



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-87140814-APN-DERM#ANMAT

---

VISTO el EX-2022-87140814-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VENUSTED / PEMETREXED, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE / PEMETREXED 500 mg; aprobada por Certificado N° 56.332.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VENUSTED / PEMETREXED, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE / PEMETREXED 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-123625984-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-123626028-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.332, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-87140814-APN-DERM#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2023.01.02 10:12:02 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.01.02 10:12:17 -03:00



## PROYECTO DE PROSPECTO PARA PROFESIONAL DE LA SALUD

### VENUSTED

#### PEMETREXED 500 mg

Polvo liofilizado inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: Intravenosa

### COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Pemetrexed (como pemetrexed disódico hemipentahidrato) 500 mg

Excipientes: Manitol 500 mg

### ACCIONO TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: análogos del ácido fólico.

Código ATC: L01BA04

### INDICACIONES

Mesotelioma pleural maligno

Pemetrexed en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no resecable que no han recibido quimioterapia previamente.

Cáncer de pulmón no microcítico

Pemetrexed en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan una histología predominantemente de célula escamosa.

Pemetrexed en monoterapia está indicado como tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquéllos que tengan histología predominantemente de célula escamosa, cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico basado en un platino.

Pemetrexed en monoterapia está indicado para el tratamiento en segunda línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa.

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES:**

Farmacodinamia

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

Pemetrexed es un agente antineoplásico antifolato multidiana, que ejerce su acción mediante la interrupción de los procesos metabólicos esenciales dependientes de folato necesarios para la replicación celular.

Los estudios in vitro han demostrado que el pemetrexed inhibe la timidilato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR), y la glicamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT), todas las 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 reducido como la proteína de unión a folato asociada a membrana. Una vez en la célula, la enzima folil poliglutamato sintetasa convierte al pemetrexed en las formas poliglutamato. Las formas poliglutamato son retenidas en las células y son inhibitorias de la TS y la GARFT. La poliglutamación es un proceso dependiente del tiempo y la concentración que ocurre en células tumorales y, en menor grado, en tejido normal. Los metabolitos poliglutamados tienen una mayor vida media intracelular que da como resultado una acción prolongada del fármaco en las células malignas.

Los estudios preclínicos demostraron que el pemetrexed inhibe el crecimiento in vitro de las líneas celulares del mesotelioma (MSTO-21 1H, NCI-H2052). Los estudios con líneas celulares de mesotelioma MSTO-21 1H revelaron efectos sinérgicos cuando se combinaron el pemetrexed y el cisplatino concomitantemente. Los recuentos absolutos de neutrófilos (RAN) luego de la administración como monoterapia del pemetrexed a 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 recuento absoluto de neutrófilos, es inversamente proporcional a la exposición sistémica de pemetrexed. También se observó que los pacientes con concentraciones basales elevadas de cistationina u homocisteína tenían recuento absoluto de neutrófilos con nadires más bajos. La suplementación con ácido fólico y con vitamina B12 puede disminuir los niveles

de estas sustancias. No se observa efectos acumulativos de la exposición al pemetrexed en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos durante ciclos de tratamiento múltiples. El tiempo hasta el nadir del recuento absoluto de neutrófilos con la exposición sistémica al pemetrexed (ABC) varió entre 8 y 9,6 días en un rango de 38,3 a 316,8 ug.h/ml. el recuento absoluto de neutrófilos volvió a los valores basales entre 4,2 y 7,5 días después del nadir en el mismo rango de exposiciones.

### ***Farmacocinética***

Se evaluó la farmacocinética del pemetrexed administrado como monoterapia en dosis que variaban de 0,2 a 838 mg/m<sup>2</sup> durante un período de infusión de 10 minutos en 426 pacientes con cáncer que tenían diversos tumores sólidos. Pemetrexed no se metaboliza en un grado importante y se elimina principalmente en la orina, con un 70 % al 90 % de la dosis recuperada sin cambios dentro de las primeras 24 horas siguientes a la administración. El clearance sistémico total del pemetrexed es 91,8 ml/min y la vida media de eliminación del pemetrexed es de 3,5 horas en pacientes con función renal normal (clearance de creatinina de 90 ml/min). Cuando la función renal disminuye (disminución del clearance), la exposición (ABC) aumenta. La exposición sistemática total al pemetrexed (ABC) y la concentración máxima en plasma (C<sub>max</sub>) aumentan proporcionalmente a la dosis. La farmacocinética del pemetrexed no cambia en los múltiples ciclos de tratamiento. Pemetrexed tiene un volumen de distribución constante de 16,1 litros. Los estudios in Vitro indican que el pemetrexed se une a las proteínas plasmáticas en un 81%. La unión no se ve afectada por el grado de insuficiencia renal.

### ***Poblaciones Especiales***

La farmacocinética del pemetrexed en poblaciones especiales fue estudiada aproximadamente en 400 pacientes en estudios controlados y unigrupales.

-*Ancianos*: no se observó efecto de la edad sobre la farmacocinética del pemetrexed en un rango de edades de 26 a 80 años.

-*Niños*: en los estudios clínicos no se incluyeron pacientes pediátricos.

- *Sexo*: la farmacocinética del pemetrexed no difirió entre los pacientes de ambos sexos.

-*Razas*: la farmacocinética del pemetrexed fue similar en pacientes caucásicos y en pacientes africanos. Los datos disponibles son insuficientes para comparar la farmacocinética para otros grupos étnicos.

