

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pemetrexed Ebewe 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de concentrado para solución para perfusión contiene 25 mg de pemetrexed (como pemetrexed disódico hemipentahidrato).

Un vial con 4 ml contiene 100 mg de pemetrexed (como pemetrexed disódico hemipentahidrato).

Un vial con 20 ml contiene 500 mg de pemetrexed (como pemetrexed disódico hemipentahidrato).

Un vial con 40 ml contiene 1.000 mg de pemetrexed (como pemetrexed disódico hemipentahidrato).

#### Excipientes con efecto conocido

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 2,78 mg (0,12 mmol) de sodio.

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 50 mg de propilenglicol.

Cada vial con 4 ml contiene 11,12 mg (0,5 mmol) de sodio , equivalente a 0,6% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Cada vial con 4 ml contiene 200 mg de propilenglicol.

Cada vial con 20 ml contiene 55,6 mg (2,4 mmol) de sodio, equivalente a 3% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Cada vial con 20 ml contiene 1.000 mg de propilenglicol.

Cada vial con 40 ml contiene 111,2 mg (4,8 mmol) de sodio , equivalente a 6% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Cada vial con 40 ml contiene 2.000 mg de propilenglicol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente, entre incolora y amarilla o amarilla verdosa.

Solución prácticamente libre de partículas.

El pH del concentrado está entre 8,0 y 9,0.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### Mesotelioma pleural maligno

Pemetrexed en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no reseccable que no han recibido quimioterapia previamente.

##### Cáncer de pulmón no microcítico

Pemetrexed en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan una histología predominantemente de célula escamosa (ver sección 5.1).

Pemetrexed en monoterapia está indicado como tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa, cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico basado en platino (ver sección 5.1).

Pemetrexed en monoterapia está indicado para el tratamiento en segunda línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa (ver sección 5.1).

Este medicamento solo se utiliza en adultos.

#### **4.2. Posología y forma de administración**

Pemetrexed se debe administrar únicamente bajo la supervisión de un médico cualificado en el uso de quimioterapia antineoplásica.

##### Posología

###### *Pemetrexed en combinación con cisplatino*

La dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m<sup>2</sup> del área de superficie corporal (ASC) administrados por perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de cisplatino es de 75 mg/m<sup>2</sup> ASC administrada en perfusión durante dos horas, aproximadamente 30 minutos después de completar la perfusión de pemetrexed durante el primer día de cada ciclo de 21 días. Los pacientes deben recibir un tratamiento antiemético adecuado e hidratación apropiada antes y/o después de recibir cisplatino (consultar también la ficha técnica de cisplatino para recomendaciones específicas de dosificación).

###### *Pemetrexed en monoterapia*

En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que han sido tratados previamente con quimioterapia, la dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m<sup>2</sup> (ASC) administrados como una perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días.

##### Pauta de premedicación

Para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones cutáneas, se debe administrar un corticosteroide el día anterior, el mismo día y el día después de la administración de pemetrexed. 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 deben recibir también un suplemento vitamínico (ver sección 4.4). Los pacientes deben tomar diariamente ácido fólico por vía oral o un complejo polivitamínico que contenga ácido fólico (350 a 1.000 microgramos). Se deben tomar por lo menos cinco dosis de ácido fólico durante los siete días previos a la primera dosis de pemetrexed, y la administración debe continuar durante todo el tratamiento y durante 21 días después de la última dosis de pemetrexed. Los pacientes deben recibir también una inyección intramuscular de vitamina B<sub>12</sub> (1.000 microgramos) en la semana anterior a la de la primera dosis de pemetrexed y a partir de ahí una vez cada tres ciclos. Tras la primera inyección de vitamina B<sub>12</sub>, las inyecciones posteriores se pueden administrar el mismo día que la perfusión de pemetrexed.

##### Monitorización

Antes de cada dosis se debe controlar a los pacientes que reciben pemetrexed y realizar un recuento sanguíneo completo que incluya un recuento diferencial de células blancas (WCC) y un recuento de plaquetas. Antes de cada administración de quimioterapia se deben realizar pruebas bioquímicas sanguíneas para evaluar la función renal y hepática. Antes del comienzo de cada ciclo de quimioterapia, es

necesario que el paciente presente: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe ser  $\geq 1.500$  células/mm<sup>3</sup> y recuento de plaquetas debe ser  $\geq 100.000$  células/mm<sup>3</sup>. El aclaramiento de creatinina debe ser  $\geq 45$  ml/min.

La bilirrubina total debe ser  $\leq 1,5$  veces el límite superior de la normalidad. La fosfatasa alcalina (FA), aspartato aminotransferasa (AST o SGOT) y alanina aminotransferasa (ALT o SGPT) deben ser  $\leq 3$  veces el límite superior de la normalidad. Se aceptan valores de fosfatasa alcalina, AST y ALT  $\leq 5$  veces el límite superior de la normalidad si existe afectación tumoral en el hígado.

#### Ajuste de la dosis

Los ajustes de la dosis al comienzo de un nuevo ciclo se deben basar en el nadir de los recuentos hematológicos o en la máxima toxicidad no hematológica del ciclo de tratamiento anterior. El tratamiento se debe retrasar hasta permitir un tiempo de recuperación suficiente. Después de la recuperación de la toxicidad los pacientes se deben volver a tratar empleando las pautas de ajuste de dosis que aparecen en las Tablas 1, 2 y 3, que son aplicables para pemetrexed empleado como agente único o en combinación con cisplatino.

<b>Tabla 1 – Tabla de modificación de la dosis de pemetrexed (como agente único o en combinación) y cisplatino – Toxicidades hematológicas</b>	
Nadir de recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $< 500 / \text{mm}^3$ y nadir de plaquetas $\geq 50.000 / \text{mm}^3$	75 % de la dosis previa (de ambos pemetrexed y de cisplatino)
Nadir de plaquetas $< 50.000 / \text{mm}^3$ independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos (RAN)	75 % de la dosis previa (de ambos pemetrexed y de cisplatino)
Nadir de plaquetas $< 50.000 / \text{mm}^3$ con hemorragia <sup>a</sup> , con independencia del nadir de recuento absoluto de neutrófilos (RAN)	50 % de la dosis previa (de ambos pemetrexed y de cisplatino)

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

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas  $\geq$  Grado 3 (excluyendo neurotoxicidad), se debe retrasar la administración de pemetrexed hasta que la toxicidad se haya recuperado hasta un valor menor o igual al que el paciente presentaba antes del tratamiento. Los ajustes de dosis por toxicidad no hematológica se resumen en la Tabla 2.

