

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

CIAMBRA 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de pemetrexedo sob a forma de pemetrexedo dissódico hemipertahidrato.

Após reconstituição (ver secção 6.6), cada frasco para injetáveis contém 25 mg/ml de pemetrexedo.

Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém aproximadamente 11 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Pó liofilizado branco ou quase branco.

O pH da solução reconstituída está entre 6,6 e 7,8

A osmolaridade da solução reconstituída é de 230-270 mOsmol/kg

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Mesotelioma pleural maligno

CIAMBRA em combinação com cisplatina está indicado no tratamento de doentes em quimioterapia pela primeira vez, com mesotelioma pleural maligno não ressecável.

Cancro do Pulmão de não-pequenas células

CIAMBRA em combinação com cisplatina está indicado no tratamento de primeira linha de doentes com cancro do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático, com histologia celular que não predominantemente escamosa (ver secção 5.1).

CIAMBRA está indicado em monoterapia no tratamento de manutenção do cancro do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático, com histologia celular que não predominantemente escamosa, em doentes cuja doença não progrediu imediatamente após quimioterapia à base de platina. (ver secção 5.1).

CIAMBRA está indicado em monoterapia no tratamento de segunda linha de doentes com cancro do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático, com histologia celular que não predominantemente escamosa, (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

CIAMBRA só deve ser administrado sob supervisão de um médico qualificado com prática na administração de quimioterapia antineoplásica.

CIAMBRA em combinação com cisplatina

A dose recomendada de CIAMBRA é de 500 mg/m² da área da superfície corporal (ASC) administrada por perfusão intravenosa durante 10 minutos, no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias. A dose recomendada de cisplatina é de 75 mg/m² da ASC administrada durante duas horas, aproximadamente 30 minutos depois do final da perfusão de pemetrexedo no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias. Os doentes têm de receber tratamento antiemético adequado e serem adequadamente hidratados antes e/ou depois da administração de cisplatina. (consultar também o Resumo das Características do Medicamento da cisplatina para alerta específico sobre a dosagem).

CIAMBRA como agente único

No tratamento de doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células, após quimioterapia prévia, a dose recomendada de CIAMBRA é de 500 mg/m² (ASC) administrada por perfusão intravenosa durante 10 minutos, no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias.

Regime de pré-medicação

Para reduzir a incidência e gravidade de reações cutâneas, o doente deve ser medicado com um corticosteroide no dia antes da perfusão, no dia da administração de pemetrexedo e no dia seguinte à administração de pemetrexedo. A dose de corticosteroide deve ser equivalente a 4 mg de dexametasona administrada por via oral duas vezes ao dia (ver secção 4.4).

De modo a reduzir a toxicidade, os doentes tratados com pemetrexedo devem tomar um suplemento vitamínico (ver secção 4.4). Os doentes devem tomar diariamente por via oral um suplemento de ácido fólico ou um multivitamínico contendo ácido fólico (350 a 1000 microgramas). Devem ser tomadas pelo menos cinco doses de ácido fólico durante os sete dias anteriores à primeira dose de pemetrexedo, devendo esta toma diária ser mantida durante os ciclos de tratamento e durante 21 dias após a última dose de pemetrexedo. Os doentes também devem receber uma injeção intramuscular de vitamina B12 (1000 microgramas) na semana anterior à primeira dose de pemetrexedo e subsequentemente em cada três ciclos. As injeções seguintes de vitamina B12 podem ser dadas no mesmo dia em que se administra o pemetrexedo.

Monitorização

Os doentes tratados com pemetrexedo devem ser monitorizados antes de cada ciclo, através da realização de uma contagem completa de células sanguíneas, incluindo contagem diferencial de leucócitos e contagem de plaquetas. Antes de cada administração de quimioterapia devem ser realizadas análises laboratoriais hematológicas de modo a avaliar as funções renal e hepática. Antes do início de cada ciclo de quimioterapia, os doentes deverão ter uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN) ≥ 1500 células/mm³ e uma contagem de plaquetas ≥ 100.000 células/mm³. A depuração da creatinina deverá ser ≥ 45 ml/min.

A bilirrubina total deverá ser $\leq 1,5$ vezes superior ao limite normal. A fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase (AST e SGOT) e a alanina aminotransferase (ALT ou SGPT) deverá ser ≤ 3 vezes superior ao limite normal. A fosfatase alcalina AST e ALT ≤ 5 vezes superior ao limite normal, é aceitável se o fígado apresentar envolvimento tumoral.

Ajustes de dose

Os ajustes de dose no início de cada ciclo subsequente devem ser feitos em função da diminuição da contagem hematológica ou do grau máximo de toxicidade não hematológica observada no ciclo anterior. O tratamento pode ser adiado a fim de permitir tempo suficiente para a recuperação do doente. Quando se verificar esta recuperação, o doente deve ser tratado tendo como base as linhas de orientação mencionadas nas Tabelas 1, 2 e 3, que são aplicáveis para o regime de CIAMBRA em monoterapia ou em combinação com a cisplatina.

TABELA 1 – Tabela de modificação da dose para CIAMBRA (em monoterapia ou em combinação) e cisplatina - Toxicidades hematológicas	
Diminuição da contagem absoluta de neutrófilos < 500 /mm ³ e diminuição das plaquetas ≥ 50.000 /mm ³	75 % da dose anterior (CIAMBRA e cisplatina)
Diminuição das Plaquetas <50,000 /mm ³ independentemente da diminuição da contagem absoluta de neutrófilos	75 % da dose anterior (CIAMBRA e cisplatina)
Diminuição das Plaquetas <50,000/mm ³ com hemorragia independentemente da diminuição da contagem absoluta de neutrófilos	50% da dose anterior (CIAMBRA e cisplatina)

^a Estes critérios estão de acordo com os critérios de toxicidade do “National Cancer Institute” (CTC); (v2.0; NCI 1998) definição de ≥ CTC grau 2 de hemorragia

Se os doentes apresentarem toxicidades não hematológicas ≥ Grau 3 (excluindo neurotoxicidade) o tratamento com CIAMBRA deve ser suspenso até à recuperação para um valor igual ou inferior ao valor observado antes do início do tratamento. O tratamento deve basear-se nas linhas de orientações indicadas na Tabela 2.

TABELA 2 - Tabela de modificação da dose para CIAMBRA (em monoterapia ou em associação) e cisplatina - Toxicidades não-hematológicas ^{a, b}		
	Dose de CIAMBRA (mg/m²)	Dose de cisplatina (mg/m²)
Qualquer toxicidade de grau 3 ou 4 exceto mucosite	75 % da dose anterior	75 % da dose anterior
Qualquer diarreia (independentemente do grau) que exija hospitalização ou diarreia de grau 3 ou 4.	75 % da dose anterior	75 % da dose anterior
Mucosite de grau 3 ou 4	50 % da dose anterior	100 % da dose anterior

^a Critérios de Toxicidade do “National Cancer Institute” (CTC); (v2.0; NCI 1998)

^b Excluindo neurotoxicidade

No caso de neurotoxicidade, o ajuste de dose recomendado para a combinação de CIAMBRA e cisplatina está documentado na Tabela 3. Os doentes devem suspender a terapêutica se se verificar neurotoxicidade de grau 3 ou 4.

TABELA 3 - Tabela de modificação da dose para CIAMBRA (em monoterapia ou em combinação) e cisplatina – Neurotoxicidade		
Grau CTC^a	Dose de CIAMBRA (mg/m²)	Dose de cisplatina (mg/m²)
0 – 1	100 % da dose anterior	100 % da dose anterior
2	100 % da dose anterior	50 % da dose anterior

^a Critérios de Toxicidade do “National Cancer Institute (CTC; v2.0; NCI 1998)

O tratamento com CIAMBRA deve ser suspenso se o doente apresentar alguma toxicidade hematológica ou não-hematológica de grau 3 ou 4 após 2 reduções de dose ou de imediato se apresentar neurotoxicidade de grau 3 ou 4.

Idosos

Em ensaios clínicos, não houve nenhuma indicação que os doentes com idade igual ou superior a 65 anos tenham maior probabilidade de desenvolverem efeitos indesejáveis quando comparados com doentes com idade inferior a 65 anos. Não são necessárias reduções de dose diferentes para além das recomendadas para todos os outros doentes.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de CIAMBRA na população pediátrica no mesotelioma pleural maligno e no cancro do pulmão de não-pequenas células.

Doentes com compromisso renal (segundo fórmula padrão de Cockcroft e Gault ou Taxa de Filtração Glomerular medida pelo método da depuração sérica com Tc99m- DPTA): O pemetrexedo é eliminado primariamente por via renal na sua forma inalterada. Em ensaios clínicos, doentes com depuração da creatinina ≥ 45 ml/min não necessitaram de ajustes de dose adicionais para além dos recomendados para todos os outros doentes. Não existem dados suficientes para a utilização de pemetrexedo em doentes com depuração da creatinina inferior a 45 ml/min; assim sendo, não se recomenda a utilização de pemetrexedo (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso hepático: Não se verificou nenhuma relação entre os valores de AST (SGOT), ALT (SGPT) ou bilirrubina total e a farmacocinética do pemetrexedo. No entanto, doentes com compromisso hepático que apresentem valores de bilirrubina $> 1,5$ vezes o limite superior do intervalo normal e/ou valores de aminotransferase $> 3,0$ vezes o limite superior do intervalo normal (ausência de metástases hepáticas) ou superiores em 5,0 vezes o limite superior do intervalo normal (presença de metástases hepáticas) não foram especificamente estudados.

Modo de Administração

Para precauções a tomar antes de manusear e administrar CIAMBRA, ver a secção 6.6.

CIAMBRA deve ser administrado por perfusão intravenosa durante 10 minutos no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias. Para instruções sobre a reconstituição e diluição de CIAMBRA antes da administração, ver a secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Amamentação (ver secção 4.6).

Administração concomitante de vacina da febre amarela. (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O pemetrexedo pode suprimir a função da medula óssea, o que se manifesta por neutropénia, trombocitopénia e anemia (ou pancitopénia) (ver secção 4.8). A mielossupressão é normalmente a toxicidade limitante da dose. Os doentes devem ser monitorizados em relação à mielossupressão durante a terapêutica e pemetrexedo não deve ser administrado aos doentes até que a contagem absoluta de neutrófilos seja ≥ 1500 células/mm³ e a contagem de plaquetas volte para as ≥ 100.000 células/mm³. As reduções das doses para os ciclos subsequentes são baseadas na diminuição da contagem absoluta de neutrófilos, contagem de plaquetas e grau máximo de toxicidade não hematológica verificados no ciclo anterior (ver secção 4.2).

Foi notificada menos toxicidade e redução nas toxicidades hematológicas e não hematológicas de grau 3/4 como neutropénia, neutropénia febril e infeção com neutropénia de grau 3/4 quando foi feita a pré-medicação com ácido fólico e vitamina B12. Assim sendo, todos os doentes tratados com pemetrexedo devem ser instruídos no sentido de tomarem ácido fólico e vitamina B12 como medida profilática para reduzir a toxicidade relacionada com o tratamento (ver secção 4.2).

Foram notificadas reações cutâneas em doentes que não fizeram o pré-tratamento com corticosteroides. O pré-tratamento com dexametasona (ou equivalente) pode reduzir a incidência e gravidade das reações cutâneas (ver secção 4.2).

Não foi estudado um número suficiente de doentes com depuração da creatinina inferior a 45 ml/min. Assim sendo, não se recomenda o uso de pemetrexedo em doentes com depuração da creatinina inferior a 45 ml/min (ver secção 4.2).

Doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina entre 45 e 79 ml/min) devem evitar tomar medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), tais como ibuprofeno e aspirina (> 1,3 g/dia) nos 2 dias anteriores à administração, no dia e nos 2 dias após a administração do pemetrexedo (ver secção 4.5).

Doentes com compromisso renal ligeiro a moderado elegíveis para serem tratados com pemetrexedo, devem interromper a toma de AINEs com tempo de semivida de eliminação prolongada, pelo menos 5 dias antes da administração, no dia da administração e pelo menos 2 dias após a administração de pemetrexedo (ver secção 4.5).

Acontecimentos renais graves, incluindo compromisso renal agudo, têm sido notificados com pemetrexedo administrado isoladamente ou em associação com outros agentes de quimioterapia. Muitos dos doentes nos quais estes acontecimentos ocorreram, tinham fatores de risco subjacentes ao desenvolvimento de acontecimentos renais incluindo desidratação ou hipertensão pré-existente ou diabetes. No período pós-comercialização, foram também notificadas diabetes insípida nefrogénica e necrose tubular renal com o pemetrexedo utilizado ou em associação com outros agentes quimioterapêuticos. A maioria destes eventos resolveu-se com a interrupção do tratamento com pemetrexedo. Os doentes devem ser monitorizados regularmente relativamente a necrose tubular aguda, diminuição da função renal e sinais e sintomas de diabetes insípida nefrogénica (por exemplo, hipernatremia).

O efeito da retenção de fluido no terceiro espaço, tal como derrame pleural ou ascite, não está completamente definido com pemetrexedo. Um estudo de fase 2 de pemetrexedo em 31 doentes com tumores sólidos com fluido estável no terceiro espaço, não mostrou diferença nas concentrações plasmáticas de pemetrexedo ou na depuração, comparativamente com doentes sem acumulação de fluido no terceiro espaço. Assim sendo, deve considerar-se, embora possa não ser necessária, a drenagem de fluido do terceiro espaço, antes do tratamento com pemetrexedo.

Devido à toxicidade gastrointestinal do pemetrexedo administrado em combinação com cisplatina, foi observada desidratação grave. Por este motivo, os doentes devem receber um tratamento antiemético adequado e hidratação apropriada antes e/ou após a terapêutica com pemetrexedo.

Durante ensaios clínicos com pemetrexedo foram notificados, pouco frequentemente, acontecimentos cardiovasculares graves, incluindo enfarte do miocárdio e acontecimentos cerebrovasculares, habitualmente quando administrado em combinação com outro citotóxico. A maioria dos doentes que tiveram estes sintomas já apresentava fatores de risco cardiovasculares pré-existent (ver secção 4.8).

Um estado de imunodepressão é comum em doentes que sofrem de neoplasias. Sendo assim, não se recomenda o uso concomitante de vacinas atenuadas (ver secção 4.3 e 4.5).

Pemetrexedo pode ter efeitos geneticamente prejudiciais. Indivíduos do sexo masculino maduros, são aconselhados a não conceberem filhos durante e até 6 meses após o tratamento. Recomenda-se abstinência ou medidas contraceptivas. Devido à possibilidade do tratamento com pemetrexedo provocar infertilidade irreversível, aconselham-se os homens a procurar aconselhamento sobre a armazenagem de esperma antes do início do tratamento.

