

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pemetrexed Krka 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG

Pemetrexed Krka 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Pemetrexed Krka 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial contiene 100 mg de pemetrexed (como pemetrexed disódico hemipentahidrato).

Tras la reconstitución (ver sección 6.6), cada vial contiene 25 mg/ml de pemetrexed.

#### *Excipiente con efecto conocido*

Cada vial contiene aproximadamente 11 mg (0,48 mmol) de sodio.

### Pemetrexed Krka 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial contiene 500 mg de pemetrexed (como pemetrexed disódico hemipentahidrato).

Tras la reconstitución (ver sección 6.6), cada vial contiene 25 mg/ml de pemetrexed.

#### *Excipiente con efecto conocido*

Cada vial contiene aproximadamente 54 mg (2,35 mmol) de sodio.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

Polvo o liofilizado de blanco a amarillo pálido o amarillo verdoso.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### Mesotelioma pleural maligno

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

#### Cáncer de pulmón no microcítico

Pemetrexed Krka en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento en 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 Krka 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 un platino (ver sección 5.1).

Pemetrexed Krka 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).

## 4.2 Posología y forma de administración

Pemetrexed Krka debe ser administrado bajo la supervisión de un médico cualificado en el uso de quimioterapia antineoplásica.

### Posología

#### *Pemetrexed en combinación con cisplatino*

La dosis recomendada de Pemetrexed Krka 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 el Resumen de Características del Producto 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 Krka 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). Deben tomarse 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 vigilar 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 (ANC)  $\geq 1\,500$  células/mm<sup>3</sup> y recuento de plaquetas  $\geq 100\,000$  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 deben basarse en el nadir de los recuentos hematológicos o en la máxima toxicidad no hematológica del ciclo anterior. El tratamiento debe retrasarse hasta permitir un tiempo de recuperación suficiente. Después de la recuperación de la toxicidad los pacientes deben volver a tratarse empleando las pautas de ajuste de dosis que aparecen en las tablas 1, 2 y 3, que son aplicables para Pemetrexed Krka empleado como agente único o en combinación con cisplatino.

<b>Tabla 1 – Tabla de modificación de la dosis de Pemetrexed Krka (como agente único o en combinación) y cisplatino – Toxicidades hematológicas</b>	
Nadir de recuento absoluto de neutrófilos (ANC) < 500 /mm <sup>3</sup> y nadir de plaquetas ≥ 50 000 /mm <sup>3</sup>	75 % de la dosis previa (de Pemetrexed Krka y de cisplatino)
Nadir de plaquetas < 50 000 /mm <sup>3</sup> independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	75 % de la dosis previa (de Pemetrexed Krka y de cisplatino)
Nadir de plaquetas < 50 000 /mm <sup>3</sup> con hemorragia <sup>a</sup> , con independencia del nadir de recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	50 % de la dosis previa (de Pemetrexed Krka y de cisplatino)
<sup>a</sup> Estos criterios satisfacen la definición de hemorragia ≥ 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 ≥ Grado 3 (excluyendo neurotoxicidad), se debe retrasar la administración de Pemetrexed Krka 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 Krka (como agente único o en combinación) y cisplatino – Toxicidades no hematológicas<sup>a, b</sup></b>		
	<b>Dosis de Pemetrexed Krka (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dosis de cisplatino (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Cualquier toxicidad grado 3 o 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 o 4.	75 % de la dosis previa	75 % de la dosis previa
Mucositis grado 3 o 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 Krka y cisplatino aparece en la Tabla 3. Los pacientes deben interrumpir el tratamiento si se observa neurotoxicidad grado 3 o 4.

<b>Tabla 3 - Tabla de modificación de la dosis de Pemetrexed Krka (como agente único o en combinación) y cisplatino – Neurotoxicidad</b>		
<b>Grado CTC<sup>a</sup></b>	<b>Dosis de Pemetrexed Krka (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 Krka debe suspenderse si el paciente presenta cualquier toxicidad hematológica o no hematológica grado 3 o 4 tras dos reducciones de dosis, o inmediatamente si se observa neurotoxicidad grado 3 o 4.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de 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 Krka en población pediátrica con mesotelioma pleural maligno y cáncer de pulmón no microcítico.

#### *Pacientes con disfunción renal (fórmula estandarizada de cockcroft y gault o tasa de filtración glomerular medida por el método radioisotópico de aclaración sérica 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 disfunción 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)  $> 5,0$  veces el límite superior de la normalidad (en presencia de metástasis hepáticas).

