

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PEMETREXED 500 mg y 100 mg
LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PEMETREXED liofilizado para solución inyectable 500 mg
PEMETREXED liofilizado para solución inyectable 100 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

PEMETREXED liofilizado para solución inyectable 500 mg
Cada frasco ampolla con liofilizado para solución inyectable contiene:
Pemetrexed (como pemetrexed disódico hemipentahidratado) 500 mg
Excipientes: Manitol, Ácido clorhídrico para ajuste de pH, Hidróxido de sodio para ajuste de pH.

PEMETREXED liofilizado para solución inyectable 100 mg
Cada frasco ampolla con liofilizado para solución inyectable contiene: Pemetrexed (como pemetrexed disódico hemipentahidratado) 100 mg
Excipientes: Manitol, Ácido clorhídrico para ajuste de pH, Hidróxido de sodio para ajuste de pH.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado para solución inyectable

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Mesotelioma pleural maligno:

Pemetrexed en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de los pacientes con mesotelioma pleural maligno no extirpable que nunca han recibido quimioterapia.

Cáncer de pulmón no microcítico:

Pemetrexed en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de primera línea de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico cuya histología no sea predominantemente de células escamosas.

Pemetrexed está indicado en forma de monoterapia para el tratamiento de mantenimiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico cuya histología no sea predominantemente de células escamosas en los pacientes en los que la enfermedad no ha progresado inmediatamente después de la quimioterapia con platino.

Pemetrexed está indicado en forma de monoterapia para el tratamiento de segunda línea de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico cuya histología no sea predominantemente de células escamosas.

4.2 Posología y forma de administración

Pemetrexed debe administrarse siempre bajo la supervisión de un médico calificado en el uso de quimioterapia antineoplásica.

Posología

Pemetrexed en combinación con cisplatino

La dosis recomendada de Pemetrexed es de 500 mg/m² de área de superficie corporal (ASC) administrados en forma de perfusión intravenosa a lo largo de 10 minutos en el primer día de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de cisplatino es de 75 mg/m² de ASC perfundidos a lo largo de 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 y una correcta hidratación antes y/o después de la administración de cisplatino (ver también las recomendaciones posológicas específicas en la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto del cisplatino).

Pemetrexed como fármaco único

En los pacientes tratados por un cáncer de pulmón no microcítico tras quimioterapia previa, la dosis recomendada de Pemetrexed es de 500 mg/m² de ASC administrados en forma de perfusión intravenosa a lo largo de 10 minutos en el primer día de cada ciclo de 21 días.

Pauta de premedicación

Para reducir la incidencia y la gravedad de las lesiones cutáneas, debe administrarse un corticosteroide el día de la administración de pemetrexed, así como los días anterior y posterior a la misma. El corticosteroide debe ser equivalente a 4 mg de dexametasona administrados por vía oral dos veces al día (ver sección 4.4).

Para reducir la toxicidad, los pacientes tratados con pemetrexed también deben recibir suplementos vitamínicos (ver sección 4.4). Deben tomar ácido fólico por vía oral o un multivitamínico que contenga ácido fólico (de 350 a 1.000 microgramos) diariamente. Deben tomarse al menos cinco dosis de ácido fólico durante los siete días previos a la primera dosis de pemetrexed y la administración debe continuar a lo largo del curso completo de terapia y durante los 21 días siguientes a la última dosis de pemetrexed. Los pacientes también deben recibir una inyección intramuscular de vitamina B₁₂ (1.000 microgramos) en la semana previa a la primera dosis de pemetrexed y una vez cada tres ciclos a partir de entonces. Las inyecciones de vitamina B₁₂ subsiguientes pueden administrarse el mismo día que el pemetrexed.

Monitorización

Los pacientes en tratamiento con pemetrexed deben monitorizarse antes de cada dosis con un recuento sanguíneo completo que incluya un recuento leucocitario (RL) diferencial y un recuento plaquetario. Antes de cada administración de quimioterapia, deben realizarse análisis bioquímicos sanguíneos para evaluar la función renal y hepática. Antes del inicio de cada ciclo de quimioterapia, es necesario que los pacientes cumplan los siguientes requisitos: el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe ser ≥ 1.500 células/mm³ y el recuento plaquetario ≥ 100.000 células/mm³.

La depuración de creatinina debe ser ≥ 45 ml/min.

La bilirrubina total debe encontrarse en un nivel $\leq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad. La fosfatasa alcalina (FA), la aspartato aminotransferasa (AST o SGOT) y la alanina aminotransferasa (ALT o SGPT) deben encontrarse en niveles ≤ 3 veces el límite superior de la normalidad. Si existe afectación tumoral hepática, son aceptables unos niveles de FA, AST y ALT ≤ 5 veces el límite superior de la normalidad.

Ajustes de la dosis

Los ajustes de la dosis al inicio de cada ciclo subsiguiente deben basarse en los recuentos hematológicos mínimos o en los efectos tóxicos no hematológicos máximos del ciclo previo de terapia. El tratamiento puede retrasarse el tiempo que sea suficiente para la recuperación. Tras la recuperación, los pacientes deben recibir tratamiento nuevamente de acuerdo con las directrices indicadas en las Tablas 1, 2 y 3, que son válidas para el uso de Pemetrexed como fármaco único o en combinación con cisplatino.

Tabla 1. Tabla de modificación de la dosis de Pemetrexed (como fármaco único o combinado) y cisplatino - Efectos tóxicos hematológicos	
RAN mínimo $< 500/\text{mm}^3$ y recuento plaquetario mínimo $\geq 50.000/\text{mm}^3$	75% de la dosis previa (tanto de Pemetrexed como de cisplatino)
Recuento plaquetario $< 50.000/\text{mm}^3$, independientemente del RAN mínimo	75% de la dosis previa (tanto de Pemetrexed como de cisplatino)
Recuento plaquetario $< 50.000/\text{mm}^3$ con hemorragia ^a , independientemente del RAN mínimo	50% de la dosis previa (tanto de Pemetrexed como de cisplatino)
^a Estos criterios cumplen la definición de los criterios comunes de toxicidad (CTC) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) (CTC v2.0; NCI 1998) de hemorragia de grado ≥ 2 según los CTC.	

Si los pacientes presentan efectos tóxicos no hematológicos de grado ≥ 3 (excluidos los efectos neurotóxicos), la administración de Pemetrexed debe interrumpirse hasta la resolución a un nivel inferior o igual al que presentaba el paciente antes de la terapia. El tratamiento debe reanudarse conforme a las directrices indicadas en la Tabla 2.

Tabla 2. Tabla de modificación de la dosis de Pemetrexed (como fármaco único o combinado) y cisplatino - Efectos tóxicos no hematológicos^{a, b}		
	Dosis de Pemetrexed (mg/m²)	Dosis de cisplatino (mg/m²)
Cualquier efecto tóxico de grado 3 ó 4 excepto mucositis	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Cualquier diarrea que precise ingreso hospitalario (independientemente del grado) o	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa

diarrea de grado 3 ó 4		
Mucositis de grado 3 ó 4	50% de la dosis previa	100% de la dosis previa
^a Criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (CTC v2.0; NCI 1998)		
^b Excluidos los efectos neurotóxicos		

En caso de efectos neurotóxicos, el ajuste recomendado de las dosis de Pemetrexed y cisplatino se indica en la Tabla 3. Los pacientes deben interrumpir la terapia si se observan efectos neurotóxicos de grado 3 ó 4.

