve afectada por el grado de insuficiencia renal.

**Poblaciones Especiales**

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

- **Anianos:** no se observó efecto de la edad sobre la farmacocinética del Xulia en un rango de edades de 26 a 80 años.

- **Niños:** en los estudios clínicos no se incluyeron pacientes pediátricos.

- **Sexo:** la farmacocinética del Xulia no difirió entre los pacientes de ambos sexos.

- **Raza:** la farmacocinética del Xulia 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 Xulia. 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 Xulia disminuye en presencia del cisplatino a medida que crece la función renal, con aumento en la exposición sistémica. Los pacientes con clearance de creatinina de 45, 50 y 80 ml/min tuvieron aumentos del 65%, 54% y 13%, respectivamente, en la exposición sistémica total a Xulia (ABC) en comparación con los pacientes con clearance de creatinina de 100 ml/min.

**POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Xulia se debe administrar sólo por vía intravenosa.

Xulia debe ser administrado solo 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 Xulia 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/m2 infundida durante 2 horas comenzando aproximadamente 30 minutos después de finalizada la administración de Xulia. Los pacientes deberán recibir tratamiento antiemético adecuado y ser hidratados conforme a la práctica clínica local antes y/o después de recibir cisplatino. Ver prospecto de cisplatino para mayor información.

*Uso como agente solo (monoterapia):*

*Cáncer pulmonar a células no pequeñas (sus siglas en inglés NSCLC):* la dosis recomendada de Xulia 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 premeditación**

*Corticosteroides:* se informó rash cutáneo con más frecuencia en los pacientes no tratados previamente con un corticosteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea. En los estudios clínicos, se administraron 4 mg de dexametasona por vía oral dos veces diarias el día de la administración de Xulia 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 co Xulia que diariamente tomen una dosis baja por vía oral de ácido fólico o complejo multi vitamínico

Con ácido fólico. Durante el periodo de 7 días precedente a la primera dosis de Xulia 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 Xulia. 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 Xulia y cada 3 ciclos de allí en más. Las inyecciones subsiguientes de vitamina B<sub>12</sub> pueden administrarse el mismo día que Xulia. 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.

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

- *Monitoreo:* en todos los pacientes que recibían Xulia, 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 entes de cada dosis y en los días 8 y 15 de cada ciclo. Los pacientes no deberán comenzar un nuevo ciclo de tratamiento a menos que el recuento absoluto de neutrófilos sea ≥ 1.500 células/mm<sup>3</sup>, el recuento plaquetario sea ≥100.000 células/mm<sup>3</sup>, y el clearance de creatinina sea ≥ 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 1 a 3, las cuales son aplicables para Xulia usado como agente solo o en combinación con cisplatin.

**Tabla 1.- Reducción de la dosis para Xulia (como agente solo o en combinación) y cisplatino – Toxicidades hematológicas**

Nadir del recuento absoluto de neutrófilos <500/mm <sup>3</sup> y nadir de plaquetas ≥50.000/mm <sup>3</sup>	75% de la dosis previa (ambas drogas)
Nadir de plaquetas <50.000/mm3 independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos	50% de la dosis previa (ambas drogas)

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas (excluyendo neurotoxicidad) ≥ grado 3 (excepto aumentos de las transaminasas de Grado 3), se deberá suspender la administración de Xulia 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 2.

**Tabla 2.- Reducción de la dosis para Xulia (como agente solo o en combinación) y cisplatino – Toxicidades no hematológicas a,b**

	<i>Dosis de Xulia (mg/m<sup>2</sup>)</i>	<i>Dosis de cisplatino (mg/m<sup>2</sup>)</i>
Cualquier toxicidad de Grado 3 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

a Criterios comunes de Toxicidad (CTC) del NCI

b Excluyendo neurotoxicidad

c excepto aumento de las transaminasas de Grado 3.

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

**Tabla 3.- Reducción de la dosis para Xulia (como agente solo o en combinación) y cisplatino – Neurotoxicidad**

<i>Grado según los CTC</i>	<i>Dosis de Xulia (mg/m<sup>2</sup>)</i>	<i>Dosis de cisplatino (mg/m<sup>2</sup>)</i>
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 Xulia 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 Xulia en pacientes menores de 18 años debido

a que no se ha establecido su seguridad y eficacia en este tipo de pacientes.

