

Lidoras Pemetrexed 100 mg y 500 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable
Para perfusión i.v. únicamente
Venta bajo receta archivada - Industria Argentina

COMPOSICIÓN
Cada frasco ampolla de **LIDORAS 100 mg** contiene: Pemetrexed (como disódico hemipentahidrato) 100 mg. Excipiente: manitol. (Código: 10185A04)

Cada frasco ampolla de **LIDORAS 500 mg** contiene: Pemetrexed (como disódico hemipentahidrato) 500 mg. Excipiente: manitol.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente antineoplásico. Análogo del ácido fólico.

INDICACIONES
Cáncer de Pulmón o 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) y en la quimioterapia de primera línea 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 antifolado que contiene el núcleo basado en la pirrolimidina que ejerce su actividad antineoplásica mediante la interrupción de los procesos metabólicos 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 glicinamida ribonucleotido formiltransferasa (GARFT), todas enzimas dependientes del folato que participan en la biosíntesis de novo de los nucleótidos timidina y purina. Pemetrexed es transportado hacia las células por los sistemas de transporte, tanto del transportador de folato reductasa como de la proteína de unión a folato asociada a membrana. Una vez en la célula, la enzima folopoli-glutamato 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 poliglutamato es un proceso dependiente del tiempo y la concentración que ocurre en células tumorales y, en menor grado, en tejidos normales. Los metabolitos poliglutamato 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-211H, NCI-H2052). Los estudios con línea celular de Mesotelioma MSTO-211H revelaron efectos sinérgicos cuando se combinaron Pemetrexed y cisplatino simultáneamente.

Los recientes absolutos de neutrófilos (RAN) luego de la administración como monoterapia de Pemetrexed a los pacientes que no recibían suplementación con ácido fólico y con vitamina B₁₂ fueron caracterizados utilizando análisis farmacodinámicos poblacionales. La severidad de la 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 cisplatina u homocisteína tenían RAN con nadres más bajos. La suplementación con ácido fólico y con vitamina B₁₂ 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 315,6 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 o 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, indolentemente 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 diagnóstico, con alguna condición médica que requiera inmunosupresión, o aquellos que recibieron más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas. La aleatorización 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/m², pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa o carboplatino 500 mg/m² 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/m² 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.

– Pemetrexed 500 mg/m², cisplatino 75 mg/m² o carboplatino 500 mg/m² 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/m² por vía intravenosa cada 3 semanas.

El estudio demostró una mejoría 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 1: Resultados de eficacia del Estudio clínico 1

Parámetro de eficacia	Pemetrexed Pembrolizumab Quimioterapia a base de platino n=410	Placebo Pemetrexed Quimioterapia a base de platino n=206
SG		
Número (%) de pacientes con evento	127 (31%)	108 (52%)
Mediana en meses (IC 95%)	NA (NA-NA)	11,3 (8,7-15,1)
Hazard ratio (HR) (IC 95%)	0,49 (0,38-0,64)	
Valor p ^a	<0,0001	
SLP		
Número de pacientes con evento (%)	244 (60%)	166 (81%)
Mediana en meses (IC 95%)	8,8 (7,6-9,2)	4,9 (4,7-5,5)
HR ^a (IC 95%)	0,52 (0,43-0,64)	
Valor p ^b	<0,0001	
Duración de respuesta		
Mediana en meses (rango)	11,2 (1,1+, 18,0+)	7,8 (2,1+, 16,4+)

^a Basado en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
^b Basado en la prueba de rangos logarítmicos estratificada
^c Respuesta: Mejor respuesta objetiva como respuesta completa confirmada o respuesta parcial
^d Basado en el método Miettinen y Nurminen, estratificado por el estado de PD-L1, quimioterapia de platino y estado de fumador
NA No alcanzado

Figura 1: Curvas Kaplan-Meier de sobrevida global en el Estudio clínico 1

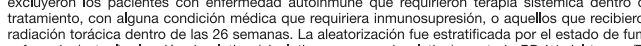


Tabla 2: Resultados de eficacia del Estudio clínico 2

Parámetro de eficacia	Pemetrexed + cisplatino (n=862)	Gemcitabina + cisplatino (n=863)
Sobrevida global		
Mediana (meses) (IC 95%)	10,3 (9,8-11,2)	10,3 (9,6-10,9)
Hazard ratio (HR) ^{a,b} (IC 95%)	0,94 (0,84-1,05)	
Sobrevida libre de progresión		
Mediana (meses) (IC 95%)	4,8 (4,6-5,3)	5,1 (4,6-5,5)
HR ^a (IC 95%)	1,04 (0,94-1,15)	
Tasa de respuesta global (IC 95%)	27,1% (24,2-30,1)	24,7% (21,8-27,6)

