

TREMAM®

PEMETREXED 500 mg

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

Industria Argentina Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALITATIVA:
Cada frasco ampolla contiene:
 Pemetraxed (como Disódico Hemipentahidrato).....500 mg
 Excipientes: Manitol.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
 Antineoplásico. Análogo del Ácido Fólico.

INDICACIONES:
Mesotelioma pleural maligno:
 Trexam 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:
 Trexam 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.
 Trexam 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.
 Trexam 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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES:
Farmacodinamia:
 Trexam 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.
 Trexam 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. Trexam 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, Trexam se convierte rápida y eficazmente en formas poliglutamato mediante la enzima folilpoliglutamato sintetasa. Las formas poliglutamato se retienen en las células y son inhibidores incluso más potentes de la TS y la GARFT. La poliglutamación es un proceso dependiente del tiempo y de la concentración que ocurre en las células tumorales y, en menor medida, en tejidos normales. Los metabolitos poliglutamados poseen una semivida intracelular más larga que se traduce en una acción del fármaco prolongada en las células malignas.

Farmacocinética:
 Trexam tiene un volumen de distribución en estado de equilibrio de 9 l/m² y se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 81%. La unión a proteínas plasmáticas no se ve afectada de manera notable por los diferentes grados de disfunción renal. Trexam sufre un escaso metabolismo hepático.
 Trexam se elimina principalmente por vía urinaria. Entre un 70% y un 90% de la dosis administrada se recupera inalterada en orina en las primeras 24 horas tras su administración. Trexam se secreta de forma activa por el TAO3 (transportador de aniones orgánicos). El clearance sistémico total de Trexam 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 (clearance de creatinina de 90 ml/min). La variabilidad del clearance entre pacientes es moderada (19,3%). El área bajo la curva de Trexam (AUC) y la concentración máxima en plasma, aumentan proporcionalmente con la dosis. Las propiedades farmacocinéticas de Trexam permanecen durante múltiples ciclos de tratamiento. Las propiedades farmacocinéticas de Trexam no se ven influenciadas por la administración concomitante de cisplatino. Los suplementos con ácido fólico oral y vitamina B12 intramuscular no afectan a la farmacocinética de Trexam.

Poblaciones especiales:
Pacientes de edad avanzada:
 Para los pacientes ≥ 65 años no se requieren otras reducciones de la dosis además de las recomendadas para todos los pacientes.

Trastornos del sistema nervioso	Muy Frecuentes	Neuropatía sensorial	10,1	0,0	9,8	0,6
	Frecuentes	Alteración del gusto	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Trastornos gastrointestinales	Muy Frecuentes	Diarrea	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vómitos	56,5	10,7	49,7	4,3
		Estomatitis/Faringitis	23,2	3,0	6,1	0,0
		Náuseas	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anorexia	20,2	1,2	14,1	0,6
		Estreñimiento	11,9	0,6	7,4	0,6
	Frecuentes	Dispepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Trastornos de la piel y del tejido 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
		Disminución de clearance de la creatinina	16,1	0,6	17,8	1,8
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy Frecuentes	Astena	47,6	10,1	42,3	9,2

* Referido a los CTC del instituto nacional del cáncer versión 2 para cada grado de toxicidad excepto el término "descenso del aclaramiento de creatinina".
 **De acuerdo con los CTC del instituto nacional del cáncer, la alteración del gusto y la alopecia sólo deben notificarse de grado 1 ó 2.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se notificaron en > 1 % y < 5 % de los pacientes incluyeron: 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 fueron arritmia y neuropatía motora. La siguiente tabla proporciona la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas en los pacientes tratados con pemetraxed como agente único con suplementos de ácido fólico y vitamina B12 y pacientes tratados con docetaxel como agente único. A todos los pacientes se les había diagnosticado cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico y habían recibido quimioterapia previa.