Mulheres em idade fértil devem usar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com pemetrexedo (ver secção 4.6)

Foram notificados casos de pneumonite por radiação em doentes tratados com radioterapia quer antes, quer durante ou após a terapêutica com pemetrexedo. Deve prestar-se particular atenção a estes doentes e deve ter-se cuidado na utilização de outros agentes radiosensíveis.

Foram notificados casos de dermatite pós-irradiação em doentes que fizeram radioterapia semanas ou anos antes.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis, ou seja, é essencialmente 'isento de sódio'.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O pemetrexedo é eliminado primariamente na sua forma inalterada por via renal através de secreção tubular e em menor extensão através de filtração glomerular. A administração concomitante de medicamentos nefrotóxicos (p.ex. aminoglicosídeos, diuréticos de curva, compostos de platínio, ciclosporinas) pode resultar num atraso da depuração do pemetrexedo. Esta combinação deve ser usada com precaução. Se necessário, a depuração da creatinina deve ser monitorizada de perto.

A administração concomitante de substâncias que também são excretadas a nível tubular (ex.: probenecide, penicilina) podem eventualmente causar um atraso na depuração do pemetrexedo. Deve ter-se cuidado quando se combinarem estes fármacos com pemetrexedo. Se necessário, a depuração da creatinina deve ser monitorizada de perto.

Nos doentes com função renal normal, (depuração da creatinina ≥ 80 ml/min), doses altas de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, tais como o ibuprofeno > 1600 mg/dia) e aspirina numa dose mais alta ($\geq 1,3$ g por dia) podem diminuir a eliminação do pemetrexedo e, conseqüentemente, aumentar a ocorrência de acontecimentos adversos com pemetrexedo. Assim, deve haver precaução na administração de doses mais altas de AINEs ou aspirina concomitantemente com pemetrexedo a doentes com função renal normal (depuração da creatinina ≥ 80 ml/min).

Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina entre 45 a 79 ml/min) a administração concomitante de pemetrexedo com AINEs (ex. ibuprofeno) ou aspirina numa dose mais alta, deve ser evitada 2 dias antes, no dia da administração e 2 dias após a administração de pemetrexedo (ver secção 4.4).

Na ausência de dados relativos a potenciais interações com AINEs que tenham semividas prolongadas, tais como o piroxicam ou o rofecoxibe, deve interromper-se a administração concomitante com pemetrexedo em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada, pelo menos 5 dias antes da administração, no dia da administração e pelo menos 2 dias após a administração de pemetrexedo (ver secção 4.4). No caso de ser necessária a administração de AINEs, os doentes devem ser monitorizados de perto no que diz respeito à toxicidade, especialmente mielossupressão e toxicidade gastrointestinal. O pemetrexedo é sujeito a uma metabolização hepática limitada. Os resultados de estudos *in vitro* com microsomas hepáticos humanos indicam que o pemetrexedo não parece causar inibição significativa da depuração metabólica de medicamentos metabolizados pelo CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 e CYP1A2.

Interações comuns a todos os citotóxicos

Devido ao risco trombótico aumentado nos doentes neoplásicos, é frequente o uso de terapêutica anticoagulante. No caso de se decidir tratar o doente com anticoagulantes orais, a elevada variabilidade do estado de coagulação entre indivíduos durante as doenças e a possibilidade de interação entre anticoagulantes orais e quimioterapia antineoplásica, requerem uma frequência aumentada da monitorização do INR (International Normalised Ratio).

Utilização concomitante contraindicada: Vacina da febre amarela: risco de doença vacinal fatal generalizada (ver secção 4.3).

Utilização concomitante não recomendada: Vacinas ativas atenuadas (exceto a da febre amarela, com a qual a utilização concomitante está contraindicada): risco de doença sistêmica, possivelmente fatal. O risco está aumentado em indivíduos que já estão imunodeprimidos pela sua doença subjacente. Utilizar uma vacina inativa quando esta existir (poliomielite) (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção em homens e mulheres

Mulheres com potencial de engravidar devem utilizar uma contraceção eficaz durante o tratamento com pemetrexedo. Pemetrexedo pode ter efeitos genéticos prejudiciais. Indivíduos do sexo masculino maduros, são aconselhados a não conceberem filhos durante e até 6 meses após o tratamento. Recomenda-se abstinência ou medidas contraceptivas.

Gravidez

Não existem dados sobre o uso do pemetrexedo em mulheres grávidas, mas pemetrexedo, tal como outros antimetabolitos, é suscetível de provocar anomalias graves à nascença quando administrado durante a gravidez. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, (ver secção 5.3). Pemetrexedo não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário e após uma análise cuidadosa das necessidades da mãe e do risco para o feto (ver secção 4.4)

Aleitamento

Não se sabe se pemetrexedo é excretado no leite materno e não se podem excluir reações adversas no lactente. Deve-se interromper a amamentação durante a terapêutica com pemetrexedo (ver secção 4.3).

Fertilidade

Devido à possibilidade do tratamento com pemetrexedo provocar infertilidade irreversível, aconselham-se os homens a procurar aconselhamento sobre o armazenamento de esperma antes do início do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, foi notificado que o pemetrexedo pode causar fadiga. Assim sendo, os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas em caso de ocorrência deste sintoma.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente notificados relacionados com pemetrexedo, quer utilizado em monoterapia quer em associação, são supressão da medula óssea manifestada como anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia e toxicidades gastrointestinais, manifestadas como anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, faringite, mucosite e estomatite. Outros efeitos indesejáveis incluem toxicidades renais, aumento da aminotransferase, alopecia, fadiga, desidratação, erupção cutânea, infeção/septicemia e neuropatia. Raramente foram observados acontecimentos como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Tabela resumo das reações adversas

A tabela seguinte apresenta a frequência e gravidade dos efeitos indesejáveis que foram notificados em > 5 % dos 168 doentes com mesotelioma que foram selecionados aleatoriamente para o tratamento com cisplatina e pemetrexedo e dos 163 doentes com mesotelioma que foram selecionados aleatoriamente para o tratamento em monoterapia com cisplatina. Em ambos os braços de tratamento, esta população de doentes, que ainda não tinha feito qualquer tratamento anterior com quimioterapia foi devidamente suplementada com ácido fólico e vitamina B12.

Reações adversas:

Frequência calculada: muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados de relatos espontâneos disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Acontecimento*	Pemetrexedo/cisplatina		Cisplatina	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade grau 3-4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade grau 3-4 (%)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Diminuição dos neutrófilos/granulócitos	56,0	23,2	13,5	3,1
		Diminuição de leucócitos	53,0	14,9	16,6	0,6
		Diminuição de hemoglobina	26,2	4,2	10,4	0,0
		Diminuição de plaquetas	23,2	5,4	8,6	0,0
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Desidratação	6,5	4,2	0,6	0,6
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Neuropatia sensorial	10,1	0,0	9,8	0,6
	Frequentes	Alterações do paladar	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Afeções oculares	Frequentes	Conjuntivite	5,4	0,0	0,6	0,0
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vômitos	56,5	10,7	49,7	4,3
		Estomatite/Faringite	23,2	3,0	6,1	0,0
		Náuseas	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anorexia	20,2	1,2	14,1	0,6
		Obstipação	11,9	0,6	7,4	0,6
	Frequentes	Dispepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopecia	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Doenças renais e urinárias	Muito frequentes	Aumento da creatinina	10,7	0,6	9,8	1,2
		Diminuição da depuração da creatinina **	16,1	0,6	17,8	1,8
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga	47,6	10,1	42,3	9,2

* De acordo com os critérios do National Cancer Institute CTC versão 2 para cada grau de toxicidade, exceto o termo “diminuição da depuração da creatinina”

** Que deriva do termo “renal/geniturinário outros”.

** * De acordo com o National Cancer Institute CTC (v2.0;NCI 1998), alterações do paladar e alopecia só deveriam ter sido notificados como grau 1 ou 2.

Para esta tabela foi usado um limite de 5% para inclusão de todos os acontecimentos em que foi considerado uma possível relação de causalidade com pemetrexedo e cisplatina.

As toxicidades CTC clinicamente relevantes que foram notificadas em $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$ dos doentes que foram distribuídos aleatoriamente para a terapêutica com cisplatina e pemetrexedo incluem: compromisso renal, infecção, pirexia, neutropenia febril, aumentos da AST, ALT e GGT, urticária e dor no peito.

As toxicidades CTC clinicamente relevantes que foram notificadas em $< 1\%$ dos doentes que foram distribuídos aleatoriamente para a terapêutica com cisplatina e pemetrexedo incluem arritmia e neuropatia motora.

A tabela seguinte apresenta a frequência e gravidade de efeitos indesejáveis que foram notificados em $> 5\%$ dos 265 doentes distribuídos aleatoriamente para a terapêutica com pemetrexedo em monoterapia, com suplementação vitamínica de ácido fólico e vitamina B12 e dos 276 doentes distribuídos aleatoriamente para a terapêutica com docetaxel em monoterapia. A todos os doentes foi diagnosticado cancro do pulmão de não-pequenas células localmente avançado ou metastático e todos já tinham feito anteriormente quimioterapia.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Acontecimento*	Pemetrexedo N = 265		Docetaxel N = 276	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade grau 3-4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade grau 3-4 (%)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Diminuição dos neutrófilos/ granulócitos	10,9	5,3	45,3	40,2
		Diminuição de leucócitos	12,1	4,2	34,1	27,2
		Diminuição da hemoglobina	19,2	4,2	22,1	4,3
	Frequentes	Diminuição das plaquetas	8,3	1,9	1,1	0,4
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vómitos	16,2	1,5	12,0	1,1
		Estomatite/ Faringite	14,7	1,1	17,4	1,1
		Náuseas	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexia	21,9	1,9	23,9	2,5
	Frequentes	Obstipação	5,7	0,0	4,0	0,0
Afeções hepato-biliares	Frequentes	Aumento da SGPT (ALT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Aumento da SGOT (AST)	6,8	1,1	0,7	0,0
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea/ Descamação	14,0	0,0	6,2	0,0
	Frequentes	Prurido	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecia	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga	34,0	5,3	35,9	5,4
	Frequentes	Febre	8,3	0,0	7,6	0,0

* De acordo com critérios do National Cancer Institute CTC versão 2 para cada grau de toxicidade.

** De acordo com critérios do National Cancer Institute CTC (versão 2.0; NCI 1998) a alopecia só deveria ter sido notificada como grau 1 ou 2.

Para esta tabela foi usado um limite de 5 % para inclusão de todos os acontecimentos em que foi considerado uma possível relação de causalidade com pemetrexedo).

As toxicidades CTC clinicamente relevantes que foram notificadas em $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$ dos doentes que foram selecionados aleatoriamente para terapêutica com pemetrexedo incluem: infecção sem neutropenia, neutropenia febril, reação alérgica/hipersensibilidade, aumento da creatinina, neuropatia motora, neuropatia sensorial, eritema multiforme e dor abdominal.

As toxicidades CTC clinicamente relevantes que foram notificadas em $< 1\%$ dos doentes que foram selecionados aleatoriamente para a terapêutica com pemetrexedo incluem arritmias supraventriculares.

As toxicidades laboratoriais clinicamente significativas de grau 3 e grau 4, foram semelhantes entre os resultados integrados de três estudos de Fase 2 com pemetrexedo em monoterapia (n = 164) e os do estudo de Fase 3 acima mencionado com pemetrexedo em monoterapia, com exceção da neutropenia (12,8 % *versus* 5,3 %, respetivamente) e o aumento da alanina aminotransferase (15,2 *versus* 1,9 %, respetivamente). Estas diferenças devem-se provavelmente às diferenças entre a população de doentes, uma vez que os estudos de fase 2 incluem doentes com diagnóstico de cancro da mama em que alguns ainda não tinham feito qualquer tratamento anterior com quimioterapia, e outros já tinham sido previamente submetidos a várias modalidades terapêuticas e já apresentavam antes da entrada nos estudos metástases hepáticas e/ou valores iniciais alterados dos testes de função hepática.

A tabela seguinte apresenta a frequência e gravidade de efeitos indesejáveis considerados como possivelmente relacionados com o fármaco em estudo, que foram notificados em $> 5\%$ dos 839 doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células, selecionados aleatoriamente para a terapêutica com cisplatina e pemetrexedo e 830 doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células selecionados aleatoriamente para a terapêutica com cisplatina e gemcitabina. Todos os doentes fizeram a terapêutica do estudo como tratamento inicial para o cancro do pulmão de não-pequenas células avançado ou metastático e os doentes em ambos os grupos de tratamento foram devidamente suplementados com ácido fólico e vitamina B12.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Acontecimento **	Pemetrexedo/ cisplatina (N = 839)		Gemcitabina/ cisplatina (N = 830)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade grau 3-4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade grau 3-4 (%)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Diminuição da hemoglobina	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Diminuição de neutrófilos/granulócitos	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Diminuição de leucócitos	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Diminuição de plaquetas	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Neuropatia sensorial	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Alterações do paladar	8,1	0,0***	8,9	0,0***

Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vômitos	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexia	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Obstipação	21,0	0,8	19,5	0,4
		Estomatite/ Faringite	13,5	0,8	12,4	0,1
	Diarreia sem colostomia	12,4	1,3	12,8	1,6	
	Frequentes	Dispepsia /Azia	5,2	0,1	5,9	0,0
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Alopecia	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Frequentes	Erupção cutânea/ Descamação	6,6	0,1	8,0	0,5
Doenças Renais e urinárias	Muito frequentes	Aumento da creatinina	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga	42,7	6,7	44,9	4,9

* valores de $P < 0,05$ comparando pemetrexedo/cisplatina com gemcitabina/cisplatina, utilizando o teste exato de Fisher.

** Ver National Cancer Institute CTC (v2.0;NCI 1998), para cada grau de Toxicidade.

*** De acordo com National Cancer Institute CTC (v2.0;NCI 1998), alterações do paladar e alopecia só deveriam ter sido notificados como grau 1 ou 2.

Para elaboração desta tabela foi utilizado um limite de 5 % para inclusão de todos os acontecimentos nos quais o notificador considerou haver uma provável relação com o pemetrexedo ou com a cisplatina.

A toxicidade clinicamente significativa que foi notificada em $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$ dos doentes escolhidos aleatoriamente para receberem cisplatina e pemetrexedo incluía: aumento do AST, aumento da ALT, infecção, neutropenia febril, insuficiência renal, pirexia, desidratação, conjuntivite e diminuição da depuração da creatinina.

A toxicidade clinicamente significativa que foi notificada em $< 1\%$ dos doentes do grupo cisplatina e pemetrexedo incluía: aumento do CGT, dor torácica, arritmia e neuropatia motora.