- *Insuficiencia Hepática*: no se observó efecto de la AST (SGOT), la ALT (SGPT) o la bilirrubina total elevadas sobre la farmacocinética del pemetrexed. Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios de pacientes con insuficiencia hepática.

- *Insuficiencia Renal*: se realizaron análisis farmacocinéticos en 127 pacientes con insuficiencia renal. El clearance plasmático del pemetrexed disminuye en presencia del cisplatino a medida que decrece la función renal, con aumento en la exposición sistémica. Los pacientes con clearances de creatinina de 45, 50 y 80 ml/min tuvieron aumentos del 65 %, 54 % y 13 %, respectivamente, en la exposición sistémica total a pemetrexed (ABC) en comparación con los pacientes con clearance de creatinina de 100 ml/min.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

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 clastogénico en el test *in vivo* de micronúcleo en ratones.

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

### **POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION**

Pemetrexed debe ser administrado solo bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

Pemetrexed se utiliza por vía intravenosa. Pemetrexed debe administrarse como perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días.

#### Uso combinado con cisplatino

*Mesotelioma pleural maligno*: la dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m<sup>2</sup> administrada con infusión intravenosa durante 10 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de cisplatino es de 75 mg/m<sup>2</sup> infundida durante 2 horas comenzando aproximadamente 30 minutos después de finalizar la administración de

pemetrexed. Los pacientes deberán recibir tratamiento antiemético adecuado a ser hidratados conforme a la práctica clínica local antes y/o después de recibir cisplatino. Ver prospecto de cisplatino para mayor información.

#### Uso como agente solo (monoterapia)

*Cáncer Pulmonar a células no pequeñas (sus siglas en inglés NSCLC):* la dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m<sup>2</sup> administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días.

#### Régimen de premedicación

*Corticoesteroide:* se informó rash cutáneo con más frecuencia en los pacientes no tratados previamente con un corticoesteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea. En los estudios clínicos, se administraron 4 mg de dexametasona por vía oral dos veces diarias el día de la administración de pemetrexed así como el día anterior y al día siguiente de la misma.

*Suplementación con vitamina:* para reducir la toxicidad. Se debe indicar a los pacientes tratados con pemetrexed que diariamente tomen una dosis baja por vía oral de ácido fólico o complejo multivitamínico.

Con ácido fólico. Durante el periodo de 7 días precedente a la primera dosis de pemetrexed se deben tomar por lo menos 5 dosis diarias de ácido fólico; y la administración deberá continuar durante la totalidad del tratamiento y durante los 21 días posteriores a la última dosis de pemetrexed. Los pacientes deben recibir también (1) inyección por vía intramuscular de vitamina B12 durante la semana precedente a la primera dosis de pemetrexed y cada 3 ciclos de allí en más. Las inyecciones subsiguientes de vitamina B12 pueden administrarse el mismo día que pemetrexed. En los estudios clínicos, la dosis de ácido fólico estudiado varió de 350 a 1000 µg, y la dosis de vitamina B12 fue de 1000 µg. La dosis más comúnmente utilizada de ácido fólico por vía oral en estudios clínicos fue de 400 µg.

#### **Recomendaciones para monitoreo de laboratorio y reducción de la dosis**

- Monitoreo: en todos los pacientes que reciban pemetrexed, se deberán realizar hemogramas completos incluyendo recuentos plaquetarios. 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 recuento absoluto de neutrófilos sea  $\geq 1.500$  células /mm<sup>3</sup>, el recuento plaquetario sea  $\geq 100.000$  células/mm<sup>3</sup>,

y el clearance de creatinina sea  $\geq 45$  ml/min. Se deberán realizar pruebas químicas periódicas en sangre para evaluar la función renal y hepática.

- Recomendaciones para la reducción de las dosis: los ajustes de la dosis al inicio de un ciclo subsiguiente deberán basarse en los recuentos de nadir hematológicos o en la toxicidad máxima no hematológica del ciclo de tratamiento precedente. El tratamiento puede ser demorado para permitir el tiempo suficiente para la recuperación. Al recuperarse los pacientes deberán ser tratados nuevamente utilizando las recomendaciones que se presentan en las tablas 1 a 3, las cuales son aplicables para pemetrexed usado como agente solo o en combinación con cisplatino.

**Tabla 1.- Reducción de la dosis para pemetrexed (como agente solo o en combinación) y cisplatino- Toxicidades hematológicas**

Nadir del recuento absoluto de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$ y nadir de plaquetas $>50.000/\text{mm}^3$	75% de la dosis previa (ambas drogas)
Nadir de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ independientemente del Nadir del recuento absoluto de neutrófilos	50% de la dosis previa (ambas drogas)

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas (incluyendo neurotoxicidad)  $\geq$  grado 3 (excepto aumentos de las transaminasas de Grado 3), se deberá suspender la administración de pemetrexed hasta la resolución a un valor inferior o idéntico al que tenía el paciente antes del tratamiento. El tratamiento deberá ser reanudado de acuerdo con los lineamientos de Tabla 2.

**Tabla 2.- Reducción de la dosis para pemetrexed (como agente solo o en combinación) y cisplatino- Toxicidades no hematológicas <sup>a,b</sup>**

	Dosis de pemetrexed (mg/m <sup>2</sup> )	Dosis de Cisplatino (mg/m <sup>2</sup> )
Cualquier toxicidad de Grado 3 <sup>c</sup> o 4, excepto mucositis	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización 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) de NCI
- b. excluyendo neurotoxicidad
- c. excepto aumento de las transaminasas de Grado 3.