Tabla 5

Sistema de órganos	Frecuencia	Evento	Pemetraxed		Cisplatino	
			Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)	Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de neutrófilos/granulocitos	10,9	5,3	45,3	40,2
		Disminución de leucocitos	12,1	4,2	34,1	27,2
		Disminución de hemoglobina	19,2	4,2	22,1	4,3
	Frecuente	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
		Estreñimiento	5,7	0,0	4,0	0,0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy Frecuentes	Astena	34,0	5,3	35,9	5,4
		Frecuente	Fiebre	8,3	0,0	7,6
Trastornos hepato biliales	Frecuente	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 en la piel y del tejido subcutáneo	Muy Frecuentes	Erupción/Descamación	14,0	0,0	6,2	0,0
	Frecuentes	Prurito	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecia	6,4	0,4**	37,7	2,2**

* 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, la alopecia sólo debe notificarse como de grado 1 ó 2.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes notificadas en > 1% y < 5% de los pacientes incluyeron: infección sin neutropenia, neutropenia febril, reacción alérgica/hipersensibilidad, aumento de creatinina, neuropatía motora, neuropatía sensorial, eritema multiforme y dolor abdominal.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se notificaron en < 1% de los pacientes tratados con pemetraxed incluyeron arritmias supraventriculares. La tabla que se incluye a continuación proporciona los datos de frecuencia y gravedad de reacciones adversas reportadas para los pacientes con CPNM tratados con pemetraxed y cisplatino o cisplatino y gemcitabina. Todos los pacientes tenían cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico y recibieron suplementos de ácido fólico y vitamina B₁₂.

Tabla 6

Sistema de órganos	Frecuencia	Evento*	Pemetraxed/cisplatino		Gemcitabina/cisplatino	
			Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)	Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y el 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*
		Neuropatía sensorial	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Alteración del gusto	8,1	0,0***	8,9	0,0***
		Trastornos gastrointestinales	Nauseas	56,1	7,2*	53,4
Vómitos	39,7		6,1	35,5	6,1	
Anorexia	26,6		2,4*	24,2	0,7*	
Estreñimiento	21,0		0,8	19,5	0,4	
Estomatitis/Faringitis	13,5		0,8	12,4	0,1	
Diarrea sin colostomía	12,4		1,3	12,8	1,6	
Dispepsia/Árdor	5,2		0,1	5,9	0,0	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Alopecia	11,9*	0,0***	21,4*	0,5**
		Frecuente	Exantema/Descamación	6,6	0,1	8,0
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuente	Elevación de creatinina	10,1*	0,8	6,9*	0,5
		Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Astena	42,7	6,7

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

Las toxicidades clínicamente relevantes notificadas en ≥ 1% y ≤ 5% de los pacientes: aumento de AST, aumento de ALT, infección, neutropenia febril, fallo renal, pirexia, deshidratación, conjuntivitis y disminución del aclaramiento de creatinina. Las toxicidades clínicamente relevantes notificadas en < 1% de los pacientes incluyen: aumento de GGT, dolor torácico, arritmia y neuropatía motora.

Las toxicidades clínicamente relevantes en función del sexo en pacientes que recibieron pemetraxed más cisplatino fueron similares a las de la población en general. La siguiente tabla proporciona la frecuencia y gravedad de efectos adversos notificados en > 5% de los pacientes tratados con pemetraxed en monoterapia y pacientes que recibieron placebo. Todos los pacientes fueron diagnosticados con CPNM grado IIIB o IV, y todos habían recibido previamente un régimen quimioterapéutico basado en platino. También recibieron suplementos de ácido fólico y vitamina B₁₂.

Tabla 7

Sistema de órganos	Frecuencia*	Evento*	Pemetraxed		Placebo	
			Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)	Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de hemoglobina	18,0	4,5*	5,2	0,5
		Disminución de leucocitos	5,8	1,9*	0,7	0,2
		Disminución de neutrófilos	8,4	4,4	0,2	0,0*
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Neuropatía sensorial	7,4	0,6	5,0*	0,2
		Trastornos Gastrointestinales	Nauseas	17,3	0,8	4,0
Anorexia	12,8		1,1	3,2	0,0	
Vómitos	8,4		0,3	1,5	0,0	
Mucositis/Estomatitis	6,8		0,8	1,7	0,0	
Elevación de ALT (SGPT)	6,5		0,1	2,2	0,0	
Trastornos hepato biliales	Frecuentes	Elevación de AST (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
		Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema/Descamación	8,1	0,1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy Frecuentes			Astena	24,1	5,3
		Trastornos Renales	Frecuentes	Dolor	7,6	0,9
Edema	5,6			0,0	1,5	0,0
		Trastornos Renales ****	7,6	0,9	1,7	0,0

