ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pemetrexed Pfizer 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG.
Pemetrexed Pfizer 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG.
Pemetrexed Pfizer 1.000 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Pemetrexed Pfizer 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
Cada vial contiene 100 mg de pemetrexed (como pemetrexed ditrometamina).

Pemetrexed Pfizer 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
Cada vial contiene 500 mg de pemetrexed (como pemetrexed ditrometamina).

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
Cada vial contiene 1.000 mg de pemetrexed (como pemetrexed ditrometamina).

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo liofilizado de blanco a amarillo pálido o amarillo verdoso.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Mesotelioma pleural maligno
Pemetrexed Pfizer 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 Pfizer 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 Pfizer en monoterapia está indicado como tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquéllos 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 Pfizer 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 sólo debe administrarse bajo la supervisión de un médico cualificado en el uso de quimioterapia contra el cáncer.

Medicamento con autorización anulada

Posología:

Pemetrexed en combinación con cisplatino

La dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m^2 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^2 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 es de 500 mg/m^2 (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_{12} (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 B12, 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) ≥ 1.500 células/mm^3 y recuento de plaquetas ≥ 100.000 células/mm^3.

El aclaramiento de creatinina debe ser ≥ 45 ml/min.

La bilirrubina total debe ser ≤ 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 ≤ 3 veces el límite superior de la normalidad. Se aceptan valores de fosfatasa alcalina, AST y ALT ≤ 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 empleado como agente único o en combinación con cisplatino.

Medicamento con autorización anulada

Tabla 1 – Tabla de modificación de la dosis de pemetrexed (como agente único o en combinación) y cisplatino – Toxicidades hematológicas	
Nadir de recuento absoluto de neutrófilos (ANC) < 500 /mm^3 y nadir de plaquetas ≥ 50.000 /mm^3	75 % de la dosis previa (de pemetrexed y de cisplatino)
Nadir de plaquetas < 50.000 /mm^3 independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	75 % de la dosis previa (de pemetrexed y de cisplatino)
Nadir de plaquetas < 50.000 /mm^3 con hemorragia[a], con independencia del nadir de recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	50 % de la dosis previa (de pemetrexed y de cisplatino)
[a] 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 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.

Tabla 2 – Tabla de modificación de la dosis de pemetrexed (como agente único o en combinación) y cisplatino – Toxicidades no hematológicas [a, b]		
	Dosis de pemetrexed (mg/m^2)	**Dosis de cisplatino (mg/m^2)**
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
[a] Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (CTC v2.0; NCI 1998) [b] 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 grado 3 ó 4.

Tabla 3 - Tabla de modificación de la dosis de pemetrexed (como agente único o en combinación) y cisplatino – Neurotoxicidad		
Grado CTC[a]	**Dosis de pemetrexed (mg/m^2)**	**Dosis de cisplatino (mg/m^2)**
0-1	100 % de la dosis previa	100 % de la dosis previa
2	100 % de la dosis previa	50 % de la dosis previa
[a] Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (CTC v2.0; NCI 1998)		

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

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 efectos adversos 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

Medicamento con autorización anulada

maligno y cáncer de pulmón no microcítico.

Insuficiencia 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 ≥ 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).

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 consultar las precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar Pemetrexed Pfizer, ver sección 6.6.

Pemetrexed Pfizer se administra por vía intravenosa. Se debe administrar como una perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días. Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución de Pemetrexed Pfizer 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 ≥ 1.500 células/mm^3 y el recuento de plaquetas vuelva a ser ≥ 100.000 células/mm^3. 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 global 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_{12}. Por tanto, se debe advertir a todos los pacientes tratados con pemetrexed de la necesidad de que tomen ácido fólico y vitamina B_{12} 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

Medicamento con autorización anulada

< 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. 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 retirada de 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, por ello se advierte a los pacientes varones en edad fértil que no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 6 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 (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

Medicamento con autorización anulada

años antes.

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 medicamentos 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 medicamentos, 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 medicamentos 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 ≥ 80 ml/min), la administración de altas dosis de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, como ibuprofeno > 1.600 mg/día) y ácido acetilsalicílico a dosis elevadas (≥ 1,3 g diarios) pueden disminuir la eliminación de pemetrexed y, en consecuencia aumentar la aparición de efectos adversos asociados 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 ≥ 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 medicamentos metabolizados a través de los citocromos CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 y CYP1A2.

<u>Interacciones comunes a todos los citotóxicos</u>

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 immunodeprimidos por la enfermedad subyacente. Si existe, se debe emplear una vacuna con microorganismos inactivados (poliomielitis) (ver sección 4.4).

Medicamento con autorización anulada

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con pemetrexed. Pemetrexed puede ser genotóxico. Se advierte a los pacientes varones en edad fértil que no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después, y se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas o abstinencia sexual durante este periodo.

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de pemetrexed en mujeres embarazadas pero se sospecha que el 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

No se sabe 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 (ver sección 5.3), 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 informado de que pemetrexed puede causar fatiga. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos en contra de conducir y manejar maquinaria si se produce este evento.

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 que aparece a continuación proporciona la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas que se han notificado en > 5 % de los 168 pacientes con mesotelioma que aleatoriamente recibieron cisplatino y pemetrexed y de los 163 pacientes con mesotelioma que aleatoriamente recibieron cisplatino como agente único. En los dos brazos de tratamiento, estos pacientes que no habían recibido quimioterapia previamente, recibieron suplementos con ácido fólico y vitamina B_{12}.
Frecuencia estimada: Muy frecuentes (≥ 1/10), Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), Muy raras (< 1/10.000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles-notificaciones espontáneas).