<b>Tabla 2 – Tabla de modificación de la dosis de pemetrexed (como agente único o en combinación) y cisplatino – Toxicidades no hematológicas<sup>a, b</sup></b>		
	<b>Dosis de pemetrexed (mg/ m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dosis de cisplatino (mg/ m<sup>2</sup>)</b>
Cualquier toxicidad grado 3 ó 4 excepto mucositis	75 % de la dosis previa	75 % de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización (independientemente del grado) o diarrea grado 3 ó 4.	75 % de la dosis previa	75 % de la dosis previa
Mucositis grado 3 ó 4	50 % de la dosis previa	100 % de la dosis previa

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

<sup>b</sup> Se excluye neurotoxicidad.

En el caso de que aparezca neurotoxicidad, el ajuste de dosis recomendado de pemetrexed y cisplatino aparece en la Tabla 3. Los pacientes deben interrumpir el tratamiento si se observa neurotoxicidad de grado 3 o 4.

<b>Tabla 3 - Tabla de modificación de la dosis de pemetrexed (como agente único o en combinación) y cisplatino – Neurotoxicidad</b>		
<b>Grado CTC<sup>a</sup></b>	<b>Dosis de pemetrexed (mg/ m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dosis de cisplatino (mg/ m<sup>2</sup>)</b>
0 – 1	100 % de la dosis previa	100 % de la dosis previa
2	100 % de la dosis previa	50 % de la dosis previa

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

El tratamiento con pemetrexed se debe suspender si el paciente presenta cualquier toxicidad hematológica o no hematológica de grado 3 o 4 tras dos reducciones de dosis, o inmediatamente si se observa neurotoxicidad de grado 3 o 4.

### Poblaciones especiales

#### *Edad avanzada*

No se ha demostrado en ningún ensayo clínico que los pacientes de 65 años de edad o mayores posean un mayor riesgo de presentar reacciones adversas que los pacientes menores de 65 años. No son necesarios otros ajustes de la dosis aparte de los recomendados para todos los pacientes.

#### *Población pediátrica*

No hay datos relevantes del uso de pemetrexed en población pediátrica con mesotelioma pleural maligno y cáncer de pulmón no microcítico.

*Pacientes con insuficiencia renal (Fórmula estandarizada de Cockcroft y Gault o tasa de filtración glomerular medida por el método radioisotópico de aclaramiento sérico de Tc99m-DPTA).*

Pemetrexed se elimina inalterado, principalmente por excreción renal. En estudios clínicos, los pacientes con un aclaramiento de creatinina  $\geq 45$  ml/min no requirieron ajustes de dosis diferentes de los recomendados para todos los pacientes. No existen suficientes datos sobre el uso de pemetrexed en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min, por lo tanto no se recomienda el uso de pemetrexed en estos pacientes (ver sección 4.4).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No se ha identificado ninguna relación entre la farmacocinética de pemetrexed y la AST (SGOT), la ALT (SGPT) o la bilirrubina total. Sin embargo, no se han estudiado específicamente pacientes con disfunción hepática tales como 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 aminotransferasas  $> 5,0$  veces el límite superior de la normalidad (en presencia de metástasis hepáticas).

### Forma de administración

Para uso intravenoso después de la dilución.

Pemetrexed se debe administrar como perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días. Para consultar las precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar pemetrexed y para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución de pemetrexed antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Lactancia materna (ver sección 4.6).

Administración concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.5).

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pemetrexed puede suprimir la función de la médula ósea, lo que se manifiesta como neutropenia, trombocitopenia y anemia (o pancitopenia) (ver sección 4.8). La mielosupresión es, normalmente, la toxicidad limitante de la dosis. Durante el tratamiento con pemetrexed se debe vigilar la mielosupresión de los pacientes y no se debe administrar pemetrexed a los pacientes hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) vuelva a ser  $\geq 1.500$  células/mm<sup>3</sup> y el recuento de plaquetas vuelva a ser  $\geq 100.000$  células/mm<sup>3</sup>. Las reducciones de dosis para ciclos posteriores se basan en el nadir de RAN, el recuento de plaquetas y la toxicidad máxima no hematológica observada en ciclos anteriores (ver sección 4.2).

Se notificó una toxicidad menor y una reducción de las toxicidades hematológicas y no hematológicas grado 3/4 tales como neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grado 3/4, cuando se administraron como pre-tratamiento ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>. Por tanto, se debe advertir a todos los pacientes tratados con pemetrexed de la necesidad de que tomen ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> como medida profiláctica para reducir la toxicidad relacionada con el tratamiento (ver sección 4.2).

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

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

Los pacientes que presenten insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min) deben evitar tomar antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como ibuprofeno y ácido acetilsalicílico ( $> 1,3$  g diarios) durante dos días antes, el mismo día y dos días después de la administración de pemetrexed (ver sección 4.5).

Los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada candidatos a ser tratados con pemetrexed, deberán interrumpir el tratamiento con AINEs de largas semividas de eliminación durante al menos cinco días antes, el mismo día y dos días después de la administración de pemetrexed (ver sección 4.5).

Se han notificado acontecimientos renales graves, incluyendo insuficiencia renal aguda, relacionados con el uso de pemetrexed solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos. Muchos de los pacientes a los que les ocurrió esto tenían factores de riesgo subyacentes para el desarrollo de acontecimientos renales, incluyendo deshidratación, hipertensión preexistente o diabetes. Además, tras la comercialización se notificó diabetes insípida nefrogénica y necrosis tubular renal con pemetrexed solo o con otros agentes quimioterápicos. La mayoría de estos acontecimientos se resolvieron tras la suspensión del tratamiento con pemetrexed. Se debe controlar de forma periódica a los pacientes para identificar necrosis tubular aguda, función renal disminuida y signos y síntomas de diabetes insípida nefrogénica (p. ej., hipernatremia).

El efecto de la presencia de líquido en el tercer espacio, tal como derrame pleural o ascitis, en el tratamiento con pemetrexed no está completamente definido. En un estudio en fase 2 de pemetrexed, con 31 pacientes con tumores sólidos y con líquido estable en el tercer espacio, no se observaron diferencias en las concentraciones normalizadas en plasma de pemetrexed o en su aclaramiento en comparación con el grupo de pacientes sin líquido en el tercer espacio. Por lo tanto, se debe considerar el drenaje del tercer espacio antes de la administración de pemetrexed, aunque puede que no sea necesario.

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

Durante los ensayos clínicos con pemetrexed se han comunicado con poca frecuencia acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio y acontecimientos cerebrovasculares, normalmente cuando se administraba en combinación con otro agente citotóxico. La mayoría de los

pacientes en los que se han observado estos efectos tenían factores de riesgo cardiovascular previos (ver sección 4.8).

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

Pemetrexed puede ser genotóxico. Se advierte a los pacientes varones en edad fértil que no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 3 meses después. Se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas o abstinencia sexual. Debido a la posibilidad de que el tratamiento con pemetrexed produzca infertilidad irreversible, se aconseja que los pacientes varones soliciten asesoramiento sobre la posibilidad de acudir a un banco de esperma antes de comenzar el tratamiento.

