

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Armisarte 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro de concentrado contiene 25 mg de pemetrexed (como pemetrexed diácido).

Cada vial de 4 ml de concentrado contiene 100 mg de pemetrexed (como pemetrexed diácido).

Cada vial de 20 ml de concentrado contiene 500 mg de pemetrexed (como pemetrexed diácido).

Cada vial de 34 ml de concentrado contiene 850 mg de pemetrexed (como pemetrexed diácido).

Cada vial de 40 ml de concentrado contiene 1000 mg de pemetrexed (como pemetrexed diácido).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

El concentrado es una solución límpida, de incolora a amarillo claro o amarillo-verdosa.

El pH está comprendido entre 7,0 y 8,0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Mesotelioma pleural maligno

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

Cáncer de pulmón no microcítico

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

Pemetrexed 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

Posología

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

Pemetrexed en combinación con cisplatino

La dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m² 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/m² 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/m² (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 1000 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 B₁₂ (1000 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) ≥ 1500 células/mm³ y recuento de plaquetas $\geq 100\,000$ células/mm³.

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

La bilirrubina total debe ser $\leq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad. La fosfatasa alcalina (FA), aspartato aminotransferasa (AST o SGOT) y alanina aminotransferasa (ALT o SGPT) deben ser ≤ 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.

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/m²)	Dosis de cisplatino (mg/m²)
Cualquier toxicidad grado 3 o 4 excepto mucositis	75 % de la dosis previa	75 % de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización (independientemente del grado) o diarrea grado 3 o 4	75 % de la dosis previa	75 % de la dosis previa
Mucositis grado 3 o 4	50 % de la dosis previa	100 % de la dosis previa

^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 o 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/m²)	Dosis de cisplatino (mg/m²)
0-1	100 % de la dosis previa	100 % de la dosis previa
2	100 % de la dosis previa	50 % de la dosis previa

^a Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (CTC v2.0; NCI 1998)

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

Pacientes con disfunción renal (fórmula estandarizada de cockcroft y gault o tasa de filtración glomerular medida por el método radioisotópico de aclaración sérica de ^{99m}Tc-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).

Pacientes con disfunción hepática

No se ha identificado ninguna relación entre la farmacocinética de pemetrexed y la AST (SGOT), la ALT (SGPT) o la bilirrubina total. Sin embargo, no se han estudiado específicamente pacientes con disfunción hepática tales como bilirrubina $> 1,5$ veces el límite superior de la normalidad y/o aminotransferasas $> 3,0$ veces el límite superior de la normalidad (en ausencia de metástasis hepáticas), $> 5,0$ veces el límite superior de la normalidad (en presencia de metástasis hepáticas).

Forma de administración

Armisarte se utiliza por vía intravenosa. Se debe administrar como perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días.

Para consultar las precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar pemetrexed y para consultar las instrucciones de dilución del medicamento 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 ≥ 1500 células/mm³ y el recuento de plaquetas vuelva a ser $\geq 100\,000$ células/mm³. Las reducciones de dosis para ciclos posteriores se basan en el nadir de ANC, el recuento de plaquetas y la toxicidad máxima no hematológica observada en ciclos anteriores (ver sección 4.2).

Se notificó una toxicidad menor y una reducción de las toxicidades hematológicas y no hematológicas grado 3/4 tales como neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grado 3/4, cuando se administraron como premedicación ácido fólico y vitamina B₁₂. Por tanto, se debe advertir a todos los pacientes tratados con pemetrexed de la necesidad de que tomen ácido fólico y vitamina B₁₂ como medida profiláctica para reducir la toxicidad relacionada con el tratamiento (ver sección 4.2).

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

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

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

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

Se han notificado acontecimientos renales graves, incluyendo fallo renal agudo, relacionados con el uso de pemetrexed solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos. Muchos de los pacientes a los que les ocurrió esto tenían factores de riesgo subyacentes para el desarrollo de acontecimientos renales, incluyendo deshidratación, hipertensión preexistente o diabetes. 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 II 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 no sea necesario.

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

Durante los ensayos clínicos con pemetrexed se han comunicado con poca frecuencia acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, y acontecimientos cerebrovasculares, normalmente cuando se administraba en combinación con otro agente citotóxico. La mayoría de los pacientes en los que se han observado estos efectos tenían factores de riesgo cardiovascular previos (ver sección 4.8).

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

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

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

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

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

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 principios activos nefrotóxicos (p. ej. aminoglucósidos, diuréticos del asa, derivados del platino, ciclosporinas) podrían, potencialmente, producir un retraso en el aclaramiento de pemetrexed. Esta combinación debe usarse con precaución. Si fuera necesario utilizar alguno de estos fármacos, el aclaramiento de creatinina debe vigilarse estrechamente.