As toxicidades clinicamente significativas relacionadas com o género dos doentes foram semelhantes na população em geral em doentes a receberem pemetrexedo e cisplatina.

A tabela seguinte apresenta a frequência e a gravidade dos efeitos indesejáveis considerados como possivelmente relacionados com o fármaco do estudo e que foram notificados em $> 5\%$ dos 800 doentes escolhidos aleatoriamente para receberem pemetrexedo como agente único e em 402 doentes distribuídos aleatoriamente para receberem placebo em manutenção (JMEN:N=663) com pemetrexedo como agente único e no estudo de continuação (PARAMOUNT: N=539) com pemetrexedo em manutenção. A todos os doentes tinha sido diagnosticado cancro do Pulmão de Não-Pequenas Células de fase IIIB ou IV e todos tinham feito anteriormente quimioterapia à base de platina. Os doentes em ambos os braços do estudo foram medicados com suplementos de ácido fólico e vitamina B12.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência *	Acontecimento **	Pemetrexedo *** (N =800)		Placebo *** (N =402)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade grau 3-4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade grau 3-4 (%)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Diminuição da hemoglobina	18,0	4,5	5,2	0,5
	Frequentes	Diminuição dos Leucócitos	5,8	1,9	0,7	0,2
		Diminuição dos Neutrófilos	8,4	4,4	0,2	0,0
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Neuropatia sensorial	7,4	0,6	5,0	0,2
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anorexia	12,8	1,1	3,2	0,0
	Frequentes	Vômitos	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mucosite/Estomatite	6,8	0,8	1,7	0,0
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Aumento da ALT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Aumento da AST (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea/descamação	8,1	0,1	3,7	0,0
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga	24,1	5,3	10,9	0,7
	Frequentes	Dor	7,6	0,9	4,5	0,0
		Edema	5,6	0,0	1,5	0,0
Doenças renais	Frequentes	Doenças renais ****	7,6	0,9	1,7	0,0

Abreviaturas: ALT= alanina aminotransferase; AST= aspartato aminotransferase; CTCAE = Critérios de Terminologia Comum para Acontecimento Adverso; NCI= National Cancer Institute; SGOT = aminotransferases glutâmicas oxaloacéticas no soro; SGPT= aminotransferase glutâmica pirúvica no soro.

* Definições dos termos de frequência: Muito Frequentes $\geq 10\%$; Frequentes $>5\%$ e $<10\%$ Para esta tabela foi utilizado um limite de 5% para inclusão de todos os acontecimentos em que foi considerada uma possível relação de causalidade com pemetrexedo).

** Para cada grau de toxicidade ver os Critérios NCI CTCAE (versão 3.0; NCI 2003). As taxas de notificação listadas estão de acordo com os critérios CTCAE (versão 3.0).

***A tabela integrada de reações adversas combina os resultados do estudo JMEN com pemetrexedo em manutenção (N=663) e do estudo de continuação PARAMOUNT (N=539) com pemetrexedo em manutenção.

**** Termo combinado inclui aumento da creatinina no soro/sangue, diminuição da taxa de filtração glomerular, falência renal e renal/geniturinário e outros.

A toxicidade clinicamente significativa de qualquer grau que foi notificada em $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$ dos doentes que foram distribuídos aleatoriamente para a terapêutica com pemetrexedo incluía: neutropenia febril, infecção, diminuição das plaquetas, diarreia, obstipação, alopecia, prurido/comichão, febre (na ausência de neutropenia), doença da superfície ocular (incluindo conjuntivite), aumento de lacrimação, tonturas e neuropatia motora.

A toxicidade CTC clinicamente relevante que foi notificada em < 1% dos doentes que foram distribuídos aleatoriamente para a terapêutica com pemetrexedo incluía: reações alérgicas/hipersensibilidade, eritema multiforme, arritmia supraventricular e embolismo pulmonar.

A segurança foi avaliada nos doentes que foram selecionados aleatoriamente para receber pemetrexedo (N=800). A incidência de reações adversas foi avaliada nos doentes que receberam ≤ 6 ciclos de pemetrexedo em manutenção (N=519) e comparada com doentes que receberam > 6 ciclos de pemetrexedo (N=281). Observaram-se aumentos de reações adversas (de todos os graus) com uma exposição mais prolongada. Observou-se um aumento significativo na incidência da neutropenia de Grau 3/4 possivelmente relacionada com o fármaco do estudo com uma exposição mais prolongada ao pemetrexedo (≤ 6 ciclos: 3,3%, > 6 ciclos: 6,4%: p=0,046). Não se observaram diferenças estatisticamente significativas em qualquer outra das reações adversas de grau 3/4/5, individualmente, com uma exposição mais prolongada.

Foram raramente notificados acontecimentos cardiovasculares e cerebrovasculares, incluindo enfarte do miocárdio, angina de peito, acidente vascular cerebral e acidente isquémico transitório durante ensaios clínicos com pemetrexedo, habitualmente após administração concomitante com outro citotóxico. A maioria dos doentes que sofreram estes acontecimentos, já tinha fatores de risco cardiovasculares pré-existent.

Foram notificados durante ensaios clínicos com pemetrexedo, casos raros de hepatite, potencialmente graves.

Foi notificada pouco frequentemente pancitopénia durante ensaios clínicos com pemetrexedo.

Em ensaios clínicos foram notificados com pouca frequência, casos de colite (incluindo hemorragia intestinal e retal, algumas vezes fatal, perfuração intestinal, necrose intestinal e tífite) em doentes tratados com pemetrexedo.

Em ensaios clínicos, foram notificados com pouca frequência, casos de pneumonite intersticial com insuficiência respiratória, algumas vezes fatal, em doentes tratados com pemetrexedo.

Foram notificados casos pouco frequentes de edema, em doentes tratados com pemetrexedo.

Durante os ensaios clínicos com pemetrexedo, foi notificada pouco frequentemente esofagite/ esofagite de radiação.

Foi notificada com frequência septicemia, algumas vezes fatal, durante estudos clínicos com pemetrexedo.

No período de vigilância pós-comercialização, foram notificadas em doentes tratados com pemetrexedo as reações adversas abaixo indicadas:

A hiperpigmentação foi notificada com frequência.

Foram notificados casos pouco frequentes de compromisso renal agudo com pemetrexedo administrado isoladamente ou em associação com outros agentes de quimioterapia (ver secção 4.4)- No período pós-comercialização, foram notificadas diabetes insípida nefrogénica e necrose tubular renal com uma frequência desconhecida.

Edema eritematoso principalmente dos membros inferiores foi rnotificado com uma frequência desconhecida.

Doenças infecciosas e não infecciosas da derme, hipoderme e/ou do tecido subcutâneo foram notificadas com uma frequência desconhecida (por exemplo, dermo-hipodermite aguda bacteriana, pseudocelulite, dermatite).

Foram notificados casos pouco frequentes de pneumonite por radiação em doentes tratados com radioterapia quer antes, durante ou após a terapêutica com pemetrexedo (ver secção 4.4).

Foram notificados casos raros de dermatite pós-radiação em doentes que fizeram radioterapia previamente (ver secção 4.4).

Foram notificados casos pouco frequentes de isquémia periférica, que levou por vezes a necrose das extremidades..

Foram notificados casos raros de doenças bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, que nalguns casos foram fatais.

Foi notificada raramente anemia hemolítica imunomediada em doentes tratados com pemetrexedo.

Foram notificados casos raros de choque anafilático

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo.

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: + 351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

4.9 Sobredosagem

Os sintomas de sobredosagem notificados incluem neutropénia, anemia, trombocitopénia, mucosite, polineuropatia sensorial e erupção cutânea. Outras complicações esperadas no caso de sobredosagem incluem supressão da medula óssea, que se manifesta por neutropénia, trombocitopénia e anemia. Adicionalmente, podem verificar-se infeções com e sem febre, diarreia e/ou mucosite. Em caso de suspeita de sobredosagem, os doentes devem ser monitorizados através de contagem de células sanguíneas e devem receber terapêutica de suporte se adequado. O uso de folinato de cálcio / ácido fólico como antídoto para a sobredosagem com pemetrexedo deve ser considerado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: fármacos antineoplásicos, análogos do ácido fólico, código ATC: L01BA04

CIAMBRA (pemetrexedo) é um agente antineoplásico antifolato com afinidade para vários alvos enzimáticos que atua causando a destruição de processos metabólicos vitais folato-dependentes que são essenciais para a replicação celular.

Os estudos *in vitro* demonstraram que o pemetrexedo se comporta como um antifolato com afinidade multialvo ao inibir a timidilato sintetase (TS), dihidrofolato redutase (DHFR) e a glicinamida ribonucleótido formiltransferase (GARFT), que são enzimas folato-dependentes com uma função chave na biossíntese de novo dos nucleótidos timidina e purina. O pemetrexedo é transportado para o interior das células quer pelo sistema de transporte de folatos, na forma reduzida, quer pela proteína de ligação à membrana transportadora de folatos. Intracelularmente, o pemetrexedo é rápida e eficientemente poliglutamado pela enzima folil-poliglutamato sintetase. As formas poliglutamadas do pemetrexedo são retidas no interior da célula e exercem um efeito inibidor mais potente da TS e GARFT. A poliglutamação é um processo dependente do tempo e da concentração que ocorre em células tumorais e, em menor extensão, nos tecidos normais. Os metabolitos poliglutamados têm uma semivida intracelular aumentada que resulta numa ação prolongada do fármaco em células malignas.

Eficácia clínica

Mesotelioma

O estudo EMPHACIS, de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, com ocultação simples, com pemetrexedo em associação com cisplatina *versus* cisplatina em monoterapia numa amostra de doentes com diagnóstico de mesotelioma pleural maligno, que ainda não tinham feito qualquer tratamento anterior com quimioterapia, demonstrou que os doentes tratados com pemetrexedo e cisplatina tiveram um aumento clinicamente significativo de 2,8 meses no tempo de sobrevida médio em relação aos doentes tratados com cisplatina em monoterapia.

Durante o estudo e de modo a reduzir a toxicidade, os doentes foram suplementados com uma dose baixa de ácido fólico e vitamina B12. A análise primária deste estudo foi realizada em todos os doentes seleccionados aleatoriamente para o braço de tratamento com o medicamento em estudo (todos os doentes aleatorizados e tratados). Uma análise de subgrupo foi realizada nos doentes que fizeram suplementação vitamínica com ácido fólico e vitamina B12 durante todos os ciclos de tratamento com a medicação do estudo (suplementação vitamínica total). Os resultados destas análises de eficácia estão resumidos na seguinte tabela:

**Eficácia de pemetrexedo mais cisplatina vs. cisplatina
no mesotelioma pleural maligno**

Parâmetro de eficácia	Doentes aleatorizados e tratados		Doentes com suplementação vitamínica total	
	pemetrexedo / cisplatina (N = 226)	cisplatina (N = 222)	pemetrexedo / cisplatina (N = 168)	cisplatina (N = 163)
Tempo médio de sobrevivência global (meses) (95 % IC)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Valor p Log Rank*	0,020		0,051	
Tempo mediano até progressão da doença (meses) (95 % IC)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 – 4,4)	6,1 (5,3 – 7,0)	3,9 (2,8 – 4,5)
Valor p Log Rank *	0,001		0,008	
Tempo até falência do tratamento (meses) (95 % IC)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
Valor p Log Rank *	0,001		0,001	
Taxa de resposta global ** (95 % IC)	41,3 % (34,8 – 48,1)	16,7 % (12,0-22,2)	45,5 % (37,8 – 53,4)	19,6 % (13,8 – 26,6)
Valor p (Fisher)	< 0,001		< 0,001	

Abreviatura: IC = Intervalo de Confiança

* O valor p refere-se à comparação entre os dois braços.

** No braço pemetrexedo/cisplatina, grupo de doentes aleatorizados e tratados (N = 225) e grupo de doentes com suplementação vitamínica total (N = 167)

Foi demonstrada uma melhoria estatisticamente significativa dos sintomas clinicamente relevantes (dor e dispneia) associados ao mesotelioma pleural maligno no braço de tratamento pemetrexedo/cisplatina (212 doentes) *versus* o braço de tratamento de cisplatina em monoterapia (218

doentes) usando o Lung Cancer Symptom Scale. Também foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos testes da função pulmonar. A separação entre os braços de tratamento foi alcançada pela melhoria da função pulmonar no braço de tratamento de pemetrexedo/cisplatina e deterioração da função pulmonar no braço de controlo ao longo do tempo.

A informação disponível é limitada no que diz respeito a doentes com diagnóstico de mesotelioma pleural maligno tratados com pemetrexedo em monoterapia.

Pemetrexedo numa dose de 500 mg/m² foi estudado como agente único em 64 doentes com mesotelioma pleural maligno, que não tinham feito ainda qualquer tratamento anterior de quimioterapia. A taxa de resposta global foi de 14,1 %.

Cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC), tratamento de segunda linha:

Um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, aleatorizado e aberto, com pemetrexedo versus docetaxel em doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático, que fizeram previamente quimioterapia, demonstrou um tempo de sobrevivência médio clinicamente significativo de 8,3 meses para doentes tratados com pemetrexedo (população em que se verificou intenção de tratar - ITT) (n = 283) e 7,9 meses para doentes tratados com docetaxel (ITT n = 288). A quimioterapia prévia não incluiu pemetrexedo. Uma análise do impacto da histologia do cancro do pulmão de não-pequenas células nos efeitos do tratamento sobre a sobrevivência geral, mostrou-se a favor de pemetrexedo versus docetaxel para carcinomas com histologias de carcinoma de células que não predominantemente escamosas (n = 399; 9,3 *versus* 8,0 meses, HR ajustado = 0,78; 95% IC = 0,61-1,00, p = 0,047) e a favor do docetaxel para carcinomas de células com histologia escamosa (n = 172; 6,2 *versus* 7,4 meses, HR ajustado = 1,56; 95% IC = 1,08-2,26, p = 0,018). Não se observaram diferenças clinicamente relevantes no perfil de segurança do pemetrexedo nos subgrupos histológicos.

Dados limitados de um outro ensaio separado, aleatorizado, controlado de Fase 3, sugeriram que os dados de eficácia (sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão) para pemetrexedo são semelhantes entre doentes previamente pré-tratados com docetaxel (n = 41) e doentes que não receberam tratamento prévio com docetaxel (n = 540).