^a Sin ajustar para las múltiples comparaciones
^b Ajustado por género, estado, diagnóstico inicial y estado funcional

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

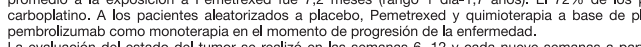


Tabla 3: Sobrevida global en subgrupos histológicos de CPCNP en el Estudio clínico 2

Subgrupos histológicos	Pemetrexed + cisplatino (n=862)	Gemcitabina + cisplatino (n=863)
CPCNP no escamoso (n=1252)		
Mediana (meses) (IC 95%)	11,0 (10,1-12,5)	10,1 (9,3-10,9)
Hazard ratio (HR) ^{a,b} (IC 95%)	0,94 (0,74-0,96)	
Adenocarcinoma (n=847)		
Mediana (meses) (IC 95%)	12,6 (10,7-13,6)	10,9 (10,2-11,9)
HR ^{a,b} (IC 95%)	0,84 (0,71-0,99)	
Células grandes (n=153)		
Mediana (meses) (IC 95%)	10,4 (8,6-14,1)	6,7 (5,5-9,0)
HR ^{a,b} (IC 95%)	0,67 (0,48-0,96)	
Otros^c (n=252)		
Mediana (meses) (IC 95%)	8,6 (6,8-10,2)	9,2 (8,1-10,6)
HR ^{a,b} (IC 95%)	1,05 (0,81-1,45)	
Células escamosas^d (n=473)		
Mediana (meses) (IC 95%)	9,4 (8,4-10,2)	10,8 (9,5-12,1)
HR ^{a,b} (IC 95%)	1,23 (1,00-1,51)	

^a Sin ajustar para las múltiples comparaciones
^b Ajustado por ECOG PS, género, estado de la enfermedad, diagnóstico patológico inicial (histopatología/citopatología)
^c Otros: adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y carcinoma de células escamosas.

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

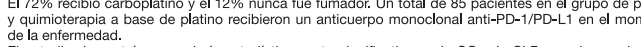


Figura 4: Curvas Kaplan-Meier de sobrevida global en CPCNP escamoso en el Estudio clínico 2

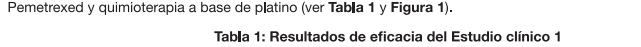


Tabla 4: Resultados de eficacia del Estudio clínico 3

Parámetro de eficacia	Pemetrexed (n=41)	Placebo (n=222)
Sobrevida global		
Mediana (meses) (IC 95%)	13,4 (11,9-15,9)	10,6 (8,7-12,6)
Hazard ratio (HR) ^a (IC 95%)	0,79 (0,65-0,95)	
Valor p ^b	p=0,012	
Sobrevida libre de progresión por revisión independiente	n=387	n=194
Mediana (meses) (IC 95%)	4,0 (3,1-4,4)	2,0 (1,5-2,8)
HR ^a (IC 95%)	0,60 (0,49-0,73)	
Valor p ^b	p=0,00001	

^a Los Hazard ratio se ajustan por multiplicidad, pero no por variables de estratificación
^b Diagnóstico primario de CPCNP no especificado como adenocarcinoma, carcinoma de células grandes o carcinoma de células escamosas.

Figura 5: Curvas Kaplan-Meier de sobrevida global en el Estudio clínico 3



Tabla 5: Resultados de eficacia en el subgrupo histológico del Estudio clínico 3

Parámetros de eficacia	Sobrevida global		Sobrevida libre de progresión por revisión independiente	
	Pemetrexed (n=41)	Placebo (n=222)	Pemetrexed (n=387)	Placebo (n=194)
CPCNP no escamoso (n=481)				
Mediana (meses)	15,5	10,3	4,4	1,8
Hazard ratio (HR) ^a (IC 95%)	0,70 (0,56-0,88)		0,47 (0,37-0,60)	
Adenocarcinoma (n=328)				
Mediana (meses)	16,8	11,5	4,6	2,7
HR ^a (IC 95%)	0,73 (0,58-0,96)		0,51 (0,38-0,68)	
Células grandes (n=20)				
Mediana (meses)	8,4	7,9	4,5	1,5
HR ^a (IC 95%)	0,98 (0,96-2,65)		0,40 (0,12-1,29)	
Otros^b (n=133)				
Mediana (meses)	11,3	7,7	4,1	1,6
HR ^a (IC 95%)	0,61 (0,40-0,94)		0,44 (0,28-0,68)	
CPCNP escamoso (n=182)				
Mediana (meses)	9,9	10,8	2,4	2,5
HR ^a (IC 95%)	1,07 (0,77-1,50)		1,03 (0,71-1,49)	

^a Sin ajustar para las múltiples comparaciones
^b Diagnóstico primario de CPCNP no especificado como adenocarcinoma, carcinoma de células grandes o carcinoma de células escamosas.