La administración concomitante de pemetrexed con inhibidores del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) (p. ej. probenecid, penicilina, inhibidores de la bomba de protones (IBPs)) resulta en un retraso en el aclaramiento de pemetrexed. Se debe tener precaución cuando se administren estos principios activos en combinación con pemetrexed.

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 ($\geq 1,3$ g diarios) pueden disminuir la eliminación de pemetrexed y, en consecuencia aumentar la aparición de reacciones adversas asociadas a pemetrexed. Por tanto, debe tenerse precaución durante la administración concomitante de altas dosis de AINEs o ácido acetilsalicílico con pemetrexed en pacientes con la función renal normal (aclaramiento de creatinina ≥ 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 principios activos metabolizados a través de los citocromos CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 y CYP1A2.

Interacciones comunes a todos los citotóxicos

Debido al aumento del riesgo de padecer trombosis, en pacientes con cáncer, es frecuente el empleo de tratamiento anticoagulante. La elevada variabilidad intraindividual del estado de la coagulación durante las enfermedades y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia antineoplásica, requiere un aumento de la frecuencia de control del INR (Cociente Normalizado Internacional) si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales.

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres fértiles/Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

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

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

Fertilidad

Debido a la posibilidad de que el tratamiento con pemetrexed produzca infertilidad irreversible, se aconseja que los pacientes varones soliciten asesoramiento sobre la posibilidad de acudir a un banco de esperma antes de comenzar el tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del pemetrexed sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se ha comunicado que pemetrexed puede causar astenia. Por tanto, se debe informar a los pacientes de que tengan precaución a la hora de conducir y manejar maquinaria si ocurre este efecto.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

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

Se listan las reacciones adversas a medicamentos (RAM) según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. La siguiente convención ha sido utilizada para clasificar la frecuencia: muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$; muy raras: $< 1/10\ 000$ y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Clasificación por Órganos y Sistemas (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infeción ^a Faringitis	Sepsis ^b			Dermo-hipodermitis	

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Leucopenia Disminución de hemoglobina	Neutropenia febril Reducción del recuento de plaquetas	Pancitopenia	Anemia hemolítica autoinmune		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad		Shock anafiláctico		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso		Trastorno del gusto Neuropatía motora periférica Neuropatía sensorial periférica Mareos	Accidente cerebrovascular Accidente cerebrovascular isquémico Hemorragia intracraneal			
Trastornos oculares		Conjuntivitis Sequedad ocular Aumento del lagrimeo Queratoconjuntivitis seca Edema palpebral Enfermedad de la superficie ocular				
Trastornos cardiacos		Insuficiencia cardiaca Arritmia	Angina Infarto de miocardio Arteriopatía coronaria Arritmia supraventricular			
Trastornos vasculares			Isquemia periférica ^c			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Embolia pulmonar Neumonitis intersticial ^b ^d			
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis Anorexia Vómitos Diarrea Náuseas	Dispepsia Estreñimiento Dolor abdominal	Hemorragia rectal Hemorragia gastrointestinal Perforación intestinal Esofagitis			

			Colitis ^e			
Trastornos hepatobiliares		Elevación de alanina aminotransferasa Elevación de aspartato aminotransferasa		Hepatitis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema Exfoliación de la piel	Hiperpigmentación Prurito Eritema multiforme Alopecia Urticaria		Eritema	Síndrome de Stevens-Johnson ^b Necrólisis epidérmica tóxica ^b Penfigoide Dermatitis bullosa Epidermolisis ampollosa adquirida Edema eritematoso ^f Pseudocelulitis Dermatitis Eczema Prurigo	
Trastornos renales y urinarios	Descenso del aclaramiento de creatinina Aumento de creatinina en sangre ^e	Fallo renal Disminución de la tasa de filtración glomerular				Diabetes insípida nefrogénica Necrosis tubular renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Pirexia Dolor Edema Dolor torácico Inflamación de la mucosa				
Exploraciones complementarias		Elevación de gamma-glutamiltransferasa				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Esofagitis por irradiación Neumonitis por irradiación	Fenómeno de recuerdo		

- ^a con y sin neutropenia
- ^b en algunos casos mortal
- ^c en ocasiones, derivando en necrosis en las extremidades
- ^d con insuficiencia respiratoria
- ^e visto solo en combinación con cisplatino
- ^f principalmente de las extremidades inferiores

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema 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 principio activo prolongada en las células malignas.

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

Eficacia clínica

Mesotelioma

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

Durante el estudio se introdujo la administración a los pacientes de un suplemento a dosis bajas de ácido fólico y vitamina B₁₂ para reducir la toxicidad. El análisis primario de este estudio se realizó sobre la población que incluía a todos los pacientes asignados al azar al grupo de tratamiento que recibía el medicamento en estudio (aleatorizados y tratados). Se realizó un análisis de subgrupos con los pacientes que recibieron suplemento de ácido fólico y vitamina B₁₂ durante todo el tratamiento (suplemento completo). Los resultados de estos análisis de eficacia se resumen en la siguiente tabla:

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

	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 de 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)
Test exacto Fisher valor de p*	< 0,001		< 0,001	

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza

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

**En el grupo de Pemetrexed/cisplatino, aleatorizados y tratados (N = 225) y con suplemento vitamínico completo (N = 167).