En el caso de neurotoxicidad, los ajustes de dosis recomendadas para pemetrexed y cisplatino se describen en la Tabla 3. los pacientes deberán interrumpir el tratamiento si experimentan neurotoxicidad de Grado 3 o 4.

**Tabla 3.- Reducción de la dosis para pemetrexed (como agente solo o en combinación) y cisplatino- Neurotoxicidad**

<b>Grado según los CTC</b>	<b>Dosis de pemetrexed (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dosis de cisplatino (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0-1	100% de la dosis previa	100% de la dosis previa
2	100% de la dosis previa	50 % de la dosis previa

El tratamiento con pemetrexed deberá ser interrumpido si el paciente experimenta cualquier toxicidad hematológica o no hematológica de Grado 3 o 4 después de 2 reducciones de la dosis (excepto los aumentos de las transaminasas de Grado 3) o de inmediato si se observa neurotoxicidad de Grado 3 o 4.

### ***Poblaciones especiales***

#### ***Pacientes de edad avanzada***

No se ha demostrado en ningún ensayo clínico que los pacientes de 65 años de edad o mayores posean un mayor riesgo de presentar 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 pemetrexed en población pediátrica con mesotelioma pleural maligno y cáncer de pulmón no microcítico.

#### ***Pacientes con disfunción renal***

***(fórmula estandarizada de cockcroft y gault o tasa de filtración glomerular medida por el método radioisotópico de aclaración sérica de Tc99m-DPTA)***

Hombres:

$$(140 - \text{Edad en años}) \times \text{peso corporal en Kg} / 72 \times \text{creatinina sérica (mg/ml)} = \text{ml/min}$$

Mujeres: Hombres x 0,85 = ml/min

Pemetrexed se elimina inalterado principalmente por excreción renal.

En estudios clínicos, los pacientes con un aclaramiento de creatinina  $\geq 45$  ml/min no requirieron ajustes de dosis diferentes de los recomendados para todos los pacientes. No existen suficientes datos sobre el uso de pemetrexed en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min, por lo tanto no se recomienda el uso de pemetrexed en estos pacientes (ver Advertencias)

Se deberá tener cuidado cuando se administra pemetrexed concomitantemente con AINES a pacientes cuyo clearance de creatinina es  $<80$  ml/min.

### ***Pacientes con disfunción hepática***

No se ha identificado ninguna relación entre la farmacocinética de pemetrexed y la AST (SGOT), la ALT (SGPT) o la bilirrubina total. Sin embargo, no se han estudiado específicamente pacientes con disfunción hepática tales como bilirrubina  $> 1,5$  veces el límite superior de la normalidad y/o aminotransferasas  $> 3,0$  veces el límite superior de la normalidad (en ausencia de metástasis hepáticas)  $> 5,0$  veces el límite superior de la normalidad (en presencia de metástasis hepáticas).

## **FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Al igual que otros agentes antineoplásicos potencialmente tóxicos, se deberá tener cuidado en la manipulación y preparación de las soluciones para infusión de pemetrexed. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de pemetrexed entra en contacto con la piel, lavar la piel de inmediato y en su totalidad con jabón y agua. Si pemetrexed entra en contacto con las membranas mucosas, enjuagar bien con agua. Se han publicado varias pautas para la manipulación y disposición de agentes antineoplásicos. No hay consenso general acerca de si todos los procedimientos recomendados en las pautas son necesarios o apropiados.

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

Preparación para la administración de la infusión por vía intravenosa.

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

1.-Calcular la dosis y la cantidad de frascos ampolla de pemetrexed necesarios. Cada frasco ampolla contiene 500 mg de pemetrexed. El frasco ampolla contiene pemetrexed con un pequeño exceso sólo para facilitar la administración de la cantidad indicada en el prospecto.

2.-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 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 de manera adversa la calidad del producto. La solución reconstituida de pemetrexed tiene un pH que oscila entre 6,6 y 7,8. SE REQUIERE POSTERIOR DILUCIÓN.

3.-El volumen apropiado de la solución reconstituida de pemetrexed 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.

4.-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.

5.-Se demostró que las soluciones reconstituidas y las soluciones para infusión de pemetrexed tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración (2-8) °C. Cuando se las prepara siguiendo las instrucciones, las soluciones reconstituidas y para infusión de pemetrexed no contienen conservantes antimicrobianos.

6.-Desechar cualquier remanente.

### **INCOMPATIBILIDADES**

**Pemetrexed SÓLO deberá ser reconstituida y diluida con una inyección de cloruro de sodio al 0,9%, para inyección sin conservantes.** Pemetrexed es compatible con equipos estándar de infusión intravenosa de polivinil cloruro y bolsas para solución intravenosa. Pemetrexed es físicamente incompatible con diluyentes que contienen calcio, incluido la solución de Lactato Ringer para inyección y la solución de Ringer para inyección, por lo tanto, no deberán ser utilizados. La administración concomitante de pemetrexed con otras drogas y diluyentes no ha sido estudiada y, por consiguiente, no se la recomienda.

### **CONTRAINDICACIONES**

El uso de pemetrexed esta contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas al pemetrexed o a cualquiera de los excipientes que componen la fórmula.

Lactancia

Administración concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

**Supresión de medula ósea:** pemetrexed puede suprimir la función de la medula ósea, manifestada por neutropenia, trombocitopenia, y anemia; la mielosupresión usualmente es la toxicidad que limita la dosis. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar la aparición de mielosupresión durante la terapia y no deberán recibir pemetrexed hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) regrese a  $> 1500$  células/mm<sup>3</sup> y el recuento de plaquetas a  $>100000$  células /mm<sup>3</sup>. Las reducciones de las dosis para los ciclos subsiguientes se basan en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos, el recuento plaquetario, y la toxicidad no hematológica máxima observada en el ciclo anterior.

