

# LIDORAS® PEMETREXED 100 mg y 500 mg Inyectable Liofilizado

**COMPOSICIÓN**  
Cada frasco ampolla de LIDORAS® 100 mg contiene: Pemetrexed (como dihidrato hemipentahidrato) 100 mg. Excipientes: manitol.  
Cada frasco ampolla de LIDORAS® 500 mg contiene: Pemetrexed (como dihidrato hemipentahidrato) 500 mg. Excipientes: manitol.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**  
Agente antineoplásico. Análogo del ácido fólico.  
Código ATC: L01BA04

**INDICACIONES**  
**Cáncer de Pulmón a Células No Pequeñas (CPCNP)**

LIDORAS® está indicado en el tratamiento inicial de pacientes con CPCNP no escamoso metastásico sin mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o en la kinase de tirina anaplásico (ALK), en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino.

LIDORAS® está indicado en el tratamiento inicial de pacientes con CPCNP no escamoso localmente avanzado o metastásico en combinación con cisplatino.

LIDORAS® está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con CPCNP no escamoso localmente avanzado o metastásico cuya enfermedad no ha progresado luego de un régimen de 4 ciclos con un platino como agente quimioterápico de primera línea.

LIDORAS® está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con CPCNP no escamoso metastásico recurrente después de quimioterapia previa.

LIDORAS® NO está indicado en el tratamiento de pacientes con Cáncer de Pulmón a células no pequeñas escamoso.

**Mesotelioma**  
LIDORAS® en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento inicial de pacientes con Mesotelioma pleural maligno no resecable, o no candidatos a cirugía curativa.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**  
**Mecanismo de acción**

Pemetrexed es un antifolato que contiene el núcleo basado en la pirimidina que ejerce su actividad antineoplásica mediante la interrupción de las reacciones metabólicas dependientes del folato esenciales para la replicación celular. Estudios *in vitro* han demostrado que Pemetrexed inhibe la timidilato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR), y la glicilamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT), todas enzimas dependientes del folato que participan en la biosíntesis de novo de los nucleótidos timidina y pirina. Pemetrexed es transportado hacia el citosol por los sistemas de transporte, tanto del transportador de folato reducido como de la proteína de unión a folato asociada a membrana. Una vez en la célula, la enzima folilpoliglutamato sintetasa convierte a Pemetrexed en las formas poliglutamato. Las formas poliglutamato son retenidas en las células y son inhibidoras de la TS y la GARFT. La poliglutamación es un proceso dependiente del tiempo y la concentración que ocurre en células tumorales y, en menor grado, en tejidos normales. Los metabolitos poliglutamados tienen una mayor vida media intracelular que da como resultado una acción prolongada del fármaco en las células malignas.

**Propiedades farmacodinámicas**

Los estudios preclínicos demostraron que Pemetrexed inhibe el crecimiento *in vitro* de las líneas celulares del Mesotelioma (MSTO-21H, NCI-H2052). Los estudios con línea celular de Mesotelioma MSTO-21H revelaron efectos sinérgicos cuando se combinaron Pemetrexed y cisplatino concomitantemente.

Los recuentos absolutos de neutrófilos (RAN) luego de la administración como monoterapia de Pemetrexed a pacientes que no recibían suplementación con ácido fólico y con vitamina B<sub>12</sub> fueron caracterizados utilizando análisis farmacodinámicos poblacionales de toxicidad hematológica, determinada por la profundidad del nadir del RAN, es inversamente proporcional a la exposición sistémica de Pemetrexed. También se observó que los pacientes con concentraciones basales elevadas de citostatina o homocisteína tenían RAN con nadres más bajo. La suplementación con ácido fólico y con vitamina B<sub>12</sub> puede disminuir los niveles de estas sustancias.

No se observa efecto acumulativo de la exposición a Pemetrexed en el nadir del RAN durante ciclos de tratamiento múltiples. El tiempo hasta el nadir del RAN con el área bajo la curva (AUC) de Pemetrexed varió entre 8 a 9,6 días en un rango de exposiciones de 38,3 a 318,6 µg·h/ml. El RAN volvió a los valores basales entre 4,2 y 7,5 días después del nadir en el mismo rango de exposiciones.

**Eficacia clínica y seguridad**

**Cáncer de Pulmón a Células No Pequeñas (CPCNP) no escamoso**

**Tratamiento inicial en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino**  
La eficacia de Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino fue evaluada en el Estudio clínico 1, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con control activo, realizado en pacientes con CPCNP no escamoso metastásico, independientemente del estado de expresión de PD-L1 del tumor, que no habían recibido previamente terapia sistémica para la enfermedad metastásica y no presentaban mutaciones en EGFR o ALK. Se excluyeron los pacientes con enfermedad autoinmune que requirieron terapia sistémica dentro de los dos años de tratamiento, con alguna condición médica que requiera inmunosupresión, o aquellos que recibieron más de 30 Gy de radiación torácica dentro de los 26 semanas. La asignación fue estratificada por el estado de fumador (nunca versus exfumador/actual), elección de platino (cisplatino versus carboplatino) y estado PD-L1 del tumor (TPS < 1% [negativo] versus TPS ≥ 1%). Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>, pembrolizumab 200 mg y cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> o carboplatino AUC 5mg/ml/min por vía intravenosa según elección del investigador en el día 1 de cada ciclo de 21 días para 4 ciclos seguidos por Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> y pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas. Pemetrexed fue administrado después de pembrolizumab y antes de la quimioterapia a base de platino en el día 1.

