

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BEMETAD SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg / 4 mL**

**1. Nombre del medicamento**

Bemetad Solución Inyectable 100 mg; Bemetad Solución Inyectable 500 mg; Bemetad Solución Inyectable 1000 mg

**2. Composición:**

Cada frasco - ampolla con solución inyectable contiene:

Pemetrexed 100 mg

Excipientes: L-arginina, L-cisteína, Propilenglicol, Ácido cítrico, Agua para inyectables, **c.s.**

Cada frasco - ampolla con solución inyectable contiene:

Pemetrexed 500 mg

Excipientes: L-arginina, L-cisteína, Propilenglicol, Ácido cítrico, Agua para inyectables. **c.s.**

Cada frasco - ampolla con solución inyectable contiene:

Pemetrexed 1000 mg

Excipientes: L-arginina, L-cisteína, Propilenglicol, Ácido cítrico, Agua para inyectables. **c.s.**

**3. Forma farmacéutica y vía de administración.**

La solución es transparente con un rango de color que puede variar desde incoloro a amarillo o amarillo-verdoso sin que esto afecte de forma negativa a la calidad del producto.

**La solución de pemetrexed para perfusión preparada 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.**

El volumen apropiado de pemetrexed solución inyectable, debe diluirse a 100 ml con solución de dextrosa al 5% para inyección, sin conservante, y administrarse como **perfusión** intravenosa durante 10 minutos.

**4. Clasificación terapéutica:**

**Análogos del ácido fólico**

**5. Datos clínicos****5.1 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**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BEMETAD SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg / 4 mL**

**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.**

**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.**

**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**

### **5.2 Posología y forma de administración**

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

#### En combinación con cisplatino

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

#### En monoterapia

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

#### Pauta de premeditación

Para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones cutáneas se debe administrar un corticoide el día anterior, el mismo día y el día después de la administración de pemetrexed. El corticoide debe ser equivalente a 4 mg de dexametasona administrados por vía dos veces al día.

Para reducir la toxicidad, los pacientes tratados con pemetrexed deben recibir también un suplemento vitamínico. Los pacientes deben tomar diariamente ácido fólico por vía oral o un complejo polivitamínico que contenga ácido fólico (350 a 1.000 microgramos). Deben tomarse por lo menos cinco dosis de ácido fólico durante los siete días previos a la primera dosis de pemetrexed, y al administración debe continuar durante todo el tratamiento y durante 21 días después de la última dosis de enfermedad. Los pacientes deben recibir también una inyección intramuscular de vitamina B12 (1.000 microgramos) en la semana anterior a la de la primera dosis de pemetrexed y a partir de ahí una vez cada tres ciclos. Tras la primera inyección de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BEMETAD SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg / 4 mL**

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)  $\geq 1.500$  células/mm<sup>3</sup> y recuento de plaquetas  $\geq 100.000$  células/mm<sup>3</sup>.

El aclaramiento de creatinina debe ser  $\geq 45$  ml/min.

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

Ajuste de la dosis

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

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

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

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas  $\geq$  Grado 3 (excluyendo neurotoxicidad), se debe retrasar la administración de Pemetrexed hasta que la toxicidad se haya

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BEMETAD SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg / 4 mL**

recuperado hasta un valor menor o igual al que el paciente presentaba antes del tratamiento. Los ajustes de dosis por toxicidad no hematológica se resumen en la tabla 2.

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

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

<sup>b</sup> Se excluye neurotoxicidad

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

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

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BEMETAD SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg / 4 mL**

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 Tc99m-DPTA): el pemetrexed se elimina inalterado principalmente por excreción renal. En estudios clínicos, los pacientes con un aclaramiento de creatinina  $\geq 45$  ml/min no requirieron ajustes de dosis diferentes de los recomendados para todos los pacientes. No existen suficientes datos sobre el uso de pemetrexed en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min, por lo tanto no se recomienda el uso de pemetrexed en estos pacientes.