**Disminución de la función renal:** pemetrexed se elimina principalmente por vía renal sin cambios. No se requiere ajuste de las dosis en pacientes con clearance de creatinina  $\geq 45$  ml/min. Debido a que la cantidad de pacientes con clearance de creatinina  $<45$  ml/min estudiada es insuficiente no se puede hacer recomendaciones sobre dosis. Por consiguiente, pemetrexed no deberá ser administrado a pacientes con clearance de creatinina  $<45$  ml/min.

Los pacientes que presenten insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min) deben evitar tomar antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como ibuprofeno y ácido acetilsalicílico ( $> 1,3$  g diarios) durante dos días antes, el mismo día y dos días después de la administración de pemetrexed.

Los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada candidatos a ser tratados con pemetrexed, deberán interrumpir el tratamiento con AINEs de largas semividas de eliminación durante al menos cinco días antes, el mismo día y dos días después de la administración de pemetrexed.

Se han notificado acontecimientos renales graves, incluyendo fallo renal agudo, relacionados con el uso de pemetrexed solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos. Muchos de los pacientes a los que les ocurrió esto tenían factores de riesgo subyacentes para el desarrollo de acontecimientos 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 insípida nefrogénica (p. ej., hipernatremia).

**Otras:**

El efecto de la presencia de líquido en el tercer espacio, tal como derrame pleural o ascitis, en el tratamiento con pemetrexed no está completamente definido. En un estudio en fase 2 de pemetrexed, con 31 pacientes con tumores sólidos y con líquido estable en el tercer espacio, no se observaron diferencias en las concentraciones normalizadas en plasma de pemetrexed o en su aclaramiento en comparación con el grupo de pacientes sin líquido en el tercer espacio. Por lo tanto, se debe considerar el drenaje del tercer espacio antes de la administración de pemetrexed, aunque puede que no sea necesario.

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 pemetrexed. Se debe prestar especial atención a estos pacientes, y tener precaución cuando se utilicen otros agentes radiosensibilizantes.

Se han notificado casos de toxicidad cutánea tardía en pacientes sometidos a radioterapia semanas o años antes.

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

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

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.

Pemetrexed puede ser genotóxico, por ello se advierte a los pacientes varones en edad fértil que no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 3 meses después. Se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas o abstinencia sexual durante este periodo. Debido a la posibilidad de que el tratamiento con pemetrexed produzca infertilidad irreversible, se aconseja que los pacientes varones soliciten asesoramiento sobre la posibilidad de acudir a un banco de espermatozoides antes de comenzar el tratamiento. Se recomienda que las mujeres fértiles empleen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con pemetrexed y durante los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento.

VENUSTED contiene sodio

VENUSTED contiene aproximadamente 54 mg de sodio por vial, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

***Necesidad de suplementación con folato y vitamina B12:*** se debe indicar a los pacientes tratados con pemetrexed que tomen ácido fólico y vitamina B12 como medida profiláctica para reducir la toxicidad hematológica y GI (gastrointestinal) relacionada con el tratamiento. En estudios clínicos fase III para registro 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 febril, e infección con neutropenia grado 3/4.

***Pruebas de laboratorio:*** se deberán realizar hemogramas completos, incluyendo recuentos plaquetarios y pruebas de química periódicas en todos los pacientes que reciben pemetrexed. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar el nadir y la recuperación, 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 recuento absoluto de neutrófilos sea  $\geq 1500$  células/mm<sup>3</sup>, el de plaquetas  $> 100.000$  células/mm<sup>3</sup> y el clearance de creatinina sea  $\geq 45$  ml/min.

## **INTERACCIÓN CON OTRAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:**

Permetrexed 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) podrán posiblemente dar como resultado un clearance demorado de pemetrexed. Estas combinaciones deben ser usadas con precaución. Si es necesario, el clearance de creatinina debe ser cuidadosamente monitoreado.

Si bien durante el uso de pemetrexed en pacientes con función renal normal (clearance de creatinina  $\geq 80$  ml/min) se pueden administrar altas dosis de AINEs como ibuprofeno (400 mg cuatro veces al día) y aspirina (1,3 mg/día), se deberá tener precaución en su uso en estas dosis ya que podrán disminuir la eliminación de pemetrexed y por lo tanto incrementar la ocurrencia de efectos adversos por pemetrexed.

Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina de 45 a 79 ml/min) deberán evitar el uso concomitante de pemetrexed con altas dosis de AINEs (por ejemplo, ibuprofeno) o aspirina a altas dosis el día de la administración de pemetrexed, 2 días antes y 2 días después de la misma.

En ausencia de datos respecto de interacciones potenciales entre pemetrexed y AINEs con vida media de eliminación más prolongada, todos los pacientes que toman estos AINEs deberán interrumpir su administración durante por lo menos 5 días antes de la administración de pemetrexed, el día de la administración de pemetrexed y 2 días después de la misma. Si se requiere la administración concomitante de un AINE, los pacientes deberán ser controlados cuidadosamente para determinar la presencia de toxicidad, especialmente mielosupresión, toxicidad renal y gastrointestinal.