### Forma de administración

Pemetrexed Krka se utiliza por vía intravenosa. Pemetrexed Krka 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 Krka y para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución de Pemetrexed Krka 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 (ANC) 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 ANC, 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 premedicación 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 fallo renal agudo, 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. Tras la comercialización se notificaron también diabetes insípida nefrótica y necrosis tubular renal con pemetrexed solo o con otros agentes quimioterápicos. La mayoría de estos eventos se resolvieron un vez retirado el pemetrexed. Los pacientes deben ser monitorizados de forma regular en busca de necrosis tubular aguda, disminución de la función renal y signos y síntomas de diabetes insípida nefrótica (por ejemplo, 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 las secciones 4.3 y 4.5).

Pemetrexed puede ser genotóxico, por ello 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 durante este periodo. 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.

#### Excipientes

##### *Pemetrexed Krka 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión*

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

##### *Pemetrexed Krka 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión*

Este medicamento contiene 54 mg de sodio por vial, equivalente al 2,7% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

#### **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 debe vigilarse estrechamente.

La administración concomitante de sustancias que también se eliminan por secreción tubular (p. ej. probenecid, penicilina) potencialmente pueden resultar en un retraso en el aclaramiento de pemetrexed. Se debe tener precaución cuando se administren estos fármacos en combinación con pemetrexed. Si fuera necesario administrarlos, se debe vigilar estrechamente el aclaramiento de creatinina.

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, debe tenerse 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), debe evitarse 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, debe interrumpirse 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 fármacos 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 debe administrarse 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 debe interrumpirse 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 necrolisis 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, JMBD, 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. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. 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 (ALIMTA vs docetaxel), JMDB (ALIMTA con cisplatino versus GEMZAR con cisplatino), JMCH (ALIMTA 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 periodo posterior a la comercialización.**

<b>Clasificación por Órganos y sistemas (MedDRA)</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Infecciones e infestaciones	Infección <sup>a</sup> Faringitis	Sepsis <sup>b</sup>			Dermo-hipodermatitis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Leucopenia	Neutropenia febril Reducción del recuento de plaquetas	Pancitopenia	Anemia hemolítica autoinmune		

	Disminución de hemoglobina					
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			
Trastornos vasculares			Isquemia periférica <sup>c</sup>			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Embolia pulmonar Neumonitis intersticial <sup>b</sup> <sub>d</sub>			
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis Anorexia Vómitos Diarrea Náuseas	Dispepsia Estreñimiento Dolor abdominal	Hemorragia rectal Hemorragia gastrointestinal Perforación intestinal Esofagitis Colitis <sup>c</sup>			

Trastornos hepato biliares		Elevación de alanina aminotransferasa Elevación 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 ampollas adquirida Edema eritematoso <sup>f</sup> Pseudocelulitis Dermatitis Eczema Prurigo	
Trastornos renales y urinarios	Descenso del aclaramiento de creatinina Aumento de creatinina en sangre <sup>e</sup>	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		Elevación de Gamma-glutamilttransferasa				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Esofagitis por irradiación Neumonitis por irradiación	Fenómeno de recuerdo		

<sup>a</sup> con y sin neutropenia

<sup>b</sup> en algunos casos mortal

<sup>c</sup> en ocasiones, derivando en necrosis en las extremidades

<sup>d</sup> con insuficiencia respiratoria

<sup>e</sup> visto solo en combinación con cisplatino  
<sup>f</sup> 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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

### **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, puede observarse 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. Debe considerarse el uso de folinato de calcio/ácido folínico en el tratamiento de la sobredosis por pemetrexed.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

Pemetrexed Krka (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 Krka 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 Krka y cisplatino frente a cisplatino en pacientes con mesotelioma pleural maligno no tratados previamente con quimioterapia, ha demostrado que los pacientes tratados con Pemetrexed Krka 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 % IC)	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 <sup>a</sup> (Log Rank)	0,020		0,051	
Mediana tiempo hasta progresión tumoral (meses) (95 % IC)	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 <sup>a</sup> (Log Rank)	0,001		0,008	
Tiempo hasta fracaso del tratamiento (meses) (95 % IC)	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 <sup>a</sup> (Log Rank)	0,001		0,001	
Tasa de respuesta global <sup>b</sup> (95 % IC)	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 <sup>a</sup>	< 0,001		< 0,001	
Abreviaturas: IC = intervalo de confianza.				
<sup>a</sup> valor de p se refiere a la comparación entre grupos.				
<sup>b</sup> 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 la rama de tratamiento con pemetrexed /Cisplatino (212 pacientes) frente a la rama 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)**

	<b>Pemetrexed</b>	<b>Docetaxel</b>
<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)
• HR	0,99	
• 95 % IC HR	(0,82 - 1,20)	
• No-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 % IC)	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 en 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 primaria 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 (400/1725 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:

