

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

Se desconoce si pemetrexed se excreta en la leche materna por lo que no se puede excluir la posibilidad de aparición de reacciones adversas en el 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. La administración de pemetrexed a ratones macho resultó en toxicidad sobre la función reproductiva caracterizada por una tasa de fertilidad reducida y atrofia testicular. Se han observado alteraciones testiculares (degeneración/necrosis del epitelio seminífero) en perros de raza beagle tratados con inyección intravenosa en bolus. Esto sugiere que el pemetrexed puede alterar la fertilidad masculina. No se ha investigado la fertilidad en mujeres.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

La tabla 4 enumera las reacciones adversas de la bibliografía, asociadas a pemetrexed, utilizado como tratamiento en monoterapia o en combinación con cisplatino. Se listan las reacciones adversas a medicamentos (RAM) según el sistema de clasificación de órganos de MedDRA. La siguiente convención ha sido utilizada para clasificar la frecuencia: muy frecuentes: ≥1/10; frecuentes: ≥1/100 a <1/10; poco frecuentes: ≥1/1000 a <1/100; raras: ≥1/10 000 a <1/1000; muy raras: <1/10 000 y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4 – Reacciones adversas con su respectiva frecuencia asociadas a pemetrexed

Sistema de Clasificación de Órganos (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección ^a Faringitis	Sepsis ^a			Dermo-hipodermitis	
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Neutropenia Leucopenia Disminución de hemoglobina	Neutropenia febril Reducción del recuento de plaquetas	Pancitopenia	Anemia hemolítica autoinmune		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad		Shock anafiláctico		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso		Trastorno del gusto Neuropatía motora periférica Neuropatía sensorial periférica Mareos	Accidente cerebrovascular Accidente cerebrovascular isquémico Hemorragia intracraneal			
Trastornos oculares		Conjuntivitis Sequedad ocular Aumento del lagrimeo Queratoconjuntivitis seca Edema palpebral Enfermedad de la superficie ocular				
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca Arritmia	Angina Infarto de Miocardio Arteriopatía coronaria Arritmia supraventricular			

Trastornos vasculares			Isquemia periférica ^a			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Embolia pulmonar Neumonitis intersticial ^{a, c}			
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis Anorexia Vómitos Diarrea Náuseas	Dispepsia Estreñimiento Dolor abdominal	Hemorragia rectal Hemorragia gastrointestinal Perforación intestinal Esofagitis Colitis ^a			
Trastornos hepatobiliares		Elevación de alanina aminotransferasa Elevación de aspartato aminotransferasa		Hepatitis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema Exfoliación de la piel	Hiperpigmentación Prurito Eritema multiforme Alopecia Urticaria		Eritema	Síndrome de Stevens-Johnson ^a Necrosis epidérmica tóxica ^a Penfigoide Dermatitis bullosa Epidermólisis ampollosa adquirida Edema eritematoso ^a Pseudocelulitis Dermatitis Eczema Prurigo	
Trastornos renales y urinarios	Descenso del aclaramiento de creatinina Aumento de creatinina en sangre ^a	Fallo renal Disminución de la tasa de filtración glomerular				Diabetes insípida nefrogénica Necrosis tubular renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Pirexia Dolor Edema Dolor torácico Inflamación de la mucosa				
Exploraciones complementarias		Elevación de Gamma-glutamyltransferasa				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Esofagitis por irradiación Neumonitis por irradiación	Fenómeno de recuerdo		

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Los síntomas de sobredosis que se han notificado incluyen neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis, polineuropatía sensorial y exantema. Las complicaciones previsibles de sobredosis incluyen la supresión de la médula ósea que se manifiesta por la aparición de neutropenia, trombocitopenia y anemia. Además, puede observarse infección con o sin fiebre, diarrea y/o mucositis. En el caso de sospecha de sobredosis, se debe vigilar a los pacientes realizando recuentos sanguíneos y deben recibir tratamiento de apoyo cuando sea necesario. Debe considerarse el uso de folinato de calcio/ácido folínico en el tratamiento de la sobredosis por pemetrexed.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, 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
Optativamente a otros centros de intoxicaciones.

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.

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Especialidad Medicinal Autorizada 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: Pablo Da Pos - Farmacéutico

"Ante cualquier inconveniente con el producto, comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com"

Fecha de la última revisión: 19/07/2023

TREXAM®
PEMETREXED
(como disódico hemipentahidrato) 500 mg
Polvo Liofilizado para Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Pemetrexed (como Disódico Hemipentahidrato).....500 mg
Manitol.....500 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA Y CÓDIGO ATC

Antineoplásico. Análogo del Ácido Fólico.
Código ATC: L01BA04

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. Trexam® está indicado en combinación con pembrolizumab y quimioterapia con platino, para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico no microcítico, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

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. En estudios *in vitro* 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 aclaramiento 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 (aclaramiento de creatinina de 90 ml/min). La variabilidad del aclaramiento 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®.