Se recomienda que las mujeres fértiles empleen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con pemetrexed y durante los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento (ver sección 4.6).

Se han notificado casos de neumonitis por irradiación en pacientes tratados con radioterapia previa, concomitante o posterior a su tratamiento con pemetrexed. Se debe prestar especial atención a estos pacientes y tener precaución cuando se utilicen otros agentes radiosensibilizantes.

Se han notificado casos de toxicidad cutánea tardía en pacientes sometidos a radioterapia semanas o años antes.

#### Pemetrexed Ebewe 100 mg (vial con 4 ml)

Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene 200 mg de propilenglicol en cada vial.

#### Pemetrexed Ebewe 500 mg (vial con 20 ml)

Este medicamento contiene 55,6 mg de sodio por vial, equivalente a 3% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene 1.000 mg de propilenglicol en cada vial.

#### Pemetrexed Ebewe 1.000 mg (vial con 40 ml)

Este medicamento contiene 111,2 mg de sodio por vial, equivalente a 6% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene 2.000 mg de propilenglicol en cada vial.

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

Pemetrexed se elimina inalterado, por vía renal principalmente mediante secreción tubular y, en menor medida, mediante filtración glomerular. La administración concomitante de fármacos nefrotóxicos (p. ej., aminoglucósidos, diuréticos del asa, derivados del platino, ciclosporinas) podrían, potencialmente, producir un retraso en el aclaramiento de pemetrexed. Esta combinación debe usarse con precaución. Si fuera necesario utilizar alguno de estos fármacos, el aclaramiento de creatinina se debe vigilar estrechamente.

La administración concomitante de pemetrexed con inhibidores del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT 3, por sus siglas en inglés) (p. ej., probenecid, penicilina, inhibidores de la bomba de protones (IBPs)) resulta en un retraso en el aclaramiento de pemetrexed. Se debe tener precaución cuando se administren estos fármacos en combinación con pemetrexed.

En pacientes con la función renal normal (aclaramiento de creatinina  $\geq$  80 ml/min), la administración de altas dosis de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, como ibuprofeno  $>$  1.600 mg/día) y ácido acetilsalicílico a dosis elevadas ( $\geq$  1,3 g diarios) pueden disminuir la eliminación de pemetrexed y, en consecuencia, aumentar la aparición de reacciones adversas asociadas a pemetrexed. Por tanto, se debe

tener precaución durante la administración concomitante de altas dosis de AINEs o ácido acetilsalicílico con pemetrexed en pacientes con la función renal normal (aclaramiento de creatinina  $\geq$  80 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min), se debe evitar la administración concomitante de pemetrexed con AINEs (p. ej., ibuprofeno) o ácido acetilsalicílico a altas dosis durante 2 días antes, el mismo día y 2 días después de la administración de pemetrexed (ver sección 4.4).

En ausencia de datos relativos a la posible interacción con AINEs de semividas más largas tales como piroxicam o rofecoxib, en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, se debe interrumpir la administración concomitante con pemetrexed durante al menos los 5 días anteriores, el mismo día y 2 días después de la administración de pemetrexed (ver sección 4.4). Si es necesaria la administración concomitante de AINEs, los pacientes deben ser vigilados estrechamente por si hubiese toxicidad, especialmente mielosupresión y toxicidad gastrointestinal.

Pemetrexed sufre un metabolismo hepático limitado. Los resultados de los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indicaron que no es previsible que pemetrexed produzca una inhibición clínicamente significativa del aclaramiento metabólico de los medicamentos metabolizados a través de los citocromos CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 y CYP1A2.

#### Interacciones comunes a todos los citotóxicos

Debido al aumento del riesgo de padecer trombosis en pacientes con cáncer, es frecuente el empleo de tratamiento anticoagulante. 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, requiere un aumento de la frecuencia de control del INR (Cociente Normalizado Internacional) si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales.

Uso concomitante contraindicado: vacuna de la fiebre amarilla: riesgo de padecer la enfermedad generalizada (ver sección 4.3).

Uso concomitante no recomendado: vacunas con microorganismos vivos atenuados (excepto la fiebre amarilla, cuyo uso concomitante está contraindicado): riesgo de padecer la enfermedad sistémica, posiblemente fatal. El riesgo aumenta en pacientes que ya están inmunodeprimidos por la enfermedad subyacente. Si existe, se debe emplear una vacuna con microorganismos inactivados (poliomielitis) (ver sección 4.4).

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres fértiles/Anticoncepción en hombres y mujeres

Pemetrexed puede ser genotóxico. Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con pemetrexed y durante los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento. Se advierte a los pacientes varones en edad fértil que usen medidas anticonceptivas adecuadas y no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 3 meses después.

### Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de pemetrexed en mujeres embarazadas, pero se sospecha que pemetrexed, al igual que otros antimetabolitos, cuando se administra durante el embarazo puede causar defectos congénitos graves. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). No se debe administrar pemetrexed durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario, después de evaluar cuidadosamente la necesidad de tratamiento de la madre y el riesgo para el feto (ver sección 4.4).

### Lactancia

Se desconoce si pemetrexed se excreta en la leche materna, por lo que no se puede excluir la posibilidad de aparición de reacciones adversas en el lactante. La lactancia se debe interrumpir durante el tratamiento con pemetrexed (ver sección 4.3).

#### Fertilidad

Debido a la posibilidad de que el tratamiento con pemetrexed produzca infertilidad irreversible, se aconseja que los pacientes varones soliciten asesoramiento sobre la posibilidad de acudir a un banco de esperma antes de comenzar 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. Sin embargo, se ha comunicado que pemetrexed puede causar astenia. Por tanto, se debe informar a los pacientes de que tengan precaución a la hora de conducir y manejar maquinaria si ocurre este efecto.

#### **4.8. Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en relación al tratamiento con pemetrexed, tanto si se utiliza en monoterapia como en combinación, son la supresión de médula ósea, que se manifiesta como anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia; y toxicidad gastrointestinal, que se manifiesta como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, faringitis, mucositis y estomatitis. Otras reacciones adversas incluyen toxicidad renal, aumento de aminotransferasas, alopecia, fatiga, deshidratación, exantema, infección/sepsis y neuropatía. Rara vez se han visto efectos como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

##### Tabla de reacciones adversas

La tabla 4 enumera las reacciones adversas del medicamento, independientemente de la causalidad asociada a pemetrexed utilizado como tratamiento en monoterapia o en combinación con cisplatino, de los estudios de registro pivotaes (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN y PARAMOUNT) y del período posterior a la comercialización.

