

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

Pemetrexed Disódico Hemipentahidrato604.11 mg
(Equivalente a Pemetrexed 500 mg)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión

4. INFORMACIÓN CLÍNICA**4.1. Indicaciones Terapéuticas****4.1.1. Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) no escamosas**

Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión está indicado:

- En combinación con pembrolizumab y quimioterapia con platino, para el tratamiento inicial de pacientes de CPCNP no escamosas metastásico, sin aberraciones tumorales genómicas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) ni del linfoma quinasa anaplásica (ALK).
- En combinación con cisplatino, como tratamiento inicial de pacientes con CPCNP no escamosas, localmente avanzado o metastásico.
- En monoterapia, para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con CPCNP no escamosas, localmente avanzado o metastásico, cuya enfermedad no haya progresado tras cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea basada en platino.
- En monoterapia, para el tratamiento de pacientes con CPCNP no escamosas metastásico recurrente, después de quimioterapia previa.

Limitaciones de uso: Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión no está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) escamosas (Ver sección 5.4).

4.1.2. Mesotelioma

- Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión está indicado como tratamiento inicial, en combinación con cisplatino, en pacientes con mesotelioma pleural maligno cuya enfermedad es inoperable o que no son candidatos para cirugía curativa.

4.2. Dosis y Vía de Administración**Dosis****Dosis recomendada para el Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) no escamosas**

- La dosis recomendada de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión, cuando se administra con pembrolizumab y quimioterapia con platino para el tratamiento inicial del Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) no escamosas en pacientes con un aclaramiento de creatinina (calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault) de 45 mL/min o superior, es de 500 mg/m² mediante perfusión intravenosa durante 10 minutos, administrada después de pembrolizumab y antes de carboplatino o cisplatino el día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos. Tras finalizar el tratamiento basado en platino, se administra el tratamiento con Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión con o sin pembrolizumab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Consulte la ficha técnica de pembrolizumab y de carboplatino o cisplatino.
- La dosis recomendada de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión, cuando se administra con cisplatino para el tratamiento inicial del Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) no escamosas localmente avanzado o metastásico en pacientes con un aclaramiento de creatinina (calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault) de 45 mL/min o superior, es de 500 mg/m² mediante perfusión intravenosa durante 10 minutos, administrada antes del cisplatino el día 1 de cada ciclo de 21 días, hasta un máximo de seis ciclos, en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- La dosis recomendada de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión para el tratamiento de mantenimiento del Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) no escamosas en pacientes con un aclaramiento de creatinina (calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault) de 45 mL/min o superior es de 500 mg/m² mediante perfusión intravenosa durante 10 minutos el día 1 de cada ciclo

de 21 días, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, tras cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea basada en platino.

- La dosis recomendada de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión para el tratamiento del Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) no escamosas recurrente en pacientes con un aclaramiento de creatinina (calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault) de 45 mL/min o superior es de 500 mg/m² mediante perfusión intravenosa durante 10 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis recomendada para el Mesotelioma

- La dosis recomendada de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión cuando se administra con cisplatino en pacientes con un aclaramiento de creatinina (calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault) de 45 mL/min o superior es de 500 mg/m² mediante perfusión intravenosa durante 10 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En pacientes con insuficiencia renal

Se proporcionan recomendaciones de dosificación de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión para pacientes con un aclaramiento de creatinina (calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault) de 45 mL/min o superior (Ver sección 4.2). No existe una dosis recomendada para pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 45 mL/min (Ver sección 4.6).

Premedicación y medicamentos concomitantes para mitigar la toxicidad:

Suplementación vitamínica

- Se debe iniciar la administración de ácido fólico de 400 µg a 1000 µg por vía oral una vez al día, comenzando 7 días antes de la primera dosis de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión y continuando hasta 21 días después de la última dosis de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión (Ver sección 4.4).
- Se debe administrar 1 mg de vitamina B12 por vía intramuscular una semana antes de la primera dosis de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión y, posteriormente, cada 3 ciclos. Las inyecciones posteriores de vitamina B12 pueden administrarse el mismo día del tratamiento con Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión (Ver sección 4.4).
- **No se debe sustituir la vitamina B12 intramuscular por la vitamina B12 oral.**

Corticosteroides

Se debe administrar 4 mg de dexametasona por vía oral dos veces al día durante tres días consecutivos, comenzando el día anterior a cada administración de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión.

Ajuste de dosis de ibuprofeno en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada que reciben Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión

En pacientes con aclaramientos de creatinina entre 45 mL/min y 79 mL/min, se debe ajustar la administración de ibuprofeno de la siguiente manera (Ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1) :

- Se debe evitar la administración de ibuprofeno 2 días antes, el mismo día y 2 días después de la administración de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión.
- Si no se puede evitar la administración concomitante de ibuprofeno, se debe vigilar a los pacientes con mayor frecuencia para detectar mielosupresión, toxicidad renal y gastrointestinal.

Ajuste de dosis en caso de reacciones adversas

Se debe realizar un hemograma completo los días 1, 8 y 15 de cada ciclo. Además, se debe evaluar el aclaramiento de creatinina antes de cada ciclo. No se debe administrar Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión si el aclaramiento de creatinina es inferior a 45 mL/min.

El inicio del siguiente ciclo de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión se debe retrasar hasta que se cumplan las siguientes condiciones:

- La recuperación de la toxicidad no hematológica a grado 0-2.
- El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea de 1500 células/mm³ o superior.
- El recuento de plaquetas sea de 100 000 células/mm³ o superior.

Tras la recuperación, ajuste la dosis de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión en el siguiente ciclo como se especifica en la Tabla 1. Para modificaciones de dosis de cisplatino, carboplatino o pembrolizumab, consulte su ficha técnica.

Tabla 1: Ajuste de las dosis recomendadas para reacciones adversas^a

Toxicidad en el último ciclo de tratamiento	Modificación de dosis de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión para el siguiente ciclo
Toxicidad mielosupresora (Ver sección 4.4)	
Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 500/mm ³ y plaquetas superiores o iguales a 50 000/mm ³ o Recuento de plaquetas inferior a 50 000/mm ³ sin sangrado.	75 % de la dosis previa
Recuento de plaquetas inferior a 50 000/mm ³ con sangrado	50 % de la dosis previa
Mielosupresión recurrente de grado 3 o 4 tras 2 reducciones de dosis	Suspender
Toxicidad no hematológica	
Cualquier toxicidad de grado 3 o 4, EXCEPTO mucositis o toxicidad neurológica o Diarrea que requiera hospitalización	75 % de la dosis previa
Mucositis de grado 3 o 4	50 % de la dosis previa
Toxicidad renal (Ver sección 4.4)	Suspender hasta que el aclaramiento de creatinina sea de 45 mL/min o superior
Toxicidad neurológica de grado 3 o 4	Suspender definitivamente
Toxicidad no hematológica recurrente de grado 3 o 4 tras 2 reducciones de dosis	Suspender definitivamente
Toxicidad cutánea grave y potencialmente mortal (Ver sección 4.4)	Suspender definitivamente
Neumonitis intersticial (Ver sección 4.4)	Suspender definitivamente

^a Criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer para eventos adversos, versión 2 (NCI CTCAE v2).

Preparación y reconstitución para la administración

Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión es un medicamento peligroso. Siga los procedimientos especiales de eliminación aplicables (Ver sección 6.6).

- Calcular la dosis de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión y determine el número de viales necesarios.
- Reconstituir Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión para alcanzar una concentración de 25 mg/mL de la siguiente manera:
 - Reconstituir cada vial de 500 mg con 20 mL de Cloruro de sodio al 0.9 %.
 - **NO UTILIZAR SOLUCIONES QUE CONTENGAN CALCIO PARA LA RECONSTITUCIÓN.**
- Agitar suavemente cada vial hasta que el polvo esté completamente disuelto. La solución resultante es transparente de color entre incoloro a amarillo o amarillo verdoso. **SE REQUIERE UNA DILUCIÓN ADICIONAL** antes de la administración.
- Para mayor información sobre el almacenamiento de la solución reconstituida ver sección 6.4.
- Inspeccionar visualmente el producto reconstituido en busca de partículas y decoloración antes de diluirlo. Si se observan partículas, eliminar el vial.
- Extraer la dosis calculada de la solución reconstituida de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión del vial o viales y elimine el vial con la cantidad no utilizada.
- Diluir la solución reconstituida de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión con Cloruro de sodio al 0.9 % hasta alcanzar un volumen total de 100 mL para la administración mediante perfusión intravenosa. Para mayor información sobre el almacenamiento de la solución reconstituida y diluida, ver sección 6.4.

Vía de administración

Perfusión intravenosa

4.3. Contraindicaciones

Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves a Pemetrexed (Ver sección 4.8).

4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo

- *Mielosupresión y mayor riesgo de mielosupresión sin suplementación vitamínica.*

Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión puede causar mielosupresión grave que requiera transfusiones y puede derivar en una infección neutropénica. El riesgo de mielosupresión aumenta en pacientes que no reciben suplementos vitamínicos. En el estudio JMCH, la incidencia de neutropenia de grado 3-4 (38 % frente a 23 %), trombocitopenia (9 % frente a 5 %), neutropenia febril (9 % frente a 0.6 %) e infección neutropénica (6 % frente a 0) fue mayor en los pacientes que recibieron Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión más cisplatino sin suplementación vitamínica, en comparación con los pacientes que recibieron una suplementación completa de ácido fólico y vitamina B12 antes y durante el tratamiento con Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión más cisplatino.

Se debe iniciar la suplementación con ácido fólico oral y vitamina B12 intramuscular antes de la primera dosis de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión; continúe la suplementación vitamínica durante el tratamiento y durante 21 días después de la última dosis de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión para reducir la gravedad de la toxicidad hematológica y gastrointestinal de este (Ver sección 4.2). Se debe realizar un hemograma completo al inicio de cada ciclo. No se debe administrar Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea de al menos 1500 células/mm³ y el recuento de plaquetas de al menos 100 000 células/mm³. Se debe reducir permanentemente la dosis de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión en pacientes con un RAN inferior a 500 células/mm³ o un recuento de plaquetas inferior a 50 000 células/mm³ en ciclos previos (Ver sección 4.2).

En los estudios JMDB y JMCH, entre los pacientes que recibieron suplementos vitamínicos, la incidencia de neutropenia de grado 3-4 fue del 15 % y 23 %, la incidencia de anemia de grado 3-4 fue del 6 % y 4 %, y la incidencia de trombocitopenia de grado 3-4 fue del 4 % y 5 %, respectivamente. En el estudio JMCH, el 18 % de los pacientes del grupo de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión requirieron transfusiones de glóbulos rojos, en comparación con el 7 % de los pacientes del grupo de cisplatino (Ver sección 4.8). En los estudios JMEN, PARAMOUNT y JMEI, donde todos los pacientes recibieron suplementos vitamínicos, la incidencia de neutropenia de grado 3-4 osciló entre el 3 % y 5 %, y la de anemia de grado 3-4, entre el 3 % y 5 %.

- *Insuficiencia renal*

Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión puede causar toxicidad renal grave, y en ocasiones mortal. La incidencia de insuficiencia renal en los estudios clínicos en los que los pacientes recibieron Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión con cisplatino fue de: 2.1 % en el estudio JMDB y del 2.2 % en el estudio JMCH. La incidencia de insuficiencia renal en estudios clínicos en los que los pacientes recibieron Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión en monoterapia osciló entre el 0.4 % y el 0.6 % (Estudios JMEN, PARAMOUNT y JMEI) (Ver sección 4.8). Se debe determinar el aclaramiento de creatinina antes de cada dosis y monitorear periódicamente la función renal durante el tratamiento con Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión. Suspnda la administración de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 45 mL/min (Ver sección 4.2).

- *Toxicidad cutánea ampollosa y exfoliativa*

Con el uso de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión puede producirse toxicidad cutánea ampollosa, exfoliativa y con formación de ampollas grave y, en ocasiones, mortal incluyendo casos indicativos de síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica. Suspnda permanentemente el Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión en caso de toxicidad cutánea ampollosa, exfoliativa y con formación de ampollas grave y potencialmente fatal.