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

Los datos de los pacientes con mesotelioma pleural maligno tratados con pemetrexed como agente único son escasos. La dosis de pemetrexed de 500 mg/m² en monoterapia fue estudiada en 64 pacientes

diagnosticados de mesotelioma pleural maligno no tratados con quimioterapia previamente. La tasa de respuesta global fue 14,1 %.

CPNM, tratamiento en segunda línea

Un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto que comparaba pemetrexed frente a docetaxel en pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico tras tratamiento quimioterápico previo, demostró una mediana de supervivencia de 8,3 meses en los pacientes tratados con pemetrexed (Población por Intención de Tratar n = 283) y de 7,9 meses en los pacientes tratados con docetaxel (Población por Intención de Tratar n = 288). El tratamiento quimioterápico previo no incluía pemetrexed. Un análisis acerca de la influencia de la histología del CPNM sobre el efecto del tratamiento en la supervivencia global, fue favorable a pemetrexed frente a docetaxel salvo cuando la histología era predominantemente escamosa (n = 399; 9,3 frente a 8,0 meses, HR ajustado = 0,78; IC 95 % = 0,61-1,00, $p = 0,047$) y fue favorable a docetaxel para la histología del carcinoma celular escamoso (n = 172; 6,2 frente a 7,4 meses, HR ajustado = 1,56; IC 95 % = 1,08-2,26, $p = 0,018$). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en el perfil de seguridad de pemetrexed entre los subgrupos histológicos.

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

Tabla 6. Eficacia de pemetrexed vs docetaxel en CPNM en la Población por Intención de Tratar (ITT)

	Pemetrexed	Docetaxel
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 primaria y mostraba una eficacia clínica similar a gemcitabina más cisplatino (ITT n = 863) en términos de supervivencia global (cociente de riesgo ajustado 0,94; IC del 95 % = 0,84-1,05). Todos los pacientes incluidos en este ensayo presentaban un valor de 0 o 1 en la escala ECOG.

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

La supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta global fueron similares entre los dos grupos de tratamiento; la mediana de SLP fue de 4,8 meses para pemetrexed más cisplatino frente a 5,1 meses para gemcitabina más cisplatino (cociente de riesgo ajustado 1,04; IC del 95 % = 0,94-1,15) y tasa de respuesta global del 30,6 % (IC del 95 % = 27,3-33,9) para pemetrexed más cisplatino frente al 28,2 % (IC del 95 % = 25,0-31,4) para gemcitabina más cisplatino. Los datos de SLP fueron parcialmente confirmados por una revisión independiente (400/1725 pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para la revisión).

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

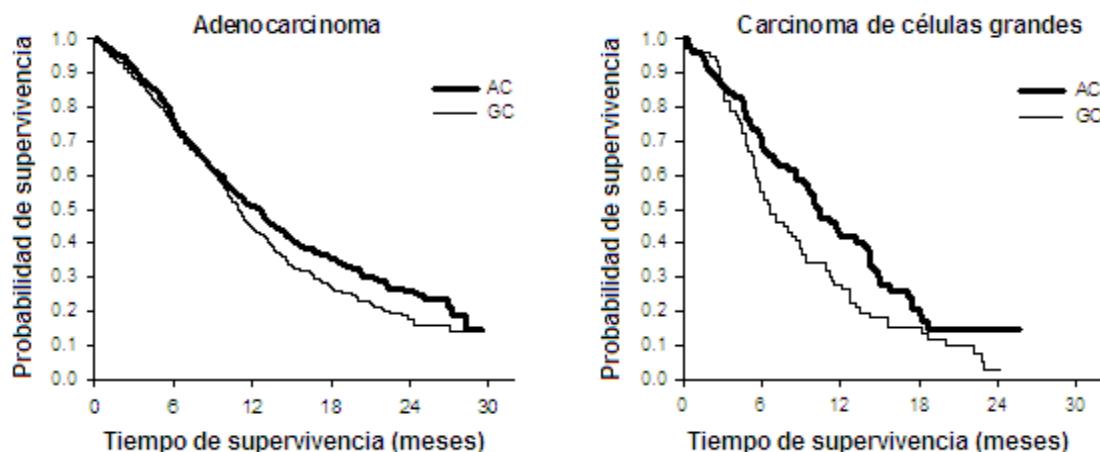
Tabla 7. Eficacia de pemetrexed + cisplatino frente a gemcitabina + cisplatino en primera línea para cáncer de pulmón no microcítico – población ITT y subgrupos histológicos

Población ITT y subgrupos histológicos	Mediana de supervivencia global en meses (IC 95 %)				Cociente de riesgo ajustado (HR) (IC 95 %)	Superioridad valor de <i>p</i>
	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

^aEstadísticamente 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 %, $p = 0,021$).