Eficácia de pemetrexedo vs docetaxel no CPNPC – população ITT

	Pemetrexedo	Docetaxel
Tempo de sobrevivência (meses)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediana (m)	8,3	7,9
• IC de 95 % para a mediana	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
• HR	0,99	
• IC de 95 % para HR	(0,82 – 1,20)	
• Valor-p de Não-inferioridade (HR)	0,226	
Sobrevivência livre de progressão (meses)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediana	2,9	2,9
• HR (95 % IC)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Tempo até falência do tratamento (meses)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediana	2,3	2,1
• HR (95 % IC)	0,84 (0,71 – 0,997)	
Resposta (n: elegível para resposta)	(n = 264)	(n = 274)
• Taxa de resposta (%) (95 % IC)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
• Doença estável (%)	45,8	46,4

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; HR (hazard ratio) = Risco relativo; ITT (intent to treat) = intenção de tratar; n = número total de doentes.

Cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC), tratamento de primeira linha:

Um ensaio multicêntrico, aberto, aleatorizado, de Fase 3 com pemetrexedo mais cisplatina versus gemcitabina mais cisplatina em doentes em quimioterapia pela primeira vez com cancro do pulmão de não-pequenas células localmente avançado ou metastático (Fase IIIb ou IV) mostrou que pemetrexedo

mais cisplatina (população Intenção de tratar [ITT] n = 862) cumpriu o seu objetivo primário e mostrou eficácia semelhante (sobrevida global) à gemcitabina com cisplatina (ITT n=863) (risco relativo ajustado de 0,94; 95 % IC = 0,84-1,05). Todos os doentes incluídos neste estudo tinham uma capacidade de desempenho ECOG de 0 ou 1.

A análise de eficácia primária foi baseada na população ITT. A análise de sensibilidade dos principais objetivos de eficácia foi também avaliada na população global do Protocolo (PQ). A análise de eficácia utilizando a população PQ é consistente com a análise para a população ITT e suporta a não inferioridade de AC versus GC.

A sobrevivência livre de progressão (PFS) e a taxa geral de resposta foram similares entre os braços de tratamento: PFS mediana foi 4,8 meses para pemetrexedo mais cisplatina *versus* 5,1 meses para a gemcitabina mais cisplatina (risco relativo ajustado 1,04; 95% IC = 0,94-1,15) e a taxa geral de resposta foi 30,6% (95 % IC = 27,3-33,9) para pemetrexedo mais cisplatina *versus* 28,2 % (95 % IC = 25,0-31,4) para gemcitabina mais cisplatina. Os dados de PFS foram parcialmente confirmados por um revisor independente (400/1725 doentes foram selecionados aleatoriamente para revisão).

A análise do impacto da histologia do cancro do pulmão de não-pequenas células na sobrevivência global mostrou diferenças estatisticamente significativas na sobrevivência, de acordo com os dados histológicos, ver tabela abaixo.

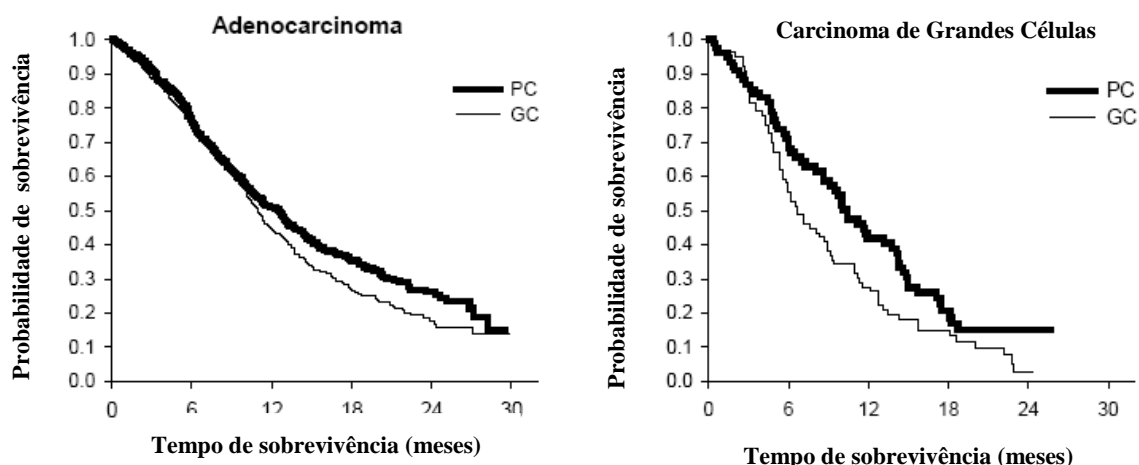
Eficácia de pemetrexedo + cisplatina vs. gemcitabina + cisplatina no cancro do pulmão de não-pequenas células em primeira linha – população ITT e subgrupos histológicos.

População ITT e subgrupos de histologia	Sobrevivência global mediana em meses (95% IC)				Risco relativo ajustado (HR) (95% IC)	Superioridade valor-p
	Pemetrexedo + cisplatina		Gemcitabina + cisplatina			
População ITT (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenocarcinoma (N=847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N=436	10,9 (10,2 – 11,9)	N=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Grandes células (N=153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N=76	6,7 (5,5 – 9,0)	N=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Outros (N=252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N=106	9,2 (8,1 – 10,6)	N=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Células escamosas (N=473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N=244	10,8 (9,5 – 12,1)	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

Abreviaturas: IC= intervalo de confiança; HR (hazard ratio) = Risco relativo; ITT (intent to treat)= intenção de tratar; n = número total de doentes.

^a Estatisticamente significativo para não inferioridade com intervalo de confiança completa para risco relativo muito abaixo da margem de não inferioridade 1.17645 (p < 0,001).

Curvas de Kaplan Meier da sobrevivência global por histologia



Não se observaram diferenças clinicamente significativas no perfil de segurança de pemetrexedo mais cisplatina dentro dos subgrupos de histologia.

Doentes tratados com pemetrexedo e cisplatina necessitaram de menos transfusões (16,4 % *versus* 28,9 %), $p < 0,001$), transfusões de glóbulos vermelhos (16,1 % *versus* 27,3 %, $p < 0,001$) e transfusões de plaquetas (1,8 % *versus* 4,5 %, $p=0,002$). Os doentes também precisaram de uma dose mais baixa de eritropoetina/darbopoetina (10,4 % *versus* 18,1 %, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1 % *versus* 6,1 %, $p=0,004$) e preparações de ferro (4,3 % *versus* 7,0 %, $p = 0,021$).

Cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC), tratamento de manutenção:

JMEN

Um estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo de Fase 3 (JMEN), comparou a eficácia e a segurança do tratamento de manutenção com pemetrexedo mais o melhor cuidado de suporte (BSC) ($n = 441$) com o placebo mais BSC ($N = 222$) em doentes com cancro de pulmão de não-pequenas células localmente avançado (fase IIIB) ou metastático (fase IV) (CPNPC), os quais não progrediram após 4 ciclos de terapêutica dupla de primeira linha contendo cisplatina ou carboplatina em combinação com gemcitabina, paclitaxel ou docetaxel. A terapêutica dupla de primeira linha contendo pemetrexedo não estava incluída. Todos os doentes incluídos neste estudo apresentavam performance status ECOG de 0 ou 1. Os doentes receberam tratamento de manutenção até à progressão da doença. A eficácia e a segurança foram medidas desde a altura da aleatorização após conclusão da terapêutica de primeira linha (indução). Os doentes receberam uma mediana de 5 ciclos de tratamento de manutenção com pemetrexedo e 3,5 ciclos com placebo. Um total de 213 doentes (48,3 %) completaram ≥ 6 ciclos e um total de 103 doentes (23,4 %) completaram ≥ 10 ciclos de tratamento com pemetrexedo.

O estudo cumpriu o seu objetivo primário e mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na Sobrevida Livre de Progressão (SLP) no braço de tratamento com pemetrexedo sobre o braço de placebo ($n = 581$, população revista independentemente; mediana de 4,0 meses e 2,0 meses, respetivamente) (taxa de risco = 0,60, 95 % IC= 0,49-0,73, $p < 0,00001$). A revisão independente dos exames dos doentes, confirmou os resultados da avaliação do investigador de SLP. A mediana da Sobrevida global (SG) para o total da população ($n = 663$) foi 13,4 meses para o braço de tratamento com pemetrexedo e 10,6 meses para o braço de placebo, taxa de risco = 0,79 (95 % IC= 0,65 a 0,95, $p= 0,01192$).

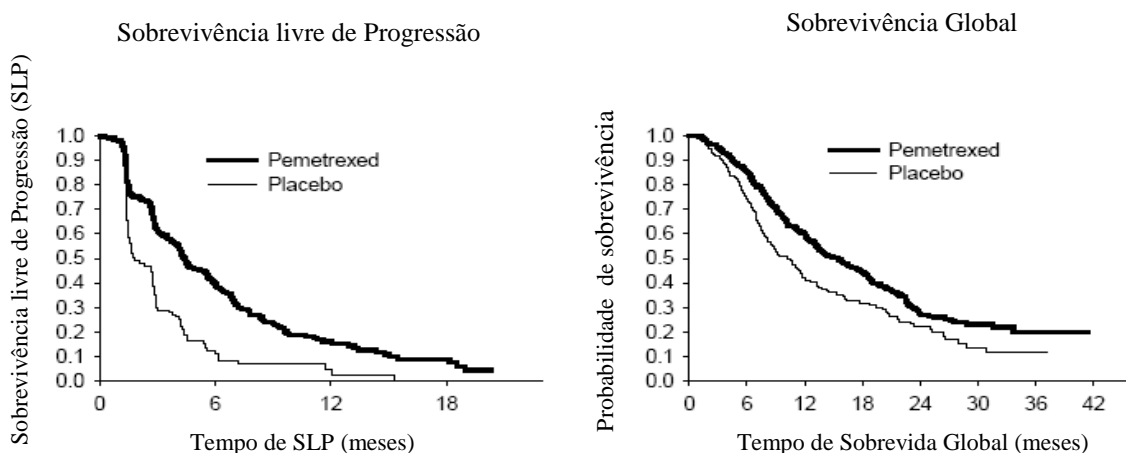
Observou-se uma diferença na eficácia de acordo com a histologia do CPNPC no JMEN, consistente com outros estudos de pemetrexedo. Nos doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células com histologia celular que não predominantemente escamosa ($n = 430$, população revista independentemente) a mediana da SLP foi de 4,4 meses no braço de tratamento com pemetrexedo e 1,8 meses no braço de placebo, taxa de risco = 0,47 (95 % IC = 0,37-0,60, $p = 0,00001$). A mediana da SG para doentes com CPNPC com histologia celular que não predominantemente escamosa ($n = 481$)

foi 15,5 meses para o braço de pemetrexedo e 10,3 meses para o braço de placebo (taxa de risco = 0,70, 95 % IC= 0,56-0,88, p=0,002). Incluindo a fase de indução a mediana da SG para doentes com CPNPC com histologia celular que não predominantemente escamosa foi 18,6 meses para o braço de pemetrexedo e 13,6 meses para o braço de placebo (taxa de risco = 0,71, 95% IC = 0,56-0,88, p = 0,002).

Os resultados da SLP e da SG em doentes com histologia celular escamosa não sugeriram vantagens do pemetrexedo sobre o placebo.

Não se observaram diferenças clinicamente significativas no perfil de segurança de pemetrexedo dentro dos subgrupos histológicos.

JMEN: Curvas de Kaplan Meier da sobrevivência livre de progressão (SLP) e sobrevivência global (SG) com pemetrexedo versus placebo em doentes com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) com histologia celular que não predominantemente escamosa



PARAMOUNT

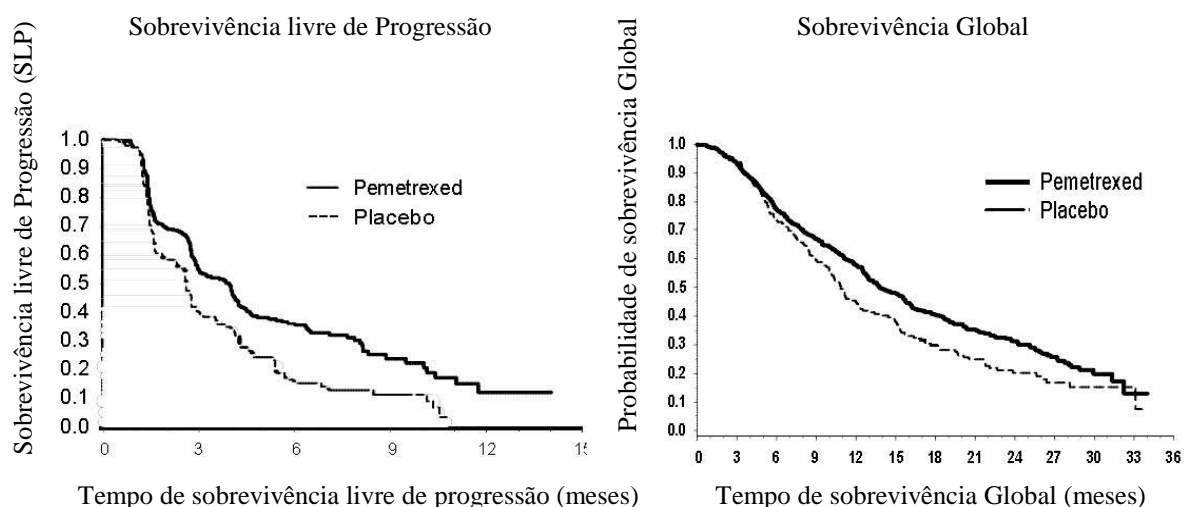
Um estudo de fase 3 (PARAMOUNT), multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, comparou, em doentes com cancro de pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado (estadio IIIB) ou metastático (estadio IV) com histologia celular que não predominantemente escamosa, que não progrediram após 4 ciclos de tratamento de primeira linha com pemetrexedo em combinação com cisplatina, a eficácia e a segurança do tratamento de manutenção com pemetrexedo em continuação (n = 359) em relação ao placebo (n=180). Em ambos os grupos o tratamento incluiu o melhor tratamento de suporte (BSC). Dos 939 doentes tratados inicialmente com pemetrexedo e cisplatina, 539 doentes foram selecionados aleatoriamente para o tratamento de manutenção com pemetrexedo ou placebo. Dos doentes aleatorizados, 44,9% tinham resposta completa ou parcial e 51,9% tinham tido uma resposta de doença estável à indução com pemetrexedo e cisplatina. Os doentes selecionados aleatoriamente para o tratamento de manutenção necessitavam de ter um “performance status” ECOG de 0 ou 1. A mediana do tempo decorrido entre o início do tratamento com pemetrexedo e cisplatina até ao início do tratamento de manutenção foi de 2,96 meses em ambos os braços de pemetrexedo e de placebo. Os doentes aleatorizados receberam tratamento de manutenção até à progressão da doença. A eficácia e a segurança foram medidas desde a altura da aleatorização após conclusão da terapêutica de primeira linha (indução). Os doentes receberam uma mediana de 4 ciclos de tratamento de manutenção com pemetrexedo e 4 ciclos com placebo. Um total de 169 doentes (47,1 %) completaram ≥ 6 ciclos do tratamento de manutenção com pemetrexedo, representando, pelo menos, 10 ciclos completos de tratamento com pemetrexedo.