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), o aminotransferasas  $> 5,0$  veces el límite superior de la normalidad (en presencia de metástasis hepáticas)

Forma de administración

Bemetad Solución Inyectable debe administrarse como perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días

**Precauciones de preparación y administración: Al igual que con otros agentes antineoplásicos potencialmente tóxicos, se deberá tener cuidado en la manipulación y preparación de las soluciones para infusión de pemetrexed. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de pemetrexed entra en contacto con la piel, lavar la piel de inmediato y en su totalidad con jabón y agua. Si pemetrexed entra en contacto con las membranas mucosas, enjuagar bien con agua. Se recomienda seguir las pautas de manipulación y disposición de los agentes antineoplásicos.**

**Reconstituir con 20 mL de solución de cloruro de sodio 0,9%. Úsese de inmediato.**

**Estable por 24 horas, almacenado entre 2°C-8°C, para el producto reconstituido y diluido con solución de dextrosa al 5% en condiciones asépticas validadas**

### 5.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al pemetrexed, al sodio o a alguno de los excipientes.
- Lactancia materna
- Administración concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BEMETAD SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg / 4 mL**

**5.4 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). La mielosupresión es, normalmente, la toxicidad limitante de la dosis. Durante el tratamiento con pemetrexed se debe vigilar la mielosupresión de los pacientes y no se debe administrar pemetrexed a los pacientes hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) vuelva a ser  $\geq 1.500$  células/mm<sup>3</sup> y el recuento de plaquetas vuelva a ser  $\geq 100.000$  células/mm<sup>3</sup>. Las reducciones de dosis para ciclos posteriores se basan en el nadir de ANC, el recuento de plaquetas y la toxicidad máxima no hematológica observada en ciclos anteriores.

Se notificó una toxicidad global menor y una reducción de las toxicidades hematológicas y no hematológicas grado 3/4 tales como neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grado 3/4, cuando se administraron como premedicación ácido fólico y vitamina 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.

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.

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.

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.

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.

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 se les ocurrió esto tenían factores de riesgo subyacentes para el desarrollo de acontecimientos renales, incluyendo deshidratación, hipertensión preexistente o diabetes.

El efecto de la presencia de líquido en el tercer espacio, tal como derrame pleural o ascitis, en el tratamiento con pemetrexed no está completamente definido. En un estudio en fase 2 de pemetrexed, con 31 pacientes con tumores sólidos y con líquido estable en el tercer espacio, no se observaron diferencias en las concentraciones normalizadas en plasma de pemetrexed o en su aclaramiento en comparación con el grupo de pacientes sin líquido en el tercer espacio. Por

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BEMETAD SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg / 4 mL**

lo tanto, se debe considerar el drenaje del tercer espacio antes de la administración de pemetrexed, aunque puede que no sea necesario.

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

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

El estado de inmunodepresión es habitual en los pacientes oncológicos. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de vacunas con microorganismos vivos atenuados.

El pemetrexed puede ser genotóxico, por ello se advierte a los pacientes varones en edad fértil que no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después. Se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas o abstinencia sexual durante este periodo. Debido a la posibilidad de que el tratamiento con pemetrexed produzca infertilidad irreversible, se aconseja que los pacientes varones soliciten asesoramiento sobre la posibilidad de acudir a un banco de esperma antes de comenzar el tratamiento.

Se recomienda que las mujeres fértiles empleen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con pemetrexed.

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.

### **5.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El pemetrexed se elimina inalterado, por vía renal principalmente mediante secreción tubular y, en menor medida mediante filtración glomerular. La administración concomitante de fármacos nefrotóxicos (p. ej. Aminoglucosidos, 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 sustancia que también se eliminan por secreción tubular (p. ej. Probenecid, penicilina) potencialmente pueden resultar en un retraso en el aclaramiento de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BEMETAD SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg / 4 mL**

pemetrexed. Se debe tener precaución cuando se administren estos fármacos en combinación con pemetrexed. Si fuera necesario administrarlos, se debe vigilar estrechamente el aclaramiento de creatinina.