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) administra-dos por perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días. La dosis reco-mendada de cisplatino es de 75 mg/m² ASC administrada en perfusión durante dos horas, aproximada-mente 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 cispla-tino (consultar el prospecto de cisplatino para recomendaciones específicas de dosificación).

Trexam® en monoterapia

En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que han sido tratados previamente con quimiotera-pia, 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.

Trexam® en combinación con pembrolizumab y quimioterapia de plantino

La dosis recomendada de Trexam® cuando se administra con pembrolizumab y quimioterapia con pla-tino para el tratamiento de primera línea del **cáncer de pulmón no microcítico** (NSCLC) metastásico no escamoso en pacientes con un aclaramiento de creatinina (calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault) de 45 ml/min o mayor es de 500 mg/m² como dosis inicial. Administrada como infu-sión intravenosa durante 10 minutos después de pembrolizumab y antes de carboplatino o cisplatino el día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos. Luego de completar la terapia basada en platino, se administra tratamiento con Trexam® con o sin pembrolizumab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (consultar el prospecto de pembrolizumab y de carboplatino o cisplatino para re-comendaciones específicas de dosificación).

Pauta de premedicación

Para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones cutáneas, se debe administrar un corticoste-roide 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 vita-mínico. 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 du-rante los siete días previos a la primera dosis de Trexam®, y la administración debe continuar durante to-do 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®.

Monitoreo

Antes de cada dosis se debe vigilar a los pacientes que reciben Trexam® y realizar un recuento san-güíneo completo que incluya un recuento diferencial de células blancas (WCC) y un recuento de pla-quetas. Antes de cada administración de quimioterapia se deben realizar pruebas bioquímicas san-güíneas 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 aclaramiento 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 fosfatasa alcalina, AST y ALT ≤ 5 ve-ces 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 he-matológicos o en la máxima toxicidad no hematológica del ciclo anterior. El tratamiento debe retra-sarse hasta permitir un tiempo de recuperación suficiente. Después de la recuperación de la toxici-dad 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/mm³	75% de la dosis previa (ambas drogas)
Nadir de plaquetas <50.000/mm³ independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos	75% de la dosis previa (ambas drogas)
Nadir de plaquetas < 50.000/mm³ con hemorragia², con independencia del nadir de recuento absoluto de neutrófilos.	50% de la dosis previa (ambas drogas)

^a Estos criterios satisfacen la definición de hemorragia ≥ Grado 2 establecida por los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) del Instituto Nacional del Cáncer (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 va-lor menor o igual al que el paciente presentaba antes del tratamiento. Los ajustes de dosis por toxici-dad 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 ^{1a}

	<i>Dosis de Trexam® (mg/m²)</i>	<i>Dosis de cisplatino (mg/m²)</i>
Cualquier toxicidad de 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 diarreas grado 3 o 4	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Mucositis de Grado 3 o 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 o 4.

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

<i>Grado según los CTC^a</i>	<i>Dosis de Trexam® (mg/m²)</i>	<i>Dosis de cisplatino (mg/m²)</i>
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 NCI

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: No se ha demostrado que los pacientes de 65 años de edad o mayo-res posean un mayor riesgo de presentar reacciones adversas que los pacientes menores de 65 años. No son necesarios otros ajustes de la dosis aparte de los recomendados para todos los pacientes.

Población pediátrica: No hay datos relevantes del uso de Trexam® en pacientes pediátricos con mesotelioma pleural maligno o cáncer de pulmón no microcítico.

Pacientes con disfunción renal (fórmula estandarizada de cockcroft y gault o tasa de filtración glo-merular medida por el método radioisotópico de aclaración sérica de Tc99m-DPTA): Trexam® se eli-mina inalterado principalmente por excreción renal. Pacientes con un aclaramiento de creatinina ≥ 45 ml/min no requirieron ajustes de dosis diferentes de los recomendados para todos los pacientes. No existen suficientes datos sobre el uso de Tre-xam® en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min, por lo tanto no se recomienda el uso de Trexam® en estos pacientes.

Pacientes con disfunción 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 estudia-do específicamente pacientes con disfunción hepática tales como bilirrubina > 1,5 veces el límite su-perior de la normalidad y/o aminotransferasas > 3,0 veces el límite superior de la normalidad (en au-sencia de metástasis hepáticas) > 5,0 veces el límite superior de la normalidad (en presencia de me-tástasis hepáticas).

Modo de administración

Trexam® se utiliza por vía intravenosa. Trexam® se debe administrar como perfusión intravenosa du-rante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días.

Precauciones de preparación y administración

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

Preparación para la administración de la infusión por vía intravenosa

1. Emplear técnicas asépticas durante la reconstitución y posterior dilución de Trexam® para la admi-nistración 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 amarillo-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 RE-QUIERE 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 admi-nistrado como infusión intravenosa durante 10 minutos.
5. La solución de Trexam® para perfusión preparada según las indicaciones anteriormente descrip-tas es compatible con los sistemas y bolsas de infusión de cloruro de polivinilo y poliolefina.
6. 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.
7. Las soluciones de Trexam® son para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normati-va local.