O estudo cumpriu o seu objetivo primário e mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevivência livre de progressão (SLP) no braço de tratamento com pemetrexedo sobre o braço de placebo (n = 472, população revista independentemente; mediana de 3,9 meses e 2,6 meses, respetivamente) (taxa de risco = 0,64, 95 % IC= 0,51-0,81, p= 0,0002). A revisão independente dos exames dos doentes, confirmou os resultados da avaliação de sobrevivência livre de progressão (SLP)

feita pelo investigador. A mediana da sobrevivência livre de progressão (SLP) avaliada pelo investigador para os doentes aleatorizados, medida desde o início do tratamento com pemetrexedo mais cisplatina em primeira linha (indução) foi de 6,9 meses para o braço de tratamento com pemetrexedo e 5,6 para o braço de placebo (taxa de risco = 0,59 95% IC=0,47-0,74).

Após indução de pemetrexedo mais cisplatina (4 ciclos) o tratamento com pemetrexedo foi estatisticamente superior ao placebo para SG (mediana 13,9 meses versus 11,0 meses, taxa de risco =0,78, 95% IC=0,64-0,96, p=0,0195). No momento desta análise de sobrevivência final, 28,7% dos doentes estavam vivos ou perdidos para seguimento, no braço de pemetrexedo versus 21,7% no braço de placebo. O efeito relativo do tratamento com pemetrexedo foi internamente consistente em todos os subgrupos (incluindo estadio da doença, resposta à indução, ECOG PS, estatuto de fumador, género, histologia e idade) e similar ao observado nas análises não ajustadas de SG e SLP. As taxas de sobrevida a 1 ano e a 2 anos para doentes a fazer pemetrexedo foram de 58% e 32%, respetivamente, comparando com 45% e 21% para os doentes a fazer placebo. Desde o início do tratamento de primeira linha de indução com pemetrexedo mais cisplatina, a SG dos doentes foi 16,9 meses para o braço de pemetrexedo e 14,0 meses para o do placebo (taxa de risco=0,78, 95% IC=0,64-0,96). A percentagem de doentes que receberam tratamento após o estudo foi de 64,3% para pemetrexedo e 71,7% para placebo

PARAMOUNT: Curva de Kaplan Meier da sobrevida livre de progressão (SLP) e Sobrevida Global (SG) no tratamento de manutenção em continuação com pemetrexedo versus placebo em doentes com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) com histologia celular que não predominantemente escamosa (medida desde a aleatorização):



Os perfis de segurança do pemetrexedo em manutenção foram semelhantes nos dois estudos JMEN e PARAMOUNT.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados de estudos com pemetrexedo em todos os subgrupos de população pediátrica nas indicações aprovadas (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do pemetrexedo após administração em monoterapia, em doses entre 0,2 e 838 mg/m² administradas por perfusão intravenosa de 10 minutos, foram avaliadas em 426 doentes oncológicos com diferentes diagnósticos de tumores sólidos. O pemetrexedo tem um volume de distribuição no estado estacionário de 9 litros/m². Os estudos *in vitro* indicam que o pemetrexedo apresenta uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 81%. Esta ligação não foi significativamente afetada pelos diferentes graus de compromisso renal. O pemetrexedo é submetido a

um metabolismo hepático limitado. O pemetrexedo é eliminado primariamente na urina, sendo recuperada na forma inalterada 70 a 90% da dose administrada, nas primeiras 24 horas após a administração. Os estudos *in vitro* indicam que o pemetrexedo é excretado activamente por TAO3 (transportador orgânico de aniões). A depuração sistémica total de pemetrexedo é de 91,8 ml/min e a semivida de eliminação plasmática de 3,5 horas em doentes com função renal normal (depuração da creatinina de 90 ml/min). A variabilidade da depuração entre doentes é de 19,3 %. A biodisponibilidade total do pemetrexedo (AUC) e a concentração plasmática máxima aumentam proporcionalmente com a dose. A farmacocinética de pemetrexedo é consistente ao longo dos múltiplos ciclos de tratamento.

As propriedades farmacocinéticas de pemetrexedo não são influenciadas pela administração concomitante de cisplatina. Suplementos de ácido fólico por via oral e de vitamina B12 intramuscular, não afetaram a farmacocinética de pemetrexedo.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A administração do pemetrexedo a ratinhos fêmea gestantes resultou numa diminuição da viabilidade fetal, diminuiu o peso fetal, provocou ossificação incompleta de algumas estruturas esqueléticas e fenda palatina.

A administração de pemetrexedo a ratinhos macho, resultou em toxicidade reprodutiva caracterizada por uma ligeira redução das taxas de fertilidade e em atrofia testicular. Num ensaio efetuado em cães beagle por injeção endovenosa em bólus durante 9 meses, observaram-se alterações testiculares (degeneração/necrose do epitélio seminífero). Este facto sugere que o pemetrexedo pode alterar a fertilidade masculina. A fertilidade feminina não foi investigada.

O pemetrexedo não demonstrou mutagenicidade quer no teste de aberração cromossómica *in vitro* em células ovárias de hamster chinês quer no Teste de Ames. O pemetrexedo demonstrou ser clastogénico no teste *in vivo* de micronúcleos no rato.

Não foi estudado o potencial carcinogénico do pemetrexedo.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E 421)

Ácido clorídrico (ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

O pemetrexedo é fisicamente incompatível com solventes contendo cálcio, incluindo Lactato de Ringer para injetáveis ou soluto de Ringer para injetáveis. Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis não abertos

2 anos

Soluções reconstituídas e para perfusão

A estabilidade das soluções reconstituídas e para perfusão de pemetrexedo foi demonstrada durante 24 horas a temperatura entre 2°C e 8°C ou 15°C e 25°C. A solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente para preparar a solução para perfusão. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado de imediato. Caso não seja usado de imediato, o tempo e condições de

armazenamento anteriores ao uso, são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a 24 horas a temperaturas entre 2°C a 8°C ou 15°C a 25°C.

6.4 Precauções especiais de eliminação e doseamento

Frasco para injetáveis não aberto

Este medicamento não requer precauções especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I com tampa de borracha de clorobutil e um selo de alumínio com cápsula amovível. O frasco para injetáveis está acondicionado numa bolsa de plástico. Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo dissódico). Embalagem com 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de conservação

1. Use uma técnica asséptica durante a reconstituição e posterior diluição do pemetrexedo para administração por perfusão intravenosa.
2. Calcule a dose e o número de frascos de CIAMBRA necessários. Cada frasco contém um excesso de pemetrexedo para garantir que é administrada a quantidade descrita no rótulo.
3. Reconstitua os frascos de 100 mg com 4,2 ml de solução injetável de Cloreto de Sódio 9 mg/ml (0,9 %), sem conservantes, de modo a que obtenha uma solução contendo 25 mg/ml de pemetrexedo. Agite suavemente cada frasco até o pó estar completamente dissolvido. A solução resultante é límpida e a coloração obtida pode ir desde incolor a amarelo ou amarelo esverdeado sem afetar adversamente a qualidade do produto. O pH da solução reconstituída está entre 6,6 e 7,8. **É necessário uma nova diluição.**
4. O volume apropriado da solução reconstituída de pemetrexedo tem que ser posteriormente diluído para 100 ml, com uma solução injetável de Cloreto de Sódio 9 mg/ml (0,9 %), sem conservantes e administrada por perfusão intravenosa durante 10 minutos.
5. As soluções para perfusão de pemetrexedo, preparadas tal como acima indicado são compatíveis com os conjuntos e sacos de administração de polivinilcloreto e poliolefina.
6. Os medicamentos destinados a administração parentérica têm que ser visualmente inspecionados antes da administração para detetar eventuais partículas em suspensão e descoloração. Se forem detetadas partículas em suspensão não administre.
7. As soluções de pemetrexedo destinam-se a uma única utilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais

Precauções de preparação e utilização: Tal como com outros medicamentos antineoplásicos potencialmente tóxicos, o manuseamento e preparação das soluções para perfusão de pemetrexedo devem ser feitos cuidadosamente. Recomenda-se o uso de luvas. Se a solução de pemetrexedo contactar a pele, lave imediatamente a pele com muita água e sabão. Se a solução de pemetrexedo contactar as membranas mucosas lave abundantemente com água. O pemetrexedo não é um vesicante. Não existe um antídoto específico para o extravasamento do pemetrexedo. Houve poucos casos notificados de extravasamento de pemetrexedo, os quais não foram considerados graves pelo investigador. O extravasamento deve ser tratado por procedimentos locais padronizados tal como para outros não vesicantes.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Luxemburgo

8. NÚMERO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1055/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO /RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 2 de Dezembro de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no sítio da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

CIAMBRA 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo dissódico hemipentahidrato).

Após reconstituição (ver secção 6.6), cada frasco para injetáveis contém 25 mg/ml de pemetrexedo.

Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém aproximadamente 54 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Pó liofilizado branco ou quase branco.

O pH da solução reconstituída está entre 6,6 e 7,8

A Osmolaridade da solução reconstituída é de 230-270 mOsmol/kg

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Mesotelioma pleural maligno

CIAMBRA em combinação com cisplatina está indicado no tratamento de doentes em quimioterapia pela primeira vez, com mesotelioma pleural maligno não ressecável.

Cancro do Pulmão de não-pequenas células

CIAMBRA em combinação com cisplatina está indicado no tratamento de primeira linha de doentes com cancro do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático, com histologia celular que não predominantemente escamosa (ver secção 5.1).

CIAMBRA está indicado em monoterapia no tratamento de manutenção do cancro do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático, com histologia celular que não predominantemente escamosa, em doentes cuja doença não progrediu imediatamente após quimioterapia à base de platina. (ver secção 5.1).

CIAMBRA está indicado em monoterapia no tratamento de segunda linha de doentes com cancro do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático, com histologia celular que não predominantemente escamosa, (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

CIAMBRA só deve ser administrado sob supervisão de um médico qualificado com prática na administração de quimioterapia antineoplásica.

CIAMBRA em combinação com cisplatina

A dose recomendada de CIAMBRA é de 500 mg/m² da área da superfície corporal (ASC) administrada por perfusão intravenosa durante 10 minutos, no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias. A dose recomendada de cisplatina é de 75 mg/m² da ASC administrada durante duas horas, aproximadamente 30 minutos depois do final da perfusão de pemetrexedo no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias. Os doentes têm de receber tratamento antiemético adequado e serem adequadamente hidratados antes e/ou depois da administração de cisplatina. (consultar também o Resumo das Características do Medicamento da cisplatina para alerta específico sobre a dosagem).

CIAMBRA como agente único

No tratamento de doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células, após quimioterapia prévia, a dose recomendada de CIAMBRA é de 500 mg/m² (ASC) administrada por perfusão intravenosa durante 10 minutos, no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias.

Regime de pré-medicação

Para reduzir a incidência e gravidade de reações cutâneas, o doente deve ser medicado com um corticosteroide no dia antes da perfusão, no dia da administração de pemetrexedo e no dia seguinte à administração de pemetrexedo. A dose de corticosteroide deve ser equivalente a 4 mg de dexametasona administrada por via oral duas vezes ao dia (ver secção 4.4).

De modo a reduzir a toxicidade, os doentes tratados com pemetrexedo devem tomar um suplemento vitamínico (ver secção 4.4). Os doentes devem tomar diariamente por via oral um suplemento de ácido fólico ou um multivitamínico contendo ácido fólico (350 a 1000 microgramas). Devem ser tomadas pelo menos cinco doses de ácido fólico durante os sete dias anteriores à primeira dose de pemetrexedo, devendo esta toma diária ser mantida durante os ciclos de tratamento e durante 21 dias após a última dose de pemetrexedo. Os doentes também devem receber uma injeção intramuscular de vitamina B12 (1000 microgramas) na semana anterior à primeira dose de pemetrexedo e subsequentemente em cada três ciclos. As injeções seguintes de vitamina B12 podem ser dadas no mesmo dia em que se administra o pemetrexedo.

Monitorização

Os doentes tratados com pemetrexedo devem ser monitorizados antes de cada ciclo, através da realização de uma contagem completa de células sanguíneas, incluindo contagem diferencial de leucócitos e contagem de plaquetas. Antes de cada administração de quimioterapia devem ser realizadas análises laboratoriais hematológicas de modo a avaliar as funções renal e hepática. Antes do início de cada ciclo de quimioterapia, os doentes deverão ter uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN) ≥ 1500 células/mm³ e uma contagem de plaquetas ≥ 100.000 células/mm³. A depuração da creatinina deverá ser ≥ 45 ml/min.

A bilirrubina total deverá ser $\leq 1,5$ vezes superior ao limite normal. A fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase (AST e SGOT) e a alanina aminotransferase (ALT ou SGPT) deverá ser ≤ 3 vezes superior ao limite normal. A fosfatase alcalina AST e ALT ≤ 5 vezes superior ao limite normal, é aceitável se o fígado apresentar envolvimento tumoral.

Ajustes de dose

Os ajustes de dose no início de cada ciclo subsequente devem ser feitos em função da diminuição da contagem hematológica ou do grau máximo de toxicidade não hematológica observada no ciclo anterior. O tratamento pode ser adiado a fim de permitir tempo suficiente para a recuperação do doente. Quando se verificar esta recuperação, o doente deve ser tratado tendo como base as linhas de orientação mencionadas nas Tabelas 1, 2 e 3, que são aplicáveis para o regime de CIAMBRA em monoterapia ou em combinação com a cisplatina.

TABELA 1 – Tabela de modificação da dose para CIAMBRA (em monoterapia ou em combinação) e cisplatina - Toxicidades hematológicas	
Diminuição da contagem absoluta de neutrófilos < 500 /mm ³ e diminuição das plaquetas ≥ 50.000 /mm ³	75 % da dose anterior (CIAMBRA e cisplatina)
Diminuição das Plaquetas <50,000 /mm ³ independentemente da diminuição da contagem absoluta de neutrófilos	75 % da dose anterior (CIAMBRA e cisplatina)
Diminuição das Plaquetas <50,000/mm ³ com hemorragia independentemente da diminuição da contagem absoluta de neutrófilos	50% da dose anterior (CIAMBRA e cisplatina)

^a Estes critérios estão de acordo com os critérios de toxicidade do “National Cancer Institute” (CTC); (v2.0; NCI 1998) definição de ≥ CTC grau 2 de hemorragia

Se os doentes apresentarem toxicidades não hematológicas ≥ Grau 3 (excluindo neurotoxicidade) o tratamento com CIAMBRA deve ser suspenso até à recuperação para um valor igual ou inferior ao valor observado antes do início do tratamento. O tratamento deve basear-se nas linhas de orientações indicadas na Tabela 2.