Figura 6: Curvas Kaplan-Meier de sobrevida global en CPCNP no escamoso en el Estudio clínico 3

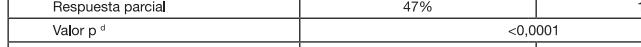


Figura 7: Curvas Kaplan-Meier de sobrevida global en CPCNP escamoso en el Estudio clínico 3

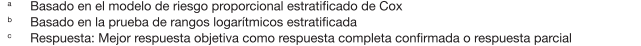


Tabla 6: Resultados de eficacia del Estudio clínico 4

Parámetro de eficacia	Pemetrexed (n=359)	Placebo (n=180)
Sobrevida global		
Mediana (meses) (IC 95%)	13,9 (12,8-16,0)	11,0 (10,0-12,5)
Hazard ratio (HR) ^a (IC 95%)	0,78 (0,64-0,96)	
Valor p ^b	p=0,02	
Sobrevida libre de progresión^c		
Mediana (meses) (IC 95%)	4,1 (3,2-4,6)	2,8 (2,6-3,1)
HR ^a (IC 95%)	0,62 (0,46-0,79)	
Valor p ^b	P<0,0001	

^a Los Hazard ratio se ajustan por multiplicidad pero no por variables de estratificación
^b Basado en los criterios del investigador

Figura 8: Curvas Kaplan-Meier de sobrevida global en el Estudio clínico 4



Tabla 7: Resultados de eficacia del Estudio clínico 5

Parámetro de eficacia	Pemetrexed (n=283)	Docetaxel (n=288)
Sobrevida global		
Mediana (meses) (IC 95%)	8,3 (7,0-9,4)	7,9 (6,3-9,2)
Hazard ratio (HR) ^a (IC 95%)	0,99 (0,82-1,20)	
Sobrevida libre de progresión		
Mediana (meses) (IC 95%)	2,9 (2,4-3,1)	2,9 (2,7-3,4)
HR ^a (IC 95%)	0,97 (0,82-1,16)	
Porcentaje de respuesta global (IC 95%)	8,5% (5,2-11,7)	8,3% (6,1-11,5)

^a Los Hazard ratio se ajustan por multiplicidad pero no por variables de estratificación

Tabla 8: Análisis de eficacia exploratoria por subgrupo histológico en el Estudio clínico 5

Parámetro de eficacia	Pemetrexed (n=283)	Docetaxel (n=288)
CPCNP no escamoso (n=399)		
Mediana (meses) (IC 95%)	9,3 (7,8-9,7)	8,0 (6,3-9,3)
Hazard ratio (HR) ^a (IC 95%)	0,89 (0,71-1,13)	
Adenocarcinoma (n=301)		
Mediana (meses) (IC 95%)	9,0 (7,6-9,6)	9,2 (7,5-11,3)
HR ^a (IC 95%)	1,09 (0,83-1,44)	
Células grandes (n=47)		
Mediana (meses) (IC 95%)	12,8 (5,8-14,8)	4,5 (2,3-9,1)
HR ^a (IC 95%)	0,38 (0,16-0,78)	
Otros^b (n=51)		
Mediana (meses) (IC 95%)	9,4 (6,0-10,4)	7,9 (4,0-8,9)
HR ^a (IC 95%)	0,62 (0,32-1,23)	
CPCNP células escamosas (n=172)		
Mediana (meses) (IC 95%)	6,2 (4,9-8,0)	7,4 (5,6-9,5)
HR ^a (IC 95%)	1,32 (0,93-1,86)	

^a Sin ajustar para las múltiples comparaciones
^b Diagnóstico primario de CPCNP no especificado como adenocarcinoma, carcinoma de células grandes o carcinoma de células escamosas.