- Placebo, Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>, cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> o carboplatino AUC 5 mg/ml/min por vía intravenosa según elección del investigador en el día 1 de cada ciclo de 21 días para 4 ciclos seguidos por placebo y Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas.

El tratamiento con Pemetrexed continuó hasta progresión de la enfermedad según criterios RECIST v1.1 (modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivas y un máximo de 5 días por órgano) o toxicidad inaceptable. La duración promedio a la exposición a Pemetrexed fue 7,2 meses (rango 1 día-17 años). El 72% de los pacientes recibieron carboplatino. A los pacientes aleatorizados a placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino se les ofreció pembrolizumab como monoterapia en el momento de progresión de la enfermedad.

La evaluación del estado del tumor se realizó en las semanas 6, 12 y cada nueve semanas a partir de entonces. Las principales medidas de eficacia fueron la sobrevida global (SG) y sobrevida libre de progresión (SLP) según lo evaluado por BICR RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano. Las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y duración de respuesta, según lo evaluado por BICR de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

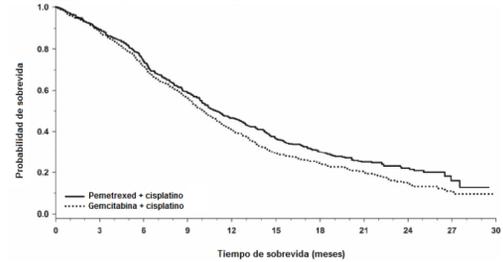
El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a Pemetrexed en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino en comparación con placebo, Pemetrexed y quimioterapia a base de platino (ver Tabla 1 y Figura 1).

Tabla 3: Sobrevida global en subgrupos histológicos de CPCNP en el Estudio clínico 2

Subgrupos histológicos	Pemetrexed + cisplatino (n=862)	Gemcitabina + cisplatino (n=863)
<b>CPCNP no escamoso (n=1252)</b>		
Mediana (meses) (IC 95%)	11,0 (10,1-12,5)	10,1 (9,3-10,9)
Hazard ratio (HR) <sup>a,b</sup> (IC 95%)	0,84 (0,74-0,96)	
<b>Adenocarcinoma (n=847)</b>		
Mediana (meses) (IC 95%)	12,6 (10,7-13,6)	10,9 (10,2-11,9)
HR <sup>a,b</sup> (IC 95%)	0,84 (0,71-0,99)	
<b>Células grandes (n=153)</b>		
Mediana (meses) (IC 95%)	10,4 (8,6-14,1)	6,7 (5,5-9,0)
HR <sup>a,b</sup> (IC 95%)	0,67 (0,48-0,96)	
<b>Otros (n=252)</b>		
Mediana (meses) (IC 95%)	8,6 (6,8-10,2)	9,2 (8,1-10,6)
HR <sup>a,b</sup> (IC 95%)	1,08 (0,81-1,45)	
<b>Células escamosas (n=473)</b>		
Mediana (meses) (IC 95%)	9,4 (8,4-10,2)	10,8 (9,5-12,1)
HR <sup>a,b</sup> (IC 95%)	1,23 (1,00-1,51)	

<sup>a</sup> Sin ajustar para las múltiples comparaciones.  
<sup>b</sup> Ajustado por ECOG PS, género, estado de la enfermedad, diagnóstico patológico inicial (histopatología/citopatología)

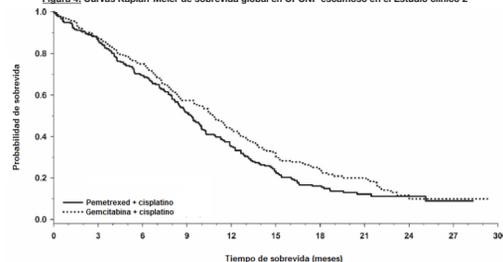
Figura 3: Curvas Kaplan-Meier de sobrevida global en CPCNP no escamoso en el Estudio clínico 2



**Pacientes en riesgo:**

	Pemetrexed + cisplatino	Gemcitabina + cisplatino
618	533	437
341	264	188
118	72	37
37	8	0
634	542	435
339	240	151
101	55	26
10	0	0

Figura 4: Curvas Kaplan-Meier de sobrevida global en CPCNP escamoso en el Estudio clínico 2



**Pacientes en riesgo:**

	Pemetrexed + cisplatino	Gemcitabina + cisplatino
244	204	161
117	77	47
28	16	8
8	2	0
229	189	155
117	87	58
38	23	8
4	0	0

**Tratamiento de mantenimiento después de quimioterapia de primera línea a base de platino sin Pemetrexed**  
La eficacia de Pemetrexed como tratamiento de mantenimiento después de quimioterapia de primera línea a base de platino fue evaluada en el Estudio clínico 3, multicéntrico, aleatorizado (2:1), doble ciego y controlado con placebo, llevado a cabo en 663 pacientes con CPCNP en estado IIIb/IV cuya enfermedad no había progresado luego de 4 ciclos de quimioterapia a base de platino. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 500 mg/m<sup>2</sup> de Pemetrexed por vía intravenosa cada 21 días o placebo hasta progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable. Los pacientes en ambos grupos del estudio recibieron suplementos de ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub> y dexametasona. Se excluyeron a pacientes con ECOG PS 2, retención de líquidos no controlada en el tercer espacio, reserva de médula ósea y función de órgano inadecuada incluyendo Ctr<45 ml/min y a aquellos que no podían suspender el tratamiento con aspirina u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o no podían recibir ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub> o corticosteroides. La aleatorización fue llevada a cabo utilizando un enfoque de minimización ( Pocock y Simon, 1975), teniendo en cuenta los siguientes factores: género, ECOG PS 0 versus 1, respuesta a quimioterapia previa (respuesta completa [RC]