Medicamento con autorización anulada

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	**Frecuencia**	**Acontecimiento***	**pemetrexed-cisplatino (N = 168)**		**cisplatino (N = 163)**	
			Toxicidad todos los grados (%)	**Toxicidad grado 3-4 (%)**	**Toxicidad todos los grados (%)**	**Toxicidad grado 3-4 (%)**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de neutrófilos/ granulocitos	56,0	23,2	13,5	3,1
		Disminución de leucocitos	53,0	14,9	16,6	0,6
		Disminución de hemoglobina	26,2	4,2	10,4	0,0
		Disminución de plaquetas	23,2	5,4	8,6	0,0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Deshidratación	6,5	4,2	0,6	0,6
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía sensorial	10,1	0,0	9,8	0,6
	Frecuentes	Alteración del gusto	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis	5,4	0,0	0,6	0,0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vómitos	56,5	10,7	49,7	4,3
		Estomatitis/ Faringitis	23,2	3,0	6,1	0,0
		Náuseas	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anorexia	20,2	1,2	14,1	0,6
		Estreñimiento	11,9	0,6	7,4	0,6
	Frecuentes	Dispepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Trastornos de la piel y del tejido	Muy frecuentes	Exantema	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopecia	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Elevación de creatinina	10,7	0,6	9,8	1,2
		Descenso del aclaramiento de creatinina**	16,1	0,6	17,8	1,8
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	47,6	10,1	42,3	9,2

* Referido a los CTC del Instituto Nacional del Cáncer versión 2 para cada grado de toxicidad excepto el término "descenso del aclaramiento de creatinina".
**deriva del término "otros renal/genitourinario".
*** De acuerdo con los CTC del Instituto Nacional del Cáncer (v2.0; NCI 1998), la alteración del gusto y la alopecia sólo deben notificarse como de Grado 1 ó 2.

Para esta tabla se realizó un corte en el 5 % para incluir todos los acontecimientos en los que el

Medicamento con autorización anulada

informador consideró que existía una posible relación del efecto con pemetrexed y cisplatino.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se notificaron en ≥ 1 % y ≤ 5 % de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente para recibir cisplatino y pemetrexed incluyen: fallo renal, infección, pirexia, neutropenia febril, aumento de AST, ALT y GGT, urticaria y dolor torácico.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se notificaron en < 1 % de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente al grupo que recibió cisplatino y pemetrexed incluyen arritmia y neuropatía motora.

La siguiente tabla proporciona la frecuencia y gravedad de efectos indeseables que se han notificado en > 5 % de los 265 pacientes asignados aleatoriamente al grupo que recibió pemetrexed como agente único con suplementos de ácido fólico y vitamina B_{12} y los 276 pacientes asignados aleatoriamente al grupo que recibió docetaxel como agente único. A todos los pacientes se les había diagnosticado cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico y habían recibido quimioterapia previa.

Sistema de clasificación de órganos	**Frecuencia**	**Acontecimiento***	**pemetrexed N = 265**		**docetaxel N = 276**	
			Toxicidad todos los grados (%)	**Toxicidad grado 3-4 (%)**	**Toxicidad todos los grados (%)**	**Toxicidad grado 3-4 (%)**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de neutrófilos/ granulocitos	10,9	5,3	45,3	40,2
		Disminución de leucocitos	12,1	4,2	34,1	27,2
		Disminución de hemoglobina	19,2	4,2	22,1	4,3
	Frecuentes	Disminución de plaquetas	8,3	1,9	1,1	0,4
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vómitos	16,2	1,5	12,0	1,1
		Estomatitis/ Faringitis	14,7	1,1	17,4	1,1
		Náuseas	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexia	21,9	1,9	23,9	2,5
	Frecuentes	Estreñimiento	5,7	0,0	4,0	0,0
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de ALT (SGPT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Aumento de AST (SGOT)	6,8	1,1	0,7	0,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema/ descamación	14,0	0,0	6,2	0,0
	Frecuentes	Prurito	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecia	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	34,0	5,3	35,9	5,4
	Frecuentes	Fiebre	8,3	0,0	7,6	0,0

* Referido a los CTC del Instituto Nacional del Cáncer versión 2 para cada grado de toxicidad
** De acuerdo con los CTC del Instituto Nacional del Cáncer (v2.0; NCI 1998), la alopecia sólo debe notificarse como de grado 1 ó 2.

Para esta tabla se realizó un corte en el 5 % para incluir todos los acontecimientos en los que el informador consideró que existía una posible relación del efecto con pemetrexed.

Medicamento con autorización anulada

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes notificadas en ≥ 1 % y ≤ 5 % de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de pemetrexed incluyen: infección sin neutropenia, neutropenia febril, reacción alérgica/hipersensibilidad, aumento de creatinina, neuropatía motora, neuropatía sensorial, eritema multiforme y dolor abdominal.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se notificaron en < 1 % de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con pemetrexed incluyen arritmias supraventriculares.

Las toxicidades de laboratorio clínicamente relevantes grado 3 y grado 4 fueron similares entre los resultados de los ensayos fase 2, reunidos a partir de tres estudios con pemetrexed como único agente (N = 164) y el ensayo fase 3 con pemetrexed como único agente descrito anteriormente, con la excepción de la neutropenia (12,8 % frente a 5,3 % respectivamente) y el aumento de alanina aminotransferasa (15,2 % frente a 1,9 %, respectivamente). Estas diferencias se debieron probablemente a las diferencias en la población de pacientes entre ambos grupos, ya que los ensayos fase 2 incluyeron tanto pacientes sin quimioterapia previa como pacientes con cáncer de mama intensamente tratados previamente con metástasis preexistentes en hígado, función basal hepática anormal o ambos.