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

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

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. Si es necesaria la administración concomitante de AINEs, los pacientes deben ser vigilados estrechamente por si hubiese toxicidad, especialmente mielosupresión y toxicidad gastrointestinal.

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

Interacciones comunes a todos los citotóxicos:

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

Uso concomitante contraindicado: vacuna de la fiebre amarilla: riesgo de padecer la enfermedad generalizada.

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

**5.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**  
Anticoncepción en hombres y mujeres



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BEMETAD SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg / 4 mL**

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

#### Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de pemetrexed en mujeres embarazadas pero se sospecha que el pemetrexed, al igual que otros antimetabólicos, cuando se administra durante el embarazo, puede causar defectos congénitos graves. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción. 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.

#### Lactancia

No se sabe si el pemetrexed se excreta en la leche materna por lo que se puede excluir la posibilidad de aparición de reacciones adversas en el lactante. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con pemetrexed.

#### 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.

#### **5.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudio de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se ha comunicado que pemetrexed puede causar astenia. Por tanto, se debe informar a los pacientes de que tengan precaución a la hora de conducir y manejar maquinaria si ocurre este efecto.

#### **5.8 Reacciones adversas**

##### **Resumen del perfil de seguridad:**

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con relación al tratamiento con pemetrexed, tanto si se utiliza en monoterapia como en combinación, son la supresión de medula osea 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 neocrisis epidérmica tóxica.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BEMETAD SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg / 4 mL**

**Lista tabulada de reacciones adversas**

La tabla que aparece a continuación proporciona la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas que se han notificado en > 5% de los 168 pacientes con mesotelioma que aleatoriamente recibieron cisplatino y pemetrexed y de los 163 pacientes con mesotelioma que aleatoriamente recibieron cisplatino como agente único. En los dos brazos de tratamiento, estos pacientes que no habían recibido quimioterapia previamente, recibieron suplementos con ácido fólico y vitamina B12.

*Reacciones adversas*

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), Muy raras ( $< 1/10.000$ ) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles-notificaciones espontáneas).

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

Clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento*	Pemetrexed-cisplatino		Cisplatino	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Toxicidad todos los grados (%)	Toxicidad grado 3 - 4 (%)	Toxicidad todos los grados (%)	Toxicidad grado 3 -4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Disminución de neutrófilos/granulocitos	56.0	23.2	13.5	3.1
		Disminución de leucocitos	53.0	14.9	16.6	0.6
		Disminución de hemoglobina	26.2	4.2	10.4	0.0
		Disminución de plaquetas	23.2	5.4	8.6	0.0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Deshidratación	6.5	4.2	0.6	0.6
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Neuropatía sensorial	10.1	0.0	9.8	0.6
	Frecuentes	Alteración del gusto	7.7	0.0***	6.1	0.0***
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis	5.4	0.0	0.6	0.0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	16.7	3.6	8.1	0.0
		Vómitos	56.5	10.7	49.7	4.3
		Estomatitis/Faringitis	23.2	3.0	6.1	0.0
		Náuseas	82.1	11.9	76.7	5.5

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BEMETAD SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg / 4 mL**

		Anorexia	20.2	1.2	14.1	0.6
		Estreñimiento	11.9	0.6	7.4	0.6
	Frecuentes	Dispepsia	5.4	0.6	0.6	0.0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema	16.1	0.6	4.9	0.0
		Alopecia	11.3	0.0***	5.5	0.0***
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Elevación de creatinina	10.7	0.6	9.8	1.2
		Descenso del aclaramiento de creatinina**	16.1	0.6	17.8	1.8
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	47.6	10.1	42.3	9.2

\* Referido a los CTC del Instituto Nacional del Cáncer versión 2 para cada grado de toxicidad excepto del término “descenso del aclaramiento de creatinina”.

\*\* deriva del término “otros renal/genitourinario”.

\*\*\* De acuerdo con los CTC del Instituto Nacional del Cáncer (v2.0: NCI 1998), la alteración del gusto y la alopecia solo deben notificarse como de Grado 1 ó 2.