### Incompatibilidades

**Pemetrexed SOLO** deberá ser reconstituido y diluido con cloruro de sodio al 0,9% (NaCl 0,9%) para inyección sin conservantes. Pemetrexed es compatible con equipos estándar de perfusión de neoplasia de polivinil cloruro y botellas para solución intravenosa. Pemetrexed es incompatible con dispositivos que contienen calcio, incluida la solución de Ringer Lactato para inyección, por lo tanto, no deberán ser utilizados. La administración concomitante de Pemetrexed con otras drogas y diluyentes no ha sido estudiada y, por consiguiente, no se recomienda.

### Instrucciones

#### Precauciones de preparación y administración

**LIDORAS** es un medicamento citotóxico y al igual que con otros agentes antineoplásicos potencialmente tóxicos, se debe tener cuidado en la manipulación y preparación de las enfermeras y la posibilidad de interacción entre la solución de Pemetrexed entra en contacto con la piel, lavar inmediatamente con jabón y agua. Si Pemetrexed entra en contacto con las membranas mucosas, enjuagar bien con agua. Se han publicado varias pausas para la manipulación y disposición de aguas antineoplásicas, aunque no hay consenso general acerca de si todos los procedimientos recomendados son necesarios o apropiados.

Pemetrexed no es un vesicante. No existe un antídoto específico para el caso de extravasación de Pemetrexed. Hasta el momento, se han informado pocos casos de extravasación de Pemetrexed, los cuales no fueron considerados serios por el investigador. Para la extravasación de Pemetrexed se deberá implementar la práctica estándar local utilizada para otros no vesicantes.

#### Preparación para la administración de la perfusión por vía intravenosa

Emplear una técnica aséptica durante la reconstitución y posterior dilución de Pemetrexed para la administración de la perfusión por vía intravenosa.

- Calcular la dosis y volumen de frasco ampolla de Pemetrexed necesarios. Cada frasco ampolla contiene 100 mg o 500 mg de Pemetrexed. El frasco ampolla contiene Pemetrexed con un pequeño exceso solo para facilitar la administración de la cantidad indicada en el prospecto.
- Reconstituir el frasco ampolla con 100 mg con 4,2 ml de NaCl 0,9% para inyección (sin conservantes). Reconstituir los frascos ampolla de 500 mg con 20 ml de NaCl 0,9% para inyección (sin conservantes). No emplear soluciones que contengan calcio para su reconstitución. La solución obtenida a partir de ambos tamaños de frasco ampolla contiene 25 mg/ml de Pemetrexed en cada frasco ampolla hasta la disolución completa del polvo. La solución resultante es clara y su color varía de incoloro a amarillo-verdoso sin afectar en forma adversa la calidad del producto. La solución reconstituida de Pemetrexed tiene un pH que oscila entre 5,6 y 7,8. **SE REQUIERE POSTERIOR DILUCIÓN.**
- El volumen apropiado de la solución reconstituida de Pemetrexed deberá ser luego diluido hasta completar 100 ml con solución de NaCl 0,9% para inyección (sin conservantes) y administrado como perfusión intravenosa durante 10 minutos.
- Las fármacos parenterales deben visualmente inspeccionarse antes de su administración para detectar la presencia de partículas y cambio de color. Si se observan partículas, el producto no deberá ser administrado.
- Se demostró que las soluciones reconstituidas y las soluciones para perfusión de Pemetrexed tienen una estabilidad farmacológica de hasta 24 horas a temperatura ambiente cuando se conserva en refrigeración (2-8°C) o a temperatura ambiente inferior a 25°C. **Ver CONSERVACIÓN.** Cuando se las prepara, las soluciones reconstituidas y para perfusión de Pemetrexed no contienen conservantes antimicrobianos.
- Desectar cualquier remanente.

#### Posología

##### Cáncer de Pulmón a células no pequeñas no escamoso

La dosis recomendada de **LIDORAS** cuando se administra en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino para el tratamiento inicial de pacientes con cáncer de pulmón no escamoso en pacientes con Clcr > 45 ml/min es 500 mg/m<sup>2</sup> administrada en perfusión intravenosa durante 10 minutos después de pembrolizumab y previamente a carboplatino o cisplatino el día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos. Después de finalizar el tratamiento a base de platino, el tratamiento con **LIDORAS** solo o en combinación con pembrolizumab, se administra hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. Para más información, ver prospecto de pembrolizumab y cisplatino o carboplatino.

La dosis recomendada de **LIDORAS** cuando se administra en combinación con cisplatino en el tratamiento inicial de CPNPC localmente avanzado o metastásico no escamoso en pacientes con Clcr > 45ml/min es 500 mg/m<sup>2</sup> administrada en perfusión intravenosa durante 10 minutos antes de cisplatino el día 1 de cada ciclo de 21 días hasta 6 ciclos en ausencia de progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

La dosis recomendada de **LIDORAS** en el tratamiento de mantenimiento de CPNPC no escamoso en pacientes con Clcr > 45 ml/min es 500 mg/m<sup>2</sup> administrada en perfusión intravenosa durante 10 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable después de 4 ciclos de quimioterapia de primera línea a base de platino.