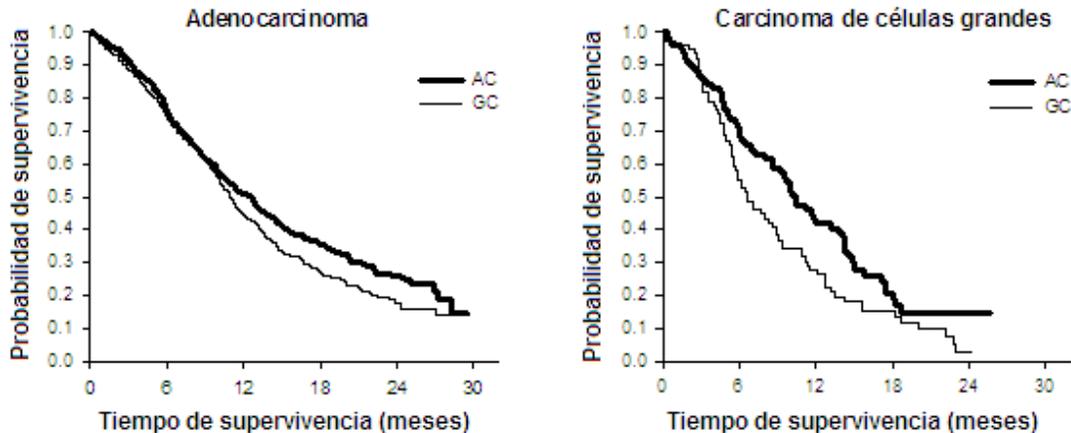
**Tabla 7. Eficacia de pemetrexed + cisplatino frente a gemcitabina + cisplatino en primera línea para cáncer de pulmón no microcítico – población ITT y subgrupos histológicos**

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



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 %,  $p = 0,021$ ).

### *Cáncer de pulmón no microcítico 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 CPNM localmente avanzado (estadio IIIB) o metastásico (fase IV), que no hubieran progresado tras 4 ciclos de tratamiento en 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 en 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.

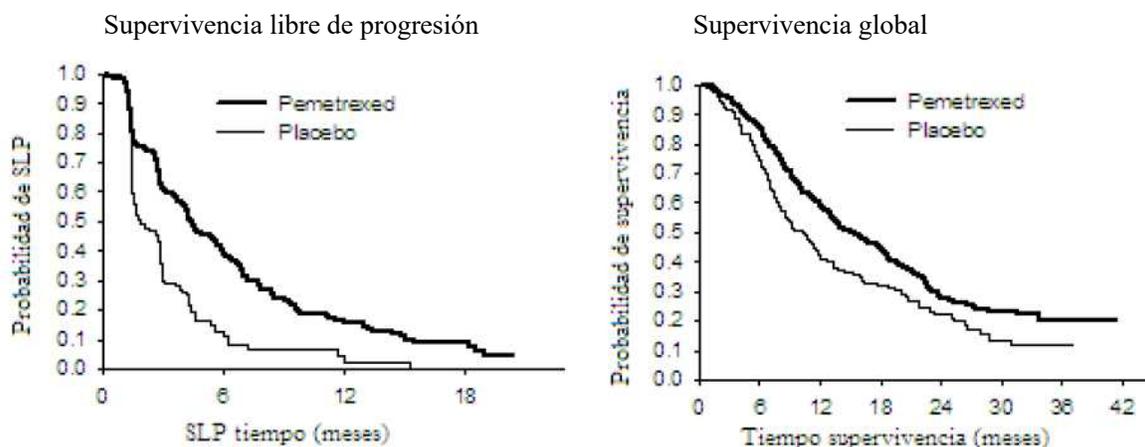
El estudio cumplió el parámetro principal de eficacia y mostró una mejora estadísticamente significativa en SLP en la rama de tratamiento con pemetrexed comparada con la rama de placebo ( $n = 581$ , población revisada de forma independiente; mediana de 4,0 meses y 2,0 meses, respectivamente) (cociente 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 (SG) para la población global ( $n = 663$ ) fue de 13,4 meses para la rama de pemetrexed y de 10,6 meses para la rama de 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 la rama de tratamiento con pemetrexed y 1,8 meses para la rama de 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 la rama de tratamiento con Pemetrexed Krka y 10,3 meses para la rama de 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 la rama de tratamiento con pemetrexed y de 13,6 meses para la rama 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 SLP y SG de pemetrexed frente a placebo en pacientes con CPNM salvo aquellos que presentaban histología predominantemente de célula escamosa:**