CPNM, tratamiento de mantenimiento

JMEN

Un estudio fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (JMEN), comparó la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento con pemetrexed junto con los mejores cuidados de soporte (MCS) ($n = 441$) frente a placebo más MCS ($n = 222$), en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado (Estadio IIIB) o metastásico (fase IV), que no hubieran progresado tras 4 ciclos de tratamiento en primera línea con un doblete conteniendo Cisplatino o Carboplatino en combinación con Gemcitabina, Paclitaxel o Docetaxel. No se incluyó como tratamiento de primera línea ningún doblete con pemetrexed. Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían un valor de 0 o 1 en la escala ECOG. Los pacientes recibieron tratamiento de mantenimiento hasta progresión de la enfermedad. Los parámetros de eficacia y seguridad se midieron desde el momento de la aleatorización después de haber completado el tratamiento en primera línea (inducción). Los pacientes recibieron una mediana de 5 ciclos de tratamiento de mantenimiento con pemetrexed, y 3,5 ciclos de placebo. Un total de 213 pacientes (48,3 %) completaron ≥ 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; $p = 0,01192$).

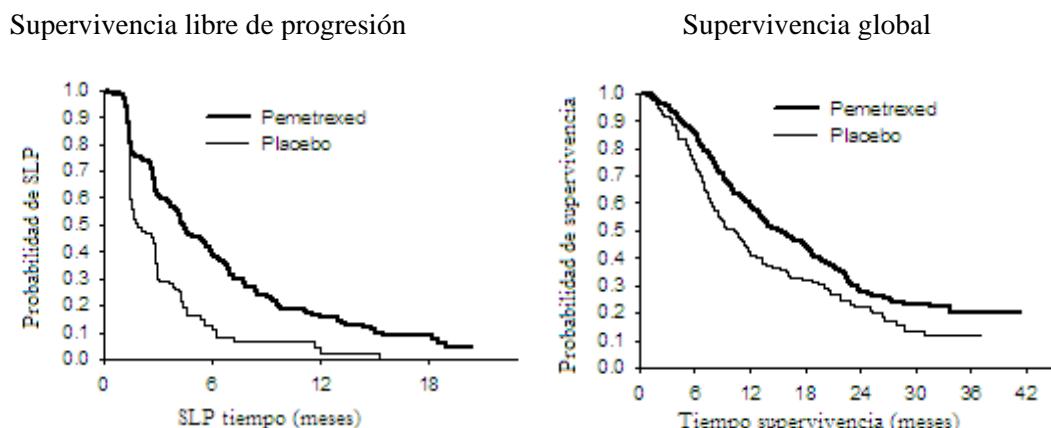
Como ocurrió con otros estudios con pemetrexed, en el estudio JMEN se observó una diferencia en la eficacia de acuerdo con la histología del CPNM. Los pacientes con CPNM salvo aquellos que

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:



PARAMOUNT

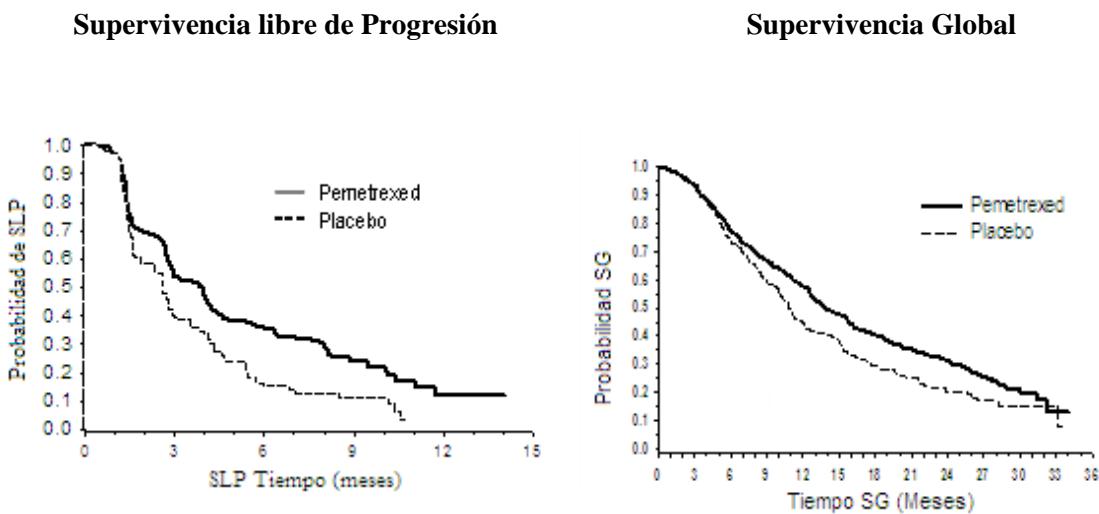
En un estudio en fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo (PARAMOUNT) se comparó la seguridad y eficacia de la continuación del tratamiento de mantenimiento con pemetrexed más cuidados de soporte BSC ($n = 359$) con placebo más cuidados de soporte BSC ($n = 180$) en pacientes con CPNM localmente avanzado (Estadio IIIB) o metastásico (Estadio IV), salvo aquellos que presentaban histología predominantemente de célula escamosa que no progresaron tras 4 ciclos de una primera línea de terapia de combinación de pemetrexed con cisplatino. De los 939 pacientes tratados con pemetrexed más cisplatino en inducción, 539 pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento de mantenimiento con pemetrexed o placebo. De los pacientes aleatorizados, 44,9 % tuvieron una respuesta completa/parcial y el 51,9 % tuvieron una respuesta de estabilización de la enfermedad a la inducción con pemetrexed más cisplatino. A los pacientes aleatorizados al tratamiento de mantenimiento, se les exigió tener un valor de 0 o 1 en la escala ECOG. La mediana de tiempo, desde el comienzo de la terapia de inducción con pemetrexed más cisplatino hasta el comienzo del tratamiento de mantenimiento fue de 2,96 meses, tanto en el grupo de pemetrexed como en el grupo de placebo. Los pacientes aleatorizados, recibieron el tratamiento de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad. La eficacia y seguridad fueron medidas desde la aleatorización tras haber completado la primera línea terapéutica (inducción). Los pacientes recibieron una mediana de 4 ciclos de tratamiento de mantenimiento con pemetrexed y 4 ciclos de placebo. Un total de 169 pacientes (47,1 %) completaron

≥ 6 ciclos de tratamiento de mantenimiento con pemetrexed, que representan al menos un total de 10 ciclos de pemetrexed.

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

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

PARAMOUNT: Gráficas de Kaplan Meier para 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)



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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de pemetrexed tras su administración como agente único, han sido evaluadas en 426 pacientes con cáncer, con diferentes tipos de tumores sólidos, con un intervalo de dosis desde 0,2 hasta 838 mg/m² durante un período de perfusión de 10 minutos. Pemetrexed tiene un volumen de distribución en estado estacionario de 9 l/m². Estudios *in vitro* indican que pemetrexed se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 81 %. La unión a proteínas plasmáticas no se ve afectada de manera notable por los diferentes grados de disfunción renal. Pemetrexed sufre un escaso metabolismo hepático. Pemetrexed es principalmente eliminado por vía urinaria, entre un 70 % y un 90 % de la dosis administrada se recupera inalterada en orina en las primeras 24 horas tras su administración. Estudios *in vitro* indican que pemetrexed se secreta de forma activa por el TAO3 (transportador de aniones orgánicos). El aclaramiento sistémico total de pemetrexed es de 91,8 ml/min y la vida media de eliminación del plasma es de 3,5 horas en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina de 90 ml/min). La variabilidad del aclaramiento entre pacientes es moderada (19,3 %). El área bajo la curva de pemetrexed (AUC) y la concentración máxima en plasma, aumentan proporcionalmente con la dosis. Las propiedades farmacocinéticas de pemetrexed permanecen durante múltiples ciclos de tratamiento.

Las propiedades farmacocinéticas de pemetrexed no se ven influenciadas por la administración concomitante de cisplatino. Los suplementos con ácido fólico oral y vitamina B₁₂ intramuscular no afectan a la farmacocinética de pemetrexed.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Trometamol (para el ajuste del pH)

Ácido cítrico

Metionina

Aqua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

En ausencia de cualquier otro estudio de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Armisarte contiene trometamol como excipiente. El trometamol es incompatible con el cisplatino, ya que degrada al cisplatino.

Después de la administración de Armisarte se deben purgar las vías intravenosas.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

18 meses.

Periodo de validez tras la primera apertura del vial

Vial de 4 ml (100 mg/4 ml)

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso durante 7 días a 2 °C-8 °C.

Viales de 20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) y 40 ml (1000 mg/40 ml)

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso durante 14 días a 2 °C-8 °C.

Se puede puncionar el tapón de goma de un vial y extraer contenido del mismo un máximo de dos veces.