Se listan las reacciones adversas a medicamentos (RAM) según el sistema de clasificación de órganos de MedDRA. La siguiente convención ha sido utilizada para clasificar 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 frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 4. Frecuencias de todos los grados de efectos adversos del medicamento, independientemente de la causalidad de los estudios de registro pivotaes: JMEI (pemetrexed vs docetaxel), JMDB (pemetrexed con cisplatino versus gemcitabina con cisplatino), JMCH (pemetrexed con cisplatino frente a cisplatino), JMEN y PARAMOUNT (pemetrexed con los mejores cuidados de soporte frente a placebo con los mejores cuidados de soporte) y desde el período posterior a la comercialización.**

Sistema de Clasificación de Órganos (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección <sup>a</sup> Faringitis	Sepsis <sup>b</sup>			Dermohipo dermatitis	



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Leucopenia Disminución de hemoglobina	Neutropenia febril Reducción del recuento de plaquetas	Pancitopenia	Anemia hemolítica autoinmune		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad		Shock anafiláctico		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso		Trastorno del gusto Neuropatía motora periférica Neuropatía sensorial periférica Mareos		Accidente cerebrovascular Accidente cerebrovascular isquémico Hemorragia intracraneal		
Trastornos oculares		Conjuntivitis Sequedad ocular Aumento del lagrimeo Queratoconjuntivitis seca Edema palpebral Enfermedad de la superficie ocular				
Trastornos cardiacos		Insuficiencia cardiaca Arritmia	Angina Infarto de Miocardio Arteriopatía coronaria Arritmia supraventricular Isquemia periférica <sup>c</sup>			

Trastornos vasculares			Isquemia periférica <sup>c</sup>			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Embolia pulmonar Neumonitis intersticial <sup>bd</sup>			
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis Anorexia Vómitos Diarrea Náuseas	Dispepsia Estreñimiento Dolor abdominal	Hemorragia rectal Hemorragia gastrointestinal Perforación intestinal Esofagitis Colitis <sup>e</sup>			
Trastornos hepatobiliares		Aumento de alanina aminotransferasa. Aumento de aspartato aminotransferasa		Hepatitis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema Exfoliación de la piel	Hiperpigmentación Prurito Eritema multiforme Alopecia Urticaria		Eritema	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>b</sup> Necrolisis epidérmica tóxica <sup>b</sup> Penfigoide Dermatitis bullosa Epidermólisis ampollosa adquirida Edema eritematoso <sup>f</sup> Pseudocelulitis Dermatitis Eczema Prurigo	
Trastornos renales y urinarios	Descenso del aclaramiento de creatinina Aumento de creatinina en sangre	Fallo renal Disminución de la tasa de filtración glomerular				Diabetes insípida nefrogénica Necrosis tubular renal

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Pirexia Dolor Edema Dolor torácico Inflamación de la mucosa				
Exploraciones complementarias		Aumento de Gammaglutamilttransferasa				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Esofagitis por irradiación Neumonitis por irradiación	Fenómeno de recuerdo		

a con y sin neutropenia

b en algunos casos mortal

c en ocasiones, derivando en necrosis en las extremidades

d con insuficiencia respiratoria

e visto solo en combinación con cisplatino

f principalmente de las extremidades inferiores

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9. Sobredosis**

Los síntomas de sobredosis que se han notificado incluyen neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis, polineuropatía sensorial y exantema. Las complicaciones previsibles de sobredosis incluyen la supresión de la médula ósea que se manifiesta por la aparición de neutropenia, trombocitopenia y anemia. Además, se puede observar infección con o sin fiebre, diarrea y/o mucositis. En el caso de sospecha de sobredosis, se debe vigilar a los pacientes realizando recuentos sanguíneos y deben recibir tratamiento de apoyo cuando sea necesario. Se debe considerar el uso de folinato de calcio/ácido fólico en el tratamiento de la sobredosis por pemetrexed.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: análogos del ácido fólico, código ATC: L01BA04.

Pemetrexed es un agente antineoplásico antifolato multidiana, que ejerce su acción mediante la interrupción de los procesos metabólicos esenciales dependientes de folato necesarios para la replicación celular.

Los estudios *in vitro* han mostrado que pemetrexed se comporta como un antifolato multidiana inhibiendo la timidilato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR) y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT), que son enzimas dependientes del folato, claves para la biosíntesis *de novo* de los nucleótidos de timidina y purina. Pemetrexed se transporta al interior de las células tanto mediante el transportador de folato reducido como mediante sistemas proteicos transportadores de membrana unidos a folato. Una vez en la célula, pemetrexed se convierte rápida y eficazmente en formas poliglutamato mediante la enzima folilpoliglutamato sintetasa. Las formas poliglutamato se retienen en las células y son inhibidores incluso más potentes de la TS y la GARFT. La poliglutamación es un proceso dependiente del tiempo y de la concentración que ocurre en las células tumorales y, en menor medida, en tejidos normales. Los metabolitos poliglutamados poseen una semivida intracelular más larga que se traduce en una acción del fármaco prolongada en las células malignas.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con pemetrexed en los diferentes grupos de la población pediátrica en las indicaciones autorizadas (ver sección 4.2).

### Eficacia clínica

#### Mesotelioma

El estudio fase III EMPHACIS, multicéntrico, aleatorizado, simple ciego con pemetrexed y cisplatino frente a cisplatino en pacientes con mesotelioma pleural maligno no tratados previamente con quimioterapia, ha demostrado que los pacientes tratados con pemetrexed y cisplatino poseen un aumento clínicamente significativo de la mediana de supervivencia de 2,8 meses sobre los pacientes que recibieron cisplatino en monoterapia.

Durante el estudio se introdujo la administración de un suplemento a dosis bajas de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> para reducir la toxicidad. El análisis primario de este estudio se realizó sobre la población que incluía a todos los pacientes asignados al azar al grupo de tratamiento que recibía el fármaco en estudio (aleatorizados y tratados). Se realizó un análisis de subgrupos con los pacientes que recibieron suplemento de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> durante todo el tratamiento (suplemento completo). Los resultados de estos análisis de eficacia se resumen en la siguiente tabla:

**Tabla 5. Eficacia de pemetrexed más cisplatino vs. cisplatino en pacientes con mesotelioma pleural maligno**

Parámetro de eficacia	Pacientes aleatorizados y tratados		Pacientes con suplemento vitamínico completo	
	Pemetrexed/ cisplatino (N = 226)	Cisplatino (N = 222)	Pemetrexed/ cisplatino (N = 168)	Cisplatino (N = 163)
Mediana de supervivencia global (meses) (95 % CI)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
valor de p* (Log Rank)	0,020		0,051	
Mediana tiempo hasta progresión tumoral (meses) (95 % CI)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 – 4,4)	6,1 (5,3 – 7,0)	3,9 (2,8 – 4,5)
valor de p* (Log Rank)	0,001		0,008	
Tiempo hasta fracaso del tratamiento (meses) (95 % CI)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
valor de p* (Log Rank)	0,001		0,001	
Tasa de respuesta global ** (95 % CI)	41,3 % (34,8 – 48,1)	16,7 % (12,0 – 22,2)	45,5 % (37,8 – 53,4)	19,6 % (13,8 – 26,6)
Test exacto Fisher valor de p*	< 0,001		< 0,001	

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza.