TABELA 2 - Tabela de modificação da dose para CIAMBRA (em monoterapia ou em associação) e cisplatina - Toxicidades não-hematológicas ^{a, b}		
	Dose de CIAMBRA (mg/m²)	Dose de cisplatina (mg/m²)
Qualquer toxicidade de grau 3 ou 4 exceto mucosite	75 % da dose anterior	75 % da dose anterior
Qualquer diarreia (independentemente do grau) que exija hospitalização ou diarreia de grau 3 ou 4.	75 % da dose anterior	75 % da dose anterior
Mucosite de grau 3 ou 4	50 % da dose anterior	100 % da dose anterior

^a Critérios de Toxicidade do “National Cancer Institute” (CTC); (v2.0; NCI 1998)

^b Excluindo neurotoxicidade

No caso de neurotoxicidade, o ajuste de dose recomendado para a combinação de CIAMBRA e cisplatina está documentado na Tabela 3. Os doentes devem suspender a terapêutica se se verificar neurotoxicidade de grau 3 ou 4.

TABELA 3 - Tabela de modificação da dose para CIAMBRA (em monoterapia ou em combinação) e cisplatina – Neurotoxicidade		
Grau CTC^a	Dose de CIAMBRA (mg/m²)	Dose de cisplatina (mg/m²)
0 – 1	100 % da dose anterior	100 % da dose anterior
2	100 % da dose anterior	50 % da dose anterior

^a Critérios de Toxicidade do “National Cancer Institute (CTC; v2.0; NCI 1998)

O tratamento com CIAMBRA deve ser suspenso se o doente apresentar alguma toxicidade hematológica ou não-hematológica de grau 3 ou 4 após 2 reduções de dose ou de imediato se apresentar neurotoxicidade de grau 3 ou 4.

Idosos

Em ensaios clínicos, não houve nenhuma indicação que os doentes com idade igual ou superior a 65 anos tenham maior probabilidade de desenvolverem efeitos indesejáveis quando comparados com doentes com idade inferior a 65 anos. Não são necessárias reduções de dose diferentes para além das recomendadas para todos os outros doentes.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de CIAMBRA na população pediátrica no mesotelioma pleural maligno e no cancro do pulmão de não-pequenas células.

Doentes com compromisso renal (segundo fórmula padrão de Cockcroft e Gault ou Taxa de Filtração Glomerular medida pelo método da depuração sérica com Tc99m- DPTA): O pemetrexedo é eliminado primariamente por via renal na sua forma inalterada. Em ensaios clínicos, doentes com depuração da creatinina ≥ 45 ml/min não necessitaram de ajustes de dose adicionais para além dos recomendados para todos os outros doentes. Não existem dados suficientes para a utilização de pemetrexedo em doentes com depuração da creatinina inferior a 45 ml/min; assim sendo, não se recomenda a utilização de pemetrexedo (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso hepático: Não se verificou nenhuma relação entre os valores de AST (SGOT), ALT (SGPT) ou bilirrubina total e a farmacocinética do pemetrexedo. No entanto, doentes com compromisso hepático que apresentem valores de bilirrubina $> 1,5$ vezes o limite superior do intervalo normal e/ou valores de aminotransferase $> 3,0$ vezes o limite superior do intervalo normal (ausência de metástases hepáticas) ou superiores em 5,0 vezes o limite superior do intervalo normal (presença de metástases hepáticas) não foram especificamente estudados.

Modo de Administração

Para precauções a tomar antes de manusear e administrar CIAMBRA, ver a secção 6.6.

CIAMBRA deve ser administrado por perfusão intravenosa durante 10 minutos no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias. Para instruções sobre a reconstituição e diluição de CIAMBRA antes da administração, ver a secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Amamentação (ver secção 4.6).

Administração concomitante de vacina da febre amarela. (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O pemetrexedo pode suprimir a função da medula óssea, o que se manifesta por neutropénia, trombocitopénia e anemia (ou pancitopénia) (ver secção 4.8). A mielossupressão é normalmente a toxicidade limitante da dose. Os doentes devem ser monitorizados em relação à mielossupressão durante a terapêutica e pemetrexedo não deve ser administrado aos doentes até que a contagem absoluta de neutrófilos seja ≥ 1500 células/mm³ e a contagem de plaquetas volte para as ≥ 100.000 células/mm³. As reduções das doses para os ciclos subsequentes são baseadas na diminuição da contagem absoluta de neutrófilos, contagem de plaquetas e grau máximo de toxicidade não hematológica verificados no ciclo anterior (ver secção 4.2).

Foi notificada menos toxicidade e redução nas toxicidades hematológicas e não hematológicas de grau 3/4 como neutropénia, neutropénia febril e infeção com neutropénia de grau 3/4 quando foi feita a pré-medicação com ácido fólico e vitamina B12. Assim sendo, todos os doentes tratados com pemetrexedo devem ser instruídos no sentido de tomarem ácido fólico e vitamina B12 como medida profilática para reduzir a toxicidade relacionada com o tratamento (ver secção 4.2).

Foram notificadas reações cutâneas em doentes que não fizeram o pré-tratamento com corticosteroides. O pré-tratamento com dexametasona (ou equivalente) pode reduzir a incidência e gravidade das reações cutâneas (ver secção 4.2).

Não foi estudado um número suficiente de doentes com depuração da creatinina inferior a 45 ml/min. Assim sendo, não se recomenda o uso de pemetrexedo em doentes com depuração da creatinina inferior a 45 ml/min (ver secção 4.2).

Doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina entre 45 e 79 ml/min) devem evitar tomar medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), tais como ibuprofeno e aspirina (> 1,3 g/dia) nos 2 dias anteriores à administração, no dia e nos 2 dias após a administração do pemetrexedo (ver secção 4.5).

Doentes com compromisso renal ligeiro a moderado elegíveis para serem tratados com pemetrexedo, devem interromper a toma de AINEs com tempo de semivida de eliminação prolongada, pelo menos 5 dias antes da administração, no dia da administração e pelo menos 2 dias após a administração de pemetrexedo (ver secção 4.5).

Acontecimentos renais graves, incluindo compromisso renal agudo, têm sido notificados com pemetrexedo administrado isoladamente ou em associação com outros agentes de quimioterapia. Muitos dos doentes nos quais estes acontecimentos ocorreram, tinham fatores de risco subjacentes ao desenvolvimento de acontecimentos renais incluindo desidratação ou hipertensão pré-existente ou diabetes. No período pós-comercialização, foram também notificadas diabetes insípida nefrogénica e necrose tubular renal com o pemetrexedo utilizado ou em associação com outros agentes quimioterapêuticos. A maioria destes eventos resolveu-se com a interrupção do tratamento com pemetrexedo. Os doentes devem ser monitorizados regularmente relativamente a necrose tubular aguda, diminuição da função renal e sinais e sintomas de diabetes insípida nefrogénica (por exemplo, hipernatremia).

O efeito da retenção de fluido no terceiro espaço, tal como derrame pleural ou ascite, não está completamente definido com pemetrexedo. Um estudo de fase 2 de pemetrexedo em 31 doentes com tumores sólidos com fluido estável no terceiro espaço, não mostrou diferença nas concentrações plasmáticas de pemetrexedo ou na depuração, comparativamente com doentes sem acumulação de fluido no terceiro espaço. Assim sendo, deve considerar-se, embora possa não ser necessária, a drenagem de fluido do terceiro espaço, antes do tratamento com pemetrexedo.

Devido à toxicidade gastrointestinal do pemetrexedo administrado em combinação com cisplatina, foi observada desidratação grave. Por este motivo, os doentes devem receber um tratamento antiemético adequado e hidratação apropriada antes e/ou após a terapêutica com pemetrexedo.

Durante ensaios clínicos com pemetrexedo foram notificados, pouco frequentemente, acontecimentos cardiovasculares graves, incluindo enfarte do miocárdio e acontecimentos cerebrovasculares, habitualmente quando administrado em combinação com outro citotóxico. A maioria dos doentes que tiveram estes sintomas já apresentava fatores de risco cardiovasculares pré-existentes (ver secção 4.8).

Um estado de imunodepressão é comum em doentes que sofrem de neoplasias. Sendo assim, não se recomenda o uso concomitante de vacinas atenuadas (ver secção 4.3 e 4.5).

Pemetrexedo pode ter efeitos geneticamente prejudiciais. Indivíduos do sexo masculino maduros, são aconselhados a não conceberem filhos durante e até 6 meses após o tratamento. Recomenda-se abstinência ou medidas contraceptivas. Devido à possibilidade do tratamento com pemetrexedo provocar infertilidade irreversível, aconselham-se os homens a procurar aconselhamento sobre a armazenagem de esperma antes do início do tratamento.

Mulheres em idade fértil devem usar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com pemetrexedo (ver secção 4.6)

Foram notificados casos de pneumonite por radiação em doentes tratados com radioterapia quer antes, quer durante ou após a terapêutica com pemetrexedo. Deve prestar-se particular atenção a estes doentes e deve ter-se cuidado na utilização de outros agentes radiosensíveis.

Foram notificados casos de dermatite pós-irradiação em doentes que fizeram radioterapia semanas ou anos antes.

Este medicamento contém 54 mg de sódio por frasco, equivalente a 2,7% da dose diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O pemetrexedo é eliminado primariamente na sua forma inalterada por via renal através de secreção tubular e em menor extensão através de filtração glomerular. A administração concomitante de medicamentos nefrotóxicos (p.ex. aminoglicosídeos, diuréticos de curva, compostos de platínio, ciclosporinas) pode resultar num atraso da depuração do pemetrexedo. Esta combinação deve ser usada com precaução. Se necessário, a depuração da creatinina deve ser monitorizada de perto.

A administração concomitante de substâncias que também são excretadas a nível tubular (ex.: probenecide, penicilina) podem eventualmente causar um atraso na depuração do pemetrexedo. Deve ter-se cuidado quando se combinarem estes fármacos com pemetrexedo. Se necessário, a depuração da creatinina deve ser monitorizada de perto.

Nos doentes com função renal normal, (depuração da creatinina ≥ 80 ml/min), doses altas de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, tais como o ibuprofeno > 1600 mg/dia) e aspirina numa dose mais alta ($\geq 1,3$ g por dia) podem diminuir a eliminação do pemetrexedo e, conseqüentemente, aumentar a ocorrência de acontecimentos adversos com pemetrexedo. Assim, deve haver precaução na administração de doses mais altas de AINEs ou aspirina concomitantemente com pemetrexedo a doentes com função renal normal (depuração da creatinina ≥ 80 ml/min).

Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina entre 45 a 79 ml/min) a administração concomitante de pemetrexedo com AINEs (ex. ibuprofeno) ou aspirina numa dose mais alta, deve ser evitada 2 dias antes, no dia da administração e 2 dias após a administração de pemetrexedo (ver secção 4.4).

Na ausência de dados relativos a potenciais interações com AINEs que tenham semividas prolongadas, tais como o piroxicam ou o rofecoxibe, deve interromper-se a administração concomitante com pemetrexedo em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada, pelo menos 5 dias antes da administração, no dia da administração e pelo menos 2 dias após a administração de pemetrexedo (ver secção 4.4). No caso de ser necessária a administração de AINEs, os doentes devem ser monitorizados de perto no que diz respeito à toxicidade, especialmente mielossupressão e toxicidade gastrointestinal. O pemetrexedo é sujeito a uma metabolização hepática limitada. Os resultados de estudos *in vitro* com microssomas hepáticos humanos indicam que o pemetrexedo não parece causar inibição significativa da depuração metabólica de medicamentos metabolizados pelo CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 e CYP1A2.

Interações comuns a todos os citotóxicos

Devido ao risco trombótico aumentado nos doentes neoplásicos, é frequente o uso de terapêutica anticoagulante. No caso de se decidir tratar o doente com anticoagulantes orais, a elevada variabilidade do estado de coagulação entre indivíduos durante as doenças e a possibilidade de interação entre anticoagulantes orais e quimioterapia antineoplásica, requerem uma frequência aumentada da monitorização do INR (International Normalised Ratio).

Utilização concomitante contraindicada: Vacina da febre amarela: risco de doença vacinal fatal generalizada (ver secção 4.3).

Utilização concomitante não recomendada: Vacinas ativas atenuadas (exceto a da febre amarela, com a qual a utilização concomitante está contraindicada): risco de doença sistémica, possivelmente fatal.

O risco está aumentado em indivíduos que já estão imunodeprimidos pela sua doença subjacente. Utilizar uma vacina inativa quando esta existir (poliomielite) (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção em homens e mulheres

Mulheres com potencial de engravidar devem utilizar uma contraceção eficaz durante o tratamento com pemetrexedo. Pemetrexedo pode ter efeitos genéticos prejudiciais. Indivíduos do sexo masculino maduros, são aconselhados a não conceberem filhos durante e até 6 meses após o tratamento. Recomenda-se abstinência ou medidas contraceptivas.

Gravidez

Não existem dados sobre o uso do pemetrexedo em mulheres grávidas, mas pemetrexedo, tal como outros antimetabolitos, é suscetível de provocar anomalias graves à nascença quando administrado durante a gravidez. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, (ver secção 5.3). Pemetrexedo não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário e após uma análise cuidadosa das necessidades da mãe e do risco para o feto (ver secção 4.4)

Aleitamento

Não se sabe se pemetrexedo é excretado no leite materno e não se podem excluir reações adversas no lactente. Deve-se interromper a amamentação durante a terapêutica com pemetrexedo (ver secção 4.3).

Fertilidade

Devido à possibilidade do tratamento com pemetrexedo provocar infertilidade irreversível, aconselham-se os homens a procurar aconselhamento sobre o armazenamento de esperma antes do início do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, foi notificado que o pemetrexedo pode causar fadiga. Assim sendo, os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas em caso de ocorrência deste sintoma.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente notificados relacionados com pemetrexedo, quer utilizado em monoterapia quer em associação, são supressão da medula óssea manifestada como anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia e toxicidades gastrointestinais, manifestadas como anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, faringite, mucosite e estomatite. Outros efeitos indesejáveis incluem toxicidades renais, aumento da aminotransferase, alopecia, fadiga, desidratação, erupção cutânea, infeção/septicemia e neuropatia. Raramente foram observados acontecimentos como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Tabela resumo das reações adversas

A tabela seguinte apresenta a frequência e gravidade dos efeitos indesejáveis que foram notificados em > 5 % dos 168 doentes com mesotelioma que foram selecionados aleatoriamente para o tratamento com cisplatina e pemetrexedo e dos 163 doentes com mesotelioma que foram selecionados aleatoriamente para o tratamento em monoterapia com cisplatina. Em ambos os braços de tratamento, esta população de doentes, que ainda não tinha feito qualquer tratamento anterior com quimioterapia foi devidamente suplementada com ácido fólico e vitamina B12.