Mesotelioma
La eficacia de Pemetrexed fue evaluada en el Estudio clínico 6, multicéntrico, simple ciego, aleatorizado (1:1), llevado a cabo en pacientes con Mesotelioma que no habían recibido quimioterapia previa. Los pacientes (n=456) fueron aleatorizados para recibir 500 mg/m² de Pemetrexed por vía intravenosa durante 10 minutos seguido 30 minutos después de 75 mg/m² de cisplatino durante 2 horas en el día 1 de cada ciclo de 21 días, o para recibir 75 mg/m² de cisplatino por vía intravenosa durante 2 horas en el día 1 de cada ciclo de 21 días. El tratamiento continuaba hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El estudio se modificó después de la aleatorización y el tratamiento de 117 pacientes para que todos los pacientes recibieran 350-1000 µg de ácido fólico por día comenzando a 1 a 3 semanas antes de la primera dosis de Pemetrexed y continuando hasta 1 a 3 semanas después de la última dosis, 1000 µg de vitamina B₁₂ por vía intramuscular comenzando 1 a 3 semanas antes de la primera dosis de Pemetrexed y posteriormente cada 3 semanas a 4 mg de dexametasona por vía oral, dos veces al día, durante 3 días comenzando el día previo a cada dosis de Pemetrexed. La aleatorización se estratificó por múltiples variables basales incluyendo la escala de rendimiento de Karnofsky (KPS), subtipo histológico (epitelial, mixto, sarcomatoides, otro) y género. La principal medida de eficacia fue la SG. Otras medidas adicionales de resultado de eficacia fueron el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, la TRG y la duración de la respuesta. En el estudio se excluyeron a los pacientes con Escala de rendimiento de Karnofsky (KPS) < 70, reserva de médula ósea y función de órgano inadecuada incluyendo Ccr<45 ml/min y a aquellos que no podían suspender el tratamiento con aspirina u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

De un total de 448 pacientes aleatorizados, 226 recibieron al menos una dosis de Pemetrexed con cisplatino y 222 una dosis de cisplatino. Entre 226 pacientes que recibieron Pemetrexed en combinación con cisplatino, al 74% se le administró suplementación completa de ácido fólico y vitamina B₁₂ durante el tratamiento y al 12% en forma parcial, al 14% no recibió suplementos. En el estudio población, la edad promedio fue 61 años (rango 20-86 años), 81% eran hombres, 92% blancos, 5% hispanos o latinos, 3,1% asiáticos y <1% de otras etnias, y 54% tenía un KPS basal de 90-100% y 46% de 70-80%.

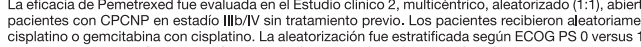
Con respecto al estado de la enfermedad, 46% se encontraba en estadio IV, 31% en estadio III, 15% en estadio II y 7% en estadio I (inicio de la enfermedad). Los subtipos histológicos del Mesotelioma fueron epitelial en 68%, mixto en 16%, sarcomatoides en 10% y otros subtipos histológicos en 6%. Los datos demográficos basales y las características tumorales del subgrupo de pacientes que recibieron una suplementación completa fueron similares al estudio poblacional global.

En la **Tabla 9** y **Figura 9** se detallan los resultados de eficacia del Estudio clínico 6.

Parámetro de eficacia	Todos los pacientes aleatorizados y tratados (n=448)		Pacientes con suplementación completa (n=331)	
	Pemetrexed + cisplatino (n=226)	Cisplatino (n=222)	Pemetrexed + cisplatino (n=166)	Cisplatino (n=163)
Sobrevida global				
Mediana (meses) (IC 95%)	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8-10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4-11,9)
Hazard ratio (HR) ^a (IC 95%)	0,77 (0,62-0,95)		0,75 (0,62-0,90)	
Valor p ^b	0,020		NA ^c	

^a Los Hazard ratio no se ajustan a las variables de estratificación
^b No es un análisis preespecificado
^c No es un análisis preespecificado

Figura 9: Curvas Kaplan-Meier de sobrevida global en Estudio clínico 6



Pacientes en riesgo:
Pemetrexed + cisplatino 226 201 166 128 84 50 32 17 8 4 0 0
Cisplatino 222 195 153 104 63 31 21 14 3 1 0 0

Según los criterios definidos prospectivamente (metodología modificada de Southwest Oncology Group), la TRG del tumor para Pemetrexed en combinación con cisplatino fue mayor que para cisplatino solo. También hubo mejoría en la función pulmonar (capacidad vital forzada) en el grupo de Pemetrexed en combinación con cisplatino en comparación con el grupo de control.

FARMACOCINÉTICA
Absorción

Se evaluó la farmacocinética de Pemetrexed administrado como monoterapia en dosis que varían de 0,2 a 838 mg/m² durante un período de perfusión de 10 minutos en 426 pacientes con cáncer que recibieron infusiones en el tercer espacio. La exposición sistémica total a Pemetrexed (AUC) y la concentración máxima en plasma (C_{max}) aumentaron proporcionalmente a la dosis. La farmacocinética de Pemetrexed no cambia en los múltiples ciclos de tratamiento.