La dosis recomendada de **LIDORAS** en el tratamiento del CPNPC no escamoso recurrente en pacientes con Clcr > 45 ml/min es 500 mg/m<sup>2</sup> administrada en perfusión intravenosa durante 10 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

**Mesotelioma pleural maligno**

La dosis recomendada de **LIDORAS** cuando se administra en combinación con cisplatino en el tratamiento del Mesotelioma pleural maligno en pacientes con Clcr > 45 ml/min es 500 mg/m<sup>2</sup> administrada en perfusión intravenosa durante 10 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

##### Regimen de premedicación y medicación concomitante para mitigar toxicidad

**Corticosteroides**

Administrar 4 mg de dexametasona por vía oral dos veces al día por tres días consecutivos, comenzando el día anterior al de la administración de **LIDORAS**.

Se informó erupción cutánea más frecuente en los pacientes no tratados previamente con un corticosteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea.

**Suplemento vitamínico**

Durante el período de 7 días precedentes a la primera dosis de **LIDORAS**, el paciente debe tomar entre 400 y 1000 mg de ácido fólico por vía oral una vez al día. La administración deberá continuar durante la totalidad del tratamiento y 21 días posteriores a la última dosis de **LIDORAS**.

Los pacientes deben recibir también suplementos vitamínicos en inyección por vía intramuscular de 1 mg de vitamina B<sub>12</sub> durante la semana precedente a la primera dosis de **LIDORAS** y cada 3 ciclos de allí en más. Las inyecciones subcutáneas de vitamina B<sub>12</sub> pueden administrarse el mismo día que **LIDORAS**. **No sustituir vitamina B<sub>12</sub> intramuscular por vitamina B<sub>12</sub> de administración oral.**

Para reducir la toxicidad hematológica y gastrointestinal, se debe indicar a los pacientes tratados con Pemetrexed que reciban una dosis de ácido fólico diario y vitamina B12 cada 3 ciclos.

**Recomendaciones para monitoreo de laboratorio y ajuste de dosis ante reacciones adversas**

En todos los pacientes que reciben **LIDORAS**, se deberán realizar hemogramas completos incluyendo recuentos plaquetarios en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo.

Se deberá evaluar el recuento de plaquetas en pacientes con Clcr > 45 ml/min. No administrar **LIDORAS** si el Clcr < 45 ml/min. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar el nadir y la recuperación.

Los pacientes no deberán comenzar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el RAN sea > 1500 células/mm<sup>3</sup> el recuento plaquetario > 100.000 células/mm<sup>3</sup> y el recuento de leucocitos > 4500 células/mm<sup>3</sup> durante 7 días consecutivos.

En caso de que no se pueda evitar la administración concomitante de ibuprofeno, monitorear frecuentemente a los pacientes dado que pueden desarrollar mieloesupresión y toxicidad gastrointestinal.

**Pacientes con insuficiencia hepática**

**LIDORAS** no se metaboliza extensamente en el hígado. En la Tabla 10 se proporcionan los ajustes de dosis basados en el delatamiento experimental durante el tratamiento con **LIDORAS**. **Ver PRECAUCIONES-Pacientes con insuficiencia hepática.**

##### CONTRAINDICACIONES

El uso de Pemetrexed está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severa a Pemetrexed o a cualquier de los excipientes que componen la fórmula.

Está contraindicada la administración de la vacuna de la fiebre amantilla, dado que existe riesgo de padecer la enfermedad generalizada.

**ADVERTENCIAS**

**Mieloesupresión y aumento del riesgo de mieloesupresión sin suplemento vitamínico**

Es posible que Pemetrexed suprima la función de la médula ósea de forma severa lo que puede resultar en infección con neutropenia y en la necesidad de transfusiones. La mieloesupresión se manifiesta por neutropenia, trombocitopenia y anemia (ver **REACCIONES ADVERSAS**) siendo usualmente la toxicidad que limita la dosis.

El riesgo de mieloesupresión que requiere suplementos vitamínicos. En el Estudio clínico 6, las incidencias de neutropenia de grado 3-4 (38% versus 23%), trombocitopenia de grado 3-4 (9% versus 0,6%) e infección con neutropenia (6% versus 0) fueron más altas en pacientes que recibieron Pemetrexed en combinación con cisplatino sin suplementación con vitaminas, en comparación con aquellos pacientes que recibieron suplementos de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> antes y durante el tratamiento con Pemetrexed en combinación con cisplatino.

Antes de iniciar cada ciclo se debe realizar un hemograma completo. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar la aparición de reacciones adversas hasta la terapia y no deberán recibir Pemetrexed hasta la recuperación de los recuentos de plaquetas a > 100.000 células/mm<sup>3</sup>. Las reducciones de las dosis para los ciclos subsecuentes se basan en el nadir del RAN, el recuento plaquetario y la toxicidad no hematológica máxima observada en el ciclo anterior (**VER TOXICIDAD Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Se debe reducir recuentos plaquetarios y leucocitos a Pemetrexed en pacientes con un RAN < 500 células/mm<sup>3</sup> o un recuento de plaquetas < 50.000 células/mm<sup>3</sup> en ciclos previos.