La tabla que se incluye a continuación proporciona los datos de frecuencia y gravedad de reacciones adversas consideradas como posiblemente relacionadas con el medicamento en estudio y que han sido notificadas en > 5 % de los 839 pacientes con CPNM que fueron aleatorizados a recibir cisplatino y pemetrexed, y de los 830 pacientes con CPNM que fueron aleatorizados a recibir cisplatino y gemcitabina. Todos los pacientes recibieron el régimen de tratamiento en estudio como tratamiento inicial para el CPNM localmente avanzado o metastásico, y en ambos grupos de tratamiento los pacientes recibieron suplementos de ácido fólico y vitamina B_{12}.

Sistema de clasificación de órganos	**Frecuencia**	**Acontecimiento****	**pemetrexed/cisplatino (N = 839)**		**gemcitabina/cisplatino (N = 830)**	
			Toxicidad todos los grados (%)	**Toxicidad grado 3-4 (%)**	**Toxicidad todos los grados (%)**	**Toxicidad grado 3-4 (%)**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de hemoglobina	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Disminución de neutrófilos/granulo-citos	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Disminución de leucocitos	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Disminución de plaquetas	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía sensorial	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Alteración del gusto	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vómitos	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexia	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Estreñimiento	21,0	0,8	19,5	0,4
		Estomatitis/ Faringitis	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diarrea sin colostomía	12,4	1,3	12,8	1,6
	Frecuentes	Dispepsia/Ardor	5,2	0,1	5,9	0,0

Medicamento con autorización anulada

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento**	pemetrexed/cisplatino (N = 839)		gemcitabina/cisplatino (N = 830)	
			Toxicidad todos los grados (%)	Toxicidad grado 3-4 (%)	Toxicidad todos los grados (%)	Toxicidad grado 3-4 (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia	11,9*	0,0***	21,4*	0,5***
	Frecuentes	Exantema/ descamación	6,6	0,1	8,0	0,5
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Elevación de creatinina	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administra-ción	Muy frecuentes	Astenia	42,7	6,7	44,9	4,9

* valor de p< 0,05 cuando se comparó pemetrexed/cisplatino frente a gemcitabina/cisplatino utilizando el test exacto de Fisher.
** Referido a los CTC del Instituto Nacional del Cáncer (v2,0; NCI 1998) para cada grado de toxicidad.
*** De acuerdo con los CTC del Instituto Nacional del Cáncer (v2.0; NCI 1998), las alteraciones del gusto y la alopecia sólo deben notificarse como de grado 1 ó 2.

Para esta tabla se realizó un corte en el 5 % para incluir todos los acontecimientos en los que el informador consideró que existía una posible relación del efecto con pemetrexed y cisplatino.

Las toxicidades clínicamente relevantes notificadas en ≥ 1 % y ≤ 5 % de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de cisplatino y pemetrexed incluyen: aumento de AST, aumento de ALT, infección, neutropenia febril, fallo renal, pirexia, deshidratación, conjuntivitis y disminución del aclaramiento de creatinina.

Las toxicidades clínicamente relevantes que se notificaron en < 1 % en los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed incluyen: aumento de GGT, dolor torácico, arritmia y neuropatía motora.

Las toxicidades clínicamente relevantes en función del sexo en pacientes que estaban recibiendo pemetrexed más cisplatino fueron similares a las de la población general.

La siguiente tabla proporciona la frecuencia y gravedad de efectos adversos considerados como posiblemente relacionados con el medicamento en estudio y que han sido notificados en > 5% de los 800 pacientes aleatoriamente asignados para recibir pemetrexed en monoterapia y de los 402 pacientes aleatoriamente asignados para recibir placebo, en los estudios de mantenimiento con pemetrexed en monoterapia (JMEN: N=663) y de mantenimiento con continuación de pemetrexed (PARAMOUNT: N=539). Todos los pacientes fueron diagnosticados con CPNM grado IIIB o IV, y todos habían recibido previamente un régimen quimioterápico basado en un platino. Los pacientes de ambas ramas del estudio recibieron suplementos de ácido fólico y vitamina B_{12}.

Medicamento con autorización anulada

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia*	Acontecimiento**	pemetrexed*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Toxicidad todos los grados (%)	Toxicidad grado 3-4 (%)	Toxicidad todos los grados (%)	Toxicidad grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de hemoglobina	18,0	4,5	5,2	0,5
	Frecuentes	Disminución de leucocitos	5,8	1,9	0,7	0,2
		Disminución de neutrófilos	8,4	4,4	0,2	0,0
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía sensorial	7,4	0,6	5,0	0,2
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anorexia	12,8	1,1	3,2	0,0
	Frecuentes	Vómitos	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mucositis/ estomatitis	6,8	0,8	1,7	0,0
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Elevación de ALT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Elevación de AST(SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema/ descamación	8,1	0,1	3,7	0,0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	24,1	5,3	10,9	0,7
	Frecuentes	Dolor	7,6	0,9	4,5	0,0
		Edema	5,6	0,0	1,5	0,0
Trastornos Renales	Frecuentes	Trastornos Renales****	7,6	0,9	1,7	0,0

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; CTCAE = Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos; NCI = Instituto Nacional del Cáncer; SGOT = oxalacético glutámico aminotransferasa sérica; SGPT = pirúvico glutámico aminotransferasa sérica.

*Definición de los términos de frecuencia: Muy frecuente - ≥ 10 %; Frecuente - > 5 % y < 10 %. Para esta tabla se realizó un corte en el 5 % para incluir todos los acontecimientos en los que el informador consideró que existía una posible relación del efecto con pemetrexed.
**Referir a los Criterios CTCAE del NCI (Versión 3.0; NCI 2003) para cada grado de toxicidad. Los valores mostrados se corresponden con la versión 3.0 de CTCAE.
***La tabla integrada de reacciones adversas combina los resultados del estudio de mantenimiento con pemetrexed JMEN (N=663) con el estudio de mantenimiento con continuación de pemetrexed PARAMOUNT (N=539).
**** Este término incluye aumento de la creatinina sérica/en sangre, disminución de la tasa de filtración glomerular, fallo renal y otros trastornos renales/genitourinarios.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes de cualquier grado notificadas en ≥ 1 % y ≤ 5 % de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de pemetrexed incluyen: neutropenia febril, infección, disminución de plaquetas, diarrea, estreñimiento, alopecia, prurito/picor, fiebre (en ausencia de neutropenia), enfermedad de la superficie ocular (incluyendo conjuntivitis), aumento del lagrimeo, mareos y neuropatía motora.