- *Neumonitis intersticial*

Con el uso de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión puede producirse neumonitis intersticial grave, incluyendo casos mortales. Suspnda el tratamiento con Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión ante la aparición aguda de síntomas pulmonares nuevos o progresivos sin causa aparente, como disnea, tos o fiebre, a la espera de una evaluación diagnóstica. Si se confirma neumonitis, suspnda permanentemente el tratamiento con Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión.

- *Retorno de radiación*
Puede presentarse el retorno de radiación con Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión en pacientes que hayan recibido radiación semanas o años previamente. Se debe vigilar a los pacientes para detectar inflamación o formación de ampollas en áreas de tratamiento de radiación previo. Suspensa permanentemente la administración de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión si aparecen signos de retorno de radiación.
- *Riesgo aumentado de toxicidad con ibuprofeno en pacientes con deterioro de la función renal*
La exposición a Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión está aumentada en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada que toman ibuprofeno concomitantemente, lo que aumenta el riesgo de reacciones adversas a Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión. En pacientes con aclaramientos de creatinina entre 45 mL/min y 79 mL/min, se debe evitar la administración de ibuprofeno durante los 2 días previos, el mismo día y los 2 días posteriores a la administración de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión. Si no se puede evitar el uso concomitante de ibuprofeno, se debe vigilar con mayor frecuencia a los pacientes para detectar reacciones adversas a Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión, las que incluyen mielosupresión y toxicidad renal y gastrointestinal (Ver secciones 4.2, 4.5 y 5.2).
- *Toxicidad embriofetal*
Según los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. En estudios de reproducción animal, la administración intravenosa de Pemetrexed a ratones preñados durante el período de organogénesis resultó teratogénica, lo que provocó retrasos en el desarrollo y un aumento de malformaciones con dosis inferiores a la dosis recomendada en humanos de 500 mg/m². Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Se recomienda a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión y durante los 6 meses posteriores a la última dosis. Se recomienda a los varones con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión y durante los 3 meses posteriores a la última dosis (Ver sección 4.6 y 5.2).

Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión contiene sodio.

Este medicamento contiene aproximadamente 54 mg de sodio por vial, equivalente al 2.7 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

4.5. Interacción con otros Medicamentos y otras Formas de Interacción

Efecto del Ibuprofeno sobre el Pemetrexed

El ibuprofeno aumenta la exposición (AUC) del Pemetrexed (Ver sección 5.2). En pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 45 mL/min y 79 mL/min:

- Se debe evitar la administración de ibuprofeno durante 2 días antes, el mismo día y 2 días después de la administración de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión (Ver sección 4.2).
- Si no se puede evitar la administración concomitante de ibuprofeno, se debe vigilar a los pacientes con mayor frecuencia para detectar mielosupresión, toxicidad renal y gastrointestinal.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Anticoncepción

Mujeres

Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (Ver sección 4.6). Debido al potencial de genotoxicidad, se recomienda a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión por al menos 6 meses después de la última dosis.

Varones

Debido al potencial de genotoxicidad, se recomienda a los varones con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión y durante los 3 meses posteriores a la última dosis (Ver sección 5.3)

Infertilidad

Varones

Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión puede afectar la fertilidad en varones en edad fértil. Se desconoce si estos efectos sobre la fertilidad son reversibles (Ver sección 5.3)

Embarazo

Resumen de riesgos

Según los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No existen datos disponibles sobre el uso de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción en animales, la administración intravenosa de Pemetrexed a ratones preñados durante el período de organogénesis fue teratogénica, lo que provocó retrasos en el desarrollo y malformaciones a dosis inferiores a la dosis recomendada en humanos de 500 mg/m² (Ver en Datos). Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto (Ver sección 4.6).

En la población general estadounidense, el riesgo basal estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 a 4 % y del 15 a 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

El Pemetrexed fue teratogénico en ratones. La dosis diaria de Pemetrexed por inyección intravenosa a ratones preñados durante el período de organogénesis aumentó la incidencia de malformaciones fetales (paladar hendido, lengua protuberante, riñón agrandado o deformado y vértebra lumbar fusionada) a dosis (basadas en el ASC) 0.03 veces la dosis humana de 500 mg/m². A dosis (basadas en el ASC) mayores o iguales a 0.0012 veces la dosis humana de 500 mg/m², la administración de Pemetrexed provocó aumentos dosis-dependientes en los retrasos del desarrollo (osificación incompleta del astrágalo y el hueso craneal, y disminución del peso fetal).

Lactancia

Resumen de riesgos

No existe información sobre la presencia de Pemetrexed o sus metabolitos en la leche materna, sus efectos en el lactante ni en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes por Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión, se recomienda a las mujeres no amamantar durante el tratamiento con Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión ni durante una semana después de la última dosis.

Uso en poblaciones específicas

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Pemetrexed en pacientes pediátricos.

La seguridad y farmacocinética de Pemetrexed se evaluaron en dos estudios clínicos realizados en pacientes pediátricos con tumores sólidos recurrentes (NCT00070473 N = 32 y NCT00520936 N = 72). Los pacientes de ambos estudios recibieron suplementos concomitantes de vitamina B12 y ácido fólico, así como dexametasona.

No se observaron respuestas tumorales. Las reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos fueron similares a las observadas en adultos.

La farmacocinética de dosis única de Pemetrexed se evaluó en 22 pacientes de entre 4 y 18 años inscritos en el estudio NCT00070473 y se encontraba dentro del rango de valores observados en adultos.

Uso geriátrico

De los 3946 pacientes incluidos en estudios clínicos de Pemetrexed, el 34 % tenía 65 años o más y el 4 % tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes. La incidencia de anemia de grado 3-5, fatiga, trombocitopenia, hipertensión y neutropenia fue mayor en pacientes de 65 años o más que en pacientes más jóvenes en al menos uno de cinco ensayos clínicos aleatorizados (Ver secciones 4.8 y 5.4).

Pacientes con insuficiencia renal

Pemetrexed se excreta principalmente por los riñones. Una función renal disminuida produce un menor aclaramiento y una mayor exposición (AUC) a Pemetrexed en comparación con pacientes con función renal normal (Ver secciones 4.4 y 5.2). No se recomienda ninguna dosis para pacientes con una depuración de creatinina inferior a 45 mL/min (Ver sección 4.2).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones Adversas

Las siguientes reacciones adversas se describen con mayor detalle en la sección Advertencias y Precauciones.

- Mielosupresión (Ver sección 4.4)
- Insuficiencia renal (Ver sección 4.4)
- Toxicidad cutánea ampollosa y exfoliativa (Ver sección 4.4)
- Neumonitis intersticial (Ver sección 4.4)
- Retorno de radiación (Ver sección 4.4)

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas no pueden compararse directamente con las de otros ensayos clínicos y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

En ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 20\%$) de Pemetrexed cuando se administra en monoterapia, son fatiga, náuseas y anorexia. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 20\%$) de Pemetrexed cuando se administra en combinación con cisplatino, son vómitos, neutropenia, anemia, estomatitis/faringitis, trombocitopenia y estreñimiento. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 20\%$) de Pemetrexed cuando se administra en combinación con pembrolizumab y quimioterapia con platino, son fatiga/astenia, náuseas, estreñimiento, diarrea, disminución del apetito, erupción cutánea, vómitos, tos, disnea y fiebre.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) no escamosas

Tratamiento de primera línea del CPCNP no escamosas metastásico con pembrolizumab y quimioterapia con platino

La seguridad de Pemetrexed, en combinación con pembrolizumab y platino (carboplatino o cisplatino) a elección del investigador, se investigó en el estudio KEYNOTE-189, un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (2:1) y con control activo en pacientes con CPCNP no escamosas metastásico sin tratamiento previo, sin aberraciones tumorales genómicas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) ni de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK). Un total de 607 pacientes recibieron Pemetrexed, pembrolizumab y platino cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido de Pemetrexed y pembrolizumab (n = 405), o placebo, Pemetrexed y platino cada 3 semanas durante 4 ciclos seguido de placebo y Pemetrexed (n = 202). Pacientes con enfermedad autoinmune que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años posteriores al tratamiento; una afección médica que requirió inmunosupresión; o los pacientes que habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica en las 26 semanas previas no fueron elegibles (Ver sección 5.4).

La media de duración de la exposición a Pemetrexed fue de 7.2 meses (rango: de 1 día a 1.7 años). El 72 % de los pacientes recibió carboplatino. Las características de la población del estudio fueron: media de edad de 64 años (rango: de 34 a 84 años), 49 % de 65 años o más, 59 % varones, 94 % blancos y 3 % asiáticos, y 18 % con antecedentes de metástasis cerebrales al inicio del estudio.

Pemetrexed fue suspendido debido a reacciones adversas en el 23 % de los pacientes del grupo de Pemetrexed, pembrolizumab y platino. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la suspensión de Pemetrexed en este grupo fueron la lesión renal aguda (3 %) y la neumonitis (2 %). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción del Pemetrexed se produjeron en el 49 % de los pacientes del grupo de Pemetrexed, pembrolizumab y platino. Las reacciones adversas o anomalías de laboratorio más frecuentes que llevaron a la interrupción de Pemetrexed en este grupo ($\geq 2\%$) fueron neutropenia (12 %), anemia (7 %), astenia (4 %), neumonía (4 %), trombocitopenia (4 %), aumento de la creatinina en sangre (3 %), diarrea (3 %) y fatiga (3 %).

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con Pemetrexed, pembrolizumab y platino.

Tabla 2: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes en KEYNOTE-189

Reacción adversa	Pemetrexed Pembrolizumab y Quimioterapia con Platino n = 405		Placebo, Pemetrexed y Quimioterapia con Platino n = 202	
	Todos los grados ^a (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	56	3.5	52	3.5

Estreñimiento	35	1.0	35	0.5
Diarrea	31	5	21	3.0
Vómitos	24	3.7	23	3.0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga ^b	56	12	58	6
Fiebre	20	0.2	15	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	28	1.5	30	0.5
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^c	25	2.0	17	2.5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	21	0	28	0
Disnea	21	3.7	26	5

^a Clasificado según los CTCAE (Criterios de terminología común para reacciones adversas) versión 4.03.

^b Incluye astenia y fatiga.

^c Incluye erupción genital, erupción cutánea, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa y erupción pustulosa.

La Tabla 3 resume las anomalías de laboratorio que empeoraron con respecto al valor inicial en al menos el 20 % de los pacientes tratados con Pemetrexed, pembrolizumab y platino.

Tabla 3: Anormalidades de laboratorio que empeoraron con respecto al valor inicial en ≥ 20 % de los pacientes del estudio KEYNOTE-189

Pruebas de Laboratorio ^a	Pemetrexed, Pembrolizumab y Quimioterapia con Platino		Placebo, Pemetrexed y Quimioterapia con Platino	
	Todos los grados ^b (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Química				
Hiper glucemia	63	9	60	7
Aumento de ALT	47	3.8	42	2.6
Aumento de AST	47	2.8	40	1.0
Hipoalbuminemia	39	2.8	39	1.1
Aumento de creatinina	37	1.2	25	1.0
Hiponatremia	32	7	23	6
Hipofosfatemia	30	10	28	14
Aumento de fosfatasa alcalina	26	1.8	29	2.1
Hipocalcemia	24	2.8	17	0.5
Hiperpotasemia	24	2.8	19	3.1
Hipopotasemia	21	5	20	2
Hematología				
Anemia	85	17	81	18
Linfopenia	64	22	64	25
Neutropenia	48	20	41	19
Trombocitopenia	30	12	29	8

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponibles tanto los valores basales como al menos una medición de laboratorio durante el estudio: Pemetrexed/pembrolizumab/ Quimioterapia con platino (rango: 381 a 401 pacientes) y placebo/Pemetrexed/Quimioterapia con platino (rango: 184 a 197 pacientes).