\*Valor de p se refiere a la comparación entre grupos.

\*\*En el grupo de pemetrexed cisplatino, aleatorizados y tratados (n = 225) y con suplemento vitamínico completo (n = 167).

Usando la Escala de Síntomas del Cáncer de Pulmón se demostró una mejoría estadísticamente significativa de los síntomas clínicamente relevantes (dolor y disnea) asociados al mesotelioma pleural maligno en el grupo de tratamiento con pemetrexed/cisplatino (212 pacientes) frente al grupo de cisplatino en monoterapia (218 pacientes). También se observaron diferencias estadísticamente significativas en los tests de función pulmonar. La diferencia entre ambos grupos es debida a la mejoría de la función pulmonar en el grupo de pemetrexed/cisplatino combinado y al deterioro de la misma en el grupo control.

Los datos de los pacientes con mesotelioma pleural maligno tratados con pemetrexed como agente único son escasos. La dosis de pemetrexed de 500 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia fue estudiada en 64 pacientes diagnosticados de mesotelioma pleural maligno no tratados con quimioterapia previamente. La tasa de respuesta global fue 14,1%.

#### CPNM, tratamiento en segunda línea

Un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto que comparaba pemetrexed frente a docetaxel en pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico tras tratamiento quimioterápico previo, demostró una mediana de supervivencia de 8,3 meses en los pacientes tratados con pemetrexed (Población por Intención de Tratar n = 283) y de 7,9 meses en los pacientes tratados con docetaxel (Población por Intención de Tratar n = 288). El tratamiento quimioterápico previo no incluía pemetrexed. Un análisis acerca de la influencia de la histología del CPNM sobre el efecto del tratamiento en la supervivencia global, fue favorable a pemetrexed frente a docetaxel salvo cuando la histología era predominantemente escamosa (n = 399; 9,3 frente a 8,0 meses, HR ajustado = 0,78; IC 95% = 0,61 – 1,00, p = 0,047) y fue favorable a docetaxel para la histología del carcinoma celular escamoso (n = 172; 6,2 frente a 7,4 meses, HR ajustado = 1,56; IC 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.

Los datos clínicos limitados procedentes de otro ensayo fase III controlado sugieren que los datos de eficacia (supervivencia global, supervivencia libre de progresión) obtenidos para pemetrexed son similares entre los pacientes que habían sido tratados previamente con docetaxel (n = 41) y aquellos pacientes que no habían recibido tratamiento previo con docetaxel (n = 540).

**Tabla 6. Eficacia de pemetrexed vs docetaxel en CPNM en la población por intención de tratar (ITT)**

	Pemetrexed	Docetaxel
<b>Tiempo supervivencia (meses)</b>	(n = 283)	(n = 288)
- Mediana (m)	8,3	7,9
- 95 % IC para la mediana	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
- HK		0,99
- 95% IC HR		(0,82 – 1,20)
- Np-inferioridad de valor p (HR)		0,226
<b>Supervivencia libre progresión (meses)</b>	(n = 283)	(n = 288)
- Mediana	2,9	2,9
- HR (95 % IC)		0,97 (0,82 – 1,16)
<b>Tiempo hasta fracaso del tratamiento (meses)</b>	(n = 283)	(n = 288)
- Mediana	2,3	2,1
- HR (95 % CI)		0,84 (0,71 – 0,997)
<b>Respuesta (n: cualificados para respuesta)</b>	(n = 264)	(n = 274)
- Tasa de respuesta (%) (95 %IC)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
- Enfermedad estable (%)	45,8	46,4

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; HR: cociente de riesgo; ITT: por intención de tratar; n: tamaño población total.

### CPNM, tratamiento de primera línea

En un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto, en el que se comparaba pemetrexed más cisplatino frente a gemcitabina más cisplatino en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico (fase IIIb o IV) no tratados previamente con quimioterapia, se observó que pemetrexed más cisplatino (Población por Intención de Tratar (ITT) n = 862) cumplía con la variable principal de eficacia y mostraba una eficacia clínica similar a gemcitabina más cisplatino (ITT n = 863) en términos de supervivencia global (cociente de riesgo ajustado 0,94; IC del 95% = 0,84 – 1,05). Todos los pacientes incluidos en este ensayo presentaban un valor de 0 o 1 en la escala ECOG.

El análisis principal de eficacia se realizó sobre la población ITT. Los análisis de sensibilidad de los parámetros principales de eficacia fueron también analizados en la población por protocolo (PP). Los resultados de los análisis de eficacia para la población PP son consistentes con los resultados obtenidos para la población ITT y avalan la no inferioridad de AC frente GC.

La supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta global fueron similares entre los dos grupos de tratamiento: la mediana de SLP fue de 4,8 meses para pemetrexed más cisplatino frente a 5,1 meses para gemcitabina más cisplatino (cociente de riesgo ajustado 1,04; IC del 95% = 0,94 – 1,15) y tasa de respuesta global 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 gemcitabina más cisplatino. Los datos de SLP fueron parcialmente confirmados por una revisión independiente (400/1.725 pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para la revisión).

El análisis relativo a la influencia de la histología del CPNM sobre la supervivencia global demostró que existían diferencias clínicamente relevantes en supervivencia según la histología, ver la tabla incluida a continuación.

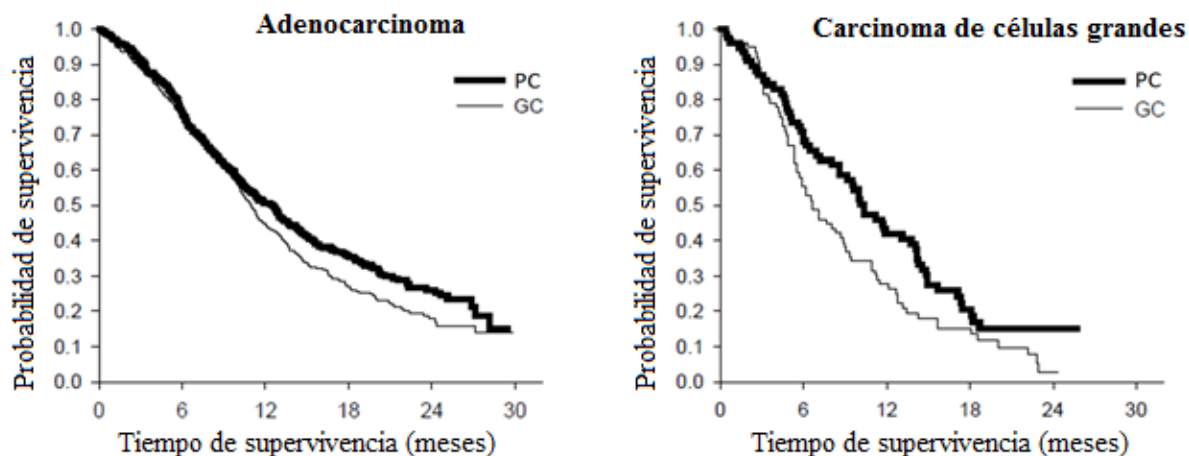
**Tabla 7. Eficacia de pemetrexed + cisplatino frente a gemcitabina + cisplatino de primera línea para cáncer de pulmón no microcítico – población ITT y subgrupos histológicos**