Los pacientes tratados con Pemetrexed deben recibir la suplementación con ácido fólico oral y vitamina B<sub>12</sub> intramuscular antes de la primera dosis de Pemetrexed, continuando con la administración durante el tratamiento y por 21 días posteriores a la última dosis de Pemetrexed. Esto se hace como medida profiláctica para reducir la gravedad de la toxicidad hematológica y gastrointestinal (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

En estudios clínicos Fase III de Pemetrexed cuando se administraron ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> antes del tratamiento se observaron menos toxicidad global y reducciones en las toxicidades hematológicas y no hematológicas de grado 3-4, como neutropenia, trombocitopenia, anemia e infección con neutropenia grado 3-4. En los Estudios clínicos 2 y 6, en los pacientes que recibieron suplementos vitamínicos, se observaron incidencias de neutropenia grado 3-4 del 15% y 23%, de anemia grado 3-4 del 6% y 4%, y de trombocitopenia grado 3-4 del 4% y 5%, respectivamente. En el Estudio clínico 6, el 18% de los pacientes tratados con combinaciones de fármacos de glóbulos rojos en comparación con el 7% de los pacientes que recibieron suplementos vitamínicos, la incidencia de neutropenia grado 3-4 varió de 3% a 5% y la de anemia grado 3-4 varió de 3% a 5%.

**Toxicidad cutánea bullosa, ampollosa y exfoliativa**

El tratamiento con Pemetrexed puede provocar casos graves y en ocasiones fatales de toxicidad cutánea bullosa, ampollosa y exfoliativa, incluyendo casos que sugieren Síndrome de Stevens-Johnson/erleosis epidérmica tóxica. En caso de presentarse, se debe suspender el tratamiento con Pemetrexed.

**Neumonitis intersticial**

El tratamiento con Pemetrexed puede producir neumonitis intersticial grave, incluyendo casos fatales. Ante la progresión o inicio brusco de síntomas pulmonares inexplicables como disnea, tos o fiebre, el paciente debe consultar al médico. Si se confirma la neumonitis, se debe suspender permanentemente el tratamiento con Pemetrexed.

**Reacciones por recuento de radiación (Radiation recall)**

Las reacciones por recuento de radiación pueden ocurrir en pacientes que han recibido radiación semanas o años previos al tratamiento con Pemetrexed. Se debe monitorear a los pacientes para ver si desarrollan inflamación o ampollas en áreas expuestas a radioterapia previa. El tratamiento con Pemetrexed se debe suspender permanentemente en caso de presentar signos de reacciones por recuento de radiación.

##### PRECAUCIONES

Pemetrexed debe ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos. El tratamiento apropiado de las complicaciones es posible solo cuando hay instalaciones adecuadas para diagnóstico y tratamiento rápidamente disponibles. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento causadas por Pemetrexed en estudios clínicos fueron graves. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar el nadir y la recuperación de los recuentos de plaquetas y leucocitos antes de comenzar el tratamiento. Dada la toxicidad gastrointestinal de Pemetrexed cuando se administra en combinación con cisplatino, puede ocurrir deshidratación severa. Por lo tanto, los pacientes deben recibir un tratamiento antiemético adecuado y una apropiada hidratación antes y/o después de recibir el tratamiento.

**Pruebas de laboratorio**

Se deberán realizar hemogramas completos, incluyendo recuentos plaquetarios y pruebas de química periódicas en todos los pacientes que reciben Pemetrexed. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar el nadir y la recuperación de los cuales fueron evaluados en el estudio clínico antes de cada dosis y en los días 8 y 15 de cada ciclo. Los pacientes no deberán comenzar un nuevo ciclo de tratamiento a menos que el RAN sea > 1500 células/mm<sup>3</sup> y el Clcr sea > 45 ml/min.

**Interacciones con otros medicamentos**

Pemetrexed se elimina principalmente sin cambios por vía renal como resultado de la filtración glomerular y la secreción tubular. La administración concomitante de drogas nefrotóxicas (por ejemplo, aminoglucósidos, diuréticos, compuestos de platino, ciclosporina) o sustancias que también se excretan por el riñón (por ejemplo, probenecid) puede aumentar el riesgo de toxicidad como resultado de un clearance disminuido de Pemetrexed. Estas combinaciones deben ser usadas con precaución. Si es necesario, el Clcr debe ser cuidadosamente monitoreado.

**Medicamentos que inhiben el transportador OAT3**

Pemetrexed es un sustrato para OAT3. El ibuprofeno, un inhibidor de OAT3, administrado a una dosis de 400 mg cuatro veces al día, disminuyó el clearance y aumentó el AUC de Pemetrexed en aproximadamente 20% en pacientes con función renal normal (Clcr=80 ml/min). Se deberá tener precaución al administrar ibuprofeno en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Clcr entre 45 ml/min y 79 ml/min) ya que disminuye la eliminación de Pemetrexed y por lo tanto puede incrementar la ocurrencia de efectos adversos ocasionados por esta droga. Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada deberán evitar el uso concomitante de Pemetrexed con altas dosis de AINEs (por ejemplo, ibuprofeno) o aspirina en altas dosis el día de la administración de Pemetrexed, 2 días antes y 2 días después de la misma (**Ver POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

En estudios in vitro, ibuprofeno inhibió la captación de Pemetrexed en cultivos celulares que expresan el transportador OAT3 con una tasa promedio de 1/10, de 0,38. Los datos in vivo predican que, a concentraciones clínicamente relevantes, otros AINEs (como naproxeno, diclofenaco) también inhibirán la captación de Pemetrexed por el transportador OAT3 y aumentará el AUC de Pemetrexed en un grado clínicamente significativo.