^b Calificación según los CTCAE versión 4.03.

Tratamiento inicial en combinación con cisplatino

La seguridad de Pemetrexed se evaluó en el estudio JMDB, un ensayo multicéntrico abierto, aleatorizado (1:1), realizado en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico sin tratamiento previo con quimioterapia. Los pacientes recibieron Pemetrexed 500 mg/m² por vía intravenosa y cisplatino 75 mg/m² por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo de 21 días (n = 839) o gemcitabina 1250 mg/m² por vía intravenosa los días 1 y 8 y cisplatino 75 mg/m² por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo de 21 días (n = 830). Todos los pacientes recibieron suplementos completos de ácido fólico y vitamina B12.

El estudio JMDB excluyó a pacientes con un Estado de Desempeño del Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG PS de 2 o superior), retención de líquidos en el tercer espacio no controlada, reserva de médula ósea y función orgánica inadecuadas, o un aclaramiento de creatinina calculado inferior a 45 mL/min. También se excluyó del estudio a los pacientes que no pudieron suspender el uso de aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos, o que no pudieron tomar ácido fólico, vitamina B12 o corticosteroides.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Pemetrexed más cisplatino en 839 pacientes del estudio JMDB. La media de edad fue de 61 años (rango: 26-83 años); el 70 % de los pacientes eran varones; el 78 % eran blancos, el 16 % eran asiáticos, el 2.9 % eran hispanos o latinos, el 2.1 % eran negros o afroamericanos y < 1 % pertenecían a otras etnias; el 36 % tenía un ECOG PS de 0. Los pacientes recibieron una media de 5 ciclos de Pemetrexed.

La Tabla 4 muestra la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas que se presentaron en $\geq 5\%$ de los 839 pacientes que recibieron Pemetrexed en combinación con cisplatino en el Estudio JMDB. El Estudio JMDB no se diseñó para demostrar una reducción estadísticamente significativa en las tasas de reacciones adversas con Pemetrexed, en comparación con el grupo control, para ninguna de las reacciones adversas especificadas en la Tabla 4.

Tabla 4: Reacciones adversas que se presentaron en $\geq 5\%$ de los pacientes con suplementos vitamínicos completos que recibieron Pemetrexed en combinación con quimioterapia con cisplatino en el Estudio JMDB

Reacción adversa ^a	Pemetrexed/cisplatino (N=839)		Gemcitabina/cisplatino (N=830)	
	Todos los grados ^a (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Todas las reacciones adversas	90	37	91	53
Laboratorio				
Hematología				
Anemia	33	6	46	10
Neutropenia	29	15	38	27
Trombocitopenia	10	4	27	13
Renal				
Creatinina elevada	10	1	7	1
Clínico				
Síntomas constitucionales				
Fatiga	43	7	45	5
Gastrointestinal				
Náuseas	56	7	53	4
Vómitos	40	6	36	6
Anorexia	27	2	24	1
Estreñimiento	21	1	20	0
Estomatitis/faringitis	14	1	12	0
Diarrea	12	1	13	2
Dispepsia/acidez estomacal	5	0	6	0
Neurología				
Neuropatía sensorial	9	0	12	1
Alteración del gusto	8	0	9	0
Dermatología/Piel				
Alopecia	12	0	21	1
Erupción/Descamación	7	0	8	1

^a NCI CTCAE versión 2.0.

Se observaron las siguientes reacciones adversas adicionales a Pemetrexed:

Incidencia: 1 % a < 5 %

Organismo en general: neutropenia febril, infección, fiebre

Trastornos generales: deshidratación

Metabolismo y nutrición: aumento de AST, aumento de ALT

Renales: insuficiencia renal

Trastorno ocular: conjuntivitis

Incidencia: < 1 %

Cardiovascular: *arritmia*
 Trastornos generales: *dolor torácico*
 Metabolismo y nutrición: *aumento de GGT*
 Neurología: *neuropatía motora*

Tratamiento de mantenimiento tras quimioterapia de primera línea basada en platino sin Pemetrexed

En el estudio JMEN, se evaluó la seguridad de Pemetrexed en un ensayo multicéntrico aleatorizado (2:1), controlado con placebo, realizado en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico no progresivo tras cuatro ciclos de un régimen de quimioterapia de primera línea con platino. Los pacientes recibieron Pemetrexed 500 mg/m² o placebo equivalente por vía intravenosa cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes de ambos grupos del estudio recibieron suplementos completos de ácido fólico y vitamina B12.

El estudio JMEN excluyó a los pacientes con un ECOG PS de 2 o superior, retención de líquidos en el tercer espacio no controlada, reserva de médula ósea y función orgánica inadecuadas, o un aclaramiento de creatinina calculado inferior a 45 mL/min. También se excluyó del estudio a los pacientes que no pudieron suspender el uso de aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos o que no pudieron tomar ácido fólico, vitamina B12 o corticosteroides.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Pemetrexed en 438 pacientes del estudio JMEN. La media de edad fue de 61 años (rango: 26-83 años); el 73 % de los pacientes eran varones; el 65 % eran blancos, el 31 % eran asiáticos, el 2.9 % eran hispanos o latinos y < 2 % pertenecían a otras etnias. El 39 % tuvo un ECOG PS de 0. Los pacientes recibieron una media de 5 ciclos de Pemetrexed y una intensidad de dosis relativa de Pemetrexed del 96 %. Aproximadamente la mitad de los pacientes (48 %) completaron al menos seis ciclos de 21 días y el 23 % completó diez o más ciclos de 21 días de Pemetrexed.

La Tabla 5 muestra la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas notificadas en ≥ 5 % de los 438 pacientes tratados con Pemetrexed en el estudio JMEN.

Tabla 5: Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 5 % de los pacientes que recibieron Pemetrexed en el estudio JMEN

Reacción adversa ^a	Pemetrexed (N=438)		Placebo (N=218)	
	Todos los grados ^a (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Todas las reacciones adversas	66	16	37	4
Laboratorio				
Hematología				
Anemia	15	3	6	1
Neutropenia	6	3	0	0
Hepático				
Incremento ALT	10	0	4	0
Incremento AST	8	0	4	0
Clínico				
Síntomas constitucionales				
Fatiga	25	5	11	1
Gastrointestinal				
Náuseas	19	1	6	1
Anorexia	19	2	5	0
Vómitos	9	0	1	0
Mucositis/estomatitis	7	1	2	0
Diarrea	5	1	3	0
Infección	5	2	2	0
Neurología				
Neuropatía sensorial	9	1	4	0
Dermatología/Piel				
Erupción/Descamación	10	0	3	0

^a NCI CTCAE versión 3.0.

La necesidad de transfusiones (9.5 % frente a 3.2 %), principalmente transfusiones de glóbulos rojos, y de agentes estimulantes de la eritropoyesis (5.9 % frente a 1.8 %) fue mayor en el grupo de Pemetrexed que en el grupo placebo.

Se observaron las siguientes reacciones adversas adicionales en pacientes que recibieron Pemetrexed.

Incidencia del 1 % al < 5 %

Dermatología/Piel: alopecia, prurito/picazón

Gastrointestinal: estreñimiento

Trastornos generales: edema, fiebre

Hematológico: trombocitopenia

Trastorno ocular: enfermedad de la superficie ocular (incluida conjuntivitis), aumento del lagrimeo

Incidencia < 1 %

Cardiovascular: arritmia supraventricular

Dermatología/Piel: eritema multiforme

Trastornos generales: neutropenia febril, reacción alérgica/hipersensibilidad

Neurología: neuropatía motora

Renal: insuficiencia renal

Tratamiento de mantenimiento tras la administración de primera línea de Pemetrexed más quimioterapia con platino.

La seguridad de Pemetrexed se evaluó en PARAMOUNT, un estudio aleatorizado (2:1) y controlado con placebo realizado en pacientes con CPCNP no escamosas con CPCNP localmente avanzado o metastásico no progresivo (enfermedad estable o con respuesta) tras cuatro ciclos de Pemetrexed en combinación con cisplatino como tratamiento de primera línea para el CPCNP. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Pemetrexed 500 mg/m² o placebo equivalente por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo de 21 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes de ambos grupos del estudio recibieron suplementos de ácido fólico y vitamina B12.

PARAMOUNT excluyó a los pacientes con un ECOG PS de 2 o superior, retención de líquidos en el tercer espacio no controlada, reserva de médula ósea y función orgánica inadecuadas, o un aclaramiento de creatinina calculado inferior a 45 mL/min. También se excluyeron del estudio los pacientes que no pudieron suspender el uso de aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos o que no pudieron tomar ácido fólico, vitamina B12 o corticosteroides.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Pemetrexed en 333 pacientes del estudio PARAMOUNT. La media de edad fue de 61 años (rango: 32 a 83 años); el 58 % de los pacientes eran varones. El 94 % eran blancos, el 4.8 % asiáticos y < 1 % negros o afroamericanos; el 36 % tenía un ECOG PS de 0. La media del número de ciclos de mantenimiento fue de 4 para los grupos de Pemetrexed y placebo. Se produjeron reducciones de dosis por reacciones adversas en el 3.3 % de los pacientes del grupo de Pemetrexed y en el 0.6 % del grupo placebo. Se produjeron retrasos de dosis por reacciones adversas en el 22 % de los pacientes del grupo de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión y en el 16 % del grupo placebo.

La Tabla 6 muestra la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas notificadas en ≥ 5 % de los 333 pacientes tratados con Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión en PARAMOUNT.

Tabla 6: Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 5 % de los pacientes que recibieron Pemetrexed en PARAMOUNT

Reacción adversa ^a	Pemetrexed (N=333)		Placebo (N=167)	
	Todos los grados ^a (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Todas las reacciones adversas	53	17	34	4.8
Laboratorio				
Hematología				
Anemia	15	4.8	4.8	0.6
Neutropenia	9	3.9	0.6	0
Clínico				
Síntomas constitucionales				
Fatiga	18	4.5	11	0.6

Gastrointestinal				
Náuseas	12	0.3	2.4	0
Vómitos	6	0	1.8	0
Mucositis/estomatitis	5	0.3	2.4	0
Desordenes generales				
Edema	5	0	3.6	0

^a NCI CTCAE versión 3.0.

La necesidad de transfusiones de glóbulos rojos (13 % frente a 4.8 %) y plaquetas (1.5 % frente a 0.6 %), agentes estimulantes de la eritropoyesis (12 % frente a 7 %) y factores estimulantes de colonias de granulocitos (6 % frente a 0 %) fue mayor en el grupo de Pemetrexed que en el grupo placebo.