Distribución
Pemetrexed tiene un volumen de distribución constante de 16,1 litros. Los estudios *in vitro* indican que Pemetrexed se une a las proteínas plasmáticas en un 81%. La unión no se ve afectada por el grado de insuficiencia renal.

Eliminación
El clearance sistémico total de Pemetrexed es 91,8 ml/min y la vida media de eliminación de Pemetrexed es 3,5 horas en pacientes con función renal normal (Ccr: 90 ml/min). Cuando la función renal disminuye, disminuye el clearance y aumenta el AUC de Pemetrexed.

Metabolismo
Pemetrexed no se metaboliza en un grado importante.

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 intravenosa de polivinil cloruro y bolsas para solución intravenosa. Pemetrexed es fácilmente incompatible con diluyentes que contienen calcio, incluida la solución de Ringier Lactato. La inyección de pemetrexed no deberá ser utilizada. Se han publicado reportes de incompatibilidad de Pemetrexed con otros 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 soluciones para perfusión. Se recomienda el uso de guantes. Si 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, lavar no deberá ser utilizado. Se han publicado reportes de incompatibilidad de Pemetrexed con otros agentes antineoplásicos, aunque no hay consenso general acerca de si todos los procedimientos recomendados son necesarios o apropiados.

Pemetrexed no es un venoclítico. 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 venoclíticos.

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.
1. Cambiar la dosis y el cantidad 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.

2. Reconstituir los frascos ampolla de 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 se recomienda el uso de agua que contenga calcio para su reconstitución. La solución obtenida a partir de ambos tamaños de frasco ampolla contiene 25 mg/ml de Pemetrexed. Hacer girar suavemente cada frasco ampolla hasta la disolución completa del polvo. La solución resultante es clara y su color varía de incolora a amarillo o amarillo-verdoso sin afectar en forma apreciable la calidad del producto. La solución reconstituida de Pemetrexed tiene un pH que oscila entre 6,5 y 7,5. **SE REQUIERE POSTERIOR DILUCIÓN.**

3. El volumen apropiado de la solución reconstituida de Pemetrexed deberá ser luego diluido hasta alcanzar 100 ml con 100 ml de NaCl 0,9% para inyección. No se recomienda el uso de agua para inyectar en pacientes con Clcr \geq 45 ml/min es 500 mg/m² administrada en perfusión intravenosa durante 10 minutos después de pembrozilumab 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 en combinación con pembrozilumab, se administra hasta progresión de enfermedad o toxicidad insoportable. Para más información, ver prospecto de pembrozilumab y cisplatino o carboplatino.
4. La dosis recomendada de **LIDORAS** cuando se administra en combinación con cisplatino en el tratamiento inicial de CPNPC localmente avanzada o metastásico no escamoso en pacientes con Clcr \geq 45ml/min es 500 mg/m² 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 insoportable.
5. La dosis recomendada de **LIDORAS** en el tratamiento de mantenimiento de CPNPC no escamoso en pacientes con Clcr \geq 45 ml/min es 500 mg/m² administrada en perfusión intravenosa durante 10 minutos al día 1 de cada ciclo de 21 días hasta 7 ciclos de quimioterapia de primera línea a base de platino.
6. La dosis recomendada de **LIDORAS** en el tratamiento del CPNPC no escamoso recurrente en pacientes con Clcr \geq 45 ml/min es 500 mg/m² administrada en perfusión intravenosa durante 10 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad insoportable.

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 \geq 45 ml/min es 500 mg/m² administrada en perfusión intravenosa durante 10 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días hasta progresión de la enfermedad o toxicidad insoportable.

Régimen de premedicación y medicación concomitante para mitigar toxicidad
Contracepción
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 con más frecuencia en los pacientes no tratados previamente con un corticoesteroides. 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 una (1) inyección por vía intramuscular de 1 mg de vitamina B₁₂ durante la semana precedente a la primera dosis de **LIDORAS** y una 3 veces al día en más. Las inyecciones subsiguientes de vitamina B₁₂ se pueden administrar el mismo día que **LIDORAS**. **No sustituir vitamina B₁₂ intramuscular por vitamina B₁₂ de administración oral.**

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

Recomendaciones para monitoreo de laboris ante reacciones adversas
En todos los pacientes que reciben **LIDORAS**, se deberán realizar hemogramas completos incluyendo recuentos de plaquetas en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo.