Pemetrexed es un sustrato del transportador OAT4. In vitro, ibuprofeno y otros AINEs (naproxeno, diclofenaco, celecoxib) no son inhibidores de OAT4 sin concentraciones clínicamente relevantes.

En ausencia de datos respecto de interacciones potenciales entre Pemetrexed y AINEs con vida media de eliminación más prolongada, todos los pacientes que toman estos AINEs deberán interrumpir su administración durante por lo menos 5 días antes, el día de la administración y 2 días después de la misma. En caso de que el paciente no pueda evitar la administración concomitante de AINEs, los pacientes deberán ser cuidadosamente monitoreados para determinar la presencia de toxicidad, especialmente mieloesupresión, toxicidad renal y gastrointestinal (**Ver POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

**Interacciones comunes a todos los citotóxicos**

El uso de tratamientos anticancerígenos es frecuente debido al alto riesgo trombocítico en pacientes con cáncer. La alta variabilidad intradivisional de la función renal y la coagulación durante las enfermedades y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y los quimioterápicos requieren de un incremento en la frecuencia de monitoreo del Índice Internacional Normalizado (INR) si es que se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales. Debido a que el estatus de inmunosupresión es común en pacientes con cáncer no se recomienda el uso concomitante de citotóxicos con fármacos que contienen organismos vivos atenuados dado el riesgo de que se presente una enfermedad sistémica con consecuencias posiblemente fatales. Si existe, usa una vacuna inactivada (por ejemplo, poliomielitis).

**Vacuna de la fiebre amantilla**

Su administración durante el tratamiento con Pemetrexed aumenta los riesgos de padecer la enfermedad sistémica, posiblemente fatal.

**Agentes quimioterápicos**

El cisplatino no afecta la farmacocinética de Pemetrexed ni la farmacocinética del platino total es alterada por el Pemetrexed.

**Vitaminas**

La administración concomitante de ácido fólico o de vitamina B<sub>12</sub> no afecta la farmacocinética de Pemetrexed.

**Medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450**

Los resultados de los estudios in vitro con microsomas humanos predicen que el Pemetrexed no causaría una inhibición clínicamente significativa del clearance de las drogas metabolizadas por las enzimas CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2A. No se llevó a cabo estudio sobre la interacción de Pemetrexed con las enzimas del citocromo P450 del Pemetrexed, debido a que no se espera que Pemetrexed interactúe de acuerdo con las recomendaciones (una vez cada 21 días) causa alguna inducción enzimática significativa.

La aspirina, administrada en dosis bajas a moderadas (325 mg cada 6 horas), no afecta la farmacocinética de Pemetrexed. Se desconoce el efecto de dosis más altas de aspirina sobre la farmacocinética del Pemetrexed.

##### Fertilidad, embarazo y lactancia

**Fertilidad**

Pemetrexed puede afectar la fertilidad en hombres con capacidad reproductiva. No se sabe si estos efectos sobre la fertilidad son reversibles.

**Anticoncepción**

Pemetrexed puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Debido al potencial de genotoxicidad, las mujeres con capacidad reproductiva deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de la última dosis de Pemetrexed.

**Hombres**

Debido al potencial de genotoxicidad, los hombres con parejas femeninas con capacidad reproductiva deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a la última dosis de Pemetrexed.

**Embarazo. Categoría D**

Se debe evitar el uso de Pemetrexed en mujeres embarazadas dado el potencial riesgo para el feto. Estudios en animales de experimentación han demostrado toxicidad reproductiva tales como defectos al nacer y otros efectos en el desarrollo del feto, en el curso de la gestación o en el desarrollo pre y postnatal. No hay datos disponibles sobre el uso de Pemetrexed en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción en animales, la administración intravenosa de Pemetrexed a ratones hembras embarazadas durante el período de organogénesis fue teratogénica, lo que produjo retrasos en el desarrollo y malformaciones a dosis inferiores a la recomendada en humanos de 500 mg/m<sup>2</sup>.

**Lactancia**

Se desconoce si Pemetrexed o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna, y al potencial de reacciones adversas serias de Pemetrexed en lactantes, se recomienda interrumpir el amantamiento si la madre es tratada con Pemetrexed y hasta una semana después de la última dosis.

**Empleo en poblaciones especiales**

**Embarazo**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pemetrexed en pacientes menores de 18 años. La seguridad y la farmacocinética de Pemetrexed se evaluaron en dos estudios clínicos realizados en pacientes pediátricos con tumores sólidos recurrentes. Pemetrexed se administró a dosis de 400 a 2480 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa durante 10 minutos en el día 1 de un ciclo de 21 días a 32 pacientes pediátricos con tumores sólidos recurrentes en un estudio de búsqueda de dosis. Se determinó que la dosis máxima tolerada (MT) era 1910 mg/m<sup>2</sup> (60 mg/kg) para pacientes < 12 meses de edad. Pemetrexed se administró en un estudio de estimación de la actividad que incluyó a 72 pacientes con osteosarcoma recidivante o refractario, sarcoma de Ewing/tumor ectodérmico neural primitivo periferico (PNET), rabdioriosarcoma, neuroblastoma, ependimoma, meduloblastoma/PNET supratentorial o glioma de alto grado del tronco encefálico. Los pacientes en ambos estudios recibieron suplementos de vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico y dexametasona. No se observaron respuestas tumorales. Las reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos fueron similares a las observadas en adultos.