Las siguientes reacciones adversas adicionales de grado 3 o 4 se observaron con mayor frecuencia en el grupo de Pemetrexed:

Incidencia del 1 % al < 5 %

Sangre/Médula Ósea: trombocitopenia

Trastornos Generales: neutropenia febril

Incidencia < 1 %

Cardiovascular: taquicardia ventricular, síncope

Trastornos Generales: dolor

Gastrointestinal: obstrucción gastrointestinal

Neurológico: depresión

Renal: insuficiencia renal

Vascular: embolia pulmonar

Tratamiento de la Enfermedad Recurrente tras quimioterapia previa

La seguridad de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión se evaluó en el estudio JMEI, un ensayo clínico aleatorizado (1:1), abierto y controlado con un fármaco activo, realizado en pacientes que habían progresado tras quimioterapia con platino. Los pacientes recibieron Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión 500 mg/m² por vía intravenosa o docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo de 21 días. Todos los pacientes del grupo de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión recibieron suplementos de ácido fólico y vitamina B12. El estudio JMEI excluyó a los pacientes con un ECOG PS de 3 o superior, retención de líquidos en el tercer espacio no controlada, reserva de médula ósea y función orgánica inadecuadas, o un aclaramiento de creatinina calculado inferior a 45 mL/min. También se excluyó del estudio a los pacientes que no pudieron suspender la aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos, o que no pudieron tomar ácido fólico, vitamina B12 o corticosteroides.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión en 265 pacientes del estudio JMEI. La media de edad fue de 58 años (rango: 22 a 87 años); el 73 % de los pacientes eran varones; el 70 % eran blancos, el 24 % eran asiáticos, el 2.6 % eran negros o afroamericanos, el 1.8 % eran hispanos o latinos y < 2 % pertenecían a otras etnias; el 19 % tenía un ECOG PS de 0. La Tabla 7 muestra la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas notificadas en ≥ 5 % de los 265 pacientes tratados con Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión en el estudio JMEI. El estudio JMEI no está diseñado para demostrar una reducción estadísticamente significativa en las tasas de reacciones adversas de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión, en comparación con el grupo control, para ninguna de las reacciones adversas especificadas en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7: Reacciones adversas ocurridas en ≥ 5 % de los pacientes con la suplementación completa que recibieron Pemetrexed en el estudio JMEI

Reacción adversa ^a	Pemetrexed (N=839)		Gemcitabina/cisplatino (N=830)	
	Todos los grados ^a (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Todas las reacciones adversas				
Laboratorio				
Hematología				
Anemia	19	1	22	4

Neutropenia	11	5	45	40
Trombocitopenia	8	2	1	0
Hepático				
Incremento de ALT	8	2	1	0
Incremento de AST	7	1	1	0
Clínico				
Gastrointestinal				
Náuseas	31	3	17	2
Anorexia	22	2	24	3
Vómitos	16	2	12	1
Estomatitis/faringitis	15	1	17	1
Diarrea	13	0	24	3
Estreñimiento	6	0	4	0
Síntomas constitucionales				
Fatiga	34	5	36	5
Fiebre	8	0	8	0
Dermatología/Piel				
Erupción/Descamación	14	0	6	0
Prurito	7	0	2	0
Alopecia	6	1	38	2

^a NCI CTCAE versión 2.0.

Se observaron las siguientes reacciones adversas adicionales en pacientes asignados a recibir Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión.

Incidencia: 1 % a < 5 %

Organismo en general: dolor abdominal, reacción alérgica/hipersensibilidad, neutropenia febril, infección.

Dermatología/Piel: eritema multiforme.

Neurología: neuropatía motora, neuropatía sensitiva.

Incidencia: < 1 %

Cardiovascular: arritmias supraventriculares.

Renal: insuficiencia renal.

Mesotelioma.

La seguridad de Pemetrexed se evaluó en el estudio JMCH, un estudio aleatorizado (1:1) y simple ciego realizado en pacientes con Mesotelioma pleural maligno (MPM) que no habían recibido quimioterapia previa para el MPM. Los pacientes recibieron Pemetrexed 500 mg 500 mg/m² por vía intravenosa en combinación con cisplatino 75 mg/m² por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo de 21 días, o cisplatino 75 mg/m² por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo de 21 días, administrado hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se evaluó la seguridad en 226 pacientes que recibieron al menos una dosis de Pemetrexed en combinación con cisplatino y en 222 pacientes que recibieron al menos una dosis de cisplatino solo. De los 226 pacientes que recibieron en combinación con cisplatino, el 74 % (n = 168) recibió suplementos completos de ácido fólico y vitamina B12 durante el tratamiento del estudio, el 14 % (n = 32) nunca recibió suplementos y el 12 % (n = 26) recibió suplementos parciales.

El estudio JMCH excluyó a los pacientes con una Escala de Rendimiento de Karnofsky (KPS) inferior a 70, una reserva de médula ósea y una función orgánica inadecuadas, o un aclaramiento de creatinina calculado inferior a 45 mL/min. También se excluyó del estudio a los pacientes que no pudieron suspender el uso de aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a Pemetrexed en 168 pacientes que recibieron un suplemento completo de ácido fólico y vitamina B12. La media de edad fue de 60 años (rango: 19 a 85 años); el 82 % eran varones; el 92 % eran blancos, el 5 % eran hispanos o latinos, el 3 % eran asiáticos y < 1 % pertenecían a otras etnias; el 54 % tenía una KPS de 90 a 100. La media del número de ciclos de tratamiento administrados fue de 6 en el grupo que recibió el suplemento completo de Pemetrexed/cisplatino y de 2 en el grupo que nunca recibió el suplemento. Los pacientes que recibieron Pemetrexed en el grupo con suplemento completo tuvieron una intensidad de dosis relativa del 93 % de la intensidad de dosis de Pemetrexed especificada en el protocolo. La reacción adversa más común que provocó un retraso en la dosis fue la neutropenia.

La Tabla 8 muestra la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas $\geq 5\%$ en el subgrupo de pacientes tratados con Pemetrexed que recibieron suplemento completo de vitaminas en el Estudio JMCH. El Estudio JMCH no fue diseñado para demostrar una reducción estadísticamente significativa en las tasas de reacciones adversas para Pemetrexed, en comparación con el grupo control, para ninguna de las reacciones adversas especificadas en la tabla a continuación.

Tabla 8: Reacciones adversas que se produjeron en $\geq 5\%$ del subgrupo de pacientes con suplemento completo que recibieron Pemetrexed/cisplatino en el Estudio JMCH ^a

Reacción adversa ^b	Pemetrexed/cisplatino (N=168)		Cisplatino (N=163)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Laboratorio				
Hematología				
Anemia	56	23	13	3
Neutropenia	26	4	10	0
Trombocitopenia	23	5	9	0
Renal				
Creatinina elevada	11	1	10	1
Disminución del aclaramiento de creatinina	16	1	18	2
Clínico				
Desorden ocular				
Conjuntivitis	5	0	1	0
Gastrointestinal				
Náuseas	82	12	77	6
Vómitos	57	11	50	4
Estomatitis/faringitis	23	3	6	0
Anorexia	20	1	14	1
Diarrea	17	4	8	0
Estreñimiento	12	1	7	1
Dispepsia	5	1	1	0
Síntomas constitucionales				
Fatiga	48	10	42	9
Metabolismo y nutrición				
Deshidratación	7	4	1	1
Neurología				
Neuropatía sensorial	10	0	10	1
Alteración del gusto	8	0	6	0
Dermatología/Piel				
Erupción	16	1	5	0
Alopecia	11	0	6	0

^a En el estudio JMCH, 226 pacientes recibieron al menos una dosis de Pemetrexed en combinación con cisplatino y 222 pacientes recibieron al menos una dosis de cisplatino. La Tabla 8 muestra las reacciones adversas (RAM) del subgrupo de pacientes tratados con Pemetrexed en combinación con cisplatino (168 pacientes) o cisplatino solo (163 pacientes) que recibieron suplementos completos de ácido fólico y vitamina B12 durante el tratamiento del estudio.

^b NCI CTCAE versión 2.0.

Se observaron las siguientes reacciones adversas adicionales en pacientes que recibieron Pemetrexed más cisplatino:

Incidencia: 1 % a < 5 %

Organismo en general: neutropenia febril, infección, fiebre

Dermatología/Piel: urticaria

Trastornos generales: dolor torácico

Metabolismo y nutrición: aumento de AST, aumento de ALT, aumento de GGT

Renales: insuficiencia renal

Incidencia: < 1 %

Cardiovascular: arritmia

Neurología: neuropatía motora

Análisis exploratorio de subgrupos basados en la suplementación vitamínica

La Tabla 9 presenta los resultados de los análisis exploratorios de la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas de grado 3 o 4 según los CTCAE del NCI, notificadas en más pacientes tratados con Pemetrexed que no recibieron suplementación vitamínica (nunca suplementada), en comparación con aquellos que recibieron suplementación vitamínica diaria con ácido fólico y vitamina B12 desde el momento de la inscripción en el Estudio JMCH (con suplementación completa).

Tabla 9: Análisis exploratorio de subgrupos de reacciones adversas de grado 3/4 seleccionadas que ocurrieron en pacientes que recibieron Pemetrexed en combinación con cisplatino con o sin suplementación vitamínica completa en el estudio JMCH ^a

Reacción adversa Grado 3-4	Pacientes que toman suplementos completos N = 168 (%)	Pacientes que nunca toman suplementos N = 32 (%)
Neutropenia	23	38
Trombocitopenia	5	9
Vómitos	11	31
Neutropenia febril	1	9
Infección con neutropenia de grado 3/4	0	6
Diarrea	4	9

^a NCI CTCAE versión 2.0.

Las siguientes reacciones adversas se presentaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron suplementos vitamínicos completos que en aquellos que nunca los recibieron:

- Hipertensión (11 % frente a 3 %),
- Dolor torácico (8 % frente a 6 %),
- Trombosis/embolia (6 % frente a 3 %).

Experiencia adicional en ensayos clínicos

Sepsis, con o sin neutropenia, incluyendo casos mortales: 1 %

Esofagitis grave que requirió hospitalización: < 1 %

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Pemetrexed tras su aprobación. Dado que estas reacciones se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Sistema linfático y sanguíneo: Anemia hemolítica inmunomediada

Gastrointestinal: Colitis, pancreatitis

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración: Edema

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos: Retorno de radiación

Respiratorio: Neumonitis intersticial

Piel: Afecciones cutáneas ampollosas graves y mortales, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a los siguientes canales: ftvigilancia@labot.com.pe, Teléfono 00 - (51) 626 8600 Anexos: 6120, 6122, 6128, 6130 o al Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia mediante el link: <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/pe/sra>

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración de Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión.

No hay medicamentos aprobados para el tratamiento de la sobredosis de Pemetrexed. Según estudios realizados en animales, la administración de leucovorina puede mitigar la toxicidad de la sobredosis de Pemetrexed. Se desconoce si el Pemetrexed es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores. Agentes antineoplásicos. Antimetabolitos. Análogos de ácido fólico. Código ATC: L01BA04.

Mecanismo de acción

Pemetrexed es un inhibidor metabólico análogo del folato que altera los procesos metabólicos dependientes del folato, esenciales para la replicación celular. Estudios in vitro muestran que el Pemetrexed inhibe la timidilato sintasa (TS), la dihidrofolato reductasa y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT), enzimas dependientes del folato que participan en la biosíntesis de nuevo de nucleótidos de timidina y purina. El Pemetrexed se absorbe en las células a través de transportadores de membrana, como el transportador de folato reducido y los sistemas de transporte de proteínas de unión al folato de membrana.

Una vez en la célula, el Pemetrexed se convierte en formas de poliglutamato por la enzima folilpoliglutamato sintetasa. Las formas de poliglutamato se retienen en las células y son inhibitoras de la TS y la GARFT.

El Pemetrexed inhibió el crecimiento in vitro de líneas celulares de mesotelioma (MSTO-211H, NCI-H2052) y mostró efectos sinérgicos al combinarse con cisplatino.

Según análisis farmacodinámicos poblacionales, la profundidad del punto más bajo del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) se correlaciona con la exposición sistémica a Pemetrexed y la suplementación con ácido fólico y vitamina B12.

No existe un efecto acumulativo de la exposición a Pemetrexed sobre el punto más bajo del recuento absoluto de neutrófilos (ANC) a lo largo de múltiples ciclos de tratamiento.

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Se evaluó la farmacocinética de Pemetrexed cuando se administró Pemetrexed en monoterapia con dosis que oscilaban entre 0.2 y 838 mg/m² perfundidos durante un periodo de 10 minutos en 426 pacientes con cáncer y diversos tumores sólidos. La exposición sistémica total (AUC) y la concentración plasmática máxima (C_{máx}) de Pemetrexed aumentaron proporcionalmente con el incremento de la dosis. La farmacocinética del Pemetrexed no cambió a lo largo de múltiples ciclos de tratamiento.

Distribución

El Pemetrexed tiene un volumen de distribución en estado estacionario de 16.1 litros. Estudios in vitro indicaron que el Pemetrexed se une en un 81 % a las proteínas plasmáticas.

Eliminación

El aclaramiento sistémico total del Pemetrexed es de 91.8 mL/min y su semivida de eliminación es de 3.5 horas en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina de 90 mL/min). A medida que la función renal disminuye, el aclaramiento del Pemetrexed disminuye y la exposición (AUC) al Pemetrexed aumenta.