Abreviaturas: ALT=alanina aminotransferasa; AST=aspartato aminotransferasa; CTCAE=Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos; NCI=Instituto Nacional del Cáncer; SGOT=oxalacético glutámico aminotransferasa sérica; SGPT=piruvico glutámico aminotransferasa sérica.
 *Definición de los términos de frecuencia: Muy frecuente ³ 10%; Frecuente ³ 5% y <10%. Para esta tabla se realizó un corte en el 5% para incluir todos los acontecimientos en los que el informador consideró que existía una posible relación del efecto con pemetraxed.
 **Referir a los Criterios CTCAE del NCI para cada grado de toxicidad. Los valores mostrados se corresponden con la versión 3.0 de CTCAE.
 ***Este término incluye aumento de la creatinina sérica en sangre, disminución de la tasa de filtración glomerular, fallo renal y otros trastornos renales/genitourinarios.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes de cualquier grado notificadas en ≥ 1% y ≤ 5% de los pacientes tratados con pemetraxed incluyen: neutropenia febril, infección, disminución de plaquetas, diarrea, estreñimiento, alopecia, prurito/picor, fiebre (en ausencia de neutropenia), enfermedad de la superficie ocular (incluyendo conjuntivitis), aumento del lagrimeo, mareos y neuropatía motora. Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se notificaron en <1% de los pacientes tratados con pemetraxed incluyen: reacción alérgica/hipersensibilidad, eritema multiforme, arritmia supraventricular y embolia pulmonar. Se han reportado con poca frecuencia acontecimientos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares graves incluyendo infarto de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular y accidente isquémico transitorio; habitualmente al administrar pemetraxed en combinación con otro agente citotóxico. La mayoría de los pacientes tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Rara vez se han notificado casos de hepatitis potencialmente graves. Se han notificado, con poca frecuencia, casos de pancitopenia. Han sido poco frecuentes los, casos de colitis (incluyendo sangrado intestinal y rectal en algunos casos mortales, perforación intestinal y tiflitis). Se han notificado de forma poco frecuente casos de neumonitis intersticial con insuficiencia respiratoria que, en algunos casos, fueron mortales. Se ha notificado frecuentemente sepsis, que en algunos casos, fue mortal.

Experiencia postmarketing:
 Se han identificado los siguientes efectos adversos.
Gastrointestinal: colitis, pancreatitis, falla renal aguda.
Trastornos generales y en el sitio de administración: edema.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: radiation recall (revocación de la radiación) en pacientes que habían recibido radioterapia previamente.
Respiratorio: neumonitis intersticial.
 Las toxicidades CTC clínicamente relevantes incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en algunos casos fatales.
Del sistema inmune: Shock anafiláctico.

SOBREDOSIS:
 Los síntomas de sobredosis que se han notificado incluyen neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis, polineuropatía sensorial y exantema. Las complicaciones previsibles de sobredosis incluyen la supresión de la médula ósea que se manifiesta por la aparición de neutropenia, trombocitopenia y anemia. Además, puede observarse infección con o sin fiebre, diarrea y/o mucositis. En el caso de sospecha de sobredosis, se debe vigilar a los pacientes realizando recuentos sanguíneos y deben recibir tratamiento de apoyo cuando sea necesario. Debe considerarse el uso de folinato de calcio/ácido fólico en el tratamiento de la sobredosis por pemetraxed.
Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.
 Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez. (011) 4962-6666/2247.
 Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIÓN:
 Se presenta en 1 frasco ampolla que contiene 500 mg de Trexam.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN:
 Trexam inyectable deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente tras su reconstitución. Se demostró que las soluciones reconstituídas y para infusión de Trexam tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución, cuando se las conserva a una temperatura de 2° a 8°C.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS
 FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
 Ante cualquier duda consulte a su médico

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado n° 54.885

Laboratorios RICHMOND S.A. C.I.F.
 Calle 3 N° 519, Parque Industrial Pilar, Buenos Aires.
 Director Técnico: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 17/01/14



Importado y distribuido en Ecuador por:
 Gykormed S.A. Durán-Ecuador
 www.gykormed.com
 alertafarmacovigilancia@gykormed.com

041475-03

Población pediátrica:

No hay datos relevantes del uso de Trexam en pacientes pediátricos con mesotelioma pleura maligno o cáncer de pulmón no microcítico.