Medicamento con autorización anulada

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se notificaron en < 1 % de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir pemetrexed incluyen: reacción alérgica/hipersensibilidad, eritema multiforme, arritmia supraventicular y embolia pulmonar.

Se evaluó la seguridad en los pacientes aleatorizados para recibir pemetrexed (N=800). Se evaluó la incidencia de reacciones adversas en aquellos pacientes que recibieron ≤ 6 ciclos de mantenimiento con pemetrexed (N=519), y se comparó con la que presentaron los pacientes que recibieron > 6 ciclos de pemetrexed (N=281). Se observó un incremento en las reacciones adversas (de todos los grados) a medida que aumentaba la exposición. Se observó un incremento significativo en la incidencia de neutropenia de Grado 3/4 posiblemente relacionada con la medicación de estudio a mayor exposición a pemetrexed (≤ 6 ciclos: 3,3%, > 6 ciclos: 6,4%: p=0,046). No se vieron diferencias estadísticamente significativas en ninguna otra reacción adversa de Grado 3/4/5 a mayor exposición.

Durante los estudios clínicos con pemetrexed se han notificado con poca frecuencia acontecimientos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares graves incluyendo infarto de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular y accidente isquémico transitorio; habitualmente estos acontecimientos se han comunicado cuando se ha administrado pemetrexed en combinación con otro agente citotóxico. La mayoría de los pacientes en los que se ha observado estos acontecimientos tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular.

Durante los ensayos clínicos con pemetrexed se han notificado o, raramente, casos de hepatitis potencialmente graves.
En los ensayos clínicos con pemetrexed se han notificado, poco frecuentemente, casos de pancitopenia.En pacientes tratados con pemetrexed en ensayos clínicos se han notificado, con poca frecuencia, casos de colitis (incluyendo sangrado intestinal y rectal en algunos casos mortales, perforación intestinal, necrosis intestinal y tifilitis).

En pacientes tratados con pemetrexed en ensayos clínicos, se han notificado de forma poco frecuente casos de neumonitis intersticial con insuficiencia respiratoria que, en algunos casos, fueron mortales.
En pacientes tratados con pemetrexed se han notificado casos de edema de forma poco frecuente.
Durante los ensayos clínicos con pemetrexed, se han notificado de forma poco frecuente casos de esofagitis/esofagitis por radiación.

En los ensayos clínicos con pemetrexed se ha notificado frecuentemente sepsis, que en algunos casos, fue mortal.

Durante la vigilancia postcomercialización, se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con pemetrexed:

Hiperpigmentación se ha notificado de forma frecuente.

Con poca frecuencia se han notificado casos de fallo renal agudo con el uso de pemetrexed solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos (ver sección 4.4). Tras la comercialización se han notificado diabetes insípida nefrogénica y necrosis tubular renal con una frecuencia desconocida.

Con poca frecuencia se han notificado casos de neumonitis por irradiación en pacientes tratados con radioterapia previa, concomitante o posterior a su tratamiento con pemetrexed (ver sección 4.4).

En raras ocasiones se han notificado casos de toxicidad cutánea tardía en pacientes que habían recibido radioterapia previamente (ver sección 4.4).

Con poca frecuencia se han notificado casos de isquemia periférica que, en ocasiones, han derivado en necrosis en las extremidades.

Rara vez se han notificado casos de alteraciones bullosas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica que en algunos casos fueron mortales.

Medicamento con autorización anulada

Rara vez se ha notificado anemia hemolítica inmunoinducida en pacientes tratados con pemetrexed.
Rara vez se han notificado casos de shock anafiláctico.
Con frecuencia no conocida se ha notificado edema eritematoso principalmente de los miembros inferiores.

Se han notificado con frecuencia no conocida trastornos infecciosos y no infecciosos de la dermis, hipodermis y/o tejidos subcutáneos (p. ej. dermo-hipodermitis bacteriana aguda, pseudocelulitis, dermatitis).

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 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 medicamento prolongada en las células malignas.

Eficacia clínica:

Mesotelioma:
El estudio fase 3 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

Medicamento con autorización anulada

que recibieron cisplatino en monoterapia.

Durante el estudio se introdujo la administración de un suplemento a dosis bajas de ácido fólico y vitamina B_{12} 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 brazo de tratamiento que recibía el medicamento en estudio (aleatorizados y tratados). Se realizó un análisis de subgrupos con los pacientes que recibieron suplemento de ácido fólico y vitamina B_{12} durante todo el tratamiento (suplemento completo). Los resultados de estos análisis de eficacia se resumen en la siguiente tabla:

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

	Pacientes aleatorizados y tratados		**Pacientes con suplemento vitamínico completo**	
Parámetro de eficacia	**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* (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* (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* (Log Rank)	0,001		0,001	
Tasa de respuesta global ** (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)
Fisher valor de p* exacto	< 0,001		< 0,001	
Abreviaturas: IC = intervalo de confianza *valor de p se refiere a la comparación entre brazos **En el brazo 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 brazos es debida a la mejoría de la función pulmonar en el brazo de Pemetrexed/cisplatino combinado y al deterioro de la misma en el brazo 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^2 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 3, 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

Medicamento con autorización anulada

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 = 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 aleatorizado fase 3 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).