Metabolismo

El Pemetrexed no se metaboliza de forma apreciable.

Excreción

El Pemetrexed se elimina principalmente por la orina, y entre el 70 % y el 90 % de la dosis se recupera sin cambios en las primeras 24 horas tras su administración. Estudios in vitro indicaron que el Pemetrexed es un sustrato del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3), un transportador que participa en la secreción activa del Pemetrexed.

Poblaciones específicas

La edad (26 a 80 años) y el sexo no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la exposición sistémica a Pemetrexed según los análisis farmacocinéticos poblacionales.

Grupos raciales

La farmacocinética de Pemetrexed fue similar en personas de raza blanca y negra o afroamericanas. No se dispone de datos suficientes para otros grupos étnicos.

Pacientes con insuficiencia hepática

El Pemetrexed no se ha estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia hepática. No se observó ningún efecto de los niveles elevados de AST, ALT o bilirrubina total sobre la farmacocinética de Pemetrexed en estudios clínicos.

Pacientes con insuficiencia renal

Los análisis farmacocinéticos de Pemetrexed incluyeron a 127 pacientes con insuficiencia renal. El aclaramiento plasmático de Pemetrexed disminuye a medida que disminuye la función renal, con el consiguiente aumento de la exposición sistémica. Los pacientes con aclaramientos de creatinina de 45, 50 y 80 mL/min presentaron aumentos del 65 %, 54 % y 13 %, respectivamente, en la exposición sistémica (AUC) en comparación con los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 100 mL/min (Ver secciones 4.2 y 4.4).

Líquido del tercer espacio

Las concentraciones plasmáticas de Pemetrexed en pacientes con diversos tumores sólidos con acumulación de líquido del tercer espacio estable, de leve a moderada, fueron comparables a las observadas en pacientes sin acumulación de líquido del tercer espacio. Se desconoce el efecto de la acumulación de líquido del tercer espacio en la farmacocinética.

Estudios de interacción farmacológica

Fármacos inhibidores del transportador OAT3

El ibuprofeno, un inhibidor de OAT3, administrado a dosis de 400 mg cuatro veces al día, disminuyó el aclaramiento de Pemetrexed y aumentó su exposición (AUC) en aproximadamente un 20 % en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 80 mL/min).

Estudios in vitro

El Pemetrexed es un sustrato de OAT3. El ibuprofeno, un inhibidor de OAT3, inhibió la captación de Pemetrexed en cultivos celulares que expresaban OAT3 con una relación $[I_1]/CI_{1.5}$ promedio de 0.38. Los datos in vitro predicen que, a concentraciones clínicamente relevantes, otros AINE (naproxeno, diclofenaco, celecoxib) no inhibirían la captación de Pemetrexed por OAT3 ni aumentarían el AUC de Pemetrexed de forma clínicamente significativa (Ver sección 4.5).

El Pemetrexed es un sustrato de OAT4. In vitro, el ibuprofeno y otros AINE (naproxeno, diclofenaco, celecoxib) no son inhibidores de OAT4 a concentraciones clínicamente relevantes.

Aspirina

La aspirina, administrada en dosis bajas a moderadas (325 mg cada 6 horas), no afecta la farmacocinética de Pemetrexed.

Cisplatino

El cisplatino no afecta la farmacocinética de Pemetrexed, y la farmacocinética del platino total no se altera con Pemetrexed.

Vitaminas

Ni el ácido fólico ni la vitamina B12 afectan la farmacocinética de Pemetrexed.

Fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450

Estudios in vitro sugieren que Pemetrexed no inhibe la depuración de fármacos metabolizados por CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 y CYP1A2.

5.3. Datos Preclínicos sobre Seguridad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Pemetrexed. El Pemetrexed fue clastogénico en un ensayo de micronúcleos in vivo en médula ósea de ratón, pero no fue mutagénico en múltiples pruebas in vitro (ensayo de Ames, ensayo de células de ovario de hámster chino).

La administración intraperitoneal de Pemetrexed en dosis ≥ 0.1 mg/kg/día a ratones macho (aproximadamente 0.0006 veces la dosis recomendada en humanos según el ASC) provocó una reducción de la fertilidad, hipospermia y atrofia testicular.

5.4. Estudios clínicos

CPCNP no escamosas

Tratamiento inicial en combinación con pembrolizumab y platino

La eficacia de la quimioterapia con Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión en combinación con pembrolizumab y platino se investigó en el estudio KEYNOTE-189 (NCT02578680), un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y con control activo realizado en pacientes con CPCNP no escamosas metastásico, independientemente del estado de expresión tumoral de PD-L1, que no habían recibido previamente tratamiento sistémico para la enfermedad metastásica y en quienes no se presentaron aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune que requiriera tratamiento

sistémico dentro de los 2 años posteriores al tratamiento; una afección médica que requiriera inmunosupresión; o que hubieran recibido más de 30 Gy de radioterapia torácica en las 26 semanas previas. La aleatorización se estratificó según el estado de tabaquismo (nunca fumador frente a exfumador/fumador actual), la elección del platino (cisplatino versus carboplatino) y el estado tumoral de PD-L1 (TPS < 1 % [negativo] versus TPS ≥ 1 %). Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Pemetrexed 500 mg/m², pembrolizumab 200 mg y, a elección del investigador, cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5 mg/mL/min por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, seguido de Pemetrexed 500 mg/m² y pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas. Pemetrexed se administró después de pembrolizumab y antes de la quimioterapia con platino el día 1.
- Placebo, Pemetrexed 500 mg/m² y, a elección del investigador, cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5 mg/mL/min por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, seguido de placebo y Pemetrexed 500 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas.

El tratamiento con Pemetrexed continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 (modificado para el seguimiento de un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano), según lo determinado por el investigador, o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. A los pacientes aleatorizados a placebo, Pemetrexed y quimioterapia con platino se les ofreció pembrolizumab en monoterapia en el momento de la progresión de la enfermedad.

La evaluación del estado tumoral se realizó en la semana 6, la semana 12 y, posteriormente, cada 9 semanas. Las principales medidas de eficacia fueron la SG y la SSP, según la evaluación del BICR RECIST v1.1, modificado para el seguimiento de un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de cinco lesiones diana por órgano. Otras medidas de eficacia fueron la TRO y la duración de la respuesta, según la evaluación del BICR según RECIST v1.1, modificado para el seguimiento de un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano.

Se aleatorizó a un total de 616 pacientes: 410 al grupo de quimioterapia con Pemetrexed, pembrolizumab y platino, y 206 al grupo de placebo, quimioterapia con Pemetrexed y platino. Las características de la población del estudio fueron: media de edad de 64 años (rango: 34 a 84); 49 % de 65 años o más; 59 % varones; 94 % blancos y 3 % asiáticos; 56 % estado funcional ECOG de 1; y 18 % con antecedentes de metástasis cerebrales. El 31 % presentó una expresión tumoral de PD-L1 (TPS) < 1 %. El 72 % recibió carboplatino y el 12 % nunca fumó. Un total de 85 pacientes del grupo de placebo, Pemetrexed y quimioterapia recibieron un anticuerpo monoclonal anti-PD-1/PD-L1 al momento de la progresión de la enfermedad.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia general (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes asignados aleatoriamente a recibir quimioterapia con Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y platino, en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia con platino (ver la Tabla 10 y la Figura 1).

Tabla 10: Resultados de eficacia de KEYNOTE-189

Punto final	Pemetrexed pembrolizumab y quimioterapia con platino n=410	Placebo Pemetrexed y quimioterapia con platino n=206
SG		
Número (%) de pacientes con reacción	127 (31 %)	108 (52 %)
Media en meses (IC del 95 %)	NR (NR, NR)	11.3 (8.7; 15.1)
Radio de riesgo ^a (IC del 95 %)	0.49 (0.38; 0.64)	
P valor ^b	< 0.0001	
SLP		
Número de pacientes con reacción (%)	244 (60 %)	166 (81 %)
Media en meses (IC del 95 %)	8.8 (7.6; 9.2)	4.9 (4.7; 5.5)
Radio de riesgo ^a	0.52 (0.43; 0.64)	

(IC del 95 %)		
P valor ^b		< 0.0001
Tasa de respuesta global		
Tasa de respuesta global ^c (IC del 95 %)	48 % (43; 53)	19 % (14, 25)
Respuesta completa	0.5 %	0.5 %
Respuesta parcial	47 %	18 %
P valor ^d		< 0.0001
Duración de la respuesta		
Media en meses (rango)	11.2 (1.1+, 18.0+)	7.8 (2.1+, 16.4+)

^a Basado en el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

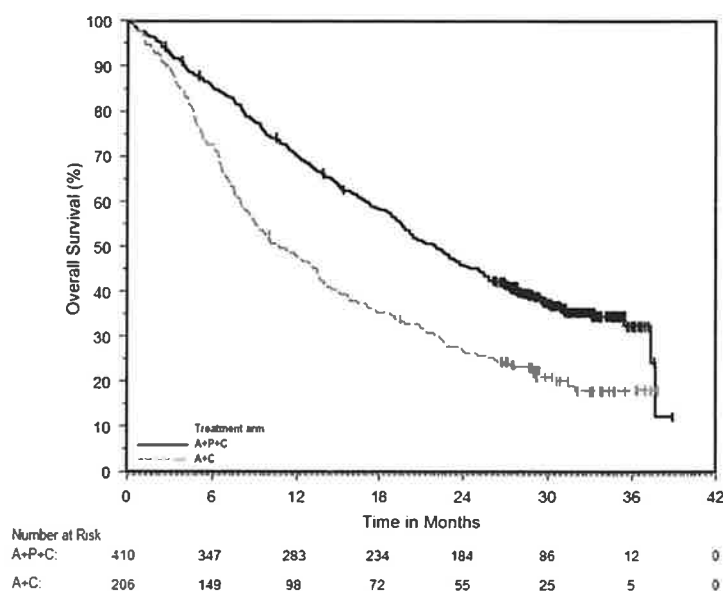
^b Basado en la prueba de rangos logarítmicos estratificada.

^c Respuesta: La mejor respuesta objetiva se define como respuesta completa confirmada o respuesta parcial.

^d Basado en el método de Miettinen y Nurminen, estratificado por estado de PD-L1, quimioterapia con platino y tabaquismo.

NR = no alcanzado

En el análisis final de la SG especificado en el protocolo, la mediana en el grupo de Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia con platino fue de 22.0 meses (IC del 95 %: 19.5 - 24.5), en comparación con 10.6 meses (IC del 95 %: 8.7- 12.6) en el grupo de placebo con Pemetrexed y quimioterapia con platino, con un HR de 0.56 (IC del 95 %: 0.46, 0.69).



A+P+C = Pemetrexed + pembrolizumab + quimioterapia con platino.

A+C = Pemetrexed + quimioterapia con platino + placebo.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Global en el estudio KEYNOTE-189*

*Basado en el análisis final de la SG especificado en el protocolo.

Tratamiento Inicial en Combinación con Cisplatino

La eficacia de Pemetrexed se evaluó en el estudio JMDB (NCT00087711), un estudio multicéntrico, aleatorizado (1:1) y abierto, realizado en 1725 pacientes con CPCNP en estadio IIIb/IV sin tratamiento previo con quimioterapia.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Pemetrexed con cisplatino o Gemcitabina con cisplatino.

La aleatorización se estratificó según el estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG PS 0 versus 1), sexo, estadio de la enfermedad, base del diagnóstico patológico (histopatológico/citopatológico), antecedentes de metástasis cerebrales y centro de investigación. Pemetrexed se administró por vía intravenosa durante 10 minutos a una dosis de 500 mg/m² el día 1 de cada ciclo de 21 días. El cisplatino se administró por vía intravenosa a una dosis de 75 mg/m² aproximadamente 30 minutos después de la administración de Pemetrexed el día 1 de cada ciclo, la gemcitabina se administró a una dosis de 1250 mg/m² el día 1 y el día 8, y el cisplatino se administró por vía intravenosa a una dosis de 75 mg/m² aproximadamente 30 minutos después de la administración de gemcitabina, el día 1 de cada ciclo de 21 días. El tratamiento se administró hasta un total de 6 ciclos; los pacientes de ambos grupos recibieron ácido fólico, vitamina B12 y dexametasona (Ver sección 4.2). La principal medida de eficacia fue la supervivencia global.