Se deberá evaluar el Clcr antes del inicio de cada ciclo. 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 \geq 1.500 células/mm³, el recuento plaquetario \geq 100.000 células/mm³, el Clcr sea \geq 45 ml/min y se haya recuperado de toxicidad no hematológica a grado 0-2. Entonces, para el ciclo siguiente, se deberá ajustar la dosis de **LIDORAS** según se especifica en la Tabla 10. Para modificaciones en la dosis de cisplatino, carboplatino o pembrozilumab, referirse a sus correspondientes prospectos. Se deberán realizar pruebas químicas periódicas en sangre para evaluar la función renal y hepática.

Contraindicaciones
El uso de Pemetrexed está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severa a Pemetrexed o a cualquiera de los excipientes de la fórmula. La mielosupresión se manifiesta por neutropenia, trombocitopenia y anemia (ver **REACCIONES ADVERSAS**) siendo usualmente la forma severa. El riesgo de mielosupresión es mayor en pacientes que no reciben suplementos vitamínicos. En el Estudio clínico 6, las incidencias de neutropenia grado 3-4 fueron 12%, trombocitopenia grado 3-4 del 15% y 23%, neutropenia febril (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 B₁₂ 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 mielosupresión durante el tratamiento y no deberán recibir Pemetrexed hasta que el RAN regrese a \geq 1500 células/mm³ y el recuento de plaquetas a \geq 100.000 células/mm³. Las reducciones de las dosis para los ciclos subsiguientes se basarán en la toxicidad no hematológica máxima observada en el ciclo anterior (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Se debe reducir permanentemente la dosis de Pemetrexed en pacientes con un RAN $<$ 500 células/mm³ o un recuento de plaquetas $<$ 50.000 células/mm³ en ciclos previos.

Los pacientes tratados con Pemetrexed deben iniciar la suplementación con ácido fólico oral y vitamina B₁₂ 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 relacionada con el tratamiento (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

En estudios clínicos Fase III de Pemetrexed cuando se administraron ácido fólico y vitamina B₁₂, antes del tratamiento se observaron menos toxicidad global y reducciones en las toxicidades hematológicas y no hematológicas de grado 3-4, como neutropenia, neutropenia febril, 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 Pemetrexed requirieron transfusiones de glóbulos rojos en comparación con el 7% de los tratados con cisplatino (ver **REACCIONES ADVERSAS**). En los Estudios clínicos 3, 4 y 5, donde todos los pacientes recibieron suplementos vitamínicos, la incidencia de neutropenia grado 3-4 varió de 4% a 5% y la de anemia grado 3-4 varió de 3% a 5%.

Toxicidad cutánea bullosa, ampollas y erupción
El tratamiento con Pemetrexed puede causar casos de toxicidad cutánea bullosa, ampollas y erupción. En algunos casos, se debe suspender permanentemente 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 recuerdo de radiación (Radiation recall)
Las reacciones por recuerdo 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 recuerdo 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 combinación con cisplatino, carboplatino o pembrozilumab, se observó con más frecuencia en pacientes que recibieron el tratamiento previamente con un corticoesteroides. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Se desconoce el efecto del ciclo en el tercio espacio, como derrame pleural y ascitis, con el uso de Pemetrexed. En pacientes con líquido en el tercio espacio clínicamente significativo, se deberá considerar el drenaje antes de administrar Pemetrexed.

Pemetrexed puede ser genotóxico. Se recomienda que hombres sexualmente activos no tengan descendencia durante el tratamiento con Pemetrexed y hasta 3 meses después de este. Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos o la abstinencia. Debido a la toxicidad que el tratamiento con Pemetrexed causa en fertilidad reproductiva, los hombres deben ser advertidos de buscar consejo sobre el almacenamiento de espermatozoides 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 ciclos de tratamiento. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar el nadir y la recuperación, 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 \geq 1500 células/mm³ y el Clcr sea \geq 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 de sustancias que también se excretan por vía tubular (por ejemplo, probenecid, penicilina) pueden potencialmente dar como resultado un aumento demorado de Pemetrexed. Estas combinaciones deben ser usadas con precaución. Si es necesario, el Clcr debe ser cuidadosamente monitoreado.