Tabla 3. Tabla de modificación de la dosis de Pemetrexed (como fármaco único o combinado) y cisplatino - Efectos neurotóxicos		
Grado según los CTC ^a	Dosis de Pemetrexed (mg/m²)	Dosis de cisplatino (mg/m²)
0-1	100% de la dosis previa	100% de la dosis previa
2	100% de la dosis previa	50% de la dosis previa
^a Criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (CTC v2.0; NCI 1998)		

El tratamiento con Pemetrexed debe interrumpirse si el paciente presenta cualquier efecto tóxico hematológico o no hematológico de grado 3 ó 4 tras 2 reducciones de la dosis o inmediatamente si se observan efectos neurotóxicos de grado 3 ó 4.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

En los estudios clínicos, no se han observado datos indicativos de que los pacientes de edad igual o superior a 65 años presenten un riesgo aumentado de acontecimientos adversos en comparación con los pacientes menores de 65 años. No son necesarias reducciones de las dosis distintas de las recomendadas para todos los pacientes.

Población pediátrica:

No existe una recomendación de uso específica para Pemetrexed en la población pediátrica para el mesotelioma pleural maligno ni el cáncer de pulmón no microcítico.

Pacientes con insuficiencia renal (fórmula estándar de Cockcroft y Gault o tasa de filtración glomerular medida mediante el método de depuración sérica de DPTA marcado con Tc99m)

El pemetrexed se elimina principalmente sin cambios mediante excreción renal. En los estudios clínicos, los pacientes con una depuración de creatinina ≥ 45 ml/min no precisaron ajustes de la dosis distintos de los recomendados para todos los pacientes. Los datos sobre el uso del pemetrexed en los pacientes con depuración de creatinina inferior a 45 ml/min son

insuficientes, por lo que no se recomienda el uso de pemetrexed en estos pacientes (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se identificó ninguna relación entre la AST (SGOT), la ALT (SGPT) o la bilirrubina total y la farmacocinética del pemetrexed. No obstante, no se ha estudiado específicamente a pacientes con insuficiencia hepática con niveles de bilirrubina > 1,5 veces el límite superior de la normalidad y/o aminotransferasas > 3,0 veces el límite superior de la normalidad (en ausencia de metástasis hepáticas) o > 5,0 veces el límite superior de la normalidad (en presencia de metástasis hepáticas).

Forma de administración, Instrucciones de Uso

Pemetrexed debe administrarse en forma de perfusión intravenosa a lo largo de 10 minutos en el primer día de cada ciclo de 21 días.

Precauciones de preparación y administración

Al igual que con otros agentes antineoplásicos potencialmente tóxicos, se deberá tener cuidado en la manipulación y preparación de las soluciones para infusión de pemetrexed.

Se recomienda el uso de guantes.

Si la solución de pemetrexed entra en contacto con la piel, lavar la piel de inmediato y en su totalidad con jabón y agua.

Si pemetrexed entra en contacto con las membranas mucosas, enjuagar bien con agua.

Pemetrexed no es un vesicante. No existe un antídoto específico para la extravasación de Pemetrexed. Ha habido pocos casos reportados de extravasación de Pemetrexed, que no fueron evaluados como serios por el investigador. La extravasación debe ser manejada por la práctica estándar local como con otros no-vesicantes.

Como las soluciones reconstituidas y para la infusión de Pemetrexed no contienen preservantes antimicrobianos, desechar cualquier porción remanente.

1. Usar una técnica aséptica durante la reconstitución y la ulterior dilución del pemetrexed para su administración mediante perfusión intravenosa.
2. Calcular la dosis y el número de frasco-ampolla de Pemetrexed necesarios. Cada vial contiene un excedente de pemetrexed para facilitar el suministro de la cantidad nominal.
3. Reconstituir los frascos-ampollas de 100 mg con 4,2 ml de una solución inyectable de 9 mg/ml (0.9%) de cloruro sódico, sin conservantes, para obtener una solución de 25 mg/ml de pemetrexed. Remover suavemente cada vial hasta que el liofilizado se disuelva por completo. La solución resultante es transparente y su aspecto oscila entre incoloro y amarillo o amarillo verdoso sin afectar adversamente a la calidad del

producto. El pH de la solución reconstituida es de 6,6 a 7,8. **Es necesaria una dilución ulterior.**

Reconstituir los frasco-ampolla de 500 mg con 20 ml de una solución inyectable de 9 mg/ml (0.9%) de cloruro sódico, sin conservantes, para obtener una solución de 25 mg/ml de pemetrexed. Remover suavemente cada vial hasta que el polvo se disuelva por completo. La solución resultante es transparente y su aspecto oscila entre incoloro y amarillo o amarillo verdoso sin afectar adversamente a la calidad del producto. El pH de la solución reconstituida es de 6.6 a 7.8. **Es necesaria una dilución ulterior.**

4. El volumen adecuado de solución reconstituida de pemetrexed debe diluirse ulteriormente hasta 100 ml con una solución inyectable de 9 mg/ml (0.9%) de cloruro sódico, sin conservantes y administrarse en forma de perfusión intravenosa a lo largo de 10 minutos.
5. Las soluciones para perfusión de pemetrexed preparadas según estas instrucciones son compatibles con los equipos de administración y las bolsas de perfusión revestidos con cloruro de polivinilo y poliolefina. **El pemetrexed es físicamente incompatible con diluyentes que contienen calcio, incluyendo las soluciones inyectables ringer lactato y ringer. No se recomienda la coadministración de pemetrexed con otros medicamentos y diluyentes debido a que no se han realizado estudios de compatibilidad.**
6. Los fármacos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de material particulado y decoloración antes de su administración, No administrar si se observa material particulado.
7. Las soluciones de pemetrexed son para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normatividad local.

Las soluciones reconstituidas con Cloruro de sodio, solución inyectable 0.9% luego de su reconstitución inicial permanecen estables por 24 horas, cuando se mantienen bajo refrigeración (entre 2°C y 8°C) y las soluciones reconstituidas a temperatura ambiente deben ser usadas inmediatamente.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- **Lactancia: durante el tratamiento con pemetrexed se debe interrumpir la lactancia.** (ver sección 4.6)
- Vacunación concomitante contra la fiebre amarilla (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El pemetrexed puede causar una supresión de la función de la médula ósea, que se manifiesta con neutropenia, trombocitopenia y anemia (o pancitopenia) (ver sección 4.8). La mielosupresión suele ser el efecto tóxico limitante de la dosis. Debe monitorizarse a los pacientes en busca de mielosupresión durante la terapia y no debe administrárseles pemetrexed hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) retorne a ≥ 1.500

células/mm³ y el recuento plaquetario a ≥ 100.000 células/mm³. Las reducciones de la dosis en los ciclos subsiguientes se basan en el RAN mínimo, el recuento plaquetario y los efectos tóxicos no hematológicos máximos observados en el ciclo previo (ver sección 4.2).