Eficacia de pemetrexed vs docetaxel en CPNM en la Población por Intención de Tratar (ITT)

	pemetrexed	**docetaxel**
Tiempo Supervivencia (meses)	(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	
Supervivencia libre progresión (meses)	(N = 283)	(N = 288)
▪ Mediana	2,9	2,9
▪ HR (95 % IC)	0,97 (0,82-1,16)	
Tiempo hasta fracaso del tratamiento (meses)	(N= 283)	(N = 288)
▪ Mediana	2,3	2,1
▪ HR (95 % IC)	0,84 (0,71-0,997)	
Respuesta (n: cualificados para respuesta)	(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 principal de eficacia y mostraba una eficacia clínica similar a gemcitabina más cisplatino (ITT n = 863) en términos de supervivencia global (HR 0,94; IC del 95 % = 0,84-1,05). Todos los pacientes incluidos en este ensayo presentaban un valor de 0 ó 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 brazos 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 selecccionados 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

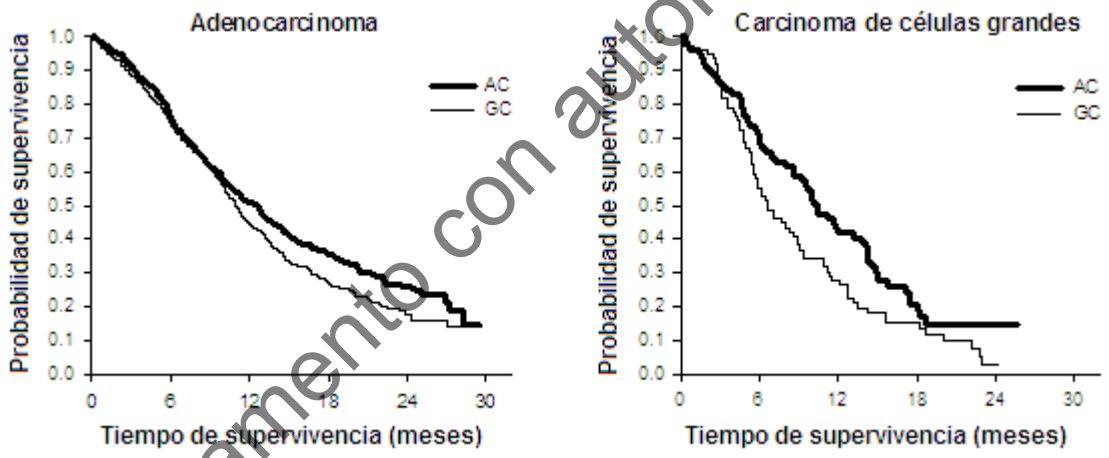
Medicamento con autorización anulada

continuación:

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[a] (0,84-1,05)	0,259
Adenocarcinoma (N = 847)	12,6 (10,7-13,6)	N = 436	10,9 (10,2-11,9)	N = 411	0,84 (0,71-0,99)	0,033
Células grandes (N = 153)	10,4 (8,6-14,1)	N = 76	6,7 (5,5-9,0)	N = 77	0,67 (0,48-0,96)	0,027
Otros (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						
[a] 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).

<u>CPNM, tratamiento de mantenimiento:</u>

JMEN
Un estudio fase 3 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

Medicamento con autorización anulada

progresado tras cuatro 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 ó 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 ≥ 6 ciclos, y un total de 103 pacientes (23,4 %) completaron ≥ 10 ciclos de tratamiento con pemetrexed.

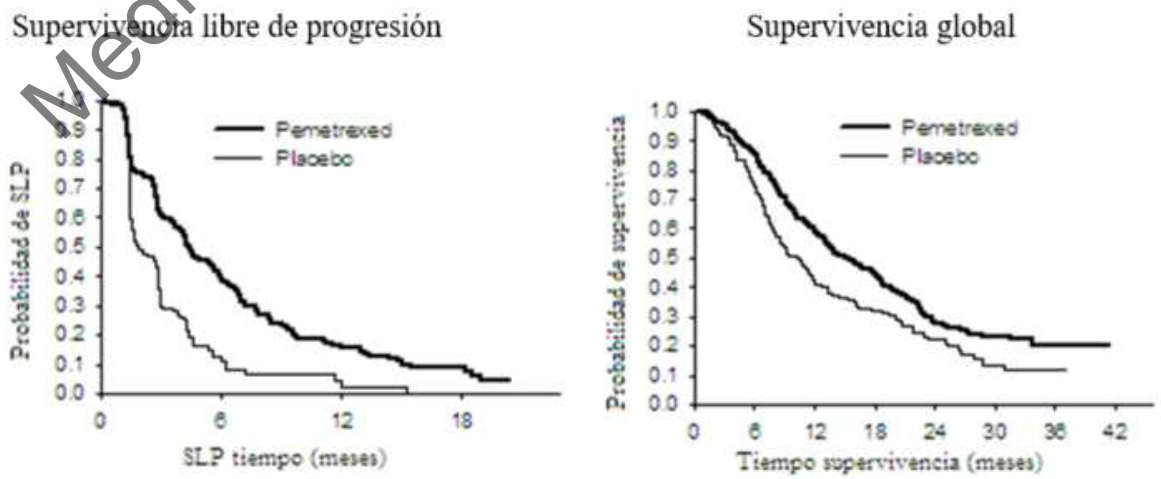
El estudio cumplió el parámetro principal de eficacia y mostró una mejora estadísticamente significativa en SLP en la rama de tratamiento con pemetrexed comparada con la rama de placebo (N = 581, población revisada de forma independiente; mediana de 4,0 meses y 2,0 meses, respectivamente) (cociente de 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 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 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 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:



Medicamento con autorización anulada

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 (Estadío IIIB) o metastásico (Estadío 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 ó 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 brazo de pemetrexed como en el brazo 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 ≥ 6 ciclos de tratamiento de mantenimiento con pemetrexed, que representan al menos un total de 10 ciclos de pemetrexed.