La farmacocinética de una dosis única de Pemetrexed administrada en dosis entre 400 y 2480 mg/m<sup>2</sup> se evaluó en 22 pacientes (13 hombres y 9 mujeres) de 4 a 18 años (edad promedio de 12 años). La exposición a Pemetrexed (AUC y C<sub>max</sub>) pareció aumentar proporcionalmente con la dosis. El clearance promedio (2,30 l/h/m<sup>2</sup>) y la vida media (2,3 horas) fueron similares en pacientes pediátricos en comparación con los adultos.

**Empleo en adultos mayores**

No se requirieron ajustes de la dosis de acuerdo con la edad además de las recomendadas para todos los pacientes. De los 3945 pacientes incluidos en los estudios clínicos de Pemetrexed, 34% tenían > 65 años y 4% > 75 años. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes. Las incidencias de anemia, fatiga, trombocitopenia, hipertensión y neutropenia grado 3-4 fueron mayores en pacientes > 65 años en comparación con los más jóvenes en al menos uno de los cinco estudios clínicos aleatorizados.

**Sexo**

No se requirieron ajustes de la dosis de acuerdo con el sexo además de los recomendados para todos los pacientes.

**Pacientes con insuficiencia hepática**

Los pacientes con un nivel de bilirrubina > 1,5 veces el límite superior normal (LSN), fueron excluidos de los estudios clínicos de Pemetrexed. Los pacientes con nivel de transaminasas > 3,0 x LSN, eran sistemáticamente excluidos de los estudios clínicos si no demostraban metastasis hepática. En la Tabla 10 se observan los ajustes de dosis basados en la insuficiencia hepática experimentada durante el tratamiento con Pemetrexed.

**Pacientes con insuficiencia renal**

Pemetrexed se excreta principalmente por vía renal. La disminución de la función renal da como resultado reducción del clearance y mayor AUC de Pemetrexed con respecto a los pacientes que tienen función renal normal. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con Clcr > 45 ml/min. Debido a que la cantidad de pacientes con Clcr < 45 ml/min estudiada es insuficiente, no se pueden hacer recomendaciones sobre la dosis. Por consiguiente, Pemetrexed no debe administrarse, y debe suspenderse en caso de haberse iniciado, en pacientes con Clcr < 45 ml/min (**Ver POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Pemetrexed puede causar toxicidad renal grave y, algunas veces, fatal. Las incidencias de insuficiencia renal en los estudios clínicos en los que los pacientes recibieron Pemetrexed en combinación con cisplatino fueron 2,1% en el Estudio clínico 2 y 2,2% en el Estudio clínico 6. La incidencia de insuficiencia renal en los estudios clínicos en los que los pacientes recibieron solo Pemetrexed varió de 0,4% a 0,6% en los estudios clínicos 3, 4 y 5 (**Ver REACCIONES ADVERSAS**).

La administración concomitante de cisplatino no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal moderada (**Ver ACCIÓN FARMACOLÓGICA - Poblaciones Especiales**).

Se debe determinar el Clcr antes de cada dosis y monitorear periódicamente la función renal durante el tratamiento con Pemetrexed.

**Datos preclínicos de seguridad**

**Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**

No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis con Pemetrexed. Pemetrexed fue clastogénico en un ensayo in vitro de micronucleo en médula ósea de ratón; sin embargo, no fue mutagénico en múltiples pruebas in vitro (prueba de Ames, ensayo en células de CHO). La administración intraperitoneal de Pemetrexed en dosis < 0,1 mg/kg/dosis a ratones machos durante 111 días resultó en un aumento de la dosis recomendada en humanos sobre una base mg/m<sup>2</sup> día como resultado de disminución de la fertilidad, hipospemia y atrofia testicular.

**Toxicidad embrionaria**

En estudios de reproducción en animales, la administración intravenosa de Pemetrexed a ratones hembras embarazadas durante el período de organogénesis fue teratogénica. Se observaron retrasos en el desarrollo y un aumento de la incidencia de malformaciones fetales (paladar hendido, lengua sobresaliente, riñón agrandado o deformado y vértebra lumbar fusionada) a dosis 0,05 veces la recomendada en humanos de 500 mg/m<sup>2</sup>. A dosis > 0,0012 veces la dosis de 500 mg/m<sup>2</sup> en humanos, la administración de Pemetrexed como resultado aumentó dependientes de la dosis en los ratones del desarrollo (opacificación incompleta del astrárgulo y del hueso del cráneo, y disminución del peso fetal).

**Efectos sobre la capacidad de usar máquinas**

Se ha reportado que Pemetrexed puede causar fatiga por lo que los pacientes deben ser advertidos sobre no manejar u operar máquinas si presentan este evento.

##### REACCIONES ADVERSAS

**Experiencia clínica**

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones variables, la frecuencia de las reacciones adversas no puede compararse directamente con la frecuencia en otros estudios clínicos y pueden no reflejar la frecuencia reportada en la práctica clínica.

Basado en los estudios clínicos, las reacciones adversas más frecuentes (incidencia > 20%) de Pemetrexed cuando se administra solo, son fatiga, náuseas y anorexia. Las reacciones adversas más frecuentes en la administración de Pemetrexed en combinación con cisplatino son vómitos, neutropenia, anemia, estomatitis/faringitis, trombocitopenia y constipación. Las reacciones adversas más frecuentes de Pemetrexed cuando se administra en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino, son fatiga/astenia, náuseas, constipación, diarrea, disminución del apetito, erupción cutánea, vómitos, tos, disnea y fiebre.