Población ITT y subgrupos histológicos	Mediana de supervivencia global en meses (IC 95 %)				Cociente de riesgo ajustado (HR) (IC 95%)	Superioridad valor de p
	Pemetrexed + cisplatino		Gemcitabina + cisplatino			
Población ITT (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94 <sup>a</sup> (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 (N=252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N=106	9,2 (8,1 – 10,6)	N=146	1,08 (0,81-1,45)	0,586
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; ITT: por intención de tratar; n: tamaño población total

<sup>a</sup> Estadísticamente significativo para no inferioridad, con el intervalo de confianza completo para el HR bastante por debajo del margen de no inferioridad de 1,17645 (p< 0,001).

### **Gráficas de Kaplan-Meier para supervivencia global por histología**



PC = Pemetrexed + Cisplatino

No se observaron diferencias clínicamente significativas en cuanto al perfil de seguridad de pemetrexed más cisplatino entre los subgrupos histológicos.

Los pacientes tratados con pemetrexed más cisplatino requirieron un menor número de transfusiones (16,4% frente a 28,9%,  $p < 0,001$ ), tanto de hematíes (16,1% frente a 27,3%,  $p < 0,001$ ) como de plaquetas (1,8% frente a 4,5%,  $p = 0,002$ ). Asimismo, estos pacientes necesitaron una menor administración de eritropoyetina/darbopoyetina (10,4% frente a 18,1%,  $p < 0,001$ ), de G-CSF/GM-CSF (3,1% frente a 6,1%,  $p = 0,004$ ) y de preparados de hierro (4,3% frente a 7,0%,  $p = 0,021$ ).

### CPNM, tratamiento de mantenimiento

#### *JMEN*

Un estudio fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (JMEN), comparó la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento con pemetrexed junto con los mejores cuidados de soporte (MCS) ( $n = 441$ ) frente a placebo más MCS ( $n = 222$ ), en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado (estadio IIIB) o metastásico (fase IV), que no hubieran progresado tras cuatro ciclos de tratamiento de primera línea con un doblete conteniendo cisplatino o carboplatino en combinación con gemcitabina, paclitaxel o docetaxel. No se incluyó como tratamiento de primera línea ningún doblete con pemetrexed. Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían un valor de 0 o 1 en la escala ECOG. Los pacientes recibieron tratamiento de mantenimiento hasta progresión de la enfermedad. Los parámetros de eficacia y seguridad se midieron desde el momento de la aleatorización después de haber completado el tratamiento de primera línea (inducción). Los pacientes recibieron una mediana de 5 ciclos de tratamiento de mantenimiento con pemetrexed, y 3,5 ciclos de placebo. Un total de 213 pacientes (48,3 %) completaron  $\geq 6$  ciclos, y un total de 103 pacientes (23,4 %) completaron  $\geq 10$  ciclos de tratamiento con pemetrexed.

El estudio cumplió el parámetro principal de eficacia y mostró una mejora estadísticamente significativa en SLP en el grupo de tratamiento con pemetrexed comparada con el grupo placebo ( $n = 581$ , población revisada de forma independiente; mediana de 4,0 meses y 2,0 meses, respectivamente) (cociente de riesgo = 0,60, IC 95 % = 0,49-0,73,  $p < 0,00001$ ). La revisión independiente de las tomografías (TAC) de pacientes confirmó los hallazgos de la evaluación realizada por los investigadores sobre SLP. La mediana de la supervivencia global para la población global ( $n = 663$ ) fue de 13,4 meses para el grupo de pemetrexed y de 10,6 meses para el grupo placebo, con un cociente de riesgo = 0,79 (IC del 95% = 0,65 - 0,95;  $p = 0,01192$ ).

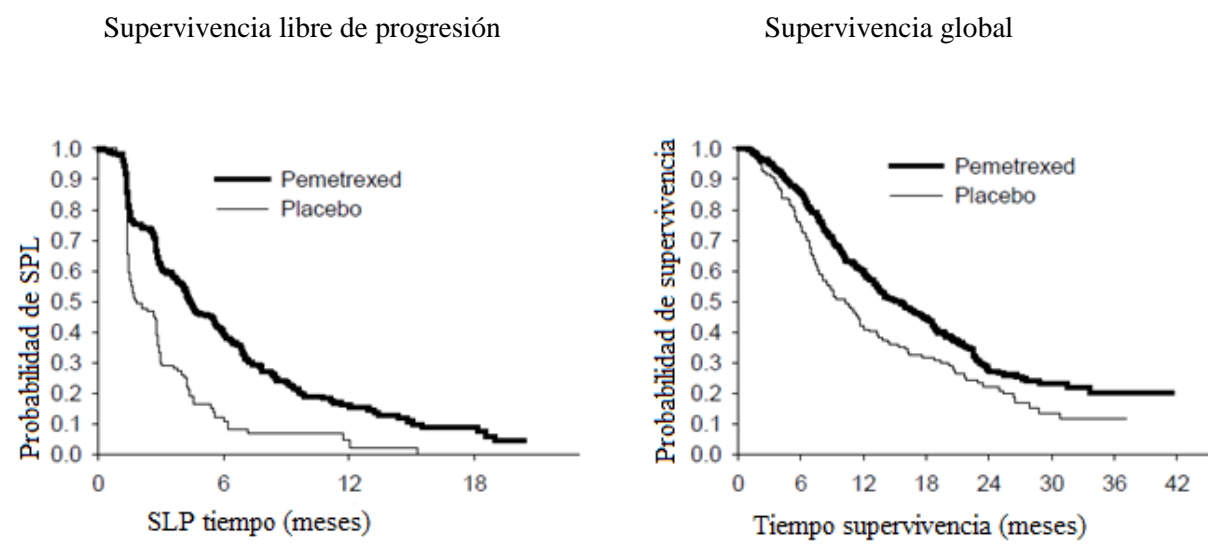
Como ocurrió con otros estudios con pemetrexed, en el estudio JMEN se observó una diferencia en la eficacia de acuerdo con la histología del CPNM. Los pacientes con CPNM salvo aquellos que presentaban

histología predominantemente de célula escamosa (n = 430, población revisada de forma independiente), presentaron una mediana de SLP de 4,4 meses para el grupo de tratamiento con pemetrexed y 1,8 meses para el grupo placebo, cociente de riesgo = 0,47, (IC del 95% = 0,37-0,60, p = 0,00001). La mediana de SG para los pacientes con CPNM salvo aquellos que presentaban histología predominantemente de célula escamosa (n = 481) fue de 15,5 meses para el grupo de tratamiento con pemetrexed y 10,3 meses para el grupo placebo cociente de riesgo = 0,70, (IC 95% = 0,56-0,88, p = 0,002). Incluyendo la fase de inducción, la mediana de SG para pacientes con CPNM salvo aquellos que presentaban histología predominantemente de célula escamosa fue de 18,6 meses para el grupo de tratamiento con pemetrexed y de 13,6 meses para el grupo de tratamiento con placebo cociente de riesgo = 0,71, (IC 95% = 0,56-0,88, p = 0,002).