Cuando se administró pretratamiento con ácido fólico y vitamina B₁₂, se notificaron menos efectos tóxicos y una reducción de los efectos tóxicos hematológicos y no hematológicos de grado 3/4, como neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia de grado 3/4. Por lo tanto, se debe indicar a todos los pacientes tratados con pemetrexed que tomen ácido fólico y vitamina B₁₂ como medida profiláctica para reducir los efectos tóxicos relacionados con el tratamiento (ver sección 4.2).

Se han notificado reacciones cutáneas en los pacientes que no recibieron pretratamiento con un corticosteroide. El pretratamiento con dexametasona (o equivalente) puede reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones cutáneas (ver sección 4.2).

Se ha estudiado un número insuficiente de pacientes con depuración de creatinina inferior a 45 ml/min. Por lo tanto, no se recomienda el uso de pemetrexed en los pacientes con depuración de creatinina < 45 ml/min (ver sección 4.2).

Los pacientes con insuficiencia renal de grado leve a moderado (depuración de creatinina de 45 a 79 ml/min) deben evitar el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como el ibuprofeno y la aspirina (> 1,3 g al día) el día de la administración de pemetrexed, así como los 2 días anteriores y los 2 días posteriores a la misma (ver sección 4.5).

En los pacientes con insuficiencia renal de grado leve a moderado candidatos al tratamiento con pemetrexed, los AINE con semividas de eliminación prolongadas deben interrumpirse el día de la administración de pemetrexed, así como un mínimo de 5 días antes y un mínimo de 2 días después de la misma (ver sección 4.5).

Se han notificado acontecimientos renales graves, incluida insuficiencia renal aguda, con pemetrexed solo o en combinación con otros fármacos quimioterápicos. Muchos de los pacientes en los que aparecieron estos acontecimientos presentaban factores de riesgo subyacentes para los mismos, como deshidratación o hipertensión o diabetes preexistentes.

La diabetes insípida nefrogénica y la necrosis tubular renal también se informaron en el contexto posterior a la comercialización con pemetrexed solo o con otros agentes quimioterápicos. La mayoría de estos eventos se resolvió después del retiro de pemetrexed. Los pacientes deben ser monitoreados regularmente en busca de necrosis tubular aguda, disminución de la función renal y signos y síntomas de diabetes insípida nefrogénica (por ejemplo, hipernatremia).

El efecto de desplazamiento de líquidos hacia un tercer espacio, como derrame pleural o ascitis, con pemetrexed no está completamente definido. En un estudio de fase 2 con pemetrexed en 31 pacientes con tumores sólidos que presentaban un desplazamiento de líquidos hacia un tercer espacio estable, se demostró que no había diferencias en la depuración o las concentraciones plasmáticas normalizadas según la dosis de pemetrexed en comparación con los pacientes sin acumulación de líquidos en un tercer espacio. Por lo tanto, debe plantearse el drenaje de las acumulaciones de líquidos en un tercer espacio antes del tratamiento con pemetrexed, pero puede no ser necesario.

Se ha observado deshidratación grave debido a los efectos tóxicos gastrointestinales del pemetrexed administrado en combinación con cisplatino. Por lo tanto, los pacientes deben recibir tratamiento antiemético adecuado y una correcta hidratación antes y/o después de la administración de la terapia.

Se han notificado con poca frecuencia acontecimientos cardiovasculares graves, incluidos infarto de miocardio y acontecimientos cerebrovasculares, durante los estudios clínicos con pemetrexed, habitualmente cuando se administró en combinación con otro fármaco citotóxico. La mayoría de los pacientes en los que se observaron estos acontecimientos presentaban factores de riesgo cardiovascular preexistentes (ver sección 4.8).

El estado de inmunosupresión es frecuente en los pacientes oncológicos. Por ello, no se recomienda el uso concomitante de vacunas con microorganismos vivos atenuados (ver secciones 4.3 y 4.5).

El pemetrexed puede producir efectos genéticos nocivos. Se aconseja que los varones sexualmente maduros no engendren un hijo durante el tratamiento ni hasta 6 meses después del mismo. Se recomiendan medidas anticonceptivas o abstinencia. Debido a la posibilidad de que el tratamiento con pemetrexed cause infertilidad irreversible, se aconseja que los pacientes varones soliciten asesoramiento sobre la conservación de esperma antes de iniciar el tratamiento.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con pemetrexed (ver sección 4.6).

Se han notificado casos de neumonitis por radiación en pacientes tratados con radioterapia antes, durante o después del tratamiento con pemetrexed. Se debe prestar especial atención a estos pacientes y obrar con cautela a la hora de utilizar otros agentes radiosensibilizantes.

Se han notificado casos de reactivación de lesiones secundarias a radiación en pacientes tratados con radioterapia semanas o años antes.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El pemetrexed se elimina principalmente sin cambios por vía renal mediante secreción tubular y, en menor grado, mediante filtración glomerular. La administración concomitante de fármacos nefrotóxicos (p. ej., aminoglucósidos, diuréticos del asa, compuestos con platino, ciclosporina) podría generar un retraso en la depuración del pemetrexed. Esta combinación debe usarse con cautela. Si es necesario, debe monitorizarse estrechamente la depuración de creatinina.

La administración concomitante de sustancias que también se eliminan mediante secreción tubular (p. ej., probenecid, penicilina) podría generar un retraso en la depuración del pemetrexed. Se debe obrar con cautela cuando se combinen estos fármacos con pemetrexed. Si es necesario, debe monitorizarse estrechamente la depuración de creatinina.

En los pacientes con función renal normal (depuración de creatinina \geq 80 ml/min), la administración de dosis altas de antiinflamatorios no esteroideos (AINE, como ibuprofeno >

1.600 mg/día) y de aspirina ($\geq 1,3$ g al día) puede reducir la eliminación del pemetrexed y, por consiguiente, causar un aumento de sus efectos adversos. Por lo tanto, se debe obrar con cautela cuando se administren dosis altas de AINE o aspirina conjuntamente con pemetrexed a los pacientes con función renal normal (depuración de creatinina ≥ 80 ml/min).

En los pacientes con insuficiencia renal de grado leve a moderado (depuración de creatinina de 45 a 79 ml/min), debe evitarse la administración concomitante de pemetrexed con AINE (p. ej., ibuprofeno) o aspirina en dosis altas el día de la administración de pemetrexed, así como los 2 días anteriores y los 2 días posteriores a la misma (ver sección 4.4).

En ausencia de datos sobre interacciones potenciales con los AINE de semivida prolongada como el piroxicam o el rofecoxib, en los pacientes con insuficiencia renal de grado leve a moderado su uso debe interrumpirse el día de la administración de pemetrexed, así como un mínimo de 5 días antes y un mínimo de 2 días después de la misma (ver sección 4.4). Si la administración concomitante de AINE es necesaria, debe monitorizarse estrechamente a los pacientes en busca de efectos tóxicos, especialmente mielosupresión y efectos tóxicos gastrointestinales.