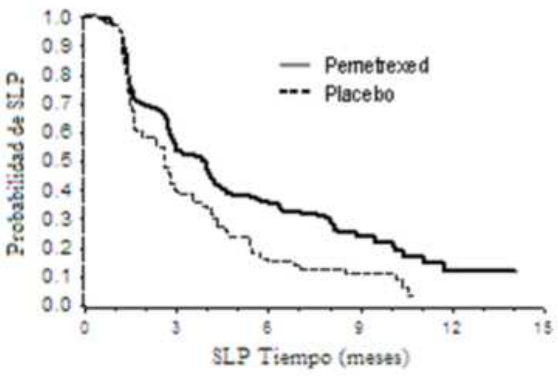
El estudio alcanzó su variable primaria y demostró una mejora estadísticamente significativa de SLP en el brazo de pemetrexed, sobre el brazo de placebo (n =472, población revisada independientemente; mediana de 3,9 meses y 2,6 meses respectivamente) (cociente de riesgo = 0,64, 95% IC = 0,51-0,81, p = 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 brazo de pemetrexed y de 5,6 meses para el brazo 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 brazo de pemetrexed frente al 21,7% en el brazo de placebo. El efecto relativo al tratamiento de pemetrexed fue internamente consistente entre los subgrupos (incluyendo estadío 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 brazo de pemetrexed y de 14,0 meses para el brazo 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.

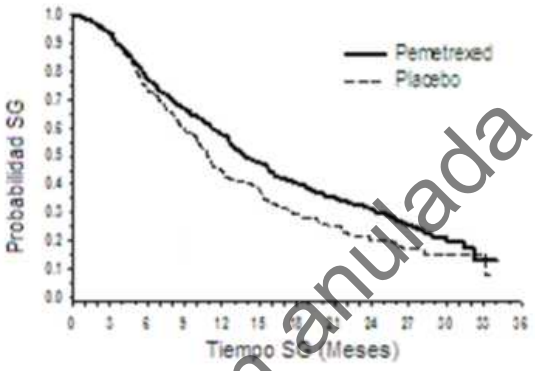
Medicamento con autorización anulada

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 aquéllos que presentaban histología predominantemente de célula escamosa (medida desde la aleatorización)

Supervivencia libre de Progresión



Supervivencia Global



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

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).

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^2 durante un período de perfusión de 10 minutos. El pemetrexed tiene un volumen de distribución en estado de equilibrio de 9 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. El pemetrexed sufre un escaso metabolismo hepático. El 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_{12} 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.

Medicamento con autorización anulada

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. El 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 E 421

6.2 Incompatibilidades

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

Pemetrexed Pfizer 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
18 meses

Pemetrexed Pfizer 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
2 años

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
2 años

Solución reconstituida y solución para perfusión
La estabilidad química y física en uso de las soluciones reconstituidas y soluciones de Pemetrexed Pfizer se demostró durante 24 horas en refrigeración y a 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar inmediatamente tras su reconstitución. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación son responsabilidad del usuario y no deberían ser mayores de 24 horas a una temperatura de 2ºC a 8ºC.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Pemetrexed Pfizer 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
Conservar por debajo de 30ºC.

Pemetrexed Pfizer 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
No requiere condiciones especiales de conservación.

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
No requiere condiciones especiales de conservación.

Medicamento con autorización anulada

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio Tipo I con tapón de goma de bromobutilo que contiene 100 mg, 500 mg o 1.000 mg de pemetrexed

Envase con 1 vial.

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 Pfizer necesarios. Cada vial contiene un exceso de pemetrexed para facilitar la administración de la cantidad nominal necesaria.

3. Pemetrexed Pfizer solo se debe reconstituir con agua estéril para inyectables.

Reconstituir los viales de 100 mg con 4,2 ml de agua estéril para inyectables para obtener una solución que contenga 25 mg/ml de pemetrexed. Agitar cuidadosamente el vial hasta que el polvo esté 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 5,7 y 7,7. **Se requiere dilución posterior, tal como se indica a continuación.**

Reconstituir los viales de 500 mg con 20 ml de agua estéril para inyectables para obtener una solución que contenga 25 mg/ml de pemetrexed. Agitar cuidadosamente el vial hasta que el polvo esté 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 5,7 y 7,7. **Se requiere dilución posterior, tal como se indica a continuación.**

Reconstituir los viales de 1.000 mg con 40 ml de agua estéril para inyectables para obtener una solución que contenga 25 mg/ml de pemetrexed. Agitar cuidadosamente el vial hasta que el polvo esté 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 5,7 y 7,7. **Se requiere dilución posterior, tal como se indica a continuación.**

4. Se debe diluir el volumen apropiado de la solución reconstituida de pemetrexed hasta 100 ml con solución para inyección de glucosa al 5 % sin conservantes y administrada 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 bolsas de infusión de cloruro de polivinilo y poliolefina.

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 con la normativa local.

Medicamento con autorización anulada

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 medicamento 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 medicamentos no vesicantes.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1183/001
EU/1/17/1183/002
EU/1/17/1183/003

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

24 abril 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

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

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

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 fabricante responsable de la liberación de los lotes
Hospira UK Limited
Horizon, Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Reino Unido

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Bélgica

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

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 informes periódicos de seguridad 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 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).

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. **ETIQUETADO**

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE EXTERIOR 100 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pemetrexed Pfizer 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 ditrometamina).
Después de la reconstitución, cada vial contiene 25 mg/ml de pemetrexed.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene manitol.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión.
100 mg
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Por vía intravenosa tras su reconstitución y dilución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

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
Leer el prospecto para el período de validez del producto reconstituido.