Los resultados de SLP y de SG en pacientes con histología de célula escamosa sugirieron que pemetrexed no ofrecía ninguna ventaja comparada con placebo.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en cuanto al perfil de seguridad de pemetrexed entre los distintos subgrupos histológicos.

**JMEN: Gráficas de Kaplan Meier para supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global de pemetrexed frente a placebo en pacientes con CPNM salvo aquellos que presentaban histología predominantemente de célula escamosa:**



### PARAMOUNT

En un estudio en fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo (PARAMOUNT) se comparó la seguridad y eficacia de la continuación del tratamiento de mantenimiento con pemetrexed más cuidados de soporte BSC (n = 359) con placebo más cuidados de soporte BSC (n = 180) en pacientes con CPNM localmente avanzado (Estadio IIIB) o metastásico (Estadio IV), salvo aquellos que presentaban histología predominantemente de célula escamosa que no progresaron tras 4 ciclos de un tratamiento de primera línea de combinación de pemetrexed con cisplatino. De los 939 pacientes tratados con pemetrexed más cisplatino en inducción, 539 pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento de mantenimiento con pemetrexed o placebo. De los pacientes aleatorizados, 44,9% tuvieron una respuesta completa/parcial y el 51,9% tuvieron una respuesta de estabilización de la enfermedad a la inducción con pemetrexed más cisplatino. A los pacientes aleatorizados al tratamiento de mantenimiento, se les exigió tener un valor de 0 o 1 en la escala ECOG. La mediana de tiempo, desde el comienzo de la terapia de inducción con pemetrexed más cisplatino hasta el comienzo del tratamiento de mantenimiento fue de 2,96 meses, tanto en el grupo de pemetrexed como en el grupo placebo. Los pacientes aleatorizados, recibieron el tratamiento de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad. La eficacia y seguridad fueron medidas desde la aleatorización tras haber completado el tratamiento de primera línea de (inducción). Los pacientes recibieron una mediana de 4 ciclos de tratamiento de mantenimiento con pemetrexed y 4 ciclos de placebo.

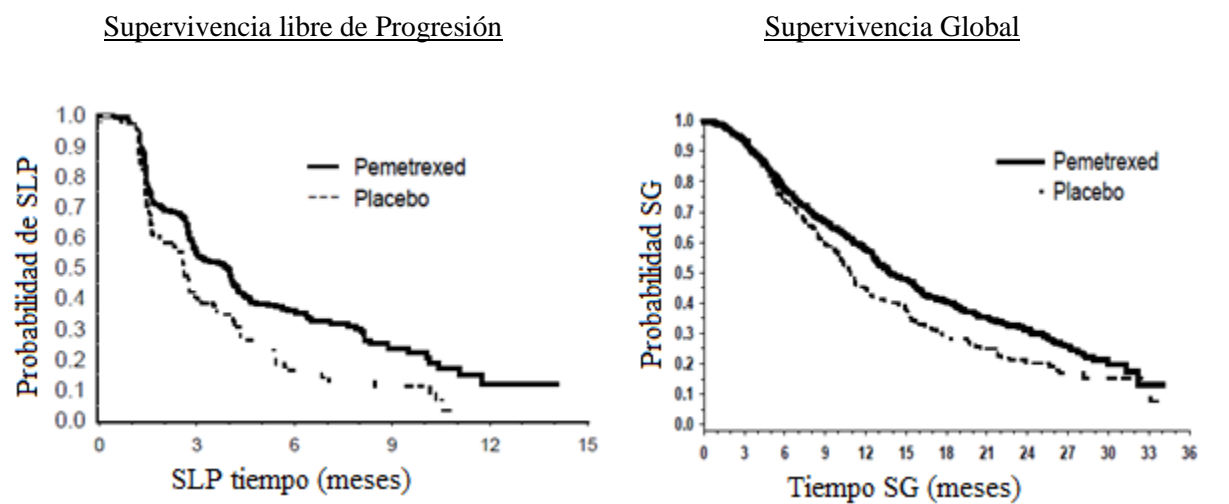


Un total de 169 pacientes (47,1%) completaron  $\geq 6$  ciclos de tratamiento de mantenimiento con pemetrexed, que representan al menos un total de 10 ciclos de pemetrexed.

El estudio alcanzó su variable primaria y demostró una mejora estadísticamente significativa de SLP en el grupo de pemetrexed, sobre el grupo placebo (n =472, población revisada independientemente; mediana de 3,9 meses y 2,6 meses respectivamente) (cociente de riesgo = 0,64, 95% IC = 0,51-0,81, p = 0,0002). La revisión independiente de los escáneres de los pacientes, confirmó el hallazgo de la evaluación de los investigadores de SLP. Para los pacientes aleatorizados, medidos desde el comienzo del tratamiento de inducción de primera línea de pemetrexed más cisplatino, la mediana de SLP evaluada por los investigadores fue de 6,9 meses para el grupo de pemetrexed y de 5,6 meses para el grupo placebo (cociente de riesgo = 0,59, 95% IC = 0,47-0,74).

Tras la inducción de pemetrexed más cisplatino (4 ciclos), el tratamiento con pemetrexed fue estadísticamente superior a placebo para SG (mediana de 13,9 meses frente a 11,0 meses, cociente de riesgo = 0,78, IC 95% = 0,64-0,96, p= 0,0195). En el momento del análisis final de supervivencia, el 28,7% de los pacientes estaban vivos o se perdieron para el seguimiento en el grupo de pemetrexed frente al 21,7% en el grupo placebo. El efecto relativo al tratamiento con pemetrexed fue internamente consistente entre los subgrupos (incluyendo estadio de la enfermedad, respuesta a la inducción, ECOG PS (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance status*), hábito tabáquico, sexo, histología y edad) y fue similar a aquel observado en los análisis sin ajustar por SG y SLP. Las tasas de supervivencia de 1 año y 2 años para pacientes tratados con pemetrexed fueron de un 58% y 32% respectivamente, comparado con el 45% y el 21% de los pacientes que recibieron placebo. Desde el inicio del tratamiento de inducción de primera línea de pemetrexed más cisplatino, la mediana de SG de los pacientes fue de 16,9 meses para el grupo de pemetrexed y de 14,0 meses para el grupo placebo (cociente de riesgo =0,78, IC 95% =0,64-0,96). El porcentaje de pacientes que recibieron un tratamiento tras acabar el estudio fue del 64,3% para pemetrexed y 71,7% para placebo.