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

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se notificaron en  $\geq 1\%$  y  $\leq 5\%$  de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente para recibir cisplatino y pemetrexed incluyen: fallo renal, infección, pirexia, neutropenia febril, aumento de AST, ALT y GGT, urticaria y dolor torácico. Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se notificaron en  $< 1\%$  de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente al grupo que recibió cisplatino y pemetrexed incluyen arritmia y neuropatía motora.

La siguiente tabla proporciona la frecuencia y gravedad de efectos indeseables que se han notificado en  $> 5\%$  de los 265 pacientes asignados aleatoriamente al grupo que recibió pemetrexed como agente único con suplementos de ácido fólico y vitamina B12 y los 276 pacientes asignados aleatoriamente al grupo que recibió docetaxel como agente único. A todos los pacientes se les había diagnosticado cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastático y habían recibido quimioterapia previa.

Clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento*	Pemetrexed	Docetaxel
			N = 265	N = 276

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BEMETAD SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg / 4 mL**

			Toxicidad todos los grados (%)	Toxicidad grado 3 - 4 (%)	Toxicidad todos los grados (%)	Toxicidad grado 3 -4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Disminución de neutrófilos/granulocitos	10.9	5.3	45.3	40.2
		Disminución de leucocitos	12.1	4.2	34.1	27.2
		Disminución de hemoglobina	19.2	4.2	22.1	4.3
	Frecuentes	Disminución de plaquetas	8.3	1.9	1.1	0.4
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	12.8	0.4	24.3	2.5
		Vómitos	16.2	1.5	12.0	1.1
		Estomatitis/Faringitis	14.7	1.1	17.4	1.1
		Náuseas	30.9	2.6	16.7	1.8
		Anorexia	21.9	1.9	23.9	2.5
	Frecuentes	Estreñimiento	5.7	0.0	4.0	0.0
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de ALT (SGPT)	7.9	1.9	1.4	0.0
		Aumento de AST (SGOT)	6.8	1.1	0.7	0.0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema descamación	14.0	0.0	6.2	0.0
		Prurito	6.8	0.4	1.8	0.0
	Frecuentes	Alopecia	6.4	0.4**	37.7	2.2**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	34.0	5.3	35.9	5.4
	Frecuentes	Fiebre	8.3	0.0	7.6	0.0

\* Referido a los CTC del Instituto Nacional del Cáncer versión 2 para cada grado de toxicidad

\*\*De acuerdo con los CTC del Instituto Nacional del Cáncer (v2.0: NCI 1998), la alopecia solo debe notificarse como de grado 1 ó 2.

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BEMETAD SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg / 4 mL**

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

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

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

Clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento**	Pemetrexed-cisplatino		Cisplatino	
			(N = 839)		(N = 830)	
			Toxicidad todos los grados (%)	Toxicidad grado 3 - 4 (%)	Toxicidad todos los grados (%)	Toxicidad grado 3 - 4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de hemoglobina	33.0*	5.6*	45.7*	9.9*
		Disminución de neutrófilos/granulocitos	29.0*	15.1*	38.4*	26.7*
		Disminución de leucocitos	17.8	4.8*	20.6	7.6*
		Disminución de plaquetas	10.1*	4.1*	26.6*	12.7*
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía sensorial	8.5*	0.0*	12.4*	0.6*
		Alteración del gusto	8.1	0.0***	8.9	0.0***
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	56.1	7.2*	53.4	3.9*
		Vómitos	39.7	6.1	35.5	6.1

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BEMETAD SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg / 4 mL**

		Anorexia	26.6	2.4*	24.2	0.7*
		Estreñimiento	21.0	0.8	19.5	0.4
		Estomatitis/Faringitis	13.5	0.8	12.4	0.1
		Diarrea sin colostomía	12.4	1.3	12.8	1.6
	Frecuentes	Dispepsia/Ardor	5.2	0.1	5.9	0.0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia	11.9*	0.0***	21.4*	0.5***
	Frecuentes	Exantema descamación	6.6	0.1	8.0	0.5
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Elevación de creatinina	10.1*	0.8	6.9*	0.5
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	42.7	6.7	44.9	4.9

\* valor de  $p < 0.05$  cuando se comparo pemetrexed/cisplatino frente a gemcitabina/cisplatino utilizando el test exacto de Fisher.