El pemetrexed sufre un limitado metabolismo hepático. Los resultados de los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indicaron que no es de prever que el pemetrexed cause una inhibición clínicamente significativa de la depuración metabólica de los fármacos metabolizados por CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 y CYP1A2.

Interacciones comunes a todos los citotóxicos

Debido al aumento del riesgo trombótico en los pacientes oncológicos, la administración de tratamiento anticoagulante es frecuente. La elevada variabilidad intraindividual del estado de la coagulación durante las enfermedades y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia antineoplásica hacen necesaria una monitorización más frecuente del INR (cociente internacional normalizado), si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales.

Uso concomitante contraindicado

Vacuna contra la fiebre amarilla: Riesgo de enfermedad vacunal generalizada mortal (ver sección 4.3).

Uso concomitante no recomendado

Vacunas con microorganismos vivos atenuados (excepto la fiebre amarilla, para la que el uso concomitante está contraindicado): Riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal. El riesgo es más alto en los pacientes que ya se encuentran inmunodeprimidos a causa de su enfermedad subyacente. Debe utilizarse una vacuna inactivada si existe (poliomielitis) (ver sección 4.4).

4.6 Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con pemetrexed. El pemetrexed puede producir efectos genéticos nocivos. Se

aconseja que los varones sexualmente maduros no engendren un hijo durante el tratamiento ni hasta 6 meses después del mismo. Se recomiendan medidas anticonceptivas o abstinencia.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de pemetrexed en mujeres embarazadas; pero, como otros antimetabolitos, se sospecha que puede causar anomalías congénitas graves si se administra durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). El pemetrexed no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario, tras una cuidadosa consideración de las necesidades de la madre y del riesgo para el feto (ver sección 4.4).

Lactancia

Se desconoce si el pemetrexed se excreta en la leche materna y no se pueden excluir reacciones adversas en el lactante. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con pemetrexed (ver sección 4.3).

Fertilidad

Debido a la posibilidad de que el tratamiento con pemetrexed cause infertilidad irreversible, se aconseja que los pacientes varones soliciten asesoramiento sobre la conservación de espermatozoides antes de iniciar el tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, se ha notificado que el pemetrexed puede causar fatiga. Por lo tanto, debe advertirse a los pacientes que no conduzcan o manejen máquinas si esto ocurre.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en relación con el pemetrexed, administrado tanto en forma de monoterapia como combinado, son supresión de la médula ósea, que se manifiesta como anemia, neutropenia, leucopenia y trombocitopenia, y efectos tóxicos gastrointestinales, que se manifiestan como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, faringitis, mucositis y estomatitis. Otras reacciones adversas son efectos tóxicos renales, aumento de las aminotransferasas, alopecia, fatiga, deshidratación, erupción, infección/sepsis y neuropatía. Entre los efectos raramente observados se encuentran el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.

La hiperpigmentación ha sido comúnmente reportada.

Los trastornos infecciosos y no infecciosos de la dermis, la hipodermis y/o el tejido subcutáneo se han notificado con una frecuencia desconocida (por ejemplo, dermatitis bacteriana aguda, pseudocelulitis, dermatitis).

Lista de reacciones adversas

La lista representa los eventos adversos del fármaco independientemente de la causalidad asociada con pemetrexed utilizado ya sea como un tratamiento de monoterapia o en combinación con cisplatino a partir de los estudios de registro pivotaes (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN y PARAMOUNT) y del período posterior a la comercialización.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por sistema de órganos de medDRA.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia: muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $<1/10$; poco frecuentes: $\geq 1 / 1.000$ a $<1/100$; raras: $\geq 1 / 10.000$ a $<1 / 1.000$; muy raras: $<1 / 10.000$) y desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Frecuencia de todos los grados de eventos adversos de medicamentos independientemente de la causalidad de los estudios pivotaes de registro: JMEI (ALIMTA vs docetaxel), JMDB (ALIMTA y cisplatino frente a gemcitabina y cisplatino), JMCH (ALIMTA más cisplatino frente a cisplatino), jmen y Paramount (pemetrexed más la terapia de apoyo óptimo versus placebo más la terapia de apoyo óptimo) y desde el período posterior a la comercialización.

Infecciones e infestaciones.

Muy frecuentes: Infección^a, faringitis.

Frecuentes: Sepsis^b

Muy raras: Dermo-hipodermatitis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Neutropenia, leucopenia, disminución de la hemoglobina.

Frecuentes: Neutropenia febril, disminución del recuento de plaquetas.

Poco frecuentes: Pancitopenia.

Raras: Anemia hemolítica autoinmune

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Hipersensibilidad

Raras: Shock anafiláctico

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Frecuentes: Deshidratación.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Trastorno del gusto, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorial periférica, mareos

Poco frecuentes: Accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular isquémico. hemorragia intracraneal

Trastornos oculares

Frecuentes: Conjuntivitis, ojo seco, aumento del lagrimeo, queratoconjuntivitis seca, edema palpebral, enfermedad de la superficie ocular

Trastorno cardíaco

Frecuentes: Insuficiencia cardíaca, arritmia

Poco frecuentes: Angina, infarto de miocardio, enfermedad de las arterias coronarias,

arritmia supraventricular

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Isquemia periférica

Trastorno respiratorio, torácico y mediastínico

Poco frecuentes: Embolia pulmonar, neumonitis intersticial^{bd}

Desórdenes gastrointestinales

Muy frecuentes: Estomatitis, anorexia, vómitos, diarrea, náuseas.

Frecuentes: Dispepsia, estreñimiento, dolor abdominal.

Poco frecuentes: Hemorragia rectal, hemorragia gastrointestinal, perforación intestinal, esofagitis, colitis.

Trastornos hepatobiliares

Frecuente: Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa

Raras: Hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Erupción cutánea, exfoliación de la piel.

Frecuentes: Hiperpigmentación, prurito, eritema multiforme, alopecia, urticaria.

Raras: Eritema

Muy raras: Síndrome de Stevens-Johnson^b, necrólisis epidérmica tóxica^b, penfigoide, dermatitis bullosa, epidermólisis ampollosa adquirida, edema^f eritematoso, pseudocelulitis, dermatitis, eccema prurigo

Trastorno renal y urinario:

Muy frecuentes: Disminución del aclaramiento de creatinina, aumento de creatinina en sangre^e

Frecuentes: Insuficiencia renal, disminución de la tasa de filtración glomerular

Desconocida: Diabetes insípida nefrogénica, necrosis tubular renal

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración

Muy frecuentes: Fatiga

Frecuentes: Pirexia, dolor, edema, dolor de pecho, inflamación de las mucosas.