**PARAMOUNT: Gráficas de Kaplan Meier para supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) para la continuación del tratamiento de mantenimiento con pemetrexed frente placebo en pacientes con CPNM salvo aquellos que presentaban histología predominantemente de célula escamosa (medida desde la aleatorización)**



Los perfiles de seguridad del tratamiento de mantenimiento con pemetrexed derivados de los dos estudios JMEN y PARAMOUNT fueron similares.

**5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Las propiedades farmacocinéticas de pemetrexed tras su administración como agente único han sido evaluadas en 426 pacientes con cáncer, con diferentes tipos de tumores sólidos, con un intervalo de dosis desde 0,2 hasta 838 mg/m<sup>2</sup> durante un periodo de perfusión de 10 minutos. Pemetrexed tiene un volumen

de distribución en estado de equilibrio de  $9 \text{ l/m}^2$ . Estudios *in vitro* indican que pemetrexed se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 81%. La unión a proteínas plasmáticas no se ve afectada de manera notable por los diferentes grados de disfunción renal. Pemetrexed sufre un escaso metabolismo hepático. Pemetrexed es principalmente eliminado por vía urinaria, entre un 70% y un 90% de la dosis administrada se recupera inalterada en orina en las primeras 24 horas tras su administración. Estudios *in vitro* indican que pemetrexed se secreta de forma activa por el TAO3 (transportador de aniones orgánicos). El aclaramiento sistémico total de pemetrexed es de  $91,8 \text{ ml/min}$  y la vida media de eliminación del plasma es de 3,5 horas en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina de  $90 \text{ ml/min}$ ). La variabilidad del aclaramiento entre pacientes es moderada (19,3%). El área bajo la curva de pemetrexed (AUC) y la concentración máxima en plasma, aumentan proporcionalmente con la dosis. Las propiedades farmacocinéticas de pemetrexed permanecen durante múltiples ciclos de tratamiento.

Las propiedades farmacocinéticas de pemetrexed no se ven influenciadas por la administración concomitante de cisplatino. Los suplementos con ácido fólico oral y vitamina B<sub>12</sub> intramuscular no afectan a la farmacocinética de pemetrexed.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La administración de pemetrexed a ratones preñados resultó en una disminución de la viabilidad fetal, disminución del peso fetal y osificación incompleta de algunas estructuras óseas incluyendo el paladar hendido.

La administración de pemetrexed en ratones macho resultó en toxicidad sobre la función reproductiva caracterizada por una tasa de fertilidad reducida y atrofia testicular. En un estudio llevado a cabo durante 9 meses en perros de raza Beagle tratados con inyección intravenosa en bolus, se han observado alteraciones testiculares (degeneración/ necrosis del epitelio seminífero). Esto sugiere que pemetrexed puede alterar la fertilidad masculina. No se ha investigado la fertilidad en mujeres.

Pemetrexed no ha demostrado ser mutagénico ni en el test *in vitro* de aberración cromosómica en células ováricas de hámster chino, ni en el test de Ames. Pemetrexed ha demostrado ser clastogénico en el test *in vivo* de micronúcleo en ratones.

No se han realizado estudios de valoración del potencial carcinogénico de pemetrexed.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Tiosulfato de sodio pentahidrato (E539)  
Propilenglicol (E1520)  
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)  
Hidróxido de sodio (E524) (para ajuste del pH)  
Agua para preparaciones inyectables.

### 6.2. Incompatibilidades

Pemetrexed es físicamente incompatible con diluyentes que contengan calcio, incluyendo el Ringer lactato para inyección y el Ringer para inyección.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### 6.3. Periodo de validez

Vial sin abrir

2 años

Tras la primera apertura

El producto se debe utilizar inmediatamente. Todas las porciones no usadas deben ser desechadas.

#### Después de la dilución

##### *Vial con 100 mg*

La estabilidad de la solución para perfusión ha sido demostrada durante 3 días a temperaturas entre 2 °C y 8°C, protegida de la luz.

##### *Vial con 500 mg y vial con 1.000 mg*

La estabilidad de la solución para perfusión ha sido demostrada durante 7 días a temperatura ambiente, protegida de la luz, y durante 14 días en nevera, entre 2 °C y 8 °C, protegida de la luz.

Desde un punto de vista microbiológico, este medicamento debe ser utilizado inmediatamente tras su apertura. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario y no serán mayores de 24 horas a temperaturas entre 2°C y 8°C, a no ser que la dilución haya sido realizada en un lugar con condiciones asépticas controladas y validadas.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

##### Vial sin abrir

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Vial de vidrio tipo I transparente e incoloro, con un tapón de goma de bromobutilo y una junta de engarce de aluminio con un tapón flip-off de plástico azul claro.

Cada vial contiene 4 ml, 20 ml o 40 ml de concentrado para solución para perfusión.

Cada envase contiene 1 vial (con envoltura o sin envoltura).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

***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 normativa local para agentes citotóxicos.***

1. Usar técnicas asépticas durante la dilución de pemetrexed para su administración mediante perfusión intravenosa.
2. Calcular la dosis y el número de viales de pemetrexed necesarios. Cada vial contiene un exceso de pemetrexed para facilitar la administración de la cantidad nominal necesaria.
3. Se debe diluir el volumen apropiado de pemetrexed hasta 100 ml con solución para perfusión de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) (sin conservantes) o con solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5%) (sin conservantes) y administrada como perfusión intravenosa durante 10 minutos.

4. La solución de pemetrexed para perfusión preparada según las indicaciones anteriormente descritas es compatible con los sistemas y bolsas de perfusión de poliolefina.
5. Los medicamentos para administración parenteral deben ser inspeccionados visualmente previamente a su administración para descartar la aparición de partículas o alteración del color. Si se observan partículas no se debe administrar el medicamento.

#### **Precauciones en la preparación y administración**

Como cualquier otro agente antineoplásico potencialmente tóxico, se debe poner especial cuidado en el manejo y preparación de las soluciones de pemetrexed para perfusión. Se recomienda el uso de guantes para su manejo. Si las soluciones de pemetrexed entran en contacto con la piel, se debe lavar la piel inmediatamente y abundantemente con agua y jabón. Si las soluciones de pemetrexed entran en contacto con mucosas, lavar con agua abundante. Pemetrexed no es un fármaco vesicante. No existe un antídoto específico para la extravasación de pemetrexed. Se han comunicado algunos casos de extravasación de pemetrexed, los cuales no fueron valorados como graves por el investigador. La extravasación debe ser tratada según la práctica clínica habitual con otros fármacos no vesicantes.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
España

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pemetrexed Ebewe 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión, N° Registro: 85.747

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Febrero 2021

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2025.