Medicamentos que inhiben al transportador OAT3
El bicufenone, un inhibidor de OAT3, administrado a una dosis de 400 mg cuatro veces al día, disminuyó el clearance y aumento el AUC de Pemetrexed en aproximadamente 20% en pacientes con función renal normal (Clcr \geq 80 ml/min). Se deberá tener precaución al administrar ibuprofeno en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Clcr entre 45 y 75 ml/min) ya que se espera que Pemetrexed y por lo tanto puede incrementar la toxicidad de Pemetrexed. Los 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 antes 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 al transportador OAT3 con una tasa promedio de [I]_{0.5} de 0,38. Los datos *in vitro* predicen que, a concentraciones clínicamente relevantes, otros AINEs (como naproxeno, celecoxib) no inhibirán la captación de Pemetrexed por el transportador OAT3 y no aumentará el AUC de Pemetrexed en un grado clínicamente significativo.

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

En ausencia de datos respecto de interacciones potenciales entre Pemetrexed y AINEs con vía metabólica 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 de Pemetrexed y 2 días después de la misma. En caso de que no se pueda evitar la administración concomitante de AINEs, los pacientes deberán ser controlados cuidadosamente para determinar la presencia de toxicidad, especialmente mielosupresión, toxicidad renal y gastrointestinal (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Interacciones comunes a todos los citotóxicos
El uso de tratamientos anticonceptivos es frecuente debido al alto riesgo trombotico y posibilidades de cáncer. La alta variabilidad intraindividual del estatus de 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 de Normalización Internacional (INR) en pacientes con estos fármacos. Debido al riesgo de sangrado, el uso de agentes de inmunosupresión es común en pacientes con cáncer no se recomienda el uso concomitante de citotóxicos con vacunas conteniendo organismos vivos atenuados dado el riesgo de que se presente una enfermedad sistémica con consecuencias potencialmente fatales. Si existe, usa una vacuna inactivada (por ejemplo, polioinertes).

Neón la fiebre amarilla
Su administración durante el tratamiento con Pemetrexed aumenta los riesgos de padecer la enfermedad sistémica, potencialmente fatal.

Agente quimioterápico
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 B₁₂ no afecta la farmacocinética de Pemetrexed.

Medicamentos que afectan los niveles de cloruro
Los resultados de los estudios *in vitro* con microscopios hepáticos humanos predicen que el Pemetrexed no causará una inhibición clínicamente significativa del clearance de las drogas metabolizadas por las enzimas CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 y CYP2A2. No se llevaron a cabo estudios para determinar el potencial de inducción de las isoenzimas del citocromo P450. Pemetrexed, debido a que no se espera que Pemetrexed utilizado de acuerdo con las recomendaciones (una vez cada 21 días) cause alguna inducción enzimática significativa.

Aspirina
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
El uso de Pemetrexed afecta 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.

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 teratológica, lo que produjo retrasos en el desarrollo y malformaciones a dosis inferiores a la recomendada en humanos de 500 mg/m².

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 amamantamiento si la madre es tratada con Pemetrexed y hasta una semana después de la última dosis.

Empleo en poblaciones especiales

Empleo en pediatría
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/m² 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 (DMT) era 1910 mg/m² (80 mg/kg para pacientes $<$ 12 meses de edad). Después de Pemetrexed se administró un ciclo de 21 días en un estudio de estimación de la actividad que incluyó a 72 pacientes con osteosarcoma recidivante o refractario, sarcoma de Ewing/tumor ectodérmico neuro primitivo periferico (PNET), rabdomiosarcoma, neuroblastoma, ependimoma, meduloblastoma/PNET supratentorial o glioma de alto grado del tronco encefálico. Los pacientes en ambos estudios recibieron suplementos de vitamina B₁₂, 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/m² se evaluó en 22 pacientes (13 hombres y 9 mujeres) de 4 a 18 años de edad (promedio de 12 años). La exposición a Pemetrexed (AUC y C₀₋₁) pareció aumentar proporcionalmente con las dosis. El clearance promedio (2,30 l/h/m²) y la vida media (2,3 horas) fueron similares en pacientes pediátricos en comparación con los adultos.

Empleo en adultos mayores
No se realizaron ajustes de la dosis de acuerdo con la edad además de las recomendadas para todos los pacientes. De los 3946 pacientes incluidos en los estudios clínicos de Pemetrexed, 34% tenían \geq 65 años y 43% \geq 75 años. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes. Las incidencias de anemia, fatiga, náuseas y vómitos fueron mayores en los pacientes \geq 65 años en comparación con los más jóvenes en el 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 (x 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 de Pemetrexed. 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 en los pacientes que tienen función renal normal. No se requirieron ajustes de la dosis en pacientes con Clcr \geq 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, no 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 sólo 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 carcinogenicidad con Pemetrexed. Pemetrexed fue clastogénico en un ensayo *in vivo* de micronúcleo 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 \geq 0,1 mg/kg/día a ratones macho (machos) administrada en humanos sobre como resultado aumentos dependientes de la dosis en los retrasos del desarrollo (fertilidad, hipospemia y atrofia testicular).