Investigaciones, lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos

Frecuentes: Aumento de la gamma-glutamilttransferasa

Poco frecuentes: Esofagitis por radiación, neumonitis por radiación

Raras: Fenómeno de recuerdo

^a con y sin neutropenia

^b en algunos casos fatal

^c a veces conduce a la necrosis de las extremidades

^d con insuficiencia respiratoria

^e visto solo en combinación con cisplatino

^f principalmente de las extremidades inferiores

4.9 Sobredosis

Entre los síntomas de sobredosis notificados se encuentran neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis, polineuropatía sensorial y erupción. Entre las complicaciones previstas de la sobredosis se encuentran supresión de la médula ósea, que se manifiesta como neutropenia, trombocitopenia y anemia. Además, pueden observarse infección con o sin fiebre, diarrea y/o mucositis. En caso de sospecha de sobredosis, se debe monitorizar a los pacientes con recuentos sanguíneos y administrarles el tratamiento de apoyo que sea necesario. Debe plantearse el uso de folinato de calcio/ácido fólico para el tratamiento de la sobredosis de pemetrexed.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Análogos del ácido fólico.

Código ATC: L01BA04.

Pemetrexed (pemetrexed) es un fármaco antifolato multidirigido para el tratamiento del cáncer que ejerce su acción interrumpiendo procesos metabólicos cruciales dependientes del folato esenciales para la replicación celular.

Los estudios *in vitro* han mostrado que el pemetrexed se comporta como un antifolato multidirigido al inhibir la timidilato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR) y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT), que son enzimas clave, dependientes del folato, para la biosíntesis *de novo* de los nucleótidos de timidina y de purina. El pemetrexed se introduce en las células mediante los sistemas del transportador de folatos reducidos y la proteína de unión al folato asociada a la membrana. Una vez en la célula, el pemetrexed se convierte rápida y eficientemente a formas de poliglutamato por medio de la enzima folilpoliglutamato sintetasa. Las formas de poliglutamato se retienen en las células y son inhibidores todavía más potentes de la TS y la GARFT. La poliglutamación es un proceso dependiente del tiempo y la concentración que tiene lugar en las células tumorales y, en menor grado, en los tejidos normales. Los metabolitos poliglutamados presentan una mayor semivida intracelular, lo que prolonga la acción farmacológica en las células malignas.

Eficacia clínica

Mesotelioma:

EMPHACIS, un estudio multicéntrico de fase 3, aleatorizado y ciego simple con Pemetrexed más cisplatino frente a cisplatino en pacientes con mesotelioma pleural maligno que nunca habían recibido quimioterapia, mostró que los pacientes tratados con Pemetrexed y cisplatino presentaban una ventaja clínicamente significativa de 2,8 meses en su mediana de supervivencia sobre los pacientes tratados con cisplatino solo.

Durante el estudio, se añadieron suplementos de ácido fólico y vitamina B₁₂ en dosis bajas al tratamiento de los pacientes para reducir su toxicidad. El análisis primario de este estudio se realizó con la población constituida por todos los pacientes asignados aleatoriamente a un grupo de tratamiento que recibieron el fármaco del ensayo (aleatorizados y tratados). Se

efectuó un análisis por subgrupos con los pacientes que recibieron suplementos de ácido fólico y vitamina B₁₂ durante la totalidad del curso de terapia del estudio (suplementación completa). En la siguiente tabla se resumen los resultados de estos análisis de la eficacia.

Eficacia de Pemetrexed más cisplatino frente a cisplatino en el mesotelioma pleural maligno

Parámetro de eficacia	Pacientes aleatorizados y tratados		Pacientes con suplementación completa	
	Pemetrexed/Cisplatino (N = 226)	Cisplatino (N = 222)	Pemetrexed/Cisplatino (N = 168)	Cisplatino (N = 163)
Mediana de la supervivencia global (meses)	12,1	9,3	13,3	10,0
(IC del 95%)	(10,0-14,4)	(7,8-10,7)	(11,4-14,9)	(8,4-11,9)
Valor de p en la prueba de rangos logarítmicos*	0,020		0,051	
Mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión del tumor (meses)	5,7	3,9	6,1	3,9
(IC del 95%)	(4,9-6,5)	(2,8-4,4)	(5,3-7,0)	(2,8-4,5)
Valor de p en la prueba de rangos logarítmicos*	0,001		0,008	
Tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento (meses)	4,5	2,7	4,7	2,7
(IC del 95%)	(3,9-4,9)	(2,1-2,9)	(4,3-5,6)	(2,2-3,1)
Valor de p en la prueba de rangos logarítmicos*	0,001		0,001	

Tasa de respuesta global**	41,3%	16,7%	45,5%	19,6%
(IC del 95%)	(34,8-48,1)	(12,0-22,2)	(37,8-53,4)	(13,8-26,6)
Valor de p en la prueba exacta de Fisher*	<0,001		<0,001	

Abreviatura: IC = intervalo de confianza.

* El valor de p se refiere a la comparación entre los grupos.

** En el grupo tratado con Pemetrexed/cisplatino, aleatorizados y tratados (N=225) y con suplementación completa (N=167).

Utilizando la Escala de Síntomas del Cáncer de Pulmón, se demostró una mejoría estadísticamente significativa de los síntomas clínicamente relevantes (dolor y disnea) asociados con el mesotelioma pleural maligno en el grupo tratado con Pemetrexed/cisplatino (212 pacientes) frente al grupo tratado con cisplatino solo (218 pacientes). También se observaron diferencias estadísticamente significativas en las pruebas de función pulmonar. La separación entre los grupos de tratamiento tuvo lugar a través de una mejoría de la función pulmonar en el grupo tratado con Pemetrexed/cisplatino y de un deterioro de la misma a lo largo del tiempo en el grupo de control.

Existen datos limitados en pacientes con mesotelioma pleural maligno tratados con Pemetrexed solo. Pemetrexed en dosis de 500 mg/m² se estudió como fármaco único en 64 pacientes con mesotelioma pleural maligno que nunca habían recibido quimioterapia. La tasa de respuesta global fue del 14,1%.

CPNM, tratamiento de segunda línea

Un estudio multicéntrico de fase 3, abierto y aleatorizado con Pemetrexed frente a docetaxel en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tras quimioterapia previa mostró unas medianas del tiempo de supervivencia de 8,3 meses para los pacientes tratados con Pemetrexed (población por intención de tratar [IDT] N = 283) y de 7,9 meses para los pacientes tratados con docetaxel (IDT N = 288). La quimioterapia previa no incluía Pemetrexed. Un análisis de la repercusión de la histología del CPNM sobre el efecto del tratamiento en la supervivencia global fue favorable a Pemetrexed frente al docetaxel en las histologías distintas de la predominantemente escamosa (N = 399, 9,3 frente a 8,0 meses, razón de riesgo instantáneo (RRI) ajustada = 0,78; IC del 95% = 0,61-1,00, p = 0,047) y fue favorable al docetaxel para la histología de carcinoma de células escamosas (N = 172, 6,2 frente a 7,4 meses, RRI ajustada = 1,56; IC del 95% = 1,08-2,26, p = 0,018). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en el perfil de seguridad de Pemetrexed entre los subgrupos histológicos.

Datos clínicos limitados de otro ensayo de fase 3 controlado y aleatorizado sugieren que los datos de eficacia (supervivencia global, supervivencia sin progresión) del pemetrexed son similares en los pacientes con (N = 41) y sin tratamiento previo con docetaxel (N = 540).