**PARAMOUNT**

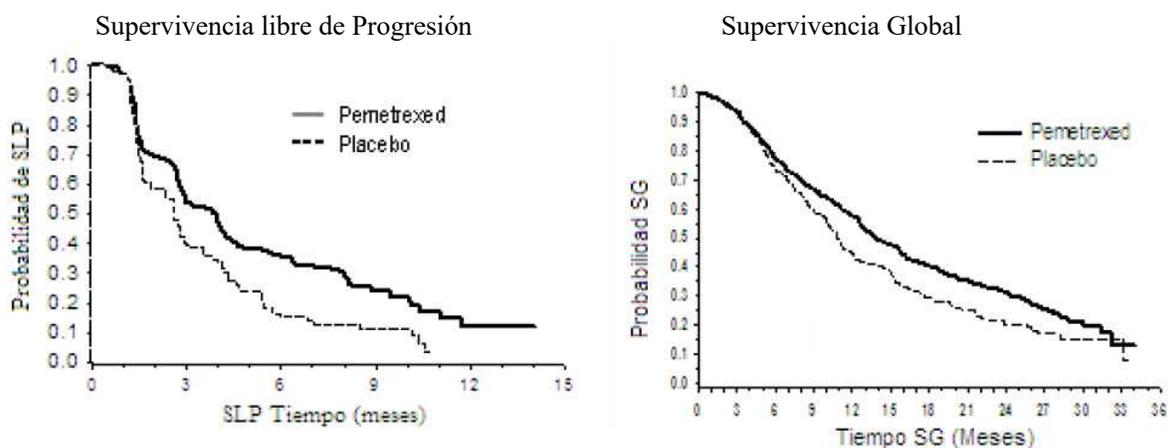
En un estudio en fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo (PARAMOUNT) se comparó la seguridad y eficacia de la continuación del tratamiento de mantenimiento con pemetrexed más cuidados de soporte BSC (n = 359) con placebo más cuidados de soporte BSC (n = 180) en pacientes 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 una primera línea de terapia 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 de 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 la primera línea

terapéutica (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 de 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 de 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 de placebo. El efecto relativo al tratamiento de 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 de 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 SLP y SG para la continuación del tratamiento de mantenimiento con pemetrexed frente placebo en pacientes con CPNM salvo aquéllos 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 período de perfusión de 10 minutos. Pemetrexed tiene un volumen de distribución en estado estacionario de 9 l/m<sup>2</sup>. 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 ml/min y la vida media de eliminación del plasma es de 3,5 horas en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina de 90 ml/min). 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 el 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 hamster 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**

Manitol  
Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)  
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH) (E524)

### **6.2 Incompatibilidades**

El pemetrexed es físicamente incompatible con diluyentes que contengan calcio, incluyendo el Ringer lactato para inyección y el Ringer para inyección. En ausencia de cualquier otro estudio de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### 6.3 Periodo de validez

#### Viales sin abrir

3 años.

#### Solución reconstituida y solución para perfusión

Se demostró la estabilidad química y física en uso de las soluciones reconstituidas y de infusión de pemetrexed durante 24 horas a una temperatura de entre 2°C y 8°C (y 25°C). Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse de inmediato. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso antes de su uso son responsabilidad del usuario y no deberían exceder las 24 horas entre 2°C y 8°C.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de almacenamiento.

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

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

#### Pemetrexed Krka 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Vial de 10 ml (vidrio tipo I transparente) con tapón de goma de bromobutilo y cápsula de cierre de aluminio con parte desprendible de polipropileno (grabado con "FLIP OFF"): contiene 100 mg de pemetrexed. El envase de 1 vial está disponible en una caja.

#### Pemetrexed Krka 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Vial de 50 ml (vidrio tipo I transparente) con tapón de goma de bromobutilo y cápsula de cierre de aluminio con parte desprendible de polipropileno (grabado con "FLIP OFF"): contiene 500 mg de pemetrexed. El envase de 1 vial está disponible en una caja.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

1. Usar técnicas asépticas durante la reconstitución y posterior dilución de pemetrexed para su administración mediante perfusión intravenosa.
2. Calcular la dosis y el número de viales de Pemetrexed Krka necesarios. Cada vial de 100 mg contiene un exceso de pemetrexed para facilitar la administración de la cantidad nominal necesaria.
3. Pemetrexed Krka 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión  
Reconstituya viales de 100 mg con 4,2 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%), sin conservante, lo que da como resultado una solución que contiene 25 mg/ml de pemetrexed.

#### Pemetrexed Krka 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Reconstituya viales de 500 mg con 20 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%), sin conservante, dando como resultado una solución que contenga 25 mg/ml de pemetrexed.

Agite de forma suave cada vial hasta que el polvo esté completamente disuelto. La solución resultante es transparente y varía en color desde incolora hasta amarilla o verde-amarilla sin afectar adversamente la calidad del producto. El pH de la solución reconstituida está entre 6.6 y 7.8. Se requiere una dilución adicional.

4. El volumen apropiado de solución de pemetrexed reconstituido se debe diluir aún más a 100 ml con solución inyectable de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), sin conservante, y administrarse como una perfusión intravenosa durante 10 minutos.
5. Las soluciones de infusión de pemetrexed preparadas como se indicó con anterioridad son compatibles con los conjuntos de administración y bolsas de infusión revestidas con cloruro de polivinilo y poliolefina.
6. Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración. Si se observa material particulado, no lo administre.
7. Las soluciones de pemetrexed son solo 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 a la normativa local.