Se inscribieron 1725 pacientes, de los cuales 862 fueron aleatorizados a Pemetrexed en combinación con cisplatino y 863 a gemcitabina en combinación con cisplatino. La media de edad fue de 61 años (rango: 26-83 años); el 70 % eran varones, el 78 % eran blancos, el 17 % eran asiáticos, el 2.9 % eran hispanos o latinos, el 2.1 % eran negros o afroamericanos y < 1 % pertenecían a otras etnias. Entre los pacientes con ECOG PS (n = 1722) y antecedentes de tabaquismo (n = 1516), el 65 % tenía un ECOG PS de 1, el 36 % un ECOG PS de 0 y el 84 % eran fumadores. En cuanto a las características tumorales, el 73 % tenía CPCNP no escamosas y el 27 % tenía CPCNP escamosas; el 76 % tenía enfermedad en estadio IV. Entre 1252 pacientes con histología de CPCNP no escamosas, el 68 % tenía diagnóstico de adenocarcinoma, el 12 % tenía histología de células grandes y el 20 % tenía otros subtipos histológicos.

Los resultados de eficacia del estudio JMDB se presentan en la Tabla 11 y la Figura 2.

Tabla 11: Resultados de eficacia en el estudio JMDB

Parámetro de eficacia	Pemetrexed + cisplatino (N=862)	Gemcitabina + cisplatino (N=863)
Supervivencia global		
Media (meses) (IC del 95 %)	10.3 (9.8-11.2)	10.3 (9.6-10.9)
Radio de riesgo (HR) ^{a, b} (IC del 95 %)	0.94 (0.84-1.05)	
Supervivencia libre de progresión		
Media (meses) (IC del 95 %)	4.8 (4.6-5.3)	5.1 (4.6-5.5)
Radio de riesgo (HR) ^{a, b} (IC del 95 %)	1.04 (0.94-1.15)	
Tasa de respuesta global (IC del 95 %)	27.1 % (24.2-30.1)	24.7 % (21.8-27.6)

^a Sin ajustar para comparaciones múltiples.

^b Ajustado por género, estadio, base del diagnóstico y estado funcional.

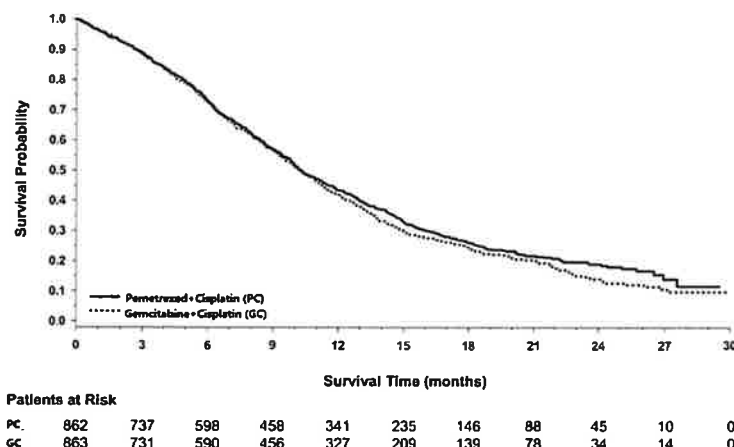


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier para la Supervivencia Global en el Estudio JMDB

En análisis preespecificados que evaluaron el impacto de la histología del CPCNP en la supervivencia global, se observaron diferencias clínicamente relevantes en la supervivencia según la histología. Estos análisis de subgrupos se muestran en la Tabla 12 y las Figuras 3 y 4. Esta diferencia en el efecto del tratamiento con Pemetrexed según la histología, que demuestra una falta de eficacia en la histología de células escamosas, también se observó en los Estudios JMEN y JMEI.

Tabla 12: Supervivencia Global en los Subgrupos Histológicos de CPCNP en el Estudio JMDB

Subgrupos histológicos	Pemetrexed + cisplatino (N=862)	Gemcitabina + Cisplatino (N=863)
CPCNP no escamosas (N=1252)		

Media (meses) (IC del 95 %)	11.0 (10.1-12.5)	10.1 (9.3-10.9)
Radio de riesgo (HR) ^{a, b} (IC del 95 %)	0.84 (0.74-0.96)	
Adenocarcinoma (N=847)		
Media (meses) (IC del 95 %)	12.6 (10.7-13.6)	10.9 (10.2-11.9)
Radio de riesgo (HR) ^{a, b} (IC del 95 %)	0.84 (0.71-0.99)	
Células grandes (N=153)		
Media (meses) (IC del 95 %)	10.4 (8.6-14.1)	6.7 (5.5-9.0)
Radio de riesgo (HR) ^{a, b} (IC del 95 %)	0.67 (0.48-0.96)	
No escamosas, no especificado (N=252)		
Media (meses) (IC del 95 %)	8.6 (6.8-10.2)	9.2 (8.1-10.6)
Radio de riesgo (HR) ^{a, b} (IC del 95 %)	1.08 (0.81-1.45)	
Células escamosas (N=473)		
Media (meses) (IC del 95 %)	9.4 (8.4-10.2)	10.8 (9.5-12.1)
Radio de riesgo (HR) ^{a, b} (IC del 95 %)	1.23 (1.00-1.51)	

a Sin ajustar para comparaciones múltiples.

b Ajustado por ECOG PS, sexo, estadio de la enfermedad y base del diagnóstico patológico (histopatológico/citopatológico).

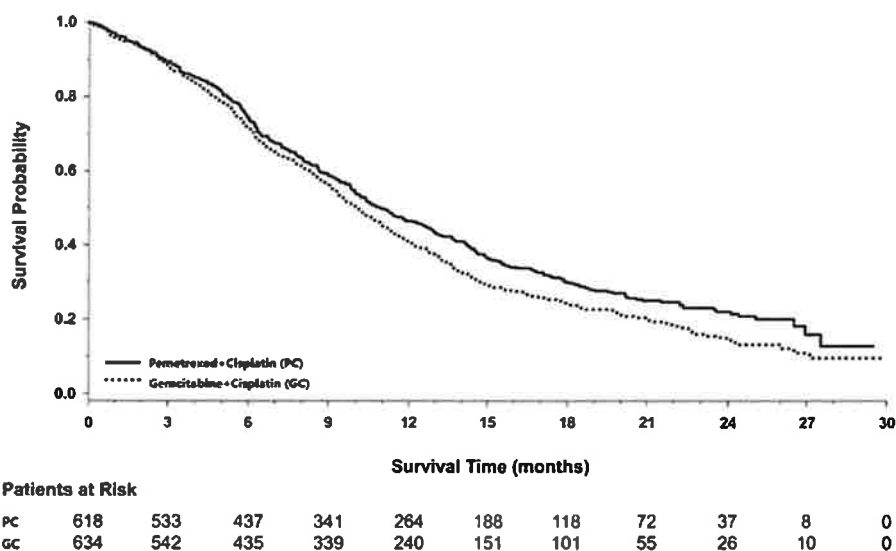


Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global en CPCNP no escamosas en el estudio JMDB

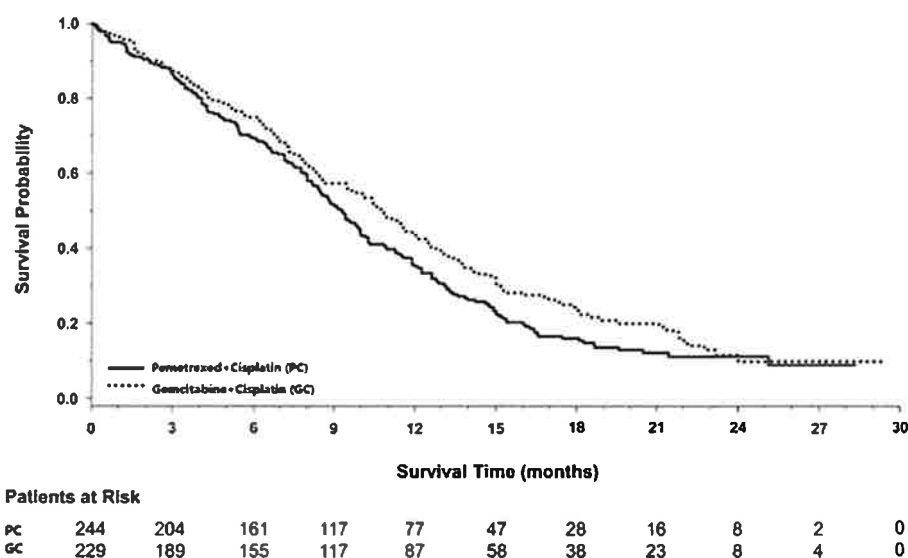


Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global en CPCNP escamosas en el estudio JMDB

Tratamiento de mantenimiento tras quimioterapia de primera línea con platino sin Pemetrexed

La eficacia de Pemetrexed como tratamiento de mantenimiento tras quimioterapia de primera línea con platino se evaluó en el estudio JMEN (NCT00102804), un estudio multicéntrico, aleatorizado (2:1), doble ciego y controlado con placebo, realizado en 663 pacientes con CPCNP en estadio IIIb/IV que no progresaron tras cuatro ciclos de quimioterapia con platino. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Pemetrexed 500 mg/m² por vía intravenosa cada 21 días o placebo hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad intolerable. Los pacientes de ambos grupos del estudio recibieron ácido fólico, vitamina B12 y dexametasona (Ver sección 4.2).

La aleatorización se llevó a cabo mediante un enfoque de minimización [Pocock y Simon (1975)] utilizando los siguientes factores: sexo, ECOG PS (0 frente a 1), respuesta a quimioterapia previa (respuesta completa o parcial frente a enfermedad estable), antecedentes de metástasis cerebrales (sí frente a no), componente no platino de la terapia de inducción (docetaxel frente a Gemcitabina frente a paclitaxel) y estadio de la enfermedad (IIIb frente a IV). Las principales medidas de eficacia fueron la supervivencia libre de progresión basada en la evaluación de una revisión independiente y la supervivencia global; ambas se midieron a partir de la fecha de aleatorización en el estudio JMEN.

Se inscribieron un total de 663 pacientes, de los cuales 441 fueron aleatorizados a Pemetrexed y 222 a placebo. La media de edad fue de 61 años (rango: 26-83 años); el 73 % eran varones; El 65 % eran blancos, el 32 % asiáticos, el 2.9 % hispanos o latinos y < 2 % pertenecían a otras etnias; el 60 % tenía un ECOG PS de 1; y el 73 % eran fumadores o exfumadores. La media de tiempo desde el inicio de la quimioterapia con platino hasta la aleatorización fue de 3.3 meses (rango: 1.6 a 5.1 meses) y el 49 % de la población logró una respuesta parcial o completa a la quimioterapia de primera línea con platino. En cuanto a las características tumorales, el 81 % presentaba enfermedad en estadio IV, el 73 % CPCNP no escamosas y el 27 % CPCNP escamosas.

Entre los 481 pacientes con CPCNP no escamosas, el 68 % presentaba adenocarcinoma, el 4 % carcinoma de células grandes y el 28 % otras histologías.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 13 y la Figura 5.

Tabla 13: Resultados de eficacia en el estudio JMEN

Parámetro de eficacia	Pemetrexed	Placebo
Supervivencia global	N = 441	N = 222
Media (meses) (IC del 95 %)	13.4 (11.9-15.9)	10.6 (8.7-12.0)
Radio de riesgo (HR) ^a (IC del 95 %)	0.79 (0.65-0.95)	
P valor	p = 0.012	
Supervivencia libre de progresión según revisión independiente	N=387	N=194
Media (meses)	4.0	2.0

(IC del 95 %)	(3.1-4.4)	(1.5-2.8)
Radio de riesgo (HR) ^a	0.60	
(IC del 95 %)	(0.49-0.73)	
P valor	p < 0.00001	

^a Los índices de riesgo se ajustan por multiplicidad, pero no por variables de estratificación.