**Cáncer de Pulmón a Células No Pequeñas (CPNPC) no escamoso**

**Tratamiento de primera línea de CPNPC metastásico no escamoso en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino**

En el Estudio Clínico 1 el tratamiento con Pemetrexed fue discontinuado debido a reacciones adversas en el 23% de los pacientes que recibieron la droga en combinación con pembrolizumab y quimioterapia a base de platino. Las reacciones adversas más comunes que causaron la discontinuación fueron insuficiencia renal aguda (3%) y neumonitis (2%). El 49% de los pacientes de la misma rama de estudio presentaron reacciones adversas que llevaron a la interrupción de pembrolizumab y quimioterapia a base de platino, anemia (7%), astenia (4%), neumonía (4%), trombocitopenia (4%), aumento de creatinina en sangre (3%), diarrea (3%) y fatiga (3%).

La Tabla 11 resume las reacciones adversas que ocurrieron en > 20% de los pacientes tratados con Pemetrexed, pembrolizumab y platino.

##### Tabla 11: Reacciones adversas que ocurrieron en > 20% de los pacientes en el Estudio clínico 1

Reacción Adversa	Pemetrexed Quimioterapia a base de platino n=405		Placebo Pemetrexed Quimioterapia a base de platino n=202	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náuseas	56	3,5	52	3,5
Constipación	35	1,0	32	0,5
Diarrea	21	3,7	23	3,0
Vómitos	45	2,0	27	3,0
<b>Trastornos generales y en el sitio de administración</b>				
Fatiga*	56	12	58	6
Fiebre	20	0,2	15	0
<b>Trastornos de metabolismo y nutrición</b>				
Disminución del apetito	28	1,5	30	0,5
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>				
Erupción	25	0,0	17	2,5
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	21	0	28	0
Disnea	21	3,7	26	5

##### \* Calificado por NCI CTCAE versión 4.03

incluye astenia y fatiga  
incluye erupción genital, erupción, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción papular, erupción purpúrica y erupción pustulosa.  
La Tabla 12 resume las anomalías de laboratorio que empeoraron desde el inicio en al menos 20% de los pacientes tratados con Pemetrexed, pembrolizumab y platino.

**Tabla 12: Anomalías de laboratorio que empeoraron desde el inicio en al menos 20% de los pacientes en el Estudio clínico 1**

Pruebas de Laboratorio*	Pemetrexed Quimioterapia a base de platino n=405		Placebo Pemetrexed Quimioterapia a base de platino n=202	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Química</b>				
Hiper glucemia	63	9	60	7
Aumento de ALT	47	3,8	42	2,6
Aumento de AST	47	1,0	40	1,0
Hipoalbuminemia	39	2,8	39	1,1
Aumento de creatinina	37	4,2	25	1,0
Hiponatremia	32	7	23	6
Hipofosfatemia	21	5	28	0
Aumento de fosfatasa alcalina	26	1,8	29	2,1
Hipocalcemia	24	2,8	17	0,5
Hiperkalemia	24	2,8	19	3,1
Hipokalemia	21	5	20	5
<b>Hematología</b>				
Anemia	64	17	81	18
Linfopenia	85	22	84	25
Neutropenia	48	20	41	19
Trombocitopenia	30	12	29	8

##### \* Calificado por NCI CTCAE versión 4.03

La Tabla 12 resume las anomalías de laboratorio que empeoraron desde el inicio en al menos 20% de los pacientes tratados con Pemetrexed, pembrolizumab y platino.

**Tabla 13: Anomalías de laboratorio que empeoraron desde el inicio en al menos 20% de los pacientes en el Estudio clínico 1**

Pruebas de Laboratorio*	Pemetrexed/cisplatino n=839		Gemcitabina/cisplatino n=830	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Química</b>				
Hiper glucemia	63	9	60	7
Aumento de ALT	47	3,8	42	2,6
Aumento de AST	47	1,0	40	1,0
Hipoalbuminemia	39	2,8	39	1,1
Aumento de creatinina	37	4,2	25	1,0
Hiponatremia	32	7	23	6
Hipofosfatemia	21	5	28	0
Aumento de fosfatasa alcalina	26	1,8	29	2,1
Hipocalcemia	24	2,8	17	0,5
Hiperkalemia	24	2,8	19	3,1
Hipokalemia	21	5	20	5
<b>Hematología</b>				
Anemia	64	17	81	18
Linfopenia	85	22	84	25
Neutropenia	48	20	41	19
Trombocitopenia	30	12	29	8

##### \* Calificado por NCI CTCAE versión 4.03

La Tabla 13 resume las anomalías de laboratorio que empeoraron desde el inicio en al menos 20% de los pacientes tratados con Pemetrexed, pembrolizumab y platino.

**Tabla 14: Reacciones adversas adicionales que ocurrieron en pacientes tratados con Pemetrexed en el Estudio clínico 2**

Reacciones adversas	Pemetrexed/cisplatino n=839		Gemcitabina/cisplatino n=830	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Reacciones adversas*</b>				
Todos las reacciones adversas	90	37	91	53
<b>Laboratorio</b>				
<b>Hematológicas</b>				
Anemia	33	6	46	10
Neutropenia	29	15	38	27
Trombocitopenia	10	4	27	13
<b>Renales</b>				
Creatinina elevada	10	1	7	1
<b>Clinicas</b>				
<b>Síntomas generales</b>				
Fatiga	43	7	45	5
<b>Gastrointestinales</b>				
Náuseas				