Reações adversas:

Frequência calculada: muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados de relatos espontâneos disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência *	Acontecimento **	Pemetrexedo/cisplatina		Cisplatina	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade grau 3-4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade grau 3-4 (%)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Diminuição dos neutrófilos/granulócitos	56,0	23,2	13,5	3,1
		Diminuição de leucócitos	53,0	14,9	16,6	0,6
		Diminuição de hemoglobina	26,2	4,2	10,4	0,0
		Diminuição de plaquetas	23,2	5,4	8,6	0,0
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Desidratação	6,5	4,2	0,6	0,6
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Neuropatia sensorial	10,1	0,0	9,8	0,6
	Frequentes	Alterações do paladar	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Afeções oculares	Frequentes	Conjuntivite	5,4	0,0	0,6	0,0
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vômitos	56,5	10,7	49,7	4,3
		Estomatite/Faringite	23,2	3,0	6,1	0,0
		Náuseas	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anorexia	20,2	1,2	14,1	0,6
	Obstipação	11,9	0,6	7,4	0,6	
	Frequentes	Dispepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopecia	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Doenças renais e urinárias	Muito frequentes	Aumento da creatinina	10,7	0,6	9,8	1,2
		Diminuição da depuração da creatinina **	16,1	0,6	17,8	1,8
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga	47,6	10,1	42,3	9,2

* De acordo com os critérios do National Cancer Institute CTC versão 2 para cada grau de toxicidade, exceto o termo “diminuição da depuração da creatinina”

** que deriva do termo “renal/geniturinário outros”.

** * De acordo com o National Cancer Institute CTC (v2.0;NCI 1998), alterações do paladar e alopecia só deveriam ter sido notificados como grau 1 ou 2.

Para esta tabela foi usado um limite de 5% para inclusão de todos os acontecimentos em que foi considerado uma possível relação de causalidade com pemetrexedo e cisplatina.

As toxicidades CTC clinicamente relevantes que foram notificadas em $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$ dos doentes que foram distribuídos aleatoriamente para a terapêutica com cisplatina e pemetrexedo incluem: compromisso renal, infecção, pirexia, neutropenia febril, aumentos da AST, ALT e GGT, urticária e dor no peito.

As toxicidades CTC clinicamente relevantes que foram notificadas em $< 1\%$ dos doentes que foram distribuídos aleatoriamente para a terapêutica com cisplatina e pemetrexedo incluem arritmia e neuropatia motora.

A tabela seguinte apresenta a frequência e gravidade de efeitos indesejáveis que foram notificados em $> 5\%$ dos 265 doentes distribuídos aleatoriamente para a terapêutica com pemetrexedo em monoterapia, com suplementação vitamínica de ácido fólico e vitamina B12 e dos 276 doentes distribuídos aleatoriamente para a terapêutica com docetaxel em monoterapia. A todos os doentes foi diagnosticado cancro do pulmão de não-pequenas células localmente avançado ou metastático e todos já tinham feito anteriormente quimioterapia.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência *	Acontecimento **	Pemetrexedo N = 265		Docetaxel N = 276	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade grau 3-4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade grau 3-4 (%)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Diminuição dos neutrófilos/ granulócitos	10,9	5,3	45,3	40,2
		Diminuição de leucócitos	12,1	4,2	34,1	27,2
		Diminuição da hemoglobina	19,2	4,2	22,1	4,3
	Frequentes	Diminuição das plaquetas	8,3	1,9	1,1	0,4
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vómitos	16,2	1,5	12,0	1,1
		Estomatite/ Faringite	14,7	1,1	17,4	1,1
		Náuseas	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexia	21,9	1,9	23,9	2,5
	Frequentes	Obstipação	5,7	0,0	4,0	0,0
Afeções hepato-biliares	Frequentes	Aumento da SGPT (ALT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Aumento da SGOT (AST)	6,8	1,1	0,7	0,0
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea/ Descamação	14,0	0,0	6,2	0,0
	Frequentes	Prurido	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecia	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga	34,0	5,3	35,9	5,4
	Frequentes	Febre	8,3	0,0	7,6	0,0

* De acordo com critérios do National Cancer Institute CTC versão 2 para cada grau de toxicidade.

** De acordo com critérios do National Cancer Institute CTC (versão 2.0; NCI 1998) a alopecia só deveria ter sido notificada como grau 1 ou 2.

Para esta tabela foi usado um limite de 5 % para inclusão de todos os acontecimentos em que foi considerado uma possível relação de causalidade com pemetrexedo).

As toxicidades CTC clinicamente relevantes que foram notificadas em $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$ dos doentes que foram selecionados aleatoriamente para terapêutica com pemetrexedo incluem: infecção sem neutropenia, neutropenia febril, reação alérgica/hipersensibilidade, aumento da creatinina, neuropatia motora, neuropatia sensorial, eritema multiforme e dor abdominal.

As toxicidades CTC clinicamente relevantes que foram notificadas em $< 1\%$ dos doentes que foram selecionados aleatoriamente para a terapêutica com pemetrexedo incluem arritmias supraventriculares.

As toxicidades laboratoriais clinicamente significativas de grau 3 e grau 4, foram semelhantes entre os resultados integrados de três estudos de Fase 2 com pemetrexedo em monoterapia (n = 164) e os do estudo de Fase 3 acima mencionado com pemetrexedo em monoterapia, com exceção da neutropénia (12,8 % *versus* 5,3 %, respetivamente) e o aumento da alanina aminotransferase (15,2 *versus* 1,9 %, respetivamente). Estas diferenças devem-se provavelmente às diferenças entre a população de doentes, uma vez que os estudos de fase 2 incluem doentes com diagnóstico de cancro da mama em que alguns ainda não tinham feito qualquer tratamento anterior com quimioterapia, e outros já tinham sido previamente submetidos a várias modalidades terapêuticas e já apresentavam antes da entrada nos estudos metástases hepáticas e/ou valores iniciais alterados dos testes de função hepática.

A tabela seguinte apresenta a frequência e gravidade de efeitos indesejáveis considerados como possivelmente relacionados com o fármaco em estudo, que foram notificados em $> 5\%$ dos 839 doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células, selecionados aleatoriamente para a terapêutica com cisplatina e pemetrexedo e 830 doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células selecionados aleatoriamente para a terapêutica com cisplatina e gemcitabina. Todos os doentes fizeram a terapêutica do estudo como tratamento inicial para o cancro do pulmão de não-pequenas células avançado ou metastático e os doentes em ambos os grupos de tratamento foram devidamente suplementados com ácido fólico e vitamina B12.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Acontecimento **	Pemetrexedo/ cisplatina (N = 839)		Gemcitabina/ cisplatina (N = 830)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade grau 3-4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade grau 3-4 (%)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Diminuição da hemoglobina	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Diminuição de neutrófilos/granulócitos	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Diminuição de leucócitos	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Diminuição de plaquetas	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Neuropatia sensorial	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Alterações do paladar	8,1	0,0***	8,9	0,0***

Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vômitos	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexia	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Obstipação	21,0	0,8	19,5	0,4
		Estomatite/ Faringite	13,5	0,8	12,4	0,1
	Diarreia sem colostomia	12,4	1,3	12,8	1,6	
	Frequentes	Dispepsia /Azia	5,2	0,1	5,9	0,0
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Alopecia	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Frequentes	Erupção cutânea/ Descamação	6,6	0,1	8,0	0,5
Doenças Renais e urinárias	Muito frequentes	Aumento da creatinina	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga	42,7	6,7	44,9	4,9

* valores de $P < 0,05$ comparando pemetrexedo/cisplatina com gemcitabina/cisplatina, utilizando o teste exato de Fisher.

** Ver National Cancer Institute CTC (v2.0;NCI 1998), para cada grau de Toxicidade.

*** De acordo com National Cancer Institute CTC (v2.0;NCI 1998), alterações do paladar e alopecia só deveriam ter sido notificados como grau 1 ou 2.

Para elaboração desta tabela foi utilizado um limite de 5 % para inclusão de todos os acontecimentos nos quais o notificador considerou haver uma provável relação com o pemetrexedo ou com a cisplatina.

A toxicidade clinicamente significativa que foi notificada em $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$ dos doentes escolhidos aleatoriamente para receberem cisplatina e pemetrexedo incluía: aumento do AST, aumento da ALT, infecção, neutropenia febril, insuficiência renal, pirexia, desidratação, conjuntivite e diminuição da depuração da creatinina.

A toxicidade clinicamente significativa que foi notificada em $< 1\%$ dos doentes do grupo cisplatina e pemetrexedo incluía: aumento do CGT, dor torácica, arritmia e neuropatia motora.

Toxicidades clinicamente significativas relacionadas com o género dos doentes foram semelhantes na população em geral em doentes a receberem pemetrexedo e cisplatina.

A tabela seguinte apresenta a frequência e a gravidade dos efeitos indesejáveis considerados como possivelmente relacionados com o fármaco do estudo e que foram notificados em $> 5\%$ dos 800 doentes escolhidos aleatoriamente para receberem pemetrexedo como agente único e em 402 doentes distribuídos aleatoriamente para receberem placebo em manutenção (JMEN:N=663) com pemetrexedo como agente único e no estudo de continuação (PARAMOUNT: N=539) com pemetrexedo em manutenção. A todos os doentes tinha sido diagnosticado cancro do Pulmão de Não-Pequenas Células de fase IIIB ou IV e todos tinham feito anteriormente quimioterapia à base de platina. Os doentes em ambos os braços do estudo foram medicados com suplementos de ácido fólico e vitamina B12.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência *	Acontecimento **	Pemetrexedo *** (N =800)		Placebo *** (N =402)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade grau 3-4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade grau 3-4 (%)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Diminuição da hemoglobina	18,0	4,5	5,2	0,5
	Frequentes	Diminuição dos Leucócitos	5,8	1,9	0,7	0,2
		Diminuição dos Neutrófilos	8,4	4,4	0,2	0,0
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Neuropatia sensorial	7,4	0,6	5,0	0,2
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anorexia	12,8	1,1	3,2	0,0
	Frequentes	Vômitos	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mucosite/Estomatite	6,8	0,8	1,7	0,0
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Aumento da ALT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Aumento da AST (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea/descamação	8,1	0,1	3,7	0,0
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga	24,1	5,3	10,9	0,7
	Frequentes	Dor	7,6	0,9	4,5	0,0
		Edema	5,6	0,0	1,5	0,0
Doenças renais	Frequentes	Doenças renais ****	7,6	0,9	1,7	0,0

Abreviaturas: ALT= alanina aminotransferase; AST= aspartato aminotransferase; CTCAE = Critérios de Terminologia Comum para Acontecimento Adverso; NCI= National Cancer Institute; SGOT = aminotransferases glutâmicas oxaloacéticas no soro; SGPT= aminotransferase glutâmica pirúvica no soro.

* Definições dos termos de frequência: Muito Frequentes $\geq 10\%$; Frequentes $> 5\%$ e $< 10\%$ Para esta tabela foi utilizado um limite de 5% para inclusão de todos os acontecimentos em que foi considerada uma possível relação de causalidade com pemetrexedo).

** Para cada grau de toxicidade ver os Critérios NCI CTCAE (versão 3.0; NCI 2003). As taxas de notificação listadas estão de acordo com os critérios CTCAE (versão 3.0).

***A tabela integrada de reações adversas combina os resultados do estudo JMEN com pemetrexedo em manutenção (N=663) e do estudo de continuação PARAMOUNT (N=539) com pemetrexedo em manutenção.

**** Termo combinado inclui aumento da creatinina no soro/sangue, diminuição da taxa de filtração glomerular, falência renal e renal/geniturinário e outros.

A toxicidade clinicamente significativa de qualquer grau que foi notificada em $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$ dos doentes que foram distribuídos aleatoriamente para a terapêutica com pemetrexedo incluía: neutropenia febril, infecção, diminuição das plaquetas, diarreia, obstipação, alopecia, prurido/comichão, febre (na ausência de neutropenia), doença da superfície ocular (incluindo conjuntivite), aumento de lacrimação, tonturas e neuropatia motora.

A toxicidade CTC clinicamente relevante que foi notificada em < 1% dos doentes que foram distribuídos aleatoriamente para a terapêutica com pemetrexedo incluía: reações alérgicas/hipersensibilidade, eritema multiforme, arritmia supraventricular e embolismo pulmonar.

A segurança foi avaliada nos doentes que foram selecionados aleatoriamente para receber pemetrexedo (N=800). A incidência de reações adversas foi avaliada nos doentes que receberam ≤ 6 ciclos de pemetrexedo em manutenção (N=519) e comparada com doentes que receberam > 6 ciclos de pemetrexedo (N=281). Observaram-se aumentos de reações adversas (de todos os graus) com uma exposição mais prolongada. Observou-se um aumento significativo na incidência da neutropenia de Grau 3/4 possivelmente relacionada com o fármaco do estudo com uma exposição mais prolongada ao pemetrexedo (≤ 6 ciclos: 3,3%, > 6 ciclos: 6,4%: p=0,046). Não se observaram diferenças estatisticamente significativas em qualquer outra das reações adversas de grau 3/4/5, individualmente, com uma exposição mais prolongada.

Foram raramente notificados acontecimentos cardiovasculares e cerebrovasculares, incluindo enfarte do miocárdio, angina de peito, acidente vascular cerebral e acidente isquémico transitório durante ensaios clínicos com pemetrexedo, habitualmente após administração concomitante com outro citotóxico. A maioria dos doentes que sofreram estes acontecimentos, já tinha fatores de risco cardiovasculares pré-existent.

Foram notificados durante ensaios clínicos com pemetrexedo, casos raros de hepatite, potencialmente graves.

Foi notificada pouco frequentemente pancitopénia durante ensaios clínicos com pemetrexedo.

Em ensaios clínicos foram notificados com pouca frequência, casos de colite (incluindo hemorragia intestinal e retal, algumas vezes fatal, perfuração intestinal, necrose intestinal e tífite) em doentes tratados com pemetrexedo.

Em ensaios clínicos, foram notificados com pouca frequência, casos de pneumonite intersticial com insuficiência respiratória, algumas vezes fatal, em doentes tratados com pemetrexedo.