Toxicidad embriofetal
En estudios de reproducción en animales, la administración intravenosa de Pemetrexed a ratones hembras embarazadas durante el período de organogénesis fue teratológica. Se observaron retrasos en el desarrollo y un aumento de la incidencia de malformaciones fetales (paladar hendido, lengua sobresaliente, riñón agrandado oforme y vértebra lumbar fusionada) a dosis 0,03 veces la recomendada en humanos de 500 mg/m². A dosis \geq 0,0021 veces la dosis de 500 mg/m² en humanos, la administración de Pemetrexed dio como resultado aumentos dependientes de la dosis en los retrasos del desarrollo (osificación incompleta del astrágallo y del hueso del cráneo, y disminución del peso fetal).

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas
Se ha reportado que Pemetrexed puede causar fatiga por lo que los pacientes deben ser advertidos sobre no manejar o 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 \geq 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 pembrozilumab 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 en Células No Pequeñas (CPNPC) no escamoso
Tratamiento de primera línea de CPNPC metastásico no escamoso en combinación con pembrozilumab 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 el tratamiento con pembrozilumab 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 Pemetrexed, las más comunes fueron neutropenia (12%), anemia (9%), 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 \geq 20% de los pacientes tratados con Pemetrexed, pembrozilumab y platino.

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

Reacción Adversa	Pemetrexed Pembrozilumab Quimioterapia a base de platino n=402		Placebo Pemetrexed Quimioterapia a base de platino n=402	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	56	3,5	52	3,5
Constipación	35	1,0	32	0,5
Diarrea	31	5	21	3,0
Vómitos	24	3,7	23	3,0
Trastornos generales y en el sitio de administración				
Fatiga ^a	12	58	6	
Fiebre	20	0,2	15	0
Trastornos de metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	1,5	30	0,5
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Erupción ^b	25	2,0	17	2,5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	21	0	28	0
Disnea	21	3,7	26	5

^a Calificado por NCI CTCAE versión 4.03
^b Incluye astenia y fatiga

Incluye erupción genital, erupción, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción papular, erupción prurítica 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, pembrozilumab y platino.

Tabla 12: Anomalías de laboratorio que empeoraron desde el inicio en \geq 20% de los pacientes en el Estudio clínico 1

Prueba de Laboratorio ^a	Pemetrexed Pembrozilumab Quimioterapia a base de platino n=405		Placebo Pemetrexed Quimioterapia a base de platino n=402	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiper glucemia	63	9	60	7
Aumento de ALT	47	2,8	42	2,6
Aumento de AST	47	3,8	40	1,0
Hipoalbuminemia	39	2,8	39	1,1
Aumento de creatinina	37	4,2	25	1,0
Hiponatremia	26	7	23	6
Hipofosfatemia	39	10	28	14
Aumento de fosfatasa alcalina	29	1,8	29	2,1
Hipocalcemia	24	2,8	17	0,5
Hiperkalemia	24	2,8	19	3,1
Hipokalemia	5	5	20	5
Hematología				
Anemia	85	17	81	18
Linfopenia	64	22	64	25
Neutropenia	48	20	41	19
Trombocitopenia	30	12	29	6

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían tanto los datos iniciales como al menos una medición de laboratorio disponible en el estudio: Pemetrexed/pembrozilumab/quimioterapia a base de platino (rang: 381-401 pacientes) y Placebo/Pemetrexed/quimioterapia a base de platino (rang: 184-197 pacientes)

^b Calificado por NCI CTCAE versión 4.03

Tratamiento inicial en combinación con cisplatino
La Tabla 13 muestra la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas que ocurrieron en \geq 5% de los pacientes que recibieron Pemetrexed en combinación con cisplatino en el Estudio clínico 2. El estudio no fue diseñado para demostrar una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia de las reacciones adversas durante el tratamiento con Pemetrexed en comparación con el grupo control.

Tabla 13: Reacciones adversas que ocurrieron en \geq 5% de los pacientes tratados con Pemetrexed combinado con cisplatino y que recibieron suplementos vitamínicos en el Estudio clínico 2

Reacciones adversas ^a	Pemetrexed/cisplatino (n=830)		Gemcitabina/cisplatino (n=830)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Todas las reacciones adversas	90	37	91	53
Laboratorio				
Hematológicas				
Anemia	33	6	46	10
Neutropenia	29	15	38	27</