**Interacciones comunes a todos los citotóxicos:** el uso de tratamientos anticoagulantes es frecuente debido al alto riesgo trombótico en pacientes con cáncer. La alta variabilidad intra-individual del status 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 INR (Rango Internacional Normalizado) si es que se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales.

Debido a que el status de inmunodepresión es común en pacientes con cáncer no se recomienda el uso concomitante de citotóxicos con vacunas conteniendo organismos

vivos atenuados (excepto vacuna para fiebre amarilla en la que es contraindicado) dado el riesgo de que se presente una enfermedad sistémica con consecuencias posiblemente fatales. Use una vacuna inactivada donde esta exista (por ejemplo, poliomielitis).

*-Agentes quimioterapéuticos:* el cisplatino no afecta la farmacocinética del pemetrexed ni la farmacocinética del platino total es alterada por el pemetrexed.

*-Vitaminas:* la administración de ácido fólico oral o de vitamina B12 intramuscular no afecta la farmacocinética del pemetrexed.

*-Drogas metabolizadas por las enzimas del citocromo P450:* los resultados de los estudios in Vitro con microsomas humanos predicen que el pemetrexed no causaría una inhibición clínicamente significativa del clearance metabólico de las drogas metabolizadas por las enzimas CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 y CYP1A2. No se llevaron a cabo estudios para determinar el potencial de inducción de las isoenzimas del citocromo P450 del 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:* la aspirina, administrada en dosis bajas a moderadas (325 mg cada 6 horas), no afecta la farmacocinética del pemetrexed. Se desconoce el efecto de dosis más altas de aspirina sobre la farmacocinética del pemetrexed.

## **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. No debe administrarse pemetrexed durante el embarazo.

### 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 espermatozoides antes de comenzar el tratamiento.

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

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

### Tabla de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación enumera las reacciones adversas del medicamento, independientemente de la causalidad asociada a pemetrexed utilizado como tratamiento en monoterapia o en combinación con cisplatino, de los estudios de registro pivotaes (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN y PARAMOUNT) y del período posterior a la comercialización.

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:  $\geq 1/10$ ; frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; muy raras:  $< 1/10.000$  y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

*Tabla. Frecuencias de todos los grados de efectos adversos del medicamento, con independencia de la causalidad de los estudios de registro pivotaes: JMEI (pemetrexed frente a docetaxel), JMDB (pemetrexed con cisplatino frente a gemcitabina con cisplatino), JMCH (pemetrexed con cisplatino frente a cisplatino),*

*JMEN y PARAMOUNT (pemetrexed con los mejores cuidados de soporte frente a placebo con los mejores cuidados de soporte) y desde el período posterior a la comercialización*

Sistema de Clasificación de Órganos (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección <sup>a</sup> Faringitis	Sepsis <sup>b</sup>			Dermo-hipodermatitis	
Trastornos de la sangre y del 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 <sup>c</sup>			

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Embolia pulmonar Neumonitis intersticial <sup>b,d</sup>			
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis Anorexia Vómitos Diarrea Náuseas	Dispepsia Estreñimiento Dolor abdominal	Hemorragia rectal Hemorragia gastrointestinal Perforación intestinal Esofagitis Colitis <sup>e</sup>			
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 <sup>b</sup> Necrólisis epidérmica tóxica <sup>b</sup> Penfigoide Dermatitis bullosa Epidermolisis ampollosa adquirida Edema eritematoso <sup>f</sup> Pseudocelulitis Dermatitis Eczema Prurigo	
Trastornos renales y urinarios	Descenso del aclaramiento de creatinina Aumento de creatinina en sangre <sup>e</sup>	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 Gammaglutamiltransferasa				

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Esofagitis por irradiación Neumonitis por irradiación	Fenómeno de recuerdo		
--	--	--	--	----------------------	--	--

<sup>a</sup> con y sin neutropenia

<sup>b</sup> en algunos casos mortal

<sup>c</sup> en ocasiones, derivando en necrosis en las extremidades

<sup>d</sup> con insuficiencia respiratoria

<sup>e</sup> visto sólo en combinación con cisplatino

<sup>f</sup> principalmente de las extremidades inferiores

### **Comunicación de reportes de reacciones adversas**

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de VENUSTED a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA, Tel: 03327-45-2629 - Internos 104-109.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

### **SOBREDOSIFICACION**

Hubo pocos casos de sobredosis con pemetrexed. Los casos de toxicidad informados incluyen neuropatías, anemia, trombocitopenia, mucositis y rash. Las complicaciones por sobredosis previstas incluyen supresión de la médula ósea manifestada por neutropenia, trombocitopenia y anemia. Además, pueden observarse infección con o sin fiebre, diarrea y mucositis. Si se produce una sobredosis, se deberán instituir las medidas de apoyo generales que el médico actuante considere necesarias. El manejo de sobredosis con pemetrexed debe incluir el uso de Folinato de calcio o Timidina.

En estudios clínicos, se permitió el uso de Folinato de calcio para leucopenia Grado 4 según los CTC que duraba  $\geq 3$  días, neutropenia Grado 4 según los CTC que duraba  $\geq 3$  días, e inmediatamente para trombocitopenia de Grado 4 según los CTC, hemorragia asociada con trombocitopenia de Grado 3 o mucositis de Grado 3 ó 4. para uso intravenoso se recomendaron las siguientes dosis y esquemas de administración de

folinato: 100mg/m<sup>2</sup>, por vía intravenosa una vez, seguidos de folinato, 50mg/m<sup>2</sup>, por vía intravenosa cada 6 horas durante 8 días. Se desconoce la propiedad de pemetrexed para ser dializado.