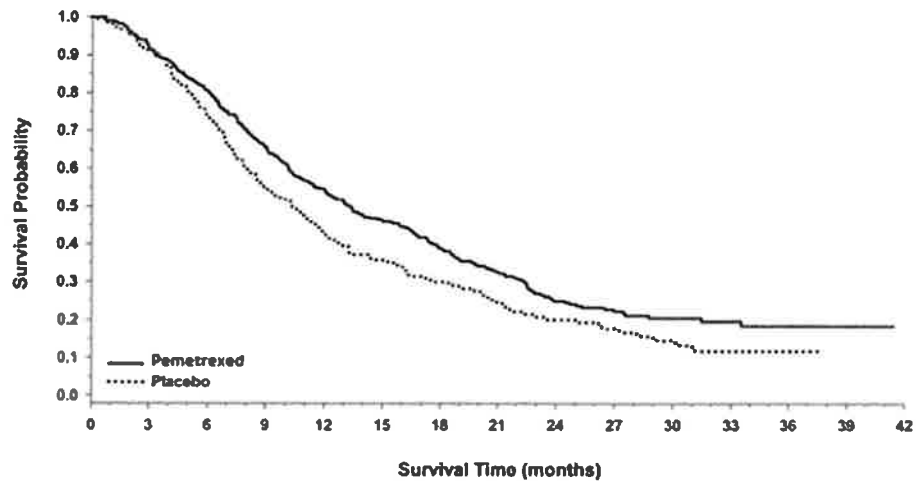


Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global en el estudio JMEN

Los resultados de los análisis de subgrupos preespecificados según la histología del CPCNP se presentan en la Tabla 14 y las Figuras 6 y 7.

Tabla 14: Resultados de eficacia en el estudio JMEN por subgrupo histológico

Parámetro de eficacia	Supervivencia global		Supervivencia libre de progresión según revisión independiente	
	Pemetrexed (N=441)	Placebo (N= 222)	Pemetrexed (N=387)	Placebo (N= 194)
CPCNP no escamosas (n=481)				
Media (meses) (IC del 95 %)	15.5	10.3	4.4	1.8
Radio de riesgo (HR) ^a (IC del 95 %)	0.70 (0.56-0.88)		0.47 (0.37-0.60)	
Adenocarcinoma (N=328)				
Media (meses) (IC del 95 %)	16.8	11.5	4.6	2.7
Radio de riesgo (HR) ^a (IC del 95 %)	0.73 (0.56-0.96)		0.51 (0.38-0.68)	
Células grandes (N=20)				
Media (meses) (IC del 95 %)	8.4	7.9	4.5	1.5
Radio de riesgo (HR) ^a (IC del 95 %)	0.98 (0.36-2.65)		0.40 (0.12-1.29)	
Otros ^b (N=133)				
Media (meses) (IC del 95 %)	11.3	7.7	4.1	1.6
Radio de riesgo (HR) ^a (IC del 95 %)	0.61 (0.40-0.94)		0.44 (0.28-0.68)	
Células escamosas (N=182)				
Media (meses) (IC del 95 %)	9.9	10.8	2.4	2.5
Radio de riesgo (HR) ^a (IC del 95 %)	1.07 (0.77-1.50)		1.03 (0.71-1.49)	

^a Los cocientes de riesgo no están ajustados por multiplicidad.

^b Diagnóstico principal de CPCNP no especificado como adenocarcinoma, carcinoma de células grandes o carcinoma de células escamosas.

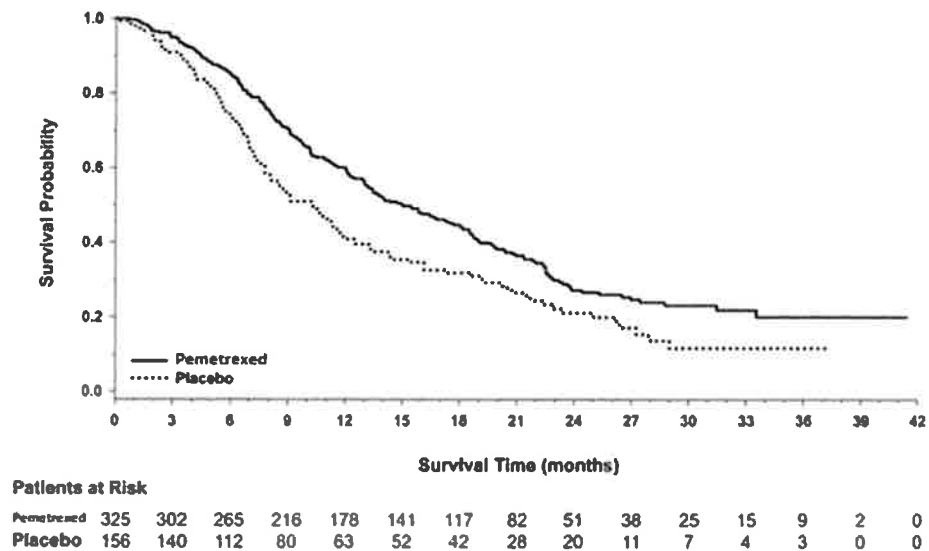


Figura 6: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global en CPCNP no escamosas en el estudio JMEN

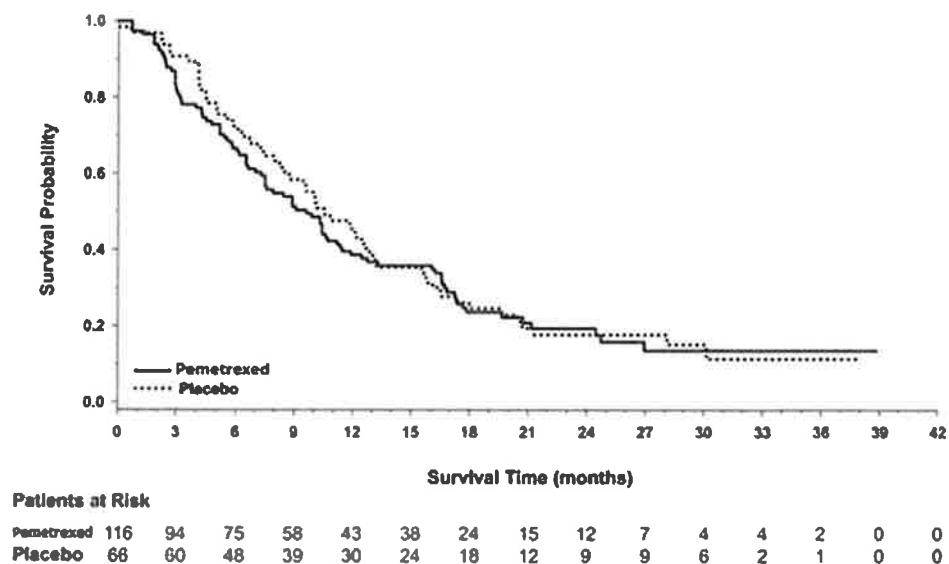


Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global en CPCNP escamosas en el estudio JMEN

Tratamiento de mantenimiento tras la administración de primera línea de Pemetrexed más quimioterapia con platino

La eficacia de Pemetrexed como tratamiento de mantenimiento tras la administración de primera línea de quimioterapia con platino también se evaluó en PARAMOUNT (NCT00789373), un estudio multicéntrico, aleatorizado (2:1), doble ciego y controlado con placebo, realizado en pacientes con CPCNP no escamosas en estadio IIIb/IV que completaron cuatro ciclos de Pemetrexed en combinación con cisplatino y alcanzaron una respuesta completa (RC), una respuesta parcial (RP) o una enfermedad estable (ES). Los pacientes debían tener un ECOG PS de 0 o 1. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Pemetrexed 500 mg/m² por vía intravenosa cada 21 días o placebo hasta la progresión de la enfermedad. La aleatorización se estratificó según la respuesta a Pemetrexed en combinación con tratamiento de inducción con cisplatino (RC o RP versus SD), el estadio de la enfermedad (IIIb versus IV) y el ECOG PS (0 versus 1). Los pacientes de ambos grupos recibieron ácido fólico, vitamina B₁₂ y dexametasona. La principal medida de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador y una medida adicional de eficacia fue la supervivencia global (SG); la SLP y la SG se midieron desde el momento de la aleatorización.

Se inscribieron 539 pacientes, de los cuales 359 fueron aleatorizados a Pemetrexed y 180 a placebo. La media de edad fue de 61 años (rango: 32 a 83 años); el 58 % eran varones; el 95 % eran blancos, el 4.5 % eran asiáticos y < 1

% eran negros o afroamericanos; el 67 % tenía un ECOG PS de 1; el 78 % eran fumadores actuales o exfumadores. El 43 % de la población logró una respuesta parcial o completa a la quimioterapia de primera línea basada en platino. En cuanto a las características tumorales, el 91 % presentó enfermedad en estadio IV, el 87 % adenocarcinoma, el 7 % carcinoma de células grandes y el 6 % otras histologías.

Los resultados de eficacia de PARAMOUNT se presentan en la Tabla 15 y la Figura 8.

Tabla 15: Resultados de eficacia en PARAMOUNT

Parámetros de eficacia	Pemetrexed (N=359)	Placebo (N=180)
Supervivencia global		
Media (meses) (IC del 95 %)	13.9 (12.8-16.0)	11.0 (10.0-12.5)
Radio de riesgo (HR) ^a (IC del 95 %)	0.78 (0.64-0.96)	
P valor	p=0.02	
Supervivencia libre de progresión ^b		
Media (meses) (IC del 95 %)	4.1 (3.2-4.6)	2.8 (2.6-3.1)
Radio de riesgo (HR) ^a (IC del 95 %)	0.62 (0.49-0.79)	
P valor	p< 0.0001	

^a Los cocientes de riesgo se ajustan por multiplicidad, pero no por variables de estratificación.

^b Según la evaluación del investigador.

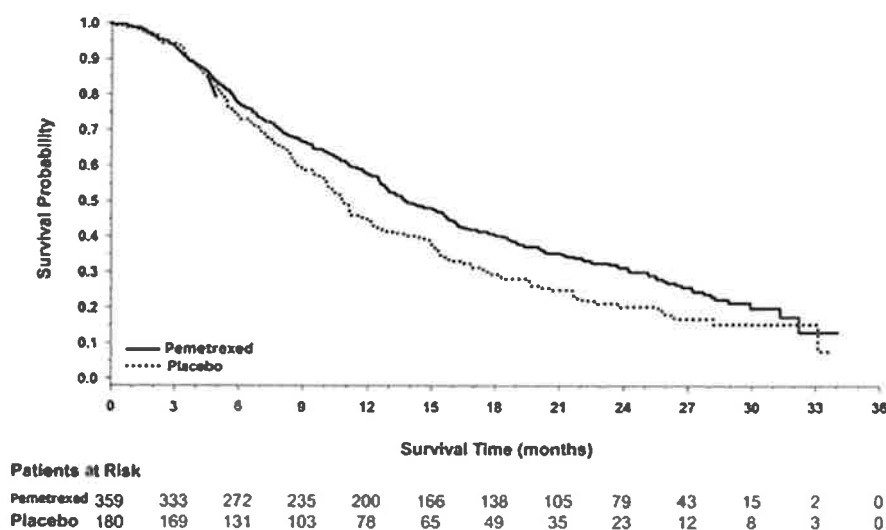


Figura 8: Curvas de Kaplan-Meier para la Supervivencia Global en PARAMOUNT

Tratamiento de la enfermedad recurrente tras quimioterapia previa

La eficacia de Pemetrexed se evaluó en el Estudio JMEI (NCT00004881), un estudio multicéntrico, aleatorizado (1:1) y abierto, realizado en pacientes con CPCNP en estadio III o IV que habían recurrido o progresado tras un régimen de quimioterapia previo para la enfermedad avanzada. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Pemetrexed 500 mg/m² por vía intravenosa o docetaxel 75 mg/m² por perfusión intravenosa de 1 hora una vez cada 21 días. Los pacientes aleatorizados a Pemetrexed también recibieron ácido fólico y vitamina B₁₂. El estudio se diseñó para demostrar que la supervivencia global con Pemetrexed no era inferior a la de docetaxel, como principal medida de eficacia, y que la supervivencia global era superior en los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en comparación con docetaxel, como medida de resultado secundaria.