Pacientes con insuficiencia renal:

Trexam se elimina inalterado principalmente por excreción renal. No existen suficientes datos sobre el uso de Trexam en pacientes con clearance de creatinina inferior a 45 ml/min, por lo tanto no se recomienda el uso de Trexam en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se ha identificado ninguna relación entre la farmacocinética de Trexam 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 aminotrans-ferasas > 5,0 veces el límite superior de la normalidad en presencia de metástasis hepáticas.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN

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

Trexam en combinación con cisplatino:

La dosis recomendada de Trexam es de 500 mg/m² del área de superficie corporal (ASC) administrados por perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de cisplatino es de 75 mg/m² ASC administrada en perfusión durante dos horas, aproximadamente 30 minutos después de completar la perfusión de Trexam. Los pacientes deben recibir un tratamiento antiemético adecuado e hidratación apropiada antes y/o después de recibir cisplatino (consultar el prospecto de cisplatino para más información).

Trexam en monoterapia:

Como mantenimiento después de la terapia de primera línea o como terapia de segunda línea, la dosis recomendada de Trexam es de 500 mg/m² (ASC) administrados como una perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días.

Pauta de premedicación:

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

Para reducir la toxicidad, los pacientes tratados con Trexam 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 µg). Deben tomarse por lo menos cinco dosis de ácido fólico durante los siete días previos a la primera dosis de Trexam, y la administración debe continuar durante todo el tratamiento y durante 21 días después de la última dosis de Trexam. Los pacientes deben recibir también una inyección intramuscular de vitamina B12 (1.000 µg) en la semana anterior a la de la primera dosis de Trexam y a partir de ahí una vez cada tres ciclos. Tras la primera inyección de vitamina B12, las inyecciones posteriores se pueden administrar el mismo día que la perfusión de Trexam.

Monitorización:

Antes de cada dosis se debe vigilar a los pacientes que reciben Trexam y realizar un recuento sanguíneo completo que incluya un recuento diferencial de células blancas (WCC) y un recuento de plaquetas. Antes de cada administración de quimioterapia se deben realizar pruebas bioquímicas sanguíneas para evaluar la función renal y hepática. Antes del comienzo de cada ciclo de quimioterapia, es necesario que el paciente presente: recuento absoluto de neutrófilos (ANC) ≥ 1.500 células/mm³ y recuento de plaquetas ≥ 100.000 células/mm³. El clearance de creatinina debe ser ≥45 ml/min. La bilirrubina total debe ser ≤ 1,5 veces el límite superior de la normalidad. La fosfatasa alcalina (FA), aspartato aminotransferasa (AST o SGOT) y alanina aminotransferasa (ALT o SGPT) deben ser ≤3 veces el límite superior de la normalidad. Se aceptan valores de fosfataasa alcalina, AST y ALT ≤ 5 veces el límite superior de la normalidad si existe afectación tumoral en el hígado.

Ajuste de la dosis:

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

Tabla 1.- Tabla de modificación de la dosis de Trexam (como agente único o en combinación) y cisplatino – Toxicidades hematológicas

Nadir del recuento absoluto de neutrófilos <500/mm³ y nadir de plaquetas ≥50.000/mm²	75% de la dosis previa (ambas drogas)
Nadir de plaquetas <50.000/mm³ sin hemorragia independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos.	75% de la dosis previa (ambas drogas)
Nadir de plaquetas <50.000/mm³ con hemorragia* independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos.	50% de la dosis previa (ambas drogas)

** Estos criterios satisfacen la definición de hemorragia ≥ Grado 2 establecida por los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) del NCI*

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas ≥ grado 3 (excluyendo neurotoxicidad), se deberá retrasar la administración de Trexam hasta que la toxicidad se haya recuperado hasta un valor menor o igual al que el paciente presentaba antes del tratamiento. Los ajustes de dosis por toxicidad no hematológica se resumen en la tabla 2.

Tabla 2.- Modificación de la dosis de Trexam (como agente único o en combinación) y cisplatino – Toxicidades no hematológicas^{a,b}

	Dosis de Trexam (mg/m²)	Dosis de Cisplatino (mg/m²)
Cualquier toxicidad de Grado 3 ^c ó 4, excepto mucositis	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización (independientemente del grado) o diarreas Grado 3 ó 4	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Mucositis de Grado 3 ó 4	50% de la dosis previa	100% de la dosis previa

^a Criterios comunes de toxicidad (CTC) del NCI

^b Excluyendo neurotoxicidad

En el caso de neurotoxicidad, el ajuste de dosis recomendado para Trexam y cisplatino se describe en la Tabla 3. Los pacientes deberán interrumpir el tratamiento si experimentan neurotoxicidad de Grado 3 ó 4.