\*\* Referido a los CTC del Instituto Nacional del Cáncer (v2.0: NCI 1998) para cada grado toxicidad.

\*\*\* De acuerdo con los CTC del Instituto Nacional del Cáncer (v2.0: NCI 1998), las alteraciones del gusto y la alopecia solo deben notificarse como de grado 1 ó 2.

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

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

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

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

La siguiente tabla proporciona la frecuencia y gravedad de efecto adverso considerados como posiblemente relaciones con el fármaco en estudio y que han sido notificados en  $> 5\%$  de los 800 pacientes aleatoriamente asignados para recibir pemetrexed en monoterapia y de los 402 pacientes aleatoriamente asignados para recibir placebo, en los estudios de mantenimiento con

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BEMETAD SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg / 4 mL**

pemetrexed en monoterapia (JMEN: N=663) y de mantenimiento con continuación de pemetrexed (PARAMOUNT: N=539). Todos los pacientes fueron diagnosticados como CPNM grado IIIB o IV, y todos habían recibido previamente un régimen quimioterápico basado en un platino. Los pacientes de ambas ramas del estudio recibieron suplementos de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>.

Clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento*	Pemetrexed		<del>Docetaxel</del> Placebo	
			(N = 800)		(N = 402)	
			Toxicidad todos los grados (%)	Toxicidad grado 3 - 4 (%)	Toxicidad todos los grados (%)	Toxicidad grado 3 -4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Disminución de hemoglobina	18.0	4.5	5.2	0.5
	Frecuentes	Disminución de leucocitos	5.8	1.9	0.7	0.2
		Disminución de neutrofilos	8.4	4.4	0.2	0.0
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía sensorial	7.4	0.6	5.0	0.2
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Nauseas	17.3	0.8	4.0	0.2
		Anorexia	12.8	1.1	3.2	0.0
	Frecuentes	Vómitos	8.4	0.3	1.5	0.0
		Mucositis/estomatitis	6.8	0.8	1.7	0.0
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Elevación de ALT (SGPT)	6.5	0.1	2.2	0.0
		Elevación de AST (SGOT)	5.9	0.0	1.7	0.0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema descamación	8.1	0.1	3.7	0.0

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BEMETAD SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg / 4 mL**

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	24.1	5.3	10.9	0.7
	Frecuentes	Dolor	7.6	0.9	4.5	0.0
		Edema	5.6	0.0	1.5	0.0
Trastornos Renales	Frecuentes	Trastornos renales ****	7.6	0.9	1.7	0.0

Abreviaturas; ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; CTCAE = Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos; NCI = Instituto Nacional del Cáncer; SGOT = oxalacetico glutamico aminotranferasa serica; SGPT = piruvico glutamico aminotranferasa serica

\* Definición de los términos de frecuencia: Muy frecuente -  $\geq 10\%$ ; Frecuente -  $> 5\%$  y  $< 10\%$   
 Para esta tabla se realizo un corte en el 5% para incluir todos los acontecimientos en los que el informador considero que existía una posible relación del efecto con pemetrexed.

\*\* Referir a los Criterios CTCAE del NCI (versión 3.0; NCI 2003) para cada grado de toxicidad. Los valores mostrados se corresponden con la versión 3.0 de CTCAE.

\*\*\* La tabla integrada de reacciones adversas combina los resultados del estudio de mantenimiento con pemetrexed JMEN (N=663) con el estudio de mantenimiento con continuación de pemetrexed PARAMOUNT (N=539).

\*\*\*\* Este término incluye aumento de la creatinina sérica en sangre, disminución de la tasa de filtración glomerular, fallo renal y otros trastornos renales genitourinarios.