Se inscribieron 571 pacientes, de los cuales 283 fueron aleatorizados a Pemetrexed y 288 a docetaxel. La media de edad fue de 58 años (rango: 22 a 87 años); el 72 % eran varones; el 71 % eran blancos, el 24 % eran asiáticos, el 2.8 % eran negros o afroamericanos, el 1.8 % eran hispanos o latinos y < 2 % pertenecían a otras etnias; el 88 % tenía un ECOG PS de 0 o 1. En cuanto a las características tumorales, el 75 % presentaba enfermedad en estadio IV; el 53

% tenía adenocarcinoma, el 30 % tenía histología escamosa; el 8 % tenía células grandes; y el 9 % presentaba otros subtipos histológicos de CPCNP.

Los resultados de eficacia en la población general y en los análisis de subgrupos basados en el subtipo histológico se presentan en las Tablas 16 y 17, respectivamente. El estudio JMEI no mostró una mejora en la supervivencia general en la población por intención de tratar. En los análisis de subgrupos, no hubo evidencia de un efecto del tratamiento sobre la supervivencia en pacientes con CPCNP escamosas; la ausencia de un efecto del tratamiento en pacientes con CPCNP de histología escamosa también se observó en los estudios JMDB y JMEN (Ver sección 5.4).

Tabla 16: Resultados de eficacia en el estudio JMEI

Parámetros de eficacia	Pemetrexed (N=283)	Docetaxel (N=288)
Supervivencia global		
Media (meses) (IC del 95 %)	8.3 (7.0-9.4)	7.9 (6.3-9.2)
Radio de riesgo (HR) ^a (IC del 95 %)	0.99 (0.82-1.20)	
Supervivencia libre de progresión		
Media (meses) (IC del 95 %)	2.9 (2.4-3.1)	2.9 (2.7-3.4)
Radio de riesgo (HR) ^a (IC del 95 %)	0.97 (0.82-1.16)	
Tasa de respuesta global (IC del 95 %)	8.5 % (5.2-11.7)	8.3 % (5.1-11.5)

^a Los índices de riesgo no se ajustan por multiplicidad ni por variables de estratificación.

Tabla 17: Análisis exploratorios de eficacia por subgrupo histológico en el estudio JMEI

Subgrupos histológicos	Pemetrexed (N=283)	Docetaxel (N=288)
CPCNP no escamosas (N=399)		
Media (meses) (IC del 95 %)	9.3 (7.8-9.7)	8.0 (6.3-9.3)
Radio de riesgo (HR) ^a (IC del 95 %)	0.89 (0.71-1.13)	
Adenocarcinoma (N=301)		
Media (meses) (IC del 95 %)	9.0 (7.6-9.6)	9.2 (7.5-11.3)
Radio de riesgo (HR) ^a (IC del 95 %)	1.09 (0.83-1.44)	
Células grandes (N=47)		
Media (meses) (IC del 95 %)	12.8 (5.8-14.0)	4.5 (2.3-9.1)
Radio de riesgo (HR) ^a (IC del 95 %)	0.38 (0.18-0.78)	
Otros ^b (N=51)		
Media (meses) (IC del 95 %)	9.4 (6.0-10.1)	7.9 (4.0-8.9)
Radio de riesgo (HR) ^a (IC del 95 %)	0.62 (0.32-1.23)	
CPCNP escamosas (N=172)		
Media (meses) (IC del 95 %)	6.2 (4.9-8.0)	7.4 (5.6-9.5)
Radio de riesgo (HR) ^a (IC del 95 %)	1.32 (0.93-1.86)	

^a Cociente de riesgos instantáneos sin ajustar para comparaciones múltiples.

^b Diagnóstico principal de CPCNP no especificado como adenocarcinoma, carcinoma de células grandes o carcinoma de células escamosas.

14.2 Mesotelioma

La eficacia de Pemetrexed se evaluó en el estudio JMCH (NCT00005636), un estudio multicéntrico, aleatorizado (1:1) y simple ciego realizado en pacientes con MPM que no habían recibido quimioterapia previa. Los pacientes fueron aleatorizados (n=456) para recibir Pemetrexed 500 mg/m² por vía intravenosa durante 10 minutos, seguido 30 minutos después de cisplatino 75 mg/m² por vía intravenosa durante dos horas el día 1 de cada ciclo de 21 días, o para recibir cisplatino 75 mg/m² por vía intravenosa durante 2 horas el día 1 de cada ciclo de 21 días; el tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable. El estudio se modificó después de la aleatorización y el tratamiento de 117 pacientes para requerir que todos los pacientes recibieran ácido fólico 350 µg a 1000 µg diariamente comenzando 1 a 3 semanas antes de la primera dosis de Pemetrexed y continuando hasta 1 a 3 semanas después de la última dosis, vitamina B₁₂ 1000 µg intramuscularmente 1 a 3 semanas antes de la primera dosis de Pemetrexed y cada 9 semanas a partir de entonces, y dexametasona 4 mg por vía oral, dos veces al día, durante 3 días comenzando el día anterior a cada dosis de Pemetrexed. La aleatorización se estratificó por múltiples variables basales que incluían KPS, subtipo histológico (epitelial, mixto, sarcomatoide, otro) y género. La principal medida del resultado de eficacia fue la supervivencia global y las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta.

Un total de 448 pacientes recibieron al menos una dosis del tratamiento especificado por el protocolo; se aleatorizó a 226 pacientes para que recibieran al menos una dosis de Pemetrexed + cisplatino, y a 222 pacientes para que recibieran Cisplatino. Entre los 226 pacientes que recibieron cisplatino con Pemetrexed, el 74 % recibió suplementos completos de ácido fólico y vitamina B₁₂ durante el tratamiento del estudio, el 14 % nunca recibió suplementos y el 12 % recibió suplementos parciales. En la población del estudio, La media de edad fue de 61 años (rango: 20 a 86 años); el 81 % eran varones; el 92 % eran blancos, el 5 % eran hispanos o latinos, el 3.1 % eran asiáticos y < 1 % pertenecían a otras etnias; el 54 % tenía una puntuación KPS inicial del 90-100 % y el 46 % tenía una puntuación KPS del 70 – 80 %. En cuanto a las características tumorales, el 46 % presentó enfermedad en estadio IV, el 31 % en estadio III, el 15 % en estadio II y el 7 % en estadio I al inicio del estudio. El subtipo histológico del mesotelioma fue epitelial en el 68 % de los pacientes, mixto en el 16 %, sarcomatoide en el 10 % y otros subtipos histológicos en el 6 %. Los datos demográficos y las características tumorales iniciales del subgrupo de pacientes con tratamiento completo fueron similares a los de la población general del estudio.

Los resultados de eficacia del estudio JMCH se resumen en la Tabla 18 y la Figura 9.

Tabla 18: Resultados de eficacia en el estudio JMCH

Parámetros de Eficacia	Todos los pacientes aleatorizados y tratados (N=448)		Pacientes con tratamiento completo (N=331)	
	Pemetrexed / cisplatino (N=226)	Cisplatino (N=222)	Pemetrexed / cisplatino (N=168)	Cisplatino (N=163)
Media de supervivencia global (meses) (IC del 95 %)	12.1 (10.0-14.4)	9.3 (7.8-10.7)	13.3 (11.4-14.9)	10.0 (8.4-11.9)
Radio de riesgos ^a	0.77		0.75	
P valor	0.020		NA ^b	

^a Los cocientes de riesgo no se ajustan a las variables de estratificación.

^b No se trata de un análisis preespecificado.

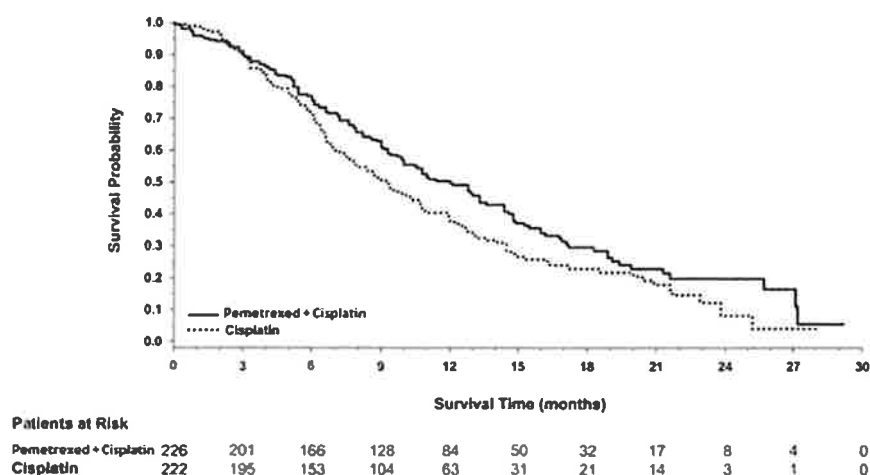


Figura 9: Curvas de Kaplan-Meier para la Supervivencia Global en el Estudio JMCH

Según criterios definidos prospectivamente (metodología modificada del Grupo Oncológico del Suroeste), la tasa de respuesta tumoral objetiva para Pemetrexed más cisplatino fue mayor que la tasa de respuesta tumoral objetiva para cisplatino solo. También se observó una mejoría en la función pulmonar (capacidad vital forzada) en el grupo de Pemetrexed más cisplatino en comparación con el grupo control.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de Excipientes

- Manitol
- Ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio
- Agua para inyección

6.2. Incompatibilidades

Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión es físicamente incompatible con diluyentes que contengan calcio, incluyendo la solución de Lactato de Ringer para inyección y Ringer para inyección, por lo que no deben utilizarse.

6.3. Tiempo de vida útil

2 años

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

6.4. Precauciones Especiales de Conservación y Manipulación

Antes de la reconstitución

Almacénese a temperatura no mayor de 30°C.

Solución reconstituida

La solución reconstituida en Cloruro de sodio al 0.9 % puede almacenarse bajo condiciones de refrigeración (2°C a 8°C) durante no más de 24 horas después de la reconstitución. Descartar el vial tras 24 horas.

Solución reconstituida y diluida para perfusión intravenosa

La solución reconstituida y diluida en Cloruro de sodio al 0.9 % puede almacenarse bajo condiciones de refrigeración (2°C a 8°C) en un envase de perfusión de PVC durante no más de 24 horas después de la reconstitución inicial. Esto quiere decir que el tiempo desde la reconstitución inicial hasta el final de la administración mediante perfusión intravenosa no debe exceder las 24 horas.

6.5. Naturaleza y Contenido del Envase

Caja de cartón dúplex conteniendo 1 vial de vidrio tipo I incoloro con tapón de goma de bromobutilo gris y precinto de aluminio plateado con disco de polipropileno azul.

6.6. Precauciones Especiales de Eliminación y otras Manipulaciones

El producto no utilizado y los materiales que hayan estado en contacto con él, deben ser llevados a un Establecimiento de Salud para la información respectiva sobre la eliminación adecuada acorde con el Plan de Manejo de Residuos de este; caso contrario, consulte a su médico o farmacéutico.

7. FABRICANTE Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fabricado por: Qilu Pharmaceutical (Hainan) Co., Ltd. – China.

Para: Droguería LABORATORIOS AMERICANOS S.A.

DIRECCIÓN Y TELÉFONO DE LA EMPRESA PARA MAYOR INFORMACIÓN:

Calle Los Eucaliptos, Lote 1B-A, Z.I. A - Santa Genoveva. Lurín.

Lima - Perú.

Teléf.: 626-8600 Fax: 326-4793

<http://www.labot.com.pe>

8. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO DE LA FICHA TÉCNICA

Diciembre, 2025