Incompatibilidades

Trexam® sólo debe ser reconstituido y diluido con cloruro de sodio al 0,9%. El pemetrexed es fisica-mente incompatible con diluyentes que contengan calcio, incluyendo el Ringer lactato para inyec-ción 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

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 pe-metrexed 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 ≥ 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 hemato-lógica observada en ciclos anteriores. Se notificó una toxicidad global menor y una reducción de las toxicidades hematológicas y no hema-tológicas 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 ad-vertir a todos los pacientes tratados con pemetrexed de la necesidad de que tomen ácido fólico y vi-tamina 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 tan-to, no se recomienda el uso de pemetrexed en estos pacientes. 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 áci-do acetilsalicílico (> 1,3 g diarios) durante dos días antes, el mismo día y dos días después de la ad-ministración de pemetrexed.

Los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada candidatos a ser tratados con pemetre-xed, 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 pa-cientes a los que les ocurrió esto tenían factores de riesgo subyacentes para el desarrollo de aconte-cimientos renales, incluyendo deshidratación, hipertensión preexistente o diabetes. Además, tras la comercialización se notificó diabetes insípida nefrogénica y necrosis tubular renal con pemetrexed solo o con otros agentes quimioterápicos. La mayoría de estos acontecimientos se resolvieron tras la retirada de pemetrexed. Se debe controlar de forma periódica a los pacientes para identificar necrosis tubular aguda, función renal disminuida y signos y síntomas de diabetes insí-pida nefrogénica (Ej. hipernatremia). El efecto de la presencia de líquido en el tercer espacio, tal como derrame pleural o ascitis, en el tra-tamiento con pemetrexed no está completamente definido. 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 tra-tamiento con pemetrexed en combinación con cisplatino. Por tanto, los pacientes deben recibir trata-miento antiemético adecuado e hidratación apropiada antes y/o después de recibir el tratamiento. Según la bibliografía consultada se han comunicado con poca frecuencia acontecimientos cardio-vasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, y acontecimientos cerebrovasculares, normal-mente cuando se administraba en combinación con otro agente citotóxico. La mayoría de los pa-cientes 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 recomien-da 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 pemetrexed. Se debe prestar especial atención a es-tos 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

Pemetrexed se elimina inalterado, por vía renal principalmente mediante secreción tubular y, en menor medida mediante filtración glomerular. La administración concomitante de fármacos nefrotó-xicos (p. ej. aminoglucósidos, diuréticos del asa, derivados del platino, ciclosporinas) podrían, po-tencialmente, producir un retraso en el aclaramiento de pemetrexed. Esta combinación debe usar-se con precaución. Si fuera necesario utilizar alguno de estos fármacos, el aclaramiento de creatini-na 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 aclaramiento de pemetre-xed. Se debe tener precaución cuando se administren estos fármacos en combinación con Pemetre-xed. Si fuera necesario administrarlos, se debe vigilar estrechamente el aclaramiento de creatinina. En pacientes con la función renal normal (aclaramiento 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 pemetre-xed y, en consecuencia aumentar la aparición de efectos adversos asociados a pemetrexed. Por tan-to, debe tenerse precaución durante la administración concomitante de altas dosis de AINEs o ácido acetilsalicílico con pemetrexed en pacientes con la función renal normal (aclaramiento de creatinina ≥80 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min), debe evitarse la administración concomitante de Trexam® con AINEs (p. ej. ibuprofeno) o ácido ace-tilsalicílico 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 co-mo 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 con-comitante de AINEs, los pacientes deben ser vigilados estrechamente por si hubiese toxicidad, espe-cialmente mielosupresión y toxicidad gastrointestinal. El pemetrexed sufre un metabolismo hepático limitado. Los resultados de los estudios *in vitro* con microsamos hepáticos humanos indicaron que no es previsible que pemetrexed produzca una inhi-bición clínicamente significativa del aclaramiento metabólico de los fármacos metabolizados a tra-vés 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 em-pleo 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, requie-re 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 sis-témica, 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).

Carcinogénesis y mutagénesis

No se dispone de información de valoración del potencial carcinogénico de pemetrexed. Pemetrexed no ha demostrado ser mutagénico ni en el test *in vitro* de aberración cromosómica en células ováricas de hamster chino, ni en el test de Ames. Pemetrexed ha demostrado ser clastogé-nico en el test *in vivo* de micronúcleo en ratones.

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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres fértiles/Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de pemetrexed en mujeres embarazadas pero se sospecha que 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. La administración de pemetrexed a ratones preñados resultó en una disminución de la viabilidad fe-tal, disminución del peso fetal y osificación incompleta de algunas estructuras óseas incluyendo el paladar hendido.