Medicamento con autorización anulada

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30ºC

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

Desechar el contenido no utilizado de forma adecuada.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1183/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Aceptada 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:

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL 100 mg

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

Pemetrexed Pfizer 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
pemetrexed
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Reconstituir y diluir antes de usar.
Ver prospecto

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

100 mg

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE EXTERIOR 500 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pemetrexed Pfizer 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 ditrometamina).

Después de la reconstitución, cada vial contiene 25 mg/ml de pemetrexed.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene manitol.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión.
500 mg
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.

Por vía intravenosa tras su reconstitución y dilución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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
Leer el prospecto para el período de validez del producto reconstituido.

Medicamento con autorización anulada

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

Desechar el contenido sin usar de forma adecuada.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1183/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Aceptada 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:

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL 500 mg

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

Pemetrexed Pfizer 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
pemetrexed
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Reconstituir y diluir antes de usar.
Ver prospecto.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

500 mg

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE EXTERIOR 1.000 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
pemetrexed

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 1.000 mg de pemetrexed (como pemetrexed ditrometamina).
Después de la reconstitución, cada vial contiene 25 mg/ml de pemetrexed.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene manitol.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión.
1.000 mg
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.

Por vía intravenosa tras su reconstitución y dilución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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
Leer el prospecto para el período de validez del producto reconstituido.

Medicamento con autorización anulada

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

Desechar el contenido sin usar de forma adecuada.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1183/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Aceptada 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:

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
ETIQUETA DEL VIAL 1.000 mg

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

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
pemetrexed
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Reconstituir y diluir antes de usar.
Ver prospecto.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1.000 mg

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

B. **PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

Pemetrexed Pfizer 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
Pemetrexed Pfizer 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
Pemetrexed Pfizer 1.000 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, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en éste prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Pemetrexed Pfizer y para qué se utiliza

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

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

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

Pemetrexed Pfizer también se puede administrar para el tratamiento de aquellos pacientes en estadíos 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 Pfizer

No use Pemetrexed Pfizer:
- 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 Pfizer.
- si le han administrado recientemente la vacuna contra la fiebre amarilla o se la van a administrar.

Medicamento con autorización anulada

Advertencias y precauciones

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

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 Pfizer.

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 Pfizer. 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 Pfizer.

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 Pfizer.

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 Pfizer.

Niños y adolescentes
No se dispone de datos relevantes del uso de pemetrexed en la población pediátrica

Uso de Pemetrexed Pfizer 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 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, o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Durante el embarazo debe evitarse el uso de Pemetrexed. Su médico le informará de los posibles riesgos de tomar pemetrexed durante el embarazo. Las mujeres deben emplear métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con pemetrexed.

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

Fertilidad
Se advierte a los pacientes varones, que no engendren un hijo durante y hasta 6 meses después del tratamiento con pemetrexed, y por tanto, deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses después del tratamiento con pemetrexed. Si desea tener un hijo durante el tratamiento o

Medicamento con autorización anulada

en los 6 meses siguientes tras haber recibido el tratamiento, pida consejo a su médico o farmacéutico. Es posible que desee solicitar información sobre conservación de esperma antes de comenzar su tratamiento.

Conducción y uso de máquinas
Puede que Pemetrexed Pfizer haga que se sienta cansado. Tenga cuidado cuando conduzca un vehículo o use máquinas.

3. Cómo usar Pemetrexed Pfizer

La dosis de Pemetrexed Pfizer 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 Pfizer con agua para inyectables y una solución para inyección de glucosa al 5 % antes de que se le administre.

Usted siempre recibirá Pemetrexed Pfizer mediante una perfusión en una de sus venas. La perfusión durará al menos 10 minutos.

Uso 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 Pfizer. 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 Pfizer. 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 Pfizer. Debe tomar por lo menos cinco dosis durante los siete días anteriores a la primera dosis de Pemetrexed Pfizer. Debe continuar tomando ácido fólico durante 21 días después de la última dosis de Pemetrexed Pfizer. Además recibirá una inyección de vitamina B_{12} (1.000 microgramos) en la semana anterior a la administración de Pemetrexed Pfizer y después aproximadamente cada 9 semanas (correspondientes a 3 ciclos del tratamiento con Pemetrexed Pfizer). La vitamina B_{12} 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): si usted tiene una temperatura de 38ºC o superior, sudoración u otros signos de infección (ya que usted podría tener menos células blancas de lo normal, lo cual

Medicamento con autorización anulada

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 muy 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).

Los efectos adversos de pemetrexed pueden incluir:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
Recuento bajo de células blancas de la
sangre Niveles bajos de hemoglobina
(anemia) Recuento bajo de plaquetas
Diarrea
Vómitos
Dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca
Náuseas
Pérdida de apetito
Astenia (cansancio)
Erupción en la piel
Pérdida de cabello
Estreñimiento
Pérdida de sensibilidad
Riñón: alteraciones en los análisis de sangre

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
Reacción alérgica: sarpullido / sensación de quemazón o picor
Infección incluyendo sepsis
Fiebre
Deshidratación
Fallo renal
Irritación de la piel y picores
Dolor en el pecho
Debilidad muscular
Conjuntivitis (inflamación ocular)
Estómago revuelto
Dolor en el abdomen
Alteraciones en el sentido del gusto
Hígado: alteraciones en los análisis de sangre
Ojos llorosos
Aumento de la pigmentación de la piel

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
Fallo renal agudo
Aceleración del ritmo del corazón
Inflamación de la mucosa del esófago (garganta) tras la combinación de pemetrexed y radioterapia
Colitis (inflamación de la mucosa del intestino grueso, que puede estar acompañada de sangrado