**Pacientes con insuficiencia renal:** en estudios clínicos, los pacientes con clearance de creatinina ≥45 ml/min no requirieron ajustes de la dosis además de los recomendados para todos los pacientes. Debido a que la cantidad de pacientes con clearance de creatinina inferior a 45 ml/min es escasa no se pueden hacer recomendaciones psicológicas para este grupo de pacientes. Por consiguiente, Xulia no deberá ser administrado a pacientes cuyo clearance de creatinina sea <45 ml/min usando la fórmula de Cockcroft y Gault (abajo) o TGF determinada mediante el método de clearance plasmático de 99m Tc-DTPA:

<b>Hombres:</b> [(140-edad en años) x peso corporal real (kg) = ml/min] / 72 x creatinina sérica (mg/dl)
<b>Mujeres:</b> clearance de creatinina calculado para hombres x 0,85

Se deberá tener cuidado cuando se administra Xulia concomitantemente con AINEs a pacientes cuyo clearance de creatinina es <80 ml/min.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** Xulia no se metaboliza extensamente en el hígado. En la Tabla 2 se proporcionan los ajustes de dosis basado en el deterioro hepático experimentado durante el tratamiento con Xulia.

**INCOMPATIBILIDADES**

**Xulia SÓLO deberá ser reconstituida y diluida con una inyección de cloruro de sodio al 0,9%, para inyección sin conservantes.** Xulia es compatible con equipos estándar de infusión intravenosa de poli vinil cloruro y bolsas para solución intravenosa. Xulia 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 Xulia con otras drogas y diluyentes no ha sido estudiada y, por consiguiente, no se la recomienda.

**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 Xulia. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de Xulia entra en contacto con la piel, lavar la piel de inmediato y en su totalidad con jabón y agua. Si Xulia entra en contacto con las membranas mucosas, enjuagarse 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. Xulia no es un vesicante. No existe un antídoto específico para el caso de extravasación de Xulia. Hasta el momento, se han informado pocos casos de extravasación de Xulia, los cuales no fueron considerados serios por el investigador. Para la extravasación de Xulia se deberá implementar la práctica estándar local utilizada para otros no vesicantes.

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

- Emplear una técnica aséptica durante la reconstitución y posterior dilución de Xulia para la administración de la infusión por vía intravenosa.
- Calcular la dosis y la cantidad de frasco ampolla de Xulia necesarios. Cada frasco ampolla contiene 100 o 500 mg de Xulia. El frasco ampolla contiene Xulia con un pequeño exceso sólo para facilitar la administración de la cantidad indicada en el prospecto.
- Reconstituir los frascos ampolla de 500 mg con 20 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyección y el de 100 mg con aproximadamente 4,2 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes) para obtener una solución que contenga 25 mg/ml de Xulia. 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 Xulia tiene un pH que oscila entre 6,6 y 7,8. SE REQUIERE POSTERIOR DILUCIÓN.
- El volumen apropiado de la solución reconstituida de Xulia deberá ser luego diluido hasta completar 100 ml con solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes) y administrado como infusión intravenosa durante 10 minutos.
- 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.
- Se demostró que las soluciones reconstituidas y las soluciones para infusión de Xulia 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. Cuando se las prepara siguiendo las instrucciones, las soluciones reconstituidas y para infusión de Xulia no contienen conservantes antimicrobianos. Desechar cualquier remanente.

**CONTRAINDICACIONES**

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

**ADVERTENCIAS**

**Disminución de la función renal:** Xulia se elimina principalmente por vía renal sin cambios. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con clearance de creatinina ≥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, Xulia no deberá ser administrado a pacientes con clearance de creatinina <45 ml/min.

**Supresión de la médula ósea:** Xulia puede suprimir la función de la médula ósea, manifestada por neutropenia, trombocitopenia, y anemia; 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 Xulia hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) regrese a ≥ 1500 células /mm<sup>3</sup> y el recuento de plaquetas, a ≥ 100000 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.

**Necesidad de suplementación con folato y vitamina B12:** se debe indicar a los pacientes tratados con Xulia que tomen ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> como medida profiláctica para reducir la toxicidad hematológica y GI relacionada con el tratamiento. En estudios clínicos fase III para registro de Xulia 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 ¼ como neutropenia, neutropenia febril, e infección con neutropenia grado ¾.

**Embarazo categoría D:** Xulia puede causar daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. El Xulia 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 durante los días 6 a 15 de gestación. El Xulia causó malformaciones fatales (osificación incompleta del talus y hueso del cráneo) con 0,2 mg/kg (alrededor de 1/1833 la dosis IV recomendada en humanos sobre una base mg/m<sup>2</sup>) y paladar hendido con 5 mg/kg (alrededor de 1/33 la dosis IV recomendada en humanos sobre una base mg/m<sup>2</sup>). La embrio toxicidad se caracterizó por un aumento de muertes embrio-fetales y reducción en el tamaño de la cría. No se han realizado estudios con Xulia en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las pacientes que eviten quedar embarazadas. Si se utiliza Xulia durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con Xulia, e

deberá advertir a la paciente acerca de los posibles riesgos para el feto.