#### 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 de 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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

#### **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/18/1283/001  
EU/1/18/1283/002

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

Fecha de la primera autorización: 22 de mayo de 2018  
Fecha de la última revalidación:

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

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Eslovenia

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Pemetrexed Krka 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG  
pemetrexed

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene 100 mg de pemetrexed (como pemetrexed disódico hemipentahidrato).  
Tras la reconstitución, cada vial contiene 25 mg/ml de pemetrexed.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: manitol, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio (E524)  
Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

polvo para concentrado para solución para perfusión

1 vial

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa después de reconstitución y dilución.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Citotóxico

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/18/1283/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Pemetrexed Krka 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG  
pemetrexed

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene 500 mg de pemetrexed (como pemetrexed disódico hemipentahidrato).  
Tras la reconstitución, cada vial contiene 25 mg/ml de pemetrexed.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: manitol, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio (E524).  
Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

polvo para concentrado para solución para perfusión

1 vial

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa después de reconstitución y dilución.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Citotóxico

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/18/1283/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Pemetrexed Krka 100 mg polvo para concentrado EFG  
pemetrexed

IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

100 mg

**6. OTROS**

KRKA

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Pemetrexed Krka 500 mg polvo para concentrado EFG  
pemetrexed

IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

500 mg

**6. OTROS**

KRKA

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

**Pemetrexed Krka 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG**  
**Pemetrexed Krka 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG**  
pemetrexed

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a recibir este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en éste prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto

1. Qué es Pemetrexed Krka y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de usar Pemetrexed Krka
3. Cómo usar Pemetrexed Krka
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Pemetrexed Krka
6. Contenido del envase e información adicional

### 1. Qué es Pemetrexed Krka y para qué se utiliza

Pemetrexed Krka es un medicamento usado para el tratamiento del cáncer.

Pemetrexed Krka se puede administrar junto con cisplatino, otro medicamento anticanceroso, como tratamiento para el mesotelioma pleural maligno, una forma de cáncer que afecta a la mucosa del pulmón, a pacientes que no han recibido quimioterapia previa.

Pemetrexed Krka también se puede administrar, junto con cisplatino, para el tratamiento inicial de pacientes en estadios avanzados de cáncer de pulmón.

Pemetrexed Krka se le puede prescribir si tiene cáncer de pulmón en un estadio avanzado, si su enfermedad ha respondido al tratamiento o si permanece inalterada tras la quimioterapia inicial.

Pemetrexed Krka también se puede administrar para el tratamiento de aquellos pacientes en estadios avanzados de cáncer de pulmón cuya enfermedad ha progresado, que ya han recibido otro tratamiento inicial de quimioterapia.

### 2. Qué necesita saber antes de usar Pemetrexed Krka

#### No use Pemetrexed Krka

- si es alérgico a pemetrexed o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está dando el pecho, debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Pemetrexed Krka.
- si le han administrado recientemente la vacuna contra la fiebre amarilla o se la van a administrar.

#### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico de hospital antes de que le administren Pemetrexed Krka.

Si ha tenido o tiene problemas de riñón dígaselo a su médico o al farmacéutico del hospital ya que cabe la posibilidad de que no pueda recibir Pemetrexed Krka.

Antes de cada perfusión tendrá que dar muestras de su sangre para evaluar si la función renal y hepática es suficiente y para evaluar si tiene suficientes células sanguíneas para recibir Pemetrexed Krka.

Su médico puede decidir cambiar su dosis o retrasar el tratamiento dependiendo de su estado general y de si el recuento de sus células sanguíneas es demasiado bajo. Si está usted recibiendo además cisplatino, su médico se asegurará de que está correctamente hidratado y recibirá el tratamiento apropiado antes y después de recibir cisplatino para prevenir el vómito. Si ha recibido o va a recibir radioterapia, por favor consulte con su médico, ya que se puede producir una reacción precoz o tardía entre la radiación y Pemetrexed Krka. Si usted se ha vacunado recientemente, por favor consulte con su médico, dado que es posible que esta pueda causar algún efecto negativo con Pemetrexed Krka.

Si tiene una enfermedad del corazón o historia previa de enfermedad de corazón, por favor consulte con su médico.

Si tiene líquido acumulado alrededor del pulmón, su médico puede decidir extraer el fluido antes de administrarle Pemetrexed Krka.

### **Niños y adolescentes**

Este medicamento no debe ser utilizado en niños o adolescentes, ya que no existe experiencia con este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años.