Medicamento con autorización anulada

intestinal o rectal)
Neumonitis intersticial (endurecimiento de las paredes de los alveolos pulmonares)
Edema (exceso de líquido en los tejidos corporales que provoca hinchazón)
Algunos pacientes han experimentado un infarto, una embolia o "pequeña embolia" mientras recibían pemetrexed, normalmente en combinación con otro tratamiento anticancerígeno
Pancitopenia: combinación de un bajo recuento de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas
Neumonitis por radiación (cicatrización de los sacos de aire del pulmón asociado a la radioterapia) puede ocurrir en pacientes que están siendo tratados con radiación bien antes, durante o tras su tratamiento con pemetrexed
Se ha notificado dolor en las extremidades, baja temperatura y cambios en la coloración de la piel
Coágulos de sangre en las venas de los pulmones (embolia pulmonar)

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)
Toxicidad cutánea tardía (erupción cutánea parecida a una quemadura solar grave) que puede aparecer en la piel que ha sido previamente expuesta a radiaciones, desde días a años después de dicha radiación.
Trastornos bullosos (enfermedades con formación de ampollas en la piel) incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis epidérmica tóxica.
Anemia hemolítica (anemia debida a la destrucción de los glóbulos rojos)
Hepatitis (inflamación del hígado)
Shock anafiláctico (reacción alérgica grave)

No conocida: frecuencia que no puede estimarse a partir de los datos disponibles
Inflamación de las extremidades inferiores con dolor y enrojecimiento
Excreción urinaria aumentada.
Sed y aumento del consumo de agua.
Hipernatremia: sodio elevado en sangre
Inflamación de la piel, principalmente de los miembros inferiores con hinchazón, dolor y enrojecimiento

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero 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 Pfizer

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

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

Pemetrexed Pfizer 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
Conservar el vial de 100 mg por debajo de 30ºC.

Pemetrexed Pfizer 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
El vial de 500 mg no requiere condiciones especiales de conservación.

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
El vial de 1.000 mg no requiere condiciones especiales de conservación.

Soluciones reconstituidas y para perfusión: cuando se prepara como se ha indicado, la estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 24 horas en refrigeración (2ºC a 8ºC) y a 25ºC.

Medicamento con autorización anulada

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento en uso previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a 2°C-8°C.

La solución reconstituida es clara y va de un rango de color de incoloro a amarillo o verde-amarillo sin afectar negativamente a la calidad del producto. Medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración. Si se observan partículas, no administrar.

Este medicamento es para un solo uso. La solución no usada debe desecharse de acuerdo con los requisitos locales.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Pemetrexed Pfizer

El principio activo es pemetrexed.

Pemetrexed Pfizer 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG: cada vial contiene 100 mg de pemetrexed (como pemetrexed ditrometamina)

Pemetrexed Pfizer 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG: cada vial contiene 500 mg de pemetrexed (como pemetrexed ditrometamina)

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG: cada vial contiene 1.000 mg de pemetrexed (como pemetrexed ditrometamina)

Después de la reconstitución según las indicaciones, la solución contiene 25 mg/ml de pemetrexed. Antes de la administración se requiere que el profesional sanitario realice otra dilución.

El otro componente es manitol.

Aspecto del producto y contenido del envase

Pemetrexed Pfizer es un polvo para concentrado para solución para perfusión en un vial. Es un polvo liofilizado de color blanco a amarillo pálido o amarillo verdoso.

Cada envase contiene un vial de vidrio de 100 mg, 500 mg y 1.000 mgde pemetrexed.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Responsable de la fabricación

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Reino Unido

Medicamento con autorización anulada

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Bélgica

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

BE
Pfizer SA/NV
Tél/Tel: + 32 2 554 62 11

BG
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CZ
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

DK
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

DE
Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: + 49 (0) 800 8535555

EE
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL
Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR
Pfizer
Tél: + 33 (0) 1 58 07 34 40

HR
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

LU
Pfizer SA/NV
Tél/Tel: + 32 2 554 62 11

LT
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

HU
Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

MT
Drugsales Ltd
Tel: + 356 21 419 070/1/2

NL
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

NO
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

AT
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 55 00

RO
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Medicamento con autorización anulada

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT
Pfizer Italia Srl
Tel: +39 06 33 18 21

CY
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LV
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

SK
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421–2–3355 5500

FI
Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

UK
Hospira UK Ltd
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Este prospecto ha sido aprobado en

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicmaneto está disponible en la página web de la Agencia europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/ Espacio Económico Europeo.

<----------

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Instrucciones de uso, 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 Pfizer necesarios. Cada vial contiene un exceso de pemetrexed para facilitar la administración de la cantidad nominal necesaria.

3. Pemetrexed Pfizer solo se debe reconstituir con agua estéril para inyectables.

Vial de Pemetrexed Pfizer 100mg:
Reconstituya cada vial de 100 mg con 4,2 ml de agua estéril para inyectables para obtener una solución que contenga 25 mg/ml de pemetrexed.

Vial de Pemetrexed Pfizer 500mg:
Reconstituya cada vial de 500 mg con 20 ml de agua estéril para inyectables para obtener una solución que contenga 25 mg/ml de pemetrexed.

Vial de Pemetrexed Pfizer 1.000mg:
Reconstituya cada vial de 1.000 mg con 40 ml de agua estéril para inyectables 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 5,7 y 7,7. **Se requiere dilución posterior.**

4. Pemetrexed Pfizer solo se debe volver a diluir con una solución de glucosa al 5 % sin

Medicamento con autorización anulada

conservantes. Se debe diluir el volumen apropiado de la solución reconstituida de pemetrexed hasta 100 ml con una solución de glucosa al 5 % 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 sistemas y bolsas para perfusión de cloruro de polivinilo y poliolefina. Pemetrexed es incompatible con diluyentes que contengan calcio, incluida la inyección de lactato de Ringer y la inyección de Ringer.

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.

Se debe desechar el medicamento y el material no utilizado según los requisitos locales.

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 medicamento 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 medicamento no vesicantes.

Medicamento con autorización anulada