Tabla 3.- Modificación de la dosis para Trexam (como agente único o en combinación) y cisplatino - Neurotoxicidad

Grado según los CTC	Dosis de Trexam (mg/m²)	Dosis de Cisplatino (mg/m²)
0-1	100% de la dosis previa	100% de la dosis previa
2	100% de la dosis previa	50% de la dosis previa

^a*Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer*

El tratamiento con Trexam deberá ser interrumpido si el paciente experimenta cualquier toxicidad hematológica o no hematológica de Grado 3 ó 4 después de dos reducciones de la dosis, o inmediatamente si se observa neurotoxicidad de Grado 3 ó 4.

MODO DE ADMINISTRACIÓN

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 Trexam. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de Trexam entra en contacto con la piel, lavar la piel inmediatamente y abundantemente con jabón y agua. Si Trexam entra en contacto con las membranas mucosas, enjuagar bien con agua.

Trexam no es un vesicante. No existe un antídoto específico para el caso de extravasación de Trexam. Hasta el momento, se han informado pocos casos de extravasación de Trexam, los cuales no fueron considerados serios. La extravasación de Trexam debe ser trata-da según la práctica clínica habitual con otros fármacos no vesicantes.

Preparación para la administración de la infusión por vía intravenosa:

1- Emplear una técnica aséptica durante la reconstitución y posterior dilución de Trexam para la administración de la infusión por vía intravenosa.
2- Calcular la dosis y la cantidad de frascos ampolla de Trexam necesarios. Cada frasco ampolla contiene 500 mg de Trexam. El frasco ampolla contiene Trexam con un pequeño exceso sólo para facilitar la administración de la cantidad indicada en el prospecto.
3- Reconstituir los frascos ampolla de 500 mg con 20 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes) para obtener una solución que contenga 25 mg/ml de Trexam. 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 amarilllo-verdoso sin afectar de manera negativa la calidad del producto. La solución reconstituida de Trexam tiene un pH que oscila entre 6,6 y 7,8. SE REQUIERE POSTERIOR DILUCIÓN.

4- El volumen apropiado de la solución reconstituida de Trexam deberá ser luego diluido hasta completar 100 ml con solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes) y administrado como infusión intravenosa durante 10 minutos.

5- Los fármacos parenterales deberán ser inspeccionados visualmente antes de su administración para detectar la presencia de partículas y cambio de color. Si se observan partículas, el producto no deberá ser administrado.

6- Se demostró que las soluciones reconstituidas y las soluciones para infusión de Trexam tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva a una temperatura entre 2° a 8°C. Cuando se las prepara siguiendo las instrucciones, las soluciones reconstituidas y para infusión de Trexam no contienen conservantes antimicrobianos.

7- Desechar cualquier remanente.

Incompatibilidades:

Pemetrexed sólo debe ser reconstituido y diluido con cloruro de sodio al 0,9%. El pemetrexed es físicamente incompatible con diluyentes que contengan calcio, incluyendo el Ringer lactato para inyección y el Ringer para inyección. En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

- Lactancia materna.

- Administración concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla.

ADVERTENCIAS

Trexam 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 Trexam se debe vigilar la mielosupresión de los pacientes y no se debe administrar Trexam a los pacientes hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) vuelva a ser ≥ 1.500 células/mm³ y el recuento de plaquetas vuelva a ser ≥ 100.000 células/mm³. Las reducciones de dosis para ciclos posteriores se basan en el nadir de ANC, el recuento de plaquetas y la toxicidad máxima no hematológica observada en ciclos anteriores.

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 Trexam 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.

No hay suficiente información en pacientes con clearance de creatinina inferior a 45 ml/min. Por tanto, no se recomienda el uso de Trexam en éstos pacientes. Los pacientes que presenten insuficiencia renal de leve a moderada (clearance 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 Trexam.

Los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada candidatos a ser tratados con Trexam, 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 Trexam.

Se han notificado acontecimientos renales graves, incluyendo fallo renal agudo, relacionados con el uso de Trexam solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Muchos de los pacientes a los que les ocurrió esto tenían factores de riesgo subyacentes para el desarrollo de acontecimientos renales, incluyendo deshidratación, hipertensión preexistente o diabetes.