Eficacia de Pemetrexed frente al docetaxel en el CPNM - Población por IDT

	Pemetrexed	Docetaxel
Tiempo de supervivencia (meses)	(N = 283)	(N = 288)
• Mediana (m)	8,3	7,9
• IC del 95% para la mediana	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
• RRI	0,99	
• IC del 95% para la RRI	(0,82-1,20)	
• Valor de p para la no inferioridad (RRI)	0,226	
Supervivencia sin progresión (meses)	(N = 283)	(N = 288)
• Mediana	2,9	2,9
• RRI (IC del 95%)	0,97 (0,82-1,16)	
Tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento (TTFT - meses)	(N = 283)	(N = 288)
• Mediana	2,3	2,1
• RRI (IC del 95%)	0,84 (0,71-0,997)	
Respuesta (n: cualificaron para respuesta)	(N = 264)	(N = 274)
• Tasa de respuesta (%) (IC del 95%)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
• Enfermedad estable (%)	45,8	46,4
Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; RRI = razón de riesgo instantáneo; IDT = intención de tratar; N = tamaño poblacional total.		

CPNM, tratamiento de primera línea

Un estudio multicéntrico de fase 3 abierto y aleatorizado con Pemetrexed más cisplatino frente a gemcitabina más cisplatino en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico (estadio IIIb o IV) que nunca habían recibido quimioterapia mostró que el tratamiento con Pemetrexed más cisplatino (población por intención de tratar [IDT] N = 862) cumplía su criterio principal de valoración y presentaba una eficacia clínica similar al tratamiento con gemcitabina más cisplatino (IDT N = 863) en cuanto a supervivencia global

(razón de riesgo instantáneo [RRI] ajustada 0,94; IC del 95% = 0,84-1,05). Todos los pacientes incluidos en este estudio presentaban un estado funcional del ECOG de 0 ó 1.

El análisis primario de la eficacia se basó en la población por IDT. Los análisis de sensibilidad de los principales criterios de valoración de la eficacia se evaluaron también en la población cualificada por protocolo (CP). Los análisis de la eficacia de la población CP concuerdan con los análisis de la población por IDT y respaldan la no inferioridad de AC frente a GC.

La supervivencia sin progresión (SSP) y la tasa de respuesta global fueron similares en ambos grupos de tratamiento: la mediana de la SSP fue de 4,8 meses para Pemetrexed más cisplatino frente a 5,1 meses para el tratamiento con gemcitabina más cisplatino (RRI ajustada 1,04; IC del 95% = 0,94-1,15) y la tasa de respuesta global fue del 30,6% (IC del 95% = 27,3-33,9) para Pemetrexed más cisplatino frente al 28,2% (IC del 95% = 25,0-31,4) para el tratamiento con gemcitabina más cisplatino. Los datos de la SSP se confirmaron parcialmente en una revisión independiente (para la que se seleccionó a 400/1.725 pacientes).

El análisis de la repercusión de la histología del CPNM sobre la supervivencia global demostró diferencias clínicamente relevantes en la supervivencia según el subgrupo histológico, tal como se indica en la siguiente tabla.

Eficacia de Pemetrexed + cisplatino frente a gemcitabina + cisplatino en el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico – Población por IDT y subgrupos histológicos

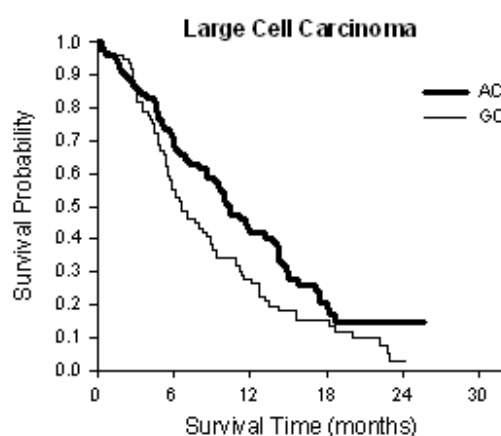
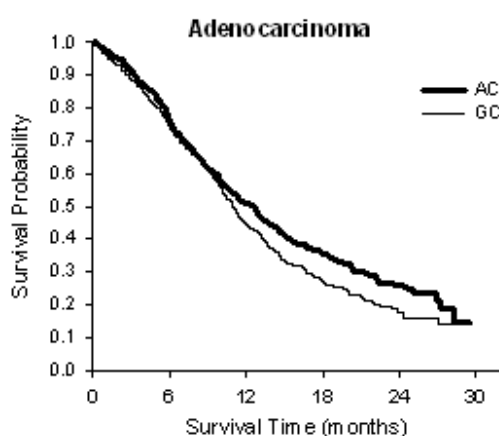
Población por IDT y subgrupos histológicos	Mediana de la supervivencia global en meses (IC del 95%)				Razón de riesgo instantáneo (RRI) ajustada (IC del 95%)	Valor de p para la superioridad
	Pemetrexed + Cisplatino		Gemcitabina + Cisplatino			
Población por IDT (N = 1.725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenocarcinoma (N = 847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N = 436	10,9 (10,2 – 11,9)	N = 411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Células grandes (N = 153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N = 76	6,7 (5,5 – 9,0)	N = 77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Otros	8,6	N = 106	9,2	N = 146	1,08	0,586

(N = 252)	(6,8 – 10,2)		(8,1 – 10,6)		(0,81–1,45)	
Células escamosas (N = 473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N = 244	10,8 (9,5 – 12,1)	N = 229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; IDT = intención de tratar; N = tamaño poblacional total.

^a Estadísticamente significativa para la no inferioridad, con la totalidad del intervalo de confianza para la RRI holgadamente por debajo del margen de no inferioridad de 1,17645 ($p < 0,001$).

Gráficas de Kaplan-Meier para la supervivencia global según la histología



Adenocarcinoma

Probabilidad de supervivencia
Tiempo de supervivencia (meses)

Carcinoma de células grandes

Probabilidad de supervivencia
Tiempo de supervivencia (meses)

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en el perfil de seguridad de Pemetrexed más cisplatino dentro de los subgrupos histológicos.

Los pacientes tratados con Pemetrexed y cisplatino necesitaron menos transfusiones (16,4% frente a 28,9%, $p < 0,001$), transfusiones de hematíes (16,1% frente a 27,3%, $p < 0,001$) y transfusiones de plaquetas (1,8% frente a 4,5%, $p = 0,002$). Estos pacientes también necesitaron una administración más baja de eritropoyetina/darbepoyetina (10,4% frente a 18,1%, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% frente a 6,1%, $p = 0,004$) y preparaciones de hierro (4,3% frente a 7,0%, $p = 0,021$).

CPNM, tratamiento de mantenimiento

JMEN

En un estudio multicéntrico de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (JMEN) se compararon la eficacia y la seguridad del tratamiento de mantenimiento con Pemetrexed más la terapia de apoyo óptimo (TAO) (N = 441) con las del placebo más la TAO (N = 222) en pacientes con CPNM localmente avanzado (estadio IIIB) o metastásico (estadio IV) que no había progresado tras 4 ciclos de terapia doble de primera línea con cisplatino o carboplatino en combinación con gemcitabina, paclitaxel o docetaxel. No se incluyeron terapias dobles de primera línea con Pemetrexed. Todos los pacientes incluidos en este estudio presentaban un estado funcional del ECOG de 0 ó 1. Los pacientes recibieron tratamiento de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad. La eficacia y la seguridad se midieron desde el momento de la aleatorización tras la finalización de la terapia de primera línea (inducción). Los pacientes recibieron una mediana de 5 ciclos de tratamiento de mantenimiento con Pemetrexed y de 3,5 ciclos de placebo. Un total de 213 pacientes (48,3%) completaron ≥ 6 ciclos y un total de 103 pacientes (23,4%) completaron ≥ 10 ciclos de tratamiento con Pemetrexed.