***“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:***

***Hospital de Pediatría R. Gutierrez Tel: (011) 4962-6666/2247***

***Hospital A. Posadas Tel: (011) 4654-6648/4658-7777***

***Optativamente con otros centros de toxicología”***

## **PRESENTACIÓN**

Envases con 1 frasco ampolla. Envases con 25, 50 y 100 frascos ampolla de USO HOSPITALRIO EXCLUSIVO.

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Pemetrexed inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 25° C, con excursiones permitidas de hasta 30° C.

Se demostró que las soluciones reconstituidas y para infusión de pemetrexed tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración (2°-8° C).

## **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 56.332

Dirección Técnica: Gabriel Sáez, Farmacéutico

Laboratorio Microsules Argentina S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36.5 – Garín, (B1619IEA) – Provincia de Buenos Aires –

República Argentina. Tel: 03327-45-2629- Internos 104 – 109.

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

Fecha de última revisión:.../.../...



***“Este Medicamento es Libre de Gluten”***



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-87140814 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.11.16 07:18:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.11.16 07:18:14 -03:00



## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

### VENUSTED

**PEMETREXED 500 mg**

**Polvo liofilizado para inyectable**

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: Intravenosa

### **LEA TODO EL PROSPECTO DETENIDAMENTE ANTES DE EMPEZAR A TOMAR EL MEDICAMENTO.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es VENUSTED y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de usar VENUSTED
3. Cómo usar VENUSTED
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de VENUSTED
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es VENUSTED y para que se utiliza**

VENUSTED es un medicamento usado para el tratamiento del cáncer.

VENUSTED se puede administrar junto con cisplatino, otro medicamento anticanceroso, como tratamiento para el mesotelioma pleural maligno, una forma de cáncer que afecta a la mucosa del pulmón, a pacientes que no han recibido quimioterapia previa.

VENUSTED también se puede administrar, junto con cisplatino, para el tratamiento inicial de pacientes en estadios avanzados de cáncer de pulmón.

VENUSTED se le puede prescribir si tiene cáncer de pulmón en un estadio avanzado, si su enfermedad ha respondido al tratamiento o si permanece inalterada tras la quimioterapia inicial.

VENUSTED también se puede administrar para el tratamiento de aquellos pacientes en estadios avanzados de cáncer de pulmón cuya enfermedad ha progresado, que ya han recibido otro tratamiento inicial de quimioterapia.

## **2. Qué necesita saber antes de usar VENUSTED**

### **No use VENUSTED**

si es alérgico (hipersensible) a pemetrexed o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento indicados en la composición.

si está dando el pecho, debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con VENUSTED.

si le han administrado recientemente la vacuna contra la fiebre amarilla o se la van a administrar.

### **Advertencias y precauciones**

#### Consulte a su médico antes de que le administren VENUSTED

Si ha tenido o tiene problemas de riñón dígaselo a su médico o al farmacéutico del hospital ya que cabe la posibilidad de que no pueda recibir VENUSTED.

Antes de cada perfusión tendrá que dar muestras de su sangre para evaluar si la función renal y hepática es suficiente y para evaluar si tiene suficientes células sanguíneas para recibir VENUSTED. Su médico puede decidir cambiar su dosis o retrasar el tratamiento dependiendo de su estado general y de si el recuento de sus células sanguíneas es demasiado bajo. Si está usted recibiendo además cisplatino, su médico se asegurará de que está correctamente hidratado y recibirá el tratamiento apropiado antes y después de recibir cisplatino para prevenir el vómito.

Si ha recibido o va a recibir radioterapia, por favor consulte con su médico, ya que se puede producir una reacción precoz o tardía entre la radiación y VENUSTED.

Si usted se ha vacunado recientemente, por favor consulte con su médico, dado que es posible que esta pueda causar algún efecto negativo con VENUSTED.

Si tiene una enfermedad del corazón o historia previa de enfermedad de corazón, por favor consulte con su médico.

Si tiene líquido acumulado alrededor del pulmón, su médico puede decidir extraer el fluido antes de administrarle VENUSTED.

### **Niños y adolescentes**



No se dispone de datos relevantes del uso de VENUSTED en la población pediátrica.

### **Uso de VENUSTED con otros medicamentos**

Informe a su médico si está utilizando medicamentos para el dolor o la inflamación (hinchazón), tales como los medicamentos denominados “medicamentos antiinflamatorios no esteroideos” (AINEs), incluyendo los adquiridos sin receta (como ibuprofeno). Hay muchas clases de AINEs con duración de acción diferente. Basándose en la fecha en la que le corresponde su perfusión de VENUSTED y/o el estado de su función renal, su médico le aconsejará qué medicamentos puede utilizar y cuándo puede hacerlo. Si no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico por si algún medicamento que esté tomando es un AINE.

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

### **Embarazo**

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, informe a su médico. Durante el embarazo debe evitarse el uso de VENUSTED. Su médico le informará de los posibles riesgos de tomar VENUSTED durante el embarazo. Las mujeres deben emplear métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con VENUSTED y durante 6 meses después de recibir la última dosis.

### **Lactancia**

Si usted está dando el pecho, informe a su médico.

Durante el tratamiento con VENUSTED se debe interrumpir la lactancia.