El efecto de la presencia de líquido en el tercer espacio, tal como derrame pleural o ascitis, en el tratamiento con Trexam no está completamente definido. Se debe considerar el drenaje del tercer espacio antes de la administración de Trexam, aunque puede que no sea necesario.

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

Según la bibliografía consultada se han comunicado con poca frecuencia acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardiio, 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. Se han notificado casos de neumonitis por irradiación en pacientes tratados con radioterapia previa, concomitante o posterior a su tratamiento con Trexam.

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.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Trexam 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. aminoglucósidos, diuréticos del asa, derivados del platino, ciclosporinas) podrían, potencialmente, producir un retraso en el clearance de Trexam. 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 sustancias que también se eliminan por secreción tubular (p. ej. probenecid, penicilina) potencialmente pueden resultar en un retraso en el clearance de Trexam. Se debe tener precaución cuando se administren estos fármacos en combinación con Trexam. Si fuera necesario administrarlos, se debe vigilar estrechamente el aclaramiento de creatinina.

En pacientes con la función renal normal (clearance de creatinina ≥ 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 (≥ 1,3 g diarios) pueden disminuir la eliminación de Trexam y, en consecuencia aumentar la aparición de efectos adversos asociados a Trexam. Por tanto, debe tenerse precaución durante la administración concomitante de altas dosis de AINEs o ácido acetilsalicílico con Trexam en pacientes con la función renal normal (aclaramiento de creatinina ≥80 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina de 45 a 79 ml/min), debe evitarse la administración concomitante de Trexam 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 Trexam.

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 Trexam durante al menos los 5 días anteriores, el mismo día y 2 días después de la administración de Trexam. Si es necesaria la administración concomitante de AINEs, los pacientes deben ser vigilados estrechamente por si hubiese toxicidad, especialmente mielosupresión y toxicidad gastrointestinal. El Trexam sufre un metabolismo hepático limitado. Los resultados de los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indicaron que no es previsible que Trexam produzca una inhibición clínicamente significativa del clearance 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).

Fertilidad:

El Trexam 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 Trexam 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.

Embarazo:

No se dispone de datos sobre el uso de pemetrexed en mujeres embarazadas pero se sospecha que pemetrexed, al igual que otros antimetabolitos, cuando se administra durante el

embarazo, puede causar defectos congénitos graves. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción. 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 no se puede excluir la posibilidad de aparición de reacciones adversas en el lactante. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con pemetrexed.

Uso en niños y adolescentes:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pemetrexed en pacientes menores de 18 años.

Uso en ancianos:

No se requirieron ajustes de la dosis de acuerdo con la edad además de las recomendadas para todos los pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción hepática tales como bilirrubina >1,5 veces el límite superior normal, transaminasas >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

Pacientes con insuficiencia renal:

Trexam se excreta principalmente por vía renal. La disminución de la función renal dará como resultado reducción del clearance y mayor exposición (ABC) a Trexam con respecto a los pacientes que tienen función renal normal, por lo tanto no se recomienda el uso de Trexam en pacientes con clearance de creatinina inferior a 45 ml/min.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas:

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. 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.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en relación al tratamiento con pemetrexed, tanto si se utiliza en monoterapia como en combinación, son la supresión de médula ósea que se manifiesta como anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia y toxicidad gastrointestinal que se manifiesta como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, faringitis, mucositis y estomatitis.

Otras reacciones adversas incluyen toxicidad renal, aumento de aminotransferasas, alopecia, fatiga, deshidratación, exantema, infección/sepsis y neuropatía. Rara vez se han visto efectos como el síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica.

La tabla 4 proporciona la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas en pacientes con mesotelioma tratados con cisplatino y pemetrexed o cisplatino como agente único según la siguiente clasificación: Muy frecuentes (≥ 1/10), Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), Muy raras (< 1/10.000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles-notificaciones espontáneas).

Tabla 4

Sistema de órganos	Frecuencia	Evento*	Pemetrexed/cisplatino		Cisplatino	
			Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)	Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de neutrófilos/granulocitos	56,0	23,2	13,5	3,1
		Disminución de leucocitos	53,0	14,9	16,6	0,6
		Disminución de hemoglobina	26,2	4,2	10,4	0,0
		Disminución de plaquetas	23,2	5,4	8,6	0,0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Deshidratación	6,5	4,2	0,6	0,6
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis	5,4	0,0	0,6	0,0