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

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

Se evaluó la seguridad en los pacientes aleatorizados para recibir pemetrexed (N=800). Se evaluó la incidencia de reacciones adversas en aquellos pacientes que recibieron  $\leq 6$  ciclos de mantenimiento con pemetrexed (N=519), y se comparó con la que presentaron los pacientes que recibieron  $> 6$  ciclos de pemetrexed (N=281). Se observó un incremento en las reacciones adversas (de todos los grados) a medida que aumentaba la exposición. Se observó un incremento significativo en la incidencia de neutropenia de Grado 3/4 posiblemente relacionado con la medicación de estudio de mayor exposición a pemetrexed ( $\leq 6$  ciclos: 3,3%,  $> 6$  ciclo:



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BEMETAD SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg / 4 mL**

6,4%:  $p=0,046$ ). No se vieron diferencias estadísticamente significativas en ninguna otra reacción adversa de Grado 3/4/5 a mayor exposición.

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

Durante los ensayos clínicos con pemetrexed se han notificado o, raramente, crisis de hepatitis potencialmente graves.

En los ensayos clínicos con pemetrexed se han notificado, poco frecuentemente, casos de pancitopenia.

En pacientes tratados con pemetrexed en ensayos clínicos se han notificado, con poca frecuencia, casos de colitis (incluyendo sangrado intestinal y rectal en algunos casos mortales, perforación intestinal, necrosis intestinal y tiflitis).

En pacientes tratados con pemetrexed en ensayos clínicos, se han notificado de forma poco frecuente casos de neumonitis intestinal con insuficiencia respiratoria que, en algunos casos, fueron mortales.

En pacientes tratados con pemetrexed se han notificado crisis de edema de forma poco frecuente.

Durante los ensayos clínicos con pemetrexed, se han notificado de forma poco frecuente casos de esofagitis/esofagitis por radiación.

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

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

Con poca frecuencia se han notificado casos de fallo renal agudo con el uso de pemetrexed solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Con poca frecuencia se han notificado casos de neumonitis por irradiación en pacientes tratado con radioterapia previa, concomitante o posterior a su tratamiento con pemetrexed.

En raras ocasiones se han notificado casos de toxicidad cutánea tardía en pacientes que habían recibido radioterapia previamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BEMETAD SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg / 4 mL**

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

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

Rara vez se han notificado anemia hemolítica en pacientes tratados con pemetrexed.

Rara vez se han notificado casos de shock anafiláctico.

**Se han notificado con frecuencia no conocida casos de edema eritematoso principalmente en las extremidades inferiores.**

### **5.9 Sobredosis**

Los síntomas de sobredosis que 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 fólico en el tratamiento de la sobredosis por pemetrexed.

## **6.0 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **6.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

Bemetad Solución Inyectable (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 folipoliglutamato sintetasa. Las formas poliglutamato se retienen en las células y son inhibidores incluso más

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BEMETAD SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg / 4 mL**

potentes de la TS y la GARFT. La poliglutamación es un proceso dependiente del tiempo y de la concentración que ocurre en las células tumorales y, en menor medida, en tejidos normales. Los metabolitos poliglutamados poseen una semivida intracelular más larga que se traduce en una acción del fármaco prolongada en las células malignas.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Pemetrexed en los diferentes grupos de la población pediátrica en las indicaciones autorizadas.

### **6.2 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 de 0,2 hasta 838 mg/m<sup>2</sup> durante un periodo de perfusión de 10 minutos. El pemetrexed tiene un volumen de distribución en estado de equilibrio de 9 l/m<sup>2</sup>. Estudios in vitro indican que pemetrexed se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 81%. La unión de proteínas plasmáticas no se ve afectada de manera notable por los diferentes grados de disfunción renal. El pemetrexed sufre un escaso metabolismo hepático. El pemetrexed es principalmente eliminado por vía urinaria, entre un 70% y un 90% de la dosis administrativa 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 múltiples ciclos de tratamiento.

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

### **6.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BEMETAD SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg / 4 mL**

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

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