El ensayo cumplió su criterio principal de valoración y mostró una mejoría estadísticamente significativa de la SSP en el grupo tratado con Pemetrexed con respecto al grupo tratado con placebo (N = 581, población revisada independientemente; medianas de 4,0 meses y 2,0 meses, respectivamente) (razón de riesgo instantáneo = 0,60, IC del 95% = 0,49-0,73, $p < 0,00001$). La revisión independiente de los escáneres de los pacientes confirmó los hallazgos de la evaluación de la SSP efectuada por el investigador. La mediana de la SG de la población global (N = 663) fue de 13,4 meses para el grupo tratado con Pemetrexed y de 10,6 meses para el grupo tratado con placebo, razón de riesgo instantáneo = 0,79 (IC del 95% = 0,65-0,95, $p = 0,01192$).

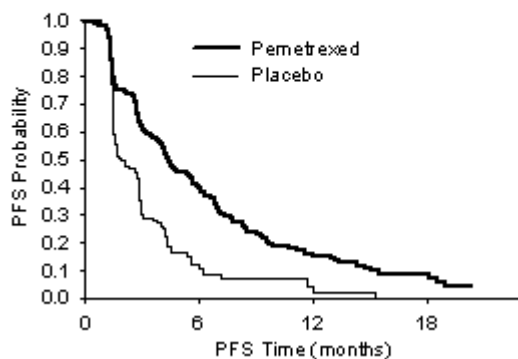
De forma concordante con otros estudios realizados con Pemetrexed, en el ensayo JMEN se observaron diferencias en cuanto a la eficacia según la histología del CPNM. En los pacientes con CPNM de histología distinta de la predominantemente de células escamosas (N = 430, población revisada independientemente), la mediana de la SSP fue de 4,4 meses para el grupo tratado con Pemetrexed y de 1,8 meses para el grupo tratado con placebo, razón de riesgo instantáneo = 0,47 (IC del 95% = 0,37-0,60, $p = 0,00001$). La mediana de la SG en los pacientes con CPNM de histología distinta de la predominantemente de células escamosas (N = 481) fue de 15,5 meses para el grupo tratado con Pemetrexed y de 10,3 meses para el grupo tratado con placebo, razón de riesgo instantáneo = 0,70 (IC del 95% = 0,56-0,88, $p = 0,002$). Al incluir la fase de inducción, la mediana de la SG en los pacientes con CPNM de histología distinta de la predominantemente de células escamosas fue de 18,6 meses para el grupo tratado con Pemetrexed y de 13,6 meses para el grupo tratado con placebo, razón de riesgo instantáneo = 0,71 (IC del 95% = 0,56-0,88, $p = 0,002$).

Los resultados de la SSP y la SG en los pacientes con histología de células escamosas sugirieron que Pemetrexed no ofrecía una ventaja sobre el placebo.

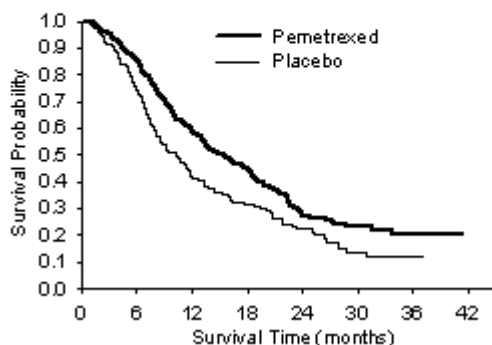
No se observaron diferencias clínicamente relevantes en el perfil de seguridad de Pemetrexed dentro de los subgrupos histológicos.

JMEN: Gráficas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión (SSP) y la supervivencia global para Pemetrexed frente al placebo en los pacientes con CPNM de histología distinta a la predominantemente de células escamosas:

Progression-Free Survival



Overall Survival



Supervivencia sin progresión

Probabilidad de SSP
Tiempo de SSP (meses)

Supervivencia global

Probabilidad de supervivencia
Tiempo de supervivencia (meses)

PARAMOUNT

En un ensayo multicéntrico de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (PARAMOUNT) se compararon la eficacia y la seguridad del tratamiento de mantenimiento de continuación con Pemetrexed más la TAO (N = 359) con las del placebo más la TAO (N = 180) en pacientes con CPNM localmente avanzado (estadio IIIB) o metastásico (estadio IV) de histología distinta a la predominantemente de células escamosas que no había progresado tras 4 ciclos de terapia doble de primera línea con Pemetrexed en combinación con cisplatino. De los 939 pacientes tratados con una inducción de Pemetrexed más cisplatino, 539 se asignaron aleatoriamente a tratamiento de mantenimiento con pemetrexed o placebo. De los pacientes aleatorizados, el 44,9% presentó una respuesta completa/parcial y el 51,9% una respuesta de enfermedad estable a la inducción con Pemetrexed más cisplatino. Los pacientes aleatorizados al tratamiento de mantenimiento tenían que presentar un estado funcional del ECOG de 0 ó 1. La mediana del tiempo transcurrido desde el inicio de la terapia de inducción con Pemetrexed más cisplatino hasta el inicio del tratamiento de mantenimiento fue de 2,96 meses en ambos grupos de tratamiento con pemetrexed y con placebo. Los pacientes aleatorizados recibieron tratamiento de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad. La eficacia y la seguridad se midieron desde el momento de la aleatorización tras la finalización de la terapia de primera línea (inducción). Los pacientes recibieron una mediana de 4 ciclos de tratamiento de mantenimiento con Pemetrexed y de 4 ciclos de placebo. Un total de 169 pacientes (47,1%) completaron ≥ 6 ciclos de tratamiento de mantenimiento con Pemetrexed, lo que representa al menos 10 ciclos totales de Pemetrexed.

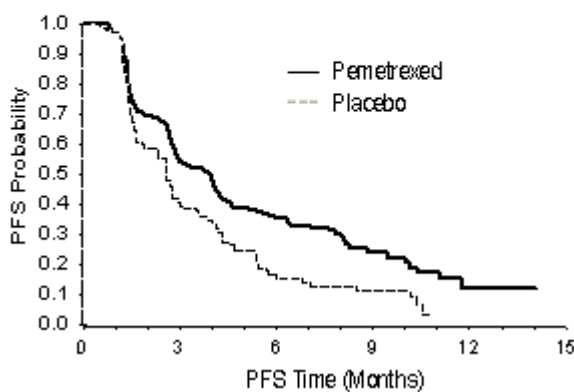
El ensayo cumplió su criterio principal de valoración y mostró una mejoría estadísticamente significativa de la SSP en el grupo tratado con Pemetrexed con respecto al grupo tratado con placebo (N = 472, población revisada independientemente; medianas de 3,9 meses y

2,6 meses, respectivamente) (razón de riesgo instantáneo = 0,64, IC del 95% = 0,51-0,81, p = 0,0002). La revisión independiente de los escáneres de los pacientes confirmó los hallazgos de la evaluación de la SSP efectuada por el investigador. Para los pacientes aleatorizados, según las mediciones realizadas desde el inicio del tratamiento de inducción de primera línea con Pemetrexed más cisplatino, la mediana de la SSP evaluada por el investigador fue de 6,9 meses para el grupo tratado con Pemetrexed y de 5,6 meses para el grupo tratado con placebo (razón de riesgo instantáneo = 0,59, IC del 95% = 0,47-0,74).