### **Fertilidad**

Se advierte a los pacientes varones, que no engendren un hijo durante y hasta 3 meses después del tratamiento con VENUSTED, y por tanto, deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses después del tratamiento con VENUSTED. Si desea tener un hijo durante el tratamiento o en los 3 meses siguientes tras haber recibido el tratamiento, pida consejo a su médico o farmacéutico. Es posible que desee solicitar información sobre conservación de espermatozoides antes de comenzar su tratamiento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Puede que VENUSTED haga que se sienta cansado. Tenga cuidado cuando conduzca un vehículo o use máquinas.

### **VENUSTED contiene sodio**

VENUSTED contiene aproximadamente 54 mg de sodio por vial, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

### **3. Como usar VENUSTED**

La dosis de VENUSTED es de 500 miligramos por cada metro cuadrado de la superficie de su cuerpo. Le medirán la altura y el peso para calcular cuál es su superficie corporal. Su médico usará esta superficie para calcular la dosis correcta para usted. Esta dosis puede ajustarse o el tratamiento puede retrasarse dependiendo de su recuento de células sanguíneas y de su estado general. El farmacéutico del hospital, la enfermera o el médico habrá mezclado el polvo de VENUSTED con una solución de cloruro de sodio para inyección de 9 mg/ml (0,9 %), antes de que se le administre.

Usted siempre recibirá VENUSTED mediante una perfusión (gotero) en una de sus venas. La perfusión durará al menos 10 minutos.

Cuando use VENUSTED en combinación con cisplatino:

El médico o el farmacéutico del hospital calcularán cual es la dosis que usted necesita basándose en su altura y en su peso. El cisplatino también se administra mediante perfusión en una de sus venas y se da aproximadamente 30 minutos después de que haya terminado la perfusión de VENUSTED. La perfusión de cisplatino dura aproximadamente dos horas.

Normalmente debe recibir su perfusión una vez cada tres semanas.

#### **Medicación adicional:**

**Corticosteroides:** su médico le prescribirá unos comprimidos de esteroides (equivalentes a 4 miligramos de dexametasona dos veces al día) que tendrá que tomar el día anterior, el mismo día y el día siguiente al tratamiento con VENUSTED. Su médico le da este medicamento para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas que puede experimentar durante su tratamiento para el cáncer.

**Suplemento vitamínico:** su médico le prescribirá ácido fólico oral (vitamina) o un complejo multivitamínico que contenga ácido fólico (350 a 1.000 microgramos) y que debe tomar

una vez al día mientras está tomando VENUSTED. Debe tomar por lo menos cinco dosis durante los siete días anteriores a la primera dosis de VENUSTED. Debe continuar tomando ácido fólico durante 21 días después de la última dosis de VENUSTED. Además recibirá una inyección de vitamina B<sub>12</sub> (1.000 microgramos) en la semana anterior a la administración de VENUSTED y después aproximadamente cada 9 semanas (correspondientes a 3 ciclos del tratamiento con VENUSTED). La vitamina B<sub>12</sub> y el ácido fólico se le dan para reducir los posibles efectos tóxicos del tratamiento para el cáncer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Debe informar a su médico inmediatamente si usted nota algunos de los siguientes síntomas:**

- Fiebre o infección (frecuentes): si usted tiene una temperatura de 38 °C o superior, sudoración u otros signos de infección (ya que usted podría tener menos células blancas de lo normal, lo cual es muy frecuente). Las infecciones (sepsis) pueden ser graves y causar la muerte.
- Si comienza a sentir dolor en el pecho (frecuente) o el ritmo del corazón es más rápido (poco frecuente).
- Si tiene dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca (muy frecuentes).
- Reacción alérgica: si desarrolla sarpullido (muy frecuente), sensación de quemazón o picor (frecuentes), o fiebre (frecuente). En raras ocasiones las reacciones de la piel pueden ser graves y pueden causar la muerte. Contacte con su médico si usted presenta erupción grave, picor o aparición de ampollas (síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica tóxica).
- Si se siente cansado o mareado, si le falta la respiración o está pálido (debido a que usted tiene menos hemoglobina de lo normal, lo cual es muy frecuente).
- Si experimenta sangrado de las encías, nariz o boca o cualquier sangrado que no cesa, orina roja o rosa o hematomas inesperados (debido a que usted tiene menos plaquetas de lo normal, lo cual es muy frecuente).
- Si experimenta dificultad para respirar de forma repentina, dolor intenso en el pecho o tos con sangre en el esputo (poco frecuentes) (puede indicar que haya un coágulo de sangre en las venas de los pulmones).

Los efectos adversos con VENUSTED pueden incluir:

*Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)*

Infección

Faringitis (dolor de garganta)

Recuento bajo de granulocitos neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco)

Recuento bajo de células blancas de la sangre

Niveles bajos de hemoglobina (anemia)

Diarrea, Náuseas, Vómitos

Dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca

Astenia (cansancio),

Erupción en la piel,

Piel escamosa,

Alteraciones en los análisis de sangre que muestran una funcionalidad reducida de los riñones

*Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)*

Infección en la sangre

Fiebre con número bajo de granulocitos neutrófilos (un tipo de leucocitos)

Recuento bajo de plaquetas

Reacción alérgica

Pérdida de líquidos corporales

Alteraciones en el sentido del gusto

Daño en los nervios motores que puede causar debilidad muscular y atrofia (emaciación fundamentalmente en brazos y piernas)

Daño en los nervios sensoriales que pueden causar pérdida de sensibilidad, ardor (dolor urente) y marcha inestable

Mareos

Inflamación o hinchazón de la conjuntiva (membrana que recubre los párpados y cubre la parte blanca del ojo)

Sequedad ocular

Ojos llorosos

Sequedad de la conjuntiva (membrana interna de los párpados y cubre la parte blanca del ojo) y la córnea (capa transparente frente al iris y la pupila)