**PRECAUCIONES**

Xulia deberá ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

El tratamiento apropiado de las complicaciones es posible solo cuando hay instalaciones adecuadas para diagnóstico y tratamiento rápidamente disponibles. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento causados por Xulia en los estudios clínicos fueron reversibles. En los estudios, se observó con más frecuencia rash cutáneo en pacientes no tratados previamente con un cortico esteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea.

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

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

Debido a la posibilidad de que el tratamiento con Xulia 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 Xulia 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 Pemetrexed Kemex. 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 ≥ 1500 células/mm<sup>3</sup>, y el clearance de creatinina sea ≥45 ml/min.

**Interacción con otras especialidades farmacéuticas y otras formas de interacción:** Xulia se elimina principalmente sen cambios por vía renal como resultado de la filtración glomerular y la secreción tubular. La administración concomitante de drogas nefrotóxicas (por ejemplo: amino glucósidos, diuréticos, compuestos de platino, ciclosporina) o de sustancias que también se excretan por vía tubular (por ejemplo, probenecid, penicilina) podrán posiblemente dar como resultado un clearance demorado de Xulia. Estas combinaciones deben ser usadas con precaución.

Si es necesario, el clearance de creatinina debe ser cuidadosamente monitoreado.

Si bien durante el uso de Xulia en pacientes con función renal normal (clearance de creatinina ≥ 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 podrán disminuir la eliminación de Xulia y por lo tanto incrementar la ocurrencia de efectos adversos por Xulia.

Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina de 45 a 79 ml/min) deberán evitar el uso concomitante de Xulia con altas dosis de AINEs (por ejemplo, ibuprofeno) o aspirina a altas dosis el día de la administración de Xulia, 2 días antes y 2 días después de la misma.

En ausencia de datos respecto de interacciones potenciales entre Xulia 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 Xulia, el día de la administración de Xulia 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 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 ejemplo, poliomielitits).

-*Agentes quimioterapéuticos:* el cisplatino no afecta la farmacocinética del Xulia ni la farmacocinética del platino tulo es alterada por el Xulia.

-*Vitaminas:* la administración concomitante de ácido fólico oral o de vitamina B12 intramuscular no afecta la farmacocinética del Xulia.

-*Drogas metabolizadas por las enzimas del citocromo P450:* los resultados de los estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos predican que el Xulia no causaría una inhibición clínica 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 Xulia, debido a que no se espera que Xulia 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 Xulia. Se desconoce el efecto de dosis más altas de aspirina sobre la farmacocinética del Xulia.

**Carcinogenicidad, mutagenicidad, deterioro de la fertilidad:** no se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con Xulia. El Xulia fue clastogénico en el ensayo in vivo del micro núcleo 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 Xulia 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 Xulia en ratas preñadas dio como resultado una disminución del peso del feto, osificación incompleta de algunas estructuras esqueléticas y paladar agrietado.

**Embarazo: Embarazo Categoría D.** Debe evitarse el uso de Xulia en mujeres embarazadas dado el potencial riesgo para el feto. Estudios en animales de experimentación han demostrado toxicidad reproductiva tales como defecto al nacer y otros efectos en el desarrollo del feto, en el curso de la gestón o en el desarrollo per i y post-natal.

**Lactancia:** se desconoce si Xulia 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 Xulia en lactantes, se recomienda interrumpir el amamantamiento si la madre es tratada con Xulia.

**Uso en niños y adolescentes:** no se ha establecido la seguridad y eficacia de Xulia en pacientes menores de 18 años.

**Uso en ancianos:** no se requirieron ajustes de la dosis de acuerdo con la edad además de las recomendadas para todos los pacientes.

**Sexo:** no se requirieron ajustes de la dosis de acuerdo con el sexo además de los recomendados para todos los pacientes.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** los pacientes con un nivel de bilirrubina >1,5 veces el límite superior normal fueron excluidos de los estudios clínicos de Xulia. 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 Xulia si tenían metástasis

hepática. En la Tabla 2 se observan los ajustes de dosis basados en la insuficiencia hepática experimentada durante el tratamiento con Xulia.

**Pacientes con insuficiencia renal:** se sabe que Xulia se excreta principalmente por vía renal. La disminución de la función renal dará como resultado reducción del clearance y mayor exposición (ABC) a Xulia con respecto a los pacientes que tienen función renal normal. La administración concomitante de cisplatino no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal moderada.

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

**REACCIONES ADVERsas / EFECTOS COLATERALES**

La Tabla 4 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 Xulia, 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 conocido fólico y vitamina B<sub>12</sub>.

		Xulia /cisplatino (N=168)		Cisplatino (N=163)		
Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento	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	23,2	13,5	3,1
		Leucocitos	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hemogloblina	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
		Náuseas	82,1	11,9	76,7	5,5
Trastornos Gastrointestinales	Muy Común	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	