Tras la inducción con Pemetrexed más cisplatino (4 ciclos), el tratamiento con Pemetrexed fue estadísticamente superior al placebo en cuanto a SG (mediana de 13,9 meses frente a 11,0 meses, razón de riesgo instantáneo = 0,78, IC del 95% = 0,64-0,96, p=0,0195). En el momento de este análisis final de la supervivencia, el 28,7% de los pacientes estaban vivos o perdidos para el seguimiento en el grupo tratado con Pemetrexed frente al 21,7% en el grupo tratado con placebo. El efecto terapéutico relativo de Pemetrexed fue internamente concordante en todos los subgrupos (incluidos los subgrupos por estadio de la enfermedad, respuesta a la inducción, EF del ECOG, estado en cuanto a tabaquismo, sexo, histología y edad) y similar al observado en los análisis no ajustados de la SG y la SSG. Las tasas de supervivencia al cabo de 1 y 2 años para los pacientes tratados con Pemetrexed fueron del 58% y el 32%, respectivamente, frente al 45% y el 21% para los tratados con placebo. Desde el inicio del tratamiento de inducción de primera línea con Pemetrexed más cisplatino, la mediana de la SG de los pacientes fue de 16,9 meses para el grupo tratado con Pemetrexed y de 14,0 meses para el grupo tratado con placebo (razón de riesgo instantáneo = 0,78, IC del 95% = 0,64-0,96). El porcentaje de pacientes que recibió tratamiento después del estudio fue del 64,3% para Pemetrexed y del 71,7% para el placebo.

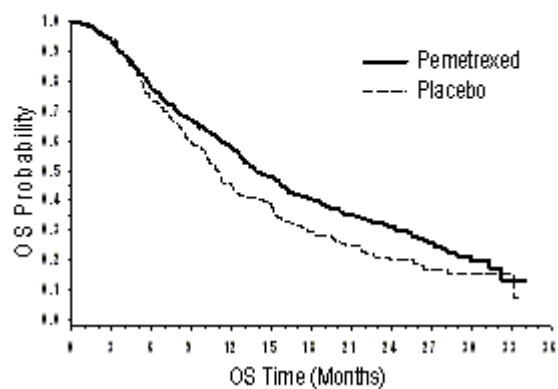
PARAMOUNT: Gráficas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión (SSP) y la supervivencia global (SG) para el tratamiento de mantenimiento de continuación con Pemetrexed frente al placebo en los pacientes con CPNM de histología distinta a la predominantemente de células escamosas (medidas desde la aleatorización)

Progression Free Survival



Supervivencia sin progresión

Overall Survival



Supervivencia global

Probabilidad de SSP
Tiempo de SSP (meses)

Probabilidad de SG
Tiempo de SG (meses)

Los perfiles de seguridad del tratamiento de mantenimiento con Pemetrexed de ambos estudios, JMEN y PARAMOUNT, fueron similares.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas del pemetrexed tras su administración como fármaco único se evaluaron en 426 pacientes oncológicos con diversos tumores sólidos en dosis que oscilaron entre 0,2 y 838 mg/m² perfundidos a lo largo de un periodo de 10 minutos. El pemetrexed tiene un volumen de distribución en el estado estable de 9 l/m². Los estudios *in vitro* indican que el pemetrexed se une en aproximadamente un 81% a las proteínas plasmáticas. Diferentes grados de insuficiencia renal no afectaron notablemente a dicha unión. El pemetrexed sufre un limitado metabolismo hepático. Se elimina principalmente por la orina, con una recuperación del 70% al 90% de la dosis administrada sin cambios en la orina en las primeras 24 horas siguientes a la administración. Los estudios *in vitro* indican que el pemetrexed se secreta activamente a través de OAT3 (un transportador de aniones orgánicos).

La depuración sistémica total del pemetrexed es de 91,8 ml/min y la semivida de eliminación del plasma es de 3,5 horas en los pacientes con función renal normal (depuración de creatinina de 90 ml/min). La variabilidad de la depuración entre los distintos pacientes es moderada, del 19,3%. La exposición sistémica total (AUC) al pemetrexed y la concentración plasmática máxima aumentan proporcionalmente con la dosis. La farmacocinética del pemetrexed es uniforme a lo largo de múltiples ciclos de tratamiento.

El cisplatino administrado conjuntamente no influye sobre las propiedades farmacocinéticas del pemetrexed. Los suplementos de ácido fólico por vía oral y de vitamina B₁₂ por vía intramuscular no afectan a la farmacocinética del pemetrexed.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La administración de pemetrexed a hembras de ratón gestantes dio lugar a una disminución de la viabilidad fetal, a una reducción del peso fetal, a una osificación incompleta de algunas estructuras esqueléticas y a la aparición de paladar hendido.

La administración de pemetrexed a ratones machos causó toxicidad para la reproducción caracterizada por unas tasas de fertilidad reducidas y atrofia testicular. En un estudio realizado en perros de raza *beagle* mediante inyección de bolos intravenosos durante 9 meses se observaron hallazgos testiculares (degeneración/necrosis del epitelio seminífero). Esto sugiere que el pemetrexed puede causar un deterioro de la fertilidad masculina. No se investigó la fertilidad femenina.

El pemetrexed no fue mutágeno en la prueba de aberraciones cromosómicas *in vitro* en células de ovario de hámster chino ni en la prueba de Ames. Se constató que el pemetrexed es clastogénico en la prueba de micronúcleos murinos *in vivo*.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico del pemetrexed.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol
Acido clorhídrico (para ajuste de pH)
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

El pemetrexed es físicamente incompatible con diluyentes que contengan calcio, incluidas las inyecciones de Ringer y de Ringer lactato.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, a excepción de los mencionados en la sección "Forma de administración, Instrucciones de uso"

6.3 Tiempo de vida útil

Ver fecha de expira indicada en el envase.

Tiempo de vida útil del producto en uso

La solución reconstituida con cloruro de sodio 0,9% permanece estable por 24 horas cuando se mantiene bajo refrigeración (entre 2 y 8 °C), en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Condiciones especiales de almacenamiento

Este producto debe almacenarse en su empaque original a no más de 30 °C.

Mantener fuera del alcance y vista de los niños.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco ampolla de vidrio tipo I, incoloro, con tapón de goma de bromobutilo, y tapa flip off de aluminio.

Resolución Exenta RW N° 31965/20 de 29-12-2020