Solución diluida

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de la solución para perfusión de pemetrexed en solución glucosada al 5 % y de cloruro sódico al 0,9 % durante 24 horas a temperatura ambiente y de 7 días en refrigeración. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, el tiempo y las condiciones de conservación previas a su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberán superar las 24 horas a 2 °C-8 °C, a menos que el método de apertura/dilución se haya efectuado bajo condiciones estériles controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar refrigerado (2 °C-8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio incoloro (de tipo I) con tapón de goma de tipo I (bromobutilo) para viales de suero y cierre de aluminio con disco de polipropileno. Los viales pueden estar recubiertos o no por una funda protectora.

Tamaños de envases:

Envase con 1 vial de 4 ml (100 mg/4 ml).
Envase con 1 vial de 20 ml (500 mg/20 ml).
Envase con 1 vial de 34 ml (850 mg/34 ml).
Envase con 1 vial de 40 ml (1000 mg/40 ml).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

1. Usar técnicas asépticas durante la dilución de pemetrexed para su administración mediante perfusión intravenosa.
2. Calcular la dosis y el número de viales de Armisarte necesarios.
3. Armisarte únicamente se debe diluir con solución glucosada al 5 % o solución de cloruro sódico al 0,9 %, sin conservantes. El volumen apropiado del concentrado de pemetrexed se debe diluir hasta 100 ml con solución glucosada al 5 % o solución de cloruro sódico al 0,9 % y administrar como perfusión intravenosa durante 10 minutos.
4. La solución de pemetrexed para perfusión preparada según las indicaciones anteriormente descritas es compatible con los sistemas y bolsas de infusión de cloruro de polivinilo y poliolefina.
5. Los medicamentos para administración parenteral deben ser inspeccionados visualmente previamente a su administración, para descartar la aparición de partículas o alteración del color. Si se observan partículas no se debe administrar el medicamento.
6. Se puede puncionar el tapón de goma de un vial y extraer contenido del mismo un máximo de dos veces. La eliminación del medicamento no utilizado restante en el vial, que haya excedido el periodo de validez durante el uso, y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Precauciones en la preparación y administración

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1063/001
EU/1/15/1063/002
EU/1/15/1063/003
EU/1/15/1063/004

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

Fecha de la primera autorización: 18 enero 2016
Fecha de la última renovación: 13 agosto 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu> y en la página de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

ANEXO II

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

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

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

PLIVA CROATIA Ltd.
10000 Zagreb
Prilaz baruna Filipovića 25
Croacia

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milán)
Italia

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucarest
Rumanía

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 (IPSSs)**

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

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

- Plan de gestión de riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

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

No procede.

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Armisarte 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión
pemetrexed

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada mililitro de concentrado contiene 25 mg de pemetrexed (como pemetrexed diácido).

Cada vial de 4 ml contiene 100 mg de pemetrexed (como pemetrexed diácido).

Cada vial de 20 ml contiene 500 mg de pemetrexed (como pemetrexed diácido).

Cada vial de 34 ml contiene 850 mg de pemetrexed (como pemetrexed diácido).

Cada vial de 40 ml contiene 1000 mg de pemetrexed (como pemetrexed diácido).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: trometamol, ácido cítrico, metionina y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión.

Vial de 4 ml.

Vial de 20 ml.

Vial de 34 ml.

Vial de 40 ml.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para administración por vía intravenosa después de la dilución.

Únicamente se debe diluir en solución glucosada al 5 % o en solución de cloruro sódico al 0,9 %.

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

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar refrigerado.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Islandia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1063/001 *vial de 4 ml*

EU/1/15/1063/002 *vial de 20 ml*

EU/1/15/1063/004 *vial de 34 ml*

EU/1/15/1063/003 *vial de 40 ml*

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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

ETIQUETA DEL VIAL

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

Armisarte 25 mg/ml concentrado estéril
pemetrexed
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

100 mg/4 ml

6. OTROS

Citotóxico.

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

ETIQUETA DEL VIAL

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

Armisarte 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión
pemetrexed
Vía intravenosa.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

500 mg/20 ml
850 mg/34 ml
1000 mg/40 ml

6. OTROS

Citotóxico.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Armisarte 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión pemetrexed

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Armisarte y para qué se utiliza

Armisarte es un medicamento usado para el tratamiento del cáncer que contiene el principio activo pemetrexed. Pemetrexed pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como «análogos del ácido fólico» e interrumpe los procesos que son esenciales para la división celular.

Armisarte se puede administrar junto con cisplatino, otro medicamento anticáncer, 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.

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

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

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

2. Qué necesita saber antes de usar Armisarte

No use Armisarte

- si es alérgico al pemetrexed o a alguno 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 Armisarte.
- si le han administrado recientemente la vacuna contra la fiebre amarilla o se la van a administrar.

Advertencias y precauciones

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

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 Armisarte.

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 Armisarte. 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 Armisarte.

Si usted se ha vacunado recientemente, por favor consulte con su médico, dado que es posible que esta pueda causar algún efecto negativo con Armisarte.

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 Armisarte.