### **Uso de Pemetrexed Krka con otros medicamentos**

Informe a su médico si está utilizando medicamentos para el dolor o la inflamación (hinchazón), tales como los medicamentos denominados “medicamentos antiinflamatorios no esteroideos” (AINEs), incluyendo los adquiridos sin receta (como ibuprofeno). Hay muchas clases de AINEs con duración de acción diferente. Basándose en la fecha en la que le corresponde su perfusión de Pemetrexed Krka y/o el estado de su función renal, su médico le aconsejará qué medicamentos puede utilizar y cuándo puede hacerlo. Si no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico por si algún medicamento que esté tomando es un AINE. Informe a su médico o al farmacéutico del hospital si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

### **Embarazo**

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, **informe a su médico**. Durante el embarazo debe evitarse el uso de Pemetrexed Krka. Su médico le informará de los posibles riesgos de tomar Pemetrexed Krka durante el embarazo. Las mujeres deben emplear métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Pemetrexed Krka y durante 6 meses después de recibir la última dosis.

### **Lactancia**

Si usted está dando el pecho, informe a su médico.  
Durante el tratamiento con Pemetrexed Krka se debe interrumpir la lactancia.

### **Fertilidad**

Se advierte a los pacientes varones, que no engendren un hijo durante y hasta 3 meses después del tratamiento con Pemetrexed Krka, y por tanto, deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses después del tratamiento con Pemetrexed Krka. Si desea tener un hijo durante el tratamiento o en los 3 meses siguientes tras haber recibido el tratamiento, pida consejo a su médico o farmacéutico. Pemetrexed Krka puede afectar a su capacidad para tener hijos. Hable con su médico para que le aconseje sobre conservación de esperma antes de comenzar su tratamiento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Puede que Pemetrexed Krka haga que se sienta cansado. Tenga cuidado cuando conduzca un vehículo o use máquinas.

### **Pemetrexed Krka contiene sodio**

Pemetrexed Krka 100 mg contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Pemetrexed Krka 500 mg contiene 54 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/ para cocinar) por vial. Ésto es equivalente al 2,7% de la ingesta diaria máxima diaria de sodio recomendada para un adulto.

## **3. Cómo usar Pemetrexed Krka**

La dosis de Pemetrexed Krka es de 500 miligramos por cada metro cuadrado de la superficie de su cuerpo. Le medirán la altura y el peso para calcular cuál es su superficie corporal. Su médico usará esta superficie para calcular la dosis correcta para usted. Esta dosis puede ajustarse o el tratamiento puede retrasarse dependiendo de su recuento de células sanguíneas y de su estado general. El farmacéutico del hospital, la enfermera o el médico habrá mezclado el polvo de Pemetrexed Krka con una solución de cloruro de sodio para inyección de 9 mg/ml (0,9 %), antes de que se le administre.

Usted siempre recibirá Pemetrexed Krka mediante una perfusión (gotero) en una de sus venas. La perfusión durará al menos 10 minutos.

Cuando use Pemetrexed Krka en combinación con cisplatino:

El médico o el farmacéutico del hospital calcularán cual es la dosis que usted necesita basándose en su altura y en su peso. El cisplatino también se administra mediante perfusión en una de sus venas y se da aproximadamente 30 minutos después de que haya terminado la perfusión de Pemetrexed Krka. La perfusión de cisplatino dura aproximadamente dos horas.

Normalmente debe recibir su perfusión una vez cada tres semanas.

Medicación adicional:

Corticosteroides: su médico le prescribirá unos comprimidos de esteroides (equivalentes a 4 miligramos de dexametasona dos veces al día) que tendrá que tomar el día anterior, el mismo día y el día siguiente al tratamiento con Pemetrexed Krka. Su médico le da este medicamento para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas que puede experimentar durante su tratamiento para el cáncer.

Suplemento vitamínico: su médico le prescribirá ácido fólico oral (vitamina) o un complejo multivitamínico que contenga ácido fólico (350 a 1 000 microgramos) y que debe tomar una vez al día mientras está tomando Pemetrexed Krka. Debe tomar por lo menos cinco dosis durante los siete días anteriores a la primera dosis de Pemetrexed Krka. Debe continuar tomando ácido fólico durante 21 días después de la última dosis de Pemetrexed Krka. Además recibirá una inyección de vitamina B<sub>12</sub> (1 000 microgramos) en la semana anterior a la administración de Pemetrexed Krka y después aproximadamente cada 9 semanas (correspondientes a 3 ciclos del tratamiento con Pemetrexed Krka). La vitamina B<sub>12</sub> y el ácido fólico se le dan para reducir los posibles efectos tóxicos del tratamiento para el cáncer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Debe informar a su médico inmediatamente si usted nota algunos de los siguientes síntomas:

- Fiebre o infección (frecuentes o muy frecuentes, respectivamente): si usted tiene una temperatura de 38°C o superior, sudoración u otros signos de infección (ya que usted podría tener menos células blancas de lo normal, lo cual es muy frecuente). Las infecciones (sepsis) pueden ser graves y causar la muerte.
- Si comienza a sentir dolor en el pecho (frecuente) o el ritmo del corazón es más rápido (poco frecuente).
- Si tiene dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca (muy frecuentes).
- Reacción alérgica: si desarrolla sarpullido (muy frecuente), sensación de quemazón o picor (frecuentes), o fiebre (frecuente). En raras ocasiones las reacciones de la piel pueden ser graves y pueden causar la muerte. Contacte con su médico si usted presenta erupción grave, picor o aparición de ampollas (síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica tóxica).
- Si se siente cansado o mareado, si le falta la respiración o está pálido (debido a que usted tiene menos hemoglobina de lo normal, lo cual es muy frecuente).
- Si experimenta sangrado de las encías, nariz o boca o cualquier sangrado que no cesa, orina roja o rosa o hematomas inesperados (debido a que usted tiene menos plaquetas de lo normal, lo cual es frecuente).
- Si experimenta dificultad para respirar de forma repentina, dolor intenso en el pecho o tos con sangre en el esputo (poco frecuentes) (puede indicar que haya un coágulo de sangre en las venas de los pulmones).

Otros efectos adversos con Pemetrexed Krka pueden incluir:

*Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)*

Infección

Faringitis (dolor de garganta)

Número bajo de granulocitos neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco)

Recuento bajo de glóbulos blancos de la sangre

Niveles bajos de hemoglobina

Dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca

Pérdida de apetito

Vómitos

Diarrea

Náuseas

Erupción en la piel

Piel escamosa

Alteraciones en los análisis de sangre que muestran una funcionalidad reducida de los riñones

Astenia (cansancio)

*Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)*

Infección en la sangre

Fiebre con número bajo de granulocitos neutrófilos (un tipo de leucocitos)

Recuento bajo de plaquetas

Reacción alérgica

Pérdida de líquidos corporales

Alteraciones en el sentido del gusto

Daño en los nervios motores que puede causar debilidad muscular y atrofia (emaciación fundamentalmente en brazos y piernas)

Daño en los nervios sensoriales que pueden causar pérdida de sensibilidad, ardor (dolor urente) y marcha inestable

Mareos  
Inflamación o hinchazón de la conjuntiva (membrana que recubre los párpados y cubre la parte blanca del ojo)  
Sequedad ocular  
Ojos llorosos  
Sequedad de la conjuntiva (membrana interna de los párpados y cubre la parte blanca del ojo) y la córnea (capa transparente frente al iris y la pupila)  
Hinchazón de los párpados  
Trastorno ocular con sequedad, lagrimeo, irritación y/o dolor  
Insuficiencia cardíaca (afección que afecta la capacidad de bombeo de los músculos del corazón)  
Ritmo cardíaco irregular  
Indigestión  
Estreñimiento  
Dolor abdominal  
Hígado: aumento de las sustancias químicas en la sangre producidas por el hígado  
Aumento de la pigmentación de la piel  
Picor de la piel  
Erupción en el cuerpo donde cada lesión se asemeja a una diana  
Pérdida de cabello  
Urticaria  
Fallo renal  
Función renal reducida  
Fiebre  
Dolor  
Exceso de líquido en el tejido corporal que provoca hinchazón  
Dolor en el pecho  
Inflamación y ulceración de las mucosas que recubren internamente el tracto digestivo

*Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)*

Reducción en el número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas  
Isquemia o falta de riego  
Isquemia por taponamiento de una arteria cerebral  
Sangrado intracraneal  
Angina (dolor en el pecho causado por reducción del flujo sanguíneo hacia el corazón)  
Infarto  
Estrechamiento o bloqueo de las arterias coronarias  
Aumento del ritmo cardíaco  
Distribución deficiente de sangre a las extremidades  
Obstrucción en una de las arterias pulmonares en los pulmones  
Inflamación y cicatrización de la mucosa de los pulmones con problemas respiratorios  
Pérdida de sangre roja brillante por el ano  
Sangrado en el tracto gastrointestinal  
Perforación del intestino  
Inflamación de la mucosa del esófago  
Inflamación de la mucosa del intestino grueso, que puede estar acompañada de sangrado intestinal o rectal (visto solo en combinación con cisplatino)  
Inflamación, edema, eritema y erosión de la superficie mucosa del esófago causada por la radioterapia  
Inflamación del pulmón causada por radioterapia

*Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)*

Destrucción de los glóbulos rojos  
Shock anafiláctico (reacción alérgica grave)  
Enfermedad inflamatoria del hígado

Enrojecimiento de la piel  
Erupción en la piel que se desarrolla en un área previamente irradiada

*Muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas)*

Infecciones de piel y tejidos blandos  
Síndrome de Stevens-Johnson (un tipo de reacción grave de la piel y mucosas que puede ser mortal)  
Necrólisis epidérmica tóxica (un tipo de reacción grave de la piel que puede ser mortal)  
Trastorno autoinmune que provoca erupciones en la piel y ampollas en las piernas, brazos y abdomen  
Inflamación de la piel caracterizada por la presencia de ampollas que están llenas de líquido  
Fragilidad de la piel, ampollas y erosiones y cicatrices en la piel  
Enrojecimiento, dolor e hinchazón principalmente de los miembros inferiores  
Inflamación de la piel y de la grasa debajo de la piel (pseudocelulitis)  
Inflamación de la piel (dermatitis)  
La piel se inflama, pica, enrojece, agrieta y se vuelve áspera  
Manchas que pican intensamente

*Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*

Un tipo de diabetes derivada principalmente de una enfermedad del riñón  
Trastorno de los riñones que implica la muerte de las células epiteliales tubulares que forman los túbulos renales

Puede padecer alguno de estos síntomas y/o situaciones. Debe avisar a su médico tan pronto como comience a experimentar cualquiera de estos efectos adversos.

Si está preocupado por algún efecto adverso, consulte con su médico.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Pemetrexed Krka**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

Se demostró la estabilidad química y física en uso de las soluciones reconstituidas y de perfusión de pemetrexed durante 24 horas a una temperatura de entre 2°C y 8°C (y 25°C). Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso antes de su uso son responsabilidad del usuario y no deberían exceder las 24 horas entre 2°C y 8°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Pemetrexed Krka

- El principio activo es pemetrexed.  
Pemetrexed Krka 100 mg: Cada vial contiene 100 mg de pemetrexed (como pemetrexed disódico hemipentahidrato). Tras la reconstitución, la solución contiene 25 mg/ml de pemetrexed.  
Pemetrexed Krka 500 mg: Cada vial contiene 500 mg de pemetrexed (como pemetrexed disódico hemipentahidrato). Tras la reconstitución, la solución contiene 25 mg/ml de pemetrexed.
- Los otros componentes son manitol, ácido clorhídrico (para ajuste de pH), hidróxido de sodio (para ajuste de pH) (E524). Ver sección 2 “Pemetrexed Krka contiene sodio”.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Pemetrexed Krka es un polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado). Es un polvo o liofilizado de color blanco a amarillo pálido o amarillo verdoso.

Pemetrexed Krka está disponible en viales de vidrio transparentes que contienen 100 mg o 500 mg de pemetrexed. Cada caja contiene un vial.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

#### België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

#### Lietuva

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

#### България

KPKA България ЕООД  
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 (1) 355 8490

#### Danmark

KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### Malta

E. J. Busuttil Ltd.  
Tel: + 356 21 445 885

#### Deutschland

TAD Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

#### Nederland

KRKA Belgium, SA.  
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  
Tel: + 372 (0) 6 671 658

#### Norge

KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

#### Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien  
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

#### España

#### Polska

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 80

**France**

KRKA France Eurl  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Instrucciones de uso y manipulación y eliminación.

1. Use técnicas asépticas durante la reconstitución y posterior dilución de pemetrexed para su administración mediante perfusión intravenosa.
2. Calcule la dosis y el número de viales de Pemetrexed Krka necesarios. Cada vial de 100 mg contiene un exceso de pemetrexed para facilitar la administración de la cantidad nominal necesaria.
3. Pemetrexed Krka 100 mg:  
Reconstituya cada vial de 100 mg con 4,2 ml de una solución para inyección de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml), sin conservantes para obtener una solución que contenga 25 mg/ml de pemetrexed.

Pemetrexed Krka 500 mg:

Reconstituya cada vial de 500 mg con 20 ml de una solución para inyección de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml), sin conservantes para obtener una solución que contenga 25 mg/ml de pemetrexed.

Agitar cuidadosamente el vial hasta que el polvo este completamente disuelto. La solución resultante es transparente con un rango de color que puede variar desde incoloro a amarillo o amarillo-verdoso sin que esto afecte de forma negativa a la calidad del producto. El pH de la solución reconstituida está entre 6,6 y 7,8. Se requiere dilución posterior.

4. Se debe diluir el volumen apropiado de la solución reconstituida de pemetrexed hasta 100 ml con una solución para inyección de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml) sin conservantes y debe administrarse como perfusión intravenosa durante 10 minutos.
5. La solución de pemetrexed para perfusión preparada según las indicaciones anteriormente descritas es compatible con los sistemas y las bolsas de infusión de cloruro de polivinilo y poliolefina. Pemetrexed es incompatible con diluyentes que contengan calcio, incluyendo el Ringer lactato para inyección y el Ringer para inyección.
6. 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.
7. Las soluciones de pemetrexed son para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo a la normativa local.

#### 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 serios por el investigador. La extravasación debe ser tratada según la práctica clínica habitual con otros fármacos no vesicantes.