Hinchazón de los párpados

Trastorno ocular con sequedad, lagrimeo, irritación y/o dolor  
Insuficiencia cardíaca (afección que afecta la capacidad de bombeo de los músculos del corazón)  
Ritmo cardíaco irregular  
Indigestión  
Estreñimiento  
Dolor abdominal  
Hígado: aumento de las sustancias químicas en la sangre producidas por el hígado  
Aumento de la pigmentación de la piel  
Picor de la piel  
Erupción en el cuerpo donde cada lesión se asemeja a una diana  
Pérdida de cabello  
Urticaria  
Fallo renal  
Función renal reducida  
Fiebre  
Dolor  
Exceso de líquido en el tejido corporal que provoca hinchazón  
Dolor en el pecho  
Inflamación y ulceración de las mucosas que recubren internamente el tracto digestivo

*Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)*

Reducción en el número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas  
Isquemia o falta de riego  
Isquemia por taponamiento de una arteria cerebral  
Sangrado intracraneal  
Angina (dolor en el pecho causado por reducción del flujo sanguíneo hacia el corazón)  
Infarto  
Estrechamiento o bloqueo de las arterias coronarias  
Aumento del ritmo cardíaco  
Distribución deficiente de sangre a las extremidades  
Obstrucción en una de las arterias pulmonares en los pulmones  
Inflamación y cicatrización de la mucosa de los pulmones con problemas respiratorios  
Pérdida de sangre roja brillante por el ano  
Sangrado en el tracto gastrointestinal

Perforación del intestino

Inflamación de la mucosa del esófago

Inflamación de la mucosa del intestino grueso, que puede estar acompañada de sangrado intestinal o rectal (visto solo en combinación con cisplatino)

Inflamación, edema, eritema y erosión de la superficie mucosa del esófago causada por la radioterapia

Inflamación del pulmón causada por radioterapia

*Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)*

Destrucción de los glóbulos rojos

Shock anafiláctico (reacción alérgica grave)

Enfermedad inflamatoria del hígado

Enrojecimiento de la piel

Erupción en la piel que se desarrolla en un área previamente irradiada

*Muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas)*

Infecciones de piel y tejidos blandos

Síndrome de Stevens-Johnson (un tipo de reacción grave de la piel y mucosas que puede ser mortal)

Necrólisis epidérmica tóxica (un tipo de reacción grave de la piel que puede ser mortal)

Trastorno autoinmune que provoca erupciones en la piel y ampollas en las piernas, brazos y abdomen

Inflamación de la piel caracterizada por la presencia de ampollas que están llenas de líquido

Fragilidad de la piel, ampollas y erosiones y cicatrices en la piel

Enrojecimiento, dolor e hinchazón principalmente de los miembros inferiores

Inflamación de la piel y de la grasa debajo de la piel (pseudocelulitis)

Inflamación de la piel (dermatitis)

La piel se inflama, pica, enrojece, agrieta y se vuelve áspera

Manchas que pican intensamente

*Frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles*

Un tipo de diabetes derivada principalmente de una enfermedad del riñón

Trastorno de los riñones que implica la muerte de las células epiteliales tubulares que forman los túbulos renales

Puede padecer alguno de estos síntomas y/o situaciones. Debe avisar a su médico tan pronto como comience a experimentar cualquiera de estos efectos adversos.

### **Comunicación de reportes de reacciones adversas**

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de VENUSTED a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA, Tel: 03327-45-2629 - Internos 104-109.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

### **5. Conservación de VENUSTED**

Pemetrexed inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 25° C, con excursiones permitidas de hasta 30° C.

Se demostró que las soluciones reconstituidas y para infusión de pemetrexed tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración (2°-8° C).

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta del frasco ampolla y en el estuche.

### **6. Contenido del envase e información adicional**

#### **Composición**

Cada frasco ampolla contiene:

Pemetrexed (como pemetrexed disódico hemipentahidrato) 500 mg

Excipientes: Manitol 500 mg

#### **Presentación:**

Envases con 1 frasco ampolla. Envases con 25, 50 y 100 frascos ampolla de USO HOSPITALRIO EXCLUSIVO.

#### **Sobredosificación**

Hubo pocos casos de sobredosis con pemetrexed. Los casos de toxicidad informados incluyen neuropatías, anemia, trombocitopenia, mucositis y rash. Las complicaciones por sobredosis previstas incluyen supresión de la médula ósea manifestada por neutropenia, trombocitopenia y anemia. Además, pueden observarse infección con o sin fiebre, diarrea y mucositis. Si se produce una sobredosis, se deberán instituir las medidas de apoyo generales que el médico actuante considere necesarias. El manejo de sobredosis con pemetrexed debe incluir el uso de Folinato de calcio/acido fólico.

***“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:***

***Hospital de Pediatría R. Gutierrez Tel: (011) 4962-6666/2247***

***Hospital A. Posadas Tel: (011) 4654-6648/4658-7777***

***Optativamente con otros centros de toxicología”***

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 56.332

Director Técnico: Gabriel Saez, Farmacéutico

Laboratorio Microsules Argentina S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5 – Garín – Provincia de Buenos Aires- República Argentina

(B1619IEA) Tel: 03327-45-2629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

Fecha de última revisión:



***“Este Medicamento es Libre de Gluten”***



SAEZ Gabriel  
CUIL 20209657806





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-87140814 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.11.16 07:18:28 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.11.16 07:18:29 -03:00