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Armisarte

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, lo que incluye 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 Armisarte 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 si está tomando medicamentos llamados inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol) utilizados para tratar la acidez de estómago y la regurgitación ácida.

Al igual que con otros medicamentos quimioterápicos, no se recomienda el uso de Armisarte junto con vacunas atenuadas. Siempre que sea posible, se deben emplear vacunas inactivas.

Embarazo

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

Lactancia

Si usted está dando el pecho, informe a su médico.

Durante el tratamiento con Armisarte se debe interrumpir la lactancia.

Fertilidad

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

Conducción y uso de máquinas

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

3. Cómo usar Armisarte

Armisarte 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión se lo administrará siempre un profesional sanitario. La dosis de Armisarte 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 habrán mezclado Armisarte con una solución glucosada al 5 % para inyección o en solución de cloruro sódico al 0,9 % para inyección antes de que se le administren.

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

Cuando use Armisarte 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 Armisarte. 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 Armisarte. 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 1000 microgramos) y que debe tomar una vez al día mientras está tomando Armisarte. Debe tomar por lo menos cinco dosis durante los siete días anteriores a la primera dosis de Armisarte. Debe continuar tomando ácido fólico durante 21 días después de la última dosis de Armisarte. Además recibirá una inyección de vitamina B₁₂ (1000 microgramos) en la semana anterior a la administración de Armisarte y después aproximadamente cada 9 semanas (correspondientes a 3 ciclos del tratamiento con Armisarte). La vitamina B₁₂ y el ácido fólico se le dan para reducir los posibles efectos tóxicos del tratamiento para el cáncer.

Durante el tratamiento, se realizará un seguimiento estrecho de su enfermedad, lo que implica la realización periódica de análisis de sangre para comprobar, entre otros, la función del hígado y del riñón. En función de los resultados obtenidos en estas pruebas, es posible que se modifique su dosis o que se posponga su tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, 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 sufren.

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

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

Otros efectos adversos con Armisarte pueden incluir:

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

- Infección
- Faringitis (dolor de garganta)
- Número bajo de granulocitos neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco)
- Recuento bajo de glóbulos blancos de la sangre
- Niveles bajos de hemoglobina
- Dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca
- Pérdida de apetito
- Vómitos
- Diarrea
- Náuseas
- Erupción en la piel
- Piel escamosa
- Alteraciones en los análisis de sangre que muestran una funcionalidad reducida de los riñones
- Astenia (cansancio)

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

- Infección en la sangre
- Fiebre con número bajo de granulocitos neutrófilos (un tipo de leucocitos)
- Recuento bajo de plaquetas
- Reacción alérgica

- Pérdida de líquidos corporales
- Alteraciones en el sentido del gusto
- Daño en los nervios motores que puede causar debilidad muscular y atrofia (emaciación fundamentalmente en brazos y piernas)
- Daño en los nervios sensoriales que pueden causar pérdida de sensibilidad, ardor (dolor urente) y marcha inestable
- Mareos
- Inflamación o hinchazón de la conjuntiva (membrana que recubre los párpados y cubre la parte blanca del ojo)
- Sequedad ocular
- Ojos llorosos
- Sequedad de la conjuntiva (membrana interna de los párpados y que cubre la parte blanca del ojo) y la córnea (capa transparente frente al iris y la pupila)
- Hinchazón de los párpados
- Trastorno ocular con sequedad, lagrimeo, irritación y/o dolor
- Insuficiencia cardíaca (afección que afecta la capacidad de bombeo de los músculos del corazón)
- Ritmo cardíaco irregular
- Indigestión
- Estreñimiento
- Dolor abdominal
- Hígado: aumento de las sustancias químicas en la sangre producidas por el hígado
- Aumento de la pigmentación de la piel
- Picor de la piel
- Erupción en el cuerpo donde cada lesión se asemeja a una diana
- Pérdida de cabello
- Urticaria
- Fallo renal
- Función renal reducida
- Fiebre
- Dolor
- Exceso de líquido en el tejido corporal que provoca hinchazón
- Dolor en el pecho
- Inflamación y ulceración de las mucosas que recubren internamente el tracto digestivo

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

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

- Inflamación, edema, eritema y erosión de la superficie mucosa del esófago causada por la radioterapia
- Inflamación del pulmón causada por radioterapia

Raras (pueden afectar a hasta 1 de cada 1000 personas)

- Destrucción de los glóbulos rojos
- Shock anafiláctico (reacción alérgica grave)
- Enfermedad inflamatoria del hígado
- Enrojecimiento de la piel
- Erupción en la piel que se desarrolla en un área previamente irradiada

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

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

Frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

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

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

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Armisarte

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

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

Vial sin abrir

Conservar y transportar refrigerado (2 °C-8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Tras la primera apertura del vial

Vial de 4 ml (100 mg/4 ml)

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso durante 7 días a 2 °C-8 °C.

Viales de 20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) y 40 ml (1000 mg/40 ml)

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso durante 14 días a 2 °C-8 °C.

Solución para perfusión:

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de la solución para perfusión de pemetrexed durante 24 horas a temperatura ambiente y de 7 días en refrigeración.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, el tiempo y las condiciones de conservación previas a su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberán superar las 24 horas a 2 °C-8 °C, a menos que el método de apertura/dilución se haya efectuado bajo condiciones estériles controladas y validadas.

Armisarte no se debe utilizar si se observan partículas.

El concentrado no usado restante en el vial, que haya excedido el periodo de validez durante el uso, debe desecharse de acuerdo con la normativa local.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Armisarte

El principio activo es pemetrexed. Cada mililitro de concentrado contiene 25 mg de pemetrexed (como pemetrexed diácido).

Cada vial de 4 ml de concentrado contiene 100 mg de pemetrexed (en forma de pemetrexed diácido).

Cada vial de 20 ml de concentrado contiene 500 mg de pemetrexed (en forma de pemetrexed diácido).

Cada vial de 34 ml de concentrado contiene 850 mg de pemetrexed (en forma de pemetrexed diácido).

Cada vial de 40 ml de concentrado contiene 1000 mg de pemetrexed (en forma de pemetrexed diácido).

Los demás componentes son trometamol (para el ajuste del pH), ácido cítrico, metionina y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Armisarte concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril) es una solución límpida, incolora, de incoloro a amarillo claro o amarillo-verdoso.

Armisarte se presenta en un vial de vidrio incoloro, con tapón de goma y tapa de aluminio con un disco de polipropileno. Los viales pueden estar recubiertos o no por una funda protectora.

Cada envase de Armisarte contiene un vial.

Tamaños de envases:

Envase con 1 vial de 4 ml (100 mg/4 ml).

Envase con 1 vial de 20 ml (500 mg/20 ml).
Envase con 1 vial de 34 ml (850 mg/34 ml).
Envase con 1 vial de 40 ml (1000 mg/40 ml).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islandia

Responsable de la fabricación

PLIVA CROATIA Ltd.
10000 Zagreb
Prilaz baruna Filipovića 25
Croacia

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milán)
Italia

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucarés
Rumanía

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

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България
Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland
ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filial
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος
TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polksa
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/> y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

1. Use técnicas asépticas durante la dilución de pemetrexed para su administración mediante perfusión intravenosa.
2. Calcule la dosis y el número de viales de Armisarte necesarios.
3. Armisarte únicamente debe diluirse con una solución glucosada al 5 % o solución de cloruro sódico al 0,9 %, sin conservantes. Se debe diluir el volumen apropiado de pemetrexed concentrado hasta 100 ml con una solución glucosada al 5 % o solución de cloruro sódico al 0,9 % y debe administrarse como perfusión intravenosa durante 10 minutos.
4. La solución de pemetrexed para perfusión preparada según las indicaciones anteriormente descritas es compatible con los sistemas y las bolsas de infusión de cloruro de polivinilo y poliolefina. Pemetrexed es incompatible con diluyentes que contengan calcio, incluyendo el Ringer lactato para inyección y el Ringer para inyección.

Armisarte contiene trometamol como excipiente. El trometamol es incompatible con el cisplatino, ya que degrada al cisplatino. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. Después de la administración de Armisarte se deben purgar las vías intravenosas.

5. Los medicamentos para administración parenteral deben ser inspeccionados visualmente previamente a su administración, para descartar la aparición de partículas o alteración del color. Si se observan partículas no se debe administrar el medicamento.
6. Se puede puncionar el tapón de goma de un vial y extraer contenido del mismo un máximo de dos veces. Se debe desechar el medicamento restante en el vial, que haya excedido el periodo de validez durante el uso, y el material no utilizado de acuerdo con la normativa local.

Precauciones en la preparación y administración

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

Solución diluida

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de la solución para perfusión de pemetrexed durante 24 horas a temperatura ambiente y de 7 días en refrigeración. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, el tiempo y las condiciones de conservación previas a su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberán superar las 24 horas a 2 °C-8 °C, a menos que la dilución se haya efectuado bajo condiciones estériles controladas y validadas.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LA(S) AUTORIZACIÓN(ES) DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para pemetrexed, las conclusiones científicas son las siguientes:

A la vista de los datos disponibles sobre farmacocinética de pemetrexed y considerando que los estudios *in vitro* indicaron que pemetrexed es secretado activamente por el transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) y los valores CI50 para los inhibidores de la bomba de protones, el PRAC considera que una interacción fármaco-fármaco entre los inhibidores de la bomba de protones y pemetrexed es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información de producto de los medicamentos que contienen pemetrexed debe modificarse en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para pemetrexed, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) pemetrexed no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.