Foram notificados casos pouco frequentes de edema, em doentes tratados com pemetrexedo.

Durante os ensaios clínicos com pemetrexedo, foi notificada pouco frequentemente esofagite/ esofagite de radiação.

Foi notificada com frequência septicemia, algumas vezes fatal, durante estudos clínicos com pemetrexedo.

No período de vigilância pós-comercialização, foram notificadas em doentes tratados com pemetrexedo as reações adversas abaixo indicadas:

A hiperpigmentação foi notificada com frequência.

Foram notificados casos pouco frequentes de compromisso renal agudo com pemetrexedo administrado isoladamente ou em associação com outros agentes de quimioterapia (ver secção 4.4). No período pós-comercialização, foram notificadas diabetes insípida nefrogénica e necrose tubular renal com uma frequência desconhecida.

Edema eritematoso principalmente dos membros inferiores foi notificado com uma frequência desconhecida.

Doenças infecciosas e não infecciosas da derme, hipoderme e/ou do tecido subcutâneo foram notificadas com uma frequência desconhecida (por exemplo, dermo-hipodermite aguda bacteriana, pseudocelulite, dermatite).

Foram notificados casos pouco frequentes de pneumonite por radiação em doentes tratados com radioterapia quer antes, durante ou após a terapêutica com pemetrexedo (ver secção 4.4).

Foram notificados casos raros de dermatite pós-radiação em doentes que fizeram radioterapia previamente (ver secção 4.4).

Foram notificados casos pouco frequentes de isquémia periférica, que levou por vezes a necrose das extremidades.

Foram notificados casos raros de doenças bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, que nalguns casos foram fatais.

Foi notificada raramente anemia hemolítica imunomediada em doentes tratados com pemetrexedo.

Foram notificados casos raros de choque anafilático

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo.

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: + 351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

4.9 Sobredosagem

Os sintomas de sobredosagem notificados incluem neutropénia, anemia, trombocitopénia, mucosite, polineuropatia sensorial e erupção cutânea. Outras complicações esperadas no caso de sobredosagem incluem supressão da medula óssea, que se manifesta por neutropénia, trombocitopénia e anemia. Adicionalmente, podem verificar-se infeções com e sem febre, diarreia e/ou mucosite. Em caso de suspeita de sobredosagem, os doentes devem ser monitorizados através de contagem de células sanguíneas e devem receber terapêutica de suporte se adequado. O uso de folinato de cálcio / ácido fólico como antídoto para a sobredosagem com pemetrexedo deve ser considerado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: fármacos antineoplásicos, análogos do ácido fólico, código ATC: L01BA04

CIAMBRA (pemetrexedo) é um agente antineoplásico antifolato com afinidade para vários alvos enzimáticos que atua causando a destruição de processos metabólicos vitais folato-dependentes que são essenciais para a replicação celular.

Os estudos *in vitro* demonstraram que o pemetrexedo se comporta como um antifolato com afinidade multialvo ao inibir a timidilato sintetase (TS), dihidrofolato redutase (DHFR) e a glicinamida ribonucleótido formiltransferase (GARFT), que são enzimas folato-dependentes com uma função chave na biossíntese de novo dos nucleótidos timidina e purina. O pemetrexedo é transportado para o interior das células quer pelo sistema de transporte de folatos, na forma reduzida, quer pela proteína de ligação à membrana transportadora de folatos. Intracelularmente, o pemetrexedo é rápida e eficientemente poliglutamado pela enzima folil-poliglutamato sintetase. As formas poliglutamadas do pemetrexedo são retidas no interior da célula e exercem um efeito inibidor mais potente da TS e GARFT. A poliglutamação é um processo dependente do tempo e da concentração que ocorre em células tumorais e, em menor extensão, nos tecidos normais. Os metabolitos poliglutamados têm uma semivida intracelular aumentada que resulta numa ação prolongada do fármaco em células malignas.

Eficácia clínica

Mesotelioma

O estudo EMPHACIS, de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, com ocultação simples, com pemetrexedo em associação com cisplatina *versus* cisplatina em monoterapia numa amostra de doentes com diagnóstico de mesotelioma pleural maligno, que ainda não tinham feito qualquer tratamento anterior com quimioterapia, demonstrou que os doentes tratados com pemetrexedo e cisplatina tiveram um aumento clinicamente significativo de 2,8 meses no tempo de sobrevida médio em relação aos doentes tratados com cisplatina em monoterapia.

Durante o estudo e de modo a reduzir a toxicidade, os doentes foram suplementados com uma dose baixa de ácido fólico e vitamina B12. A análise primária deste estudo foi realizada em todos os doentes seleccionados aleatoriamente para o braço de tratamento com o medicamento em estudo (todos os doentes aleatorizados e tratados). Uma análise de subgrupo foi realizada nos doentes que fizeram suplementação vitamínica com ácido fólico e vitamina B12 durante todos os ciclos de tratamento com a medicação do estudo (suplementação vitamínica total). Os resultados destas análises de eficácia estão resumidos na seguinte tabela:

**Eficácia de pemetrexedo mais cisplatina vs. cisplatina
no mesotelioma pleural maligno**

Parâmetro de eficácia	Doentes aleatorizados e tratados		Doentes com suplementação vitamínica total	
	pemetrexedo / cisplatina (N = 226)	cisplatina (N = 222)	pemetrexedo / cisplatina (N = 168)	cisplatina (N = 163)
Tempo médio de sobrevivência global (meses) (95 % IC)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Valor p Log Rank*	0,020		0,051	
Tempo mediano até progressão da doença (meses) (95 % IC)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 – 4,4)	6,1 (5,3 – 7,0)	3,9 (2,8 – 4,5)
Valor p Log Rank *	0,001		0,008	
Tempo até falência do tratamento (meses) (95 % IC)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
Valor p Log Rank *	0,001		0,001	
Taxa de resposta global ** (95 % IC)	41,3 % (34,8 – 48,1)	16,7 % (12,0-22,2)	45,5 % (37,8 – 53,4)	19,6 % (13,8 – 26,6)
Valor p (Fisher)	< 0,001		< 0,001	

Abreviatura: IC = Intervalo de Confiança

* O valor p refere-se à comparação entre os dois braços.

** No braço pemetrexedo/cisplatina, grupo de doentes aleatorizados e tratados (N = 225) e grupo de doentes com suplementação vitamínica total (N = 167)

Foi demonstrada uma melhoria estatisticamente significativa dos sintomas clinicamente relevantes (dor e dispneia) associados ao mesotelioma pleural maligno no braço de tratamento pemetrexedo/cisplatina (212 doentes) *versus* o braço de tratamento de cisplatina em monoterapia (218

doentes) usando o Lung Cancer Symptom Scale. Também foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos testes da função pulmonar. A separação entre os braços de tratamento foi alcançada pela melhoria da função pulmonar no braço de tratamento de pemetrexedo/cisplatina e deterioração da função pulmonar no braço de controlo ao longo do tempo.

A informação disponível é limitada no que diz respeito a doentes com diagnóstico de mesotelioma pleural maligno tratados com pemetrexedo em monoterapia.

Pemetrexedo numa dose de 500 mg/m² foi estudado como agente único em 64 doentes com mesotelioma pleural maligno, que não tinham feito ainda qualquer tratamento anterior de quimioterapia. A taxa de resposta global foi de 14,1 %.

Cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC), tratamento de segunda linha:

Um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, aleatorizado e aberto, com pemetrexedo versus docetaxel em doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático, que fizeram previamente quimioterapia, demonstrou um tempo de sobrevivência médio clinicamente significativo de 8,3 meses para doentes tratados com pemetrexedo (população em que se verificou intenção de tratar - ITT) (n = 283) e 7,9 meses para doentes tratados com docetaxel (ITT n = 288). A quimioterapia prévia não incluiu pemetrexedo. Uma análise do impacto da histologia do cancro do pulmão de não-pequenas células nos efeitos do tratamento sobre a sobrevivência geral, mostrou-se a favor de pemetrexedo versus docetaxel para carcinomas com histologias de carcinoma de células que não predominantemente escamosas (n = 399; 9,3 *versus* 8,0 meses, HR ajustado = 0,78; 95% IC = 0,61-1,00, p = 0,047) e a favor do docetaxel para carcinomas de células com histologia escamosa (n = 172; 6,2 *versus* 7,4 meses, HR ajustado = 1,56; 95% IC = 1,08-2,26, p = 0,018). Não se observaram diferenças clinicamente relevantes no perfil de segurança do pemetrexedo nos subgrupos histológicos.

Dados limitados de um outro ensaio separado, aleatorizado, controlado de Fase 3, sugeriram que os dados de eficácia (sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão) para pemetrexedo são semelhantes entre doentes previamente pré-tratados com docetaxel (n = 41) e doentes que não receberam tratamento prévio com docetaxel (n = 540).

Eficácia de pemetrexedo vs docetaxel no CPNPC – população ITT

	Pemetrexedo	Docetaxel
Tempo de sobrevivência (meses)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediana (m)	8,3	7,9
• IC de 95 % para a mediana	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
• HR	0,99	
• IC de 95 % para HR	(0,82 – 1,20)	
• Valor-p de Não-inferioridade (HR)	0,226	
Sobrevivência até progressão (meses)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediana	2,9	2,90
• HR (95 % IC)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Tempo até falência do tratamento (meses)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediana	2,3	2,1
• HR (95 % IC)	0,84 (0,71 – 0,997)	
Resposta (n: elegível para resposta)	(n = 264)	(n = 274)
• Taxa de resposta (%) (95 % IC)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
• Doença estável (%)	45,8	46,4

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; HR (hazard ratio) = Risco relativo; ITT (intent to treat) = intenção de tratar; n = número total de doentes.

Cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC), tratamento de primeira linha:

Um ensaio multicêntrico, aberto, aleatorizado, de Fase 3 com pemetrexedo mais cisplatina versus gemcitabina mais cisplatina em doentes em quimioterapia pela primeira vez com cancro do pulmão de não-pequenas células localmente avançado ou metastático (Fase IIIB ou IV) mostrou que pemetrexedo

mais cisplatina (população Intenção de tratar [ITT] n = 862) cumpriu o seu objetivo primário e mostrou eficácia semelhante (sobrevida global) à gemcitabina com cisplatina (ITT n=863) (risco relativo ajustado de 0,94; 95 % IC = 0,84-1,05). Todos os doentes incluídos neste estudo tinham uma capacidade de desempenho ECOG de 0 ou 1.

A análise de eficácia primária foi baseada na população ITT. A análise de sensibilidade dos principais objetivos de eficácia foi também avaliada na população global do Protocolo (PQ). A análise de eficácia utilizando a população PQ é consistente com a análise para a população ITT e suporta a não inferioridade de AC versus GC.

A sobrevivência livre de progressão (PFS) e a taxa geral de resposta foram similares entre os braços de tratamento: PFS mediana foi 4,8 meses para pemetrexedo mais cisplatina *versus* 5,1 meses para a gemcitabina mais cisplatina (risco relativo ajustado 1,04; 95% IC = 0,94-1,15) e a taxa geral de resposta foi 30,6% (95 % IC = 27,3-33,9) para pemetrexedo mais cisplatina *versus* 28,2 % (95 % IC = 25,0-31,4) para gemcitabina mais cisplatina. Os dados de PFS foram parcialmente confirmados por um revisor independente (400/1725 doentes foram selecionados aleatoriamente para revisão).

A análise do impacto da histologia do cancro do pulmão de não-pequenas células na sobrevivência global mostrou diferenças estatisticamente significativas na sobrevivência, de acordo com os dados histológicos, ver tabela abaixo.

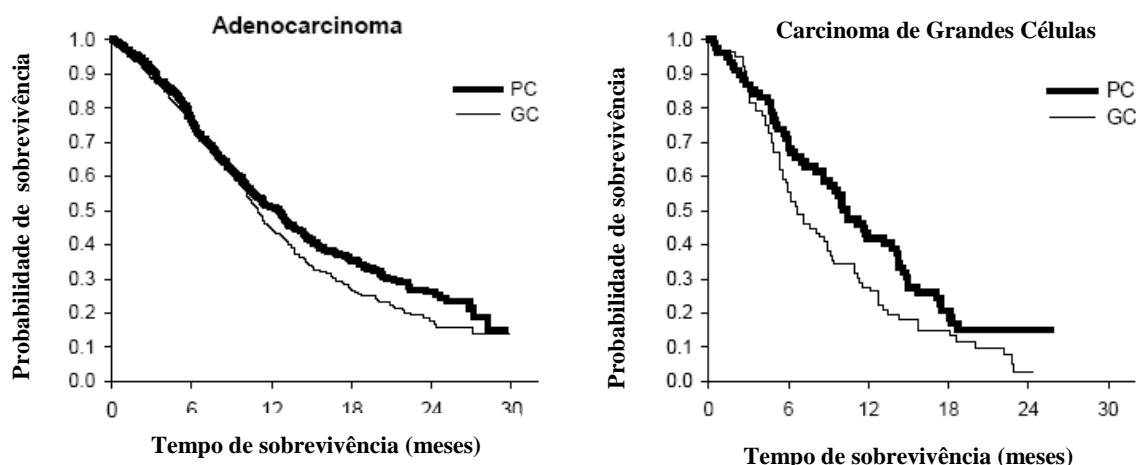
Eficácia de pemetrexedo + cisplatina vs. gemcitabina + cisplatina no cancro do pulmão de não-pequenas células em primeira linha – população ITT e subgrupos histológicos.

População ITT e subgrupos de histologia	Sobrevivência global mediana em meses (95% IC)		Risco relativo ajustado (HR) (95% IC)	Superioridade valor-p		
	Pemetrexedo + cisplatina	Gemcitabina + cisplatina				
População ITT (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenocarcinoma (N=847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N=436	10,9 (10,2 – 11,9)	N=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Grandes células (N=153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N=76	6,7 (5,5 – 9,0)	N=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Outros (N=252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N=106	9,2 (8,1 – 10,6)	N=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Células escamosas (N=473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N=244	10,8 (9,5 – 12,1)	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

Abreviaturas: IC= intervalo de confiança; HR (hazard ratio) = Risco relativo; ITT (intent to treat)= intenção de tratar; n = número total de doentes.

^a Estatisticamente significativo para não inferioridade com intervalo de confiança completa para risco relativo muito abaixo da margem de não inferioridade 1.17645 (p < 0,001).

Curvas de Kaplan Meier da sobrevivência global por histologia



Não se observaram diferenças clinicamente significativas no perfil de segurança de pemetrexedo mais cisplatina dentro dos subgrupos de histologia.

Doentes tratados com pemetrexedo e cisplatina necessitaram de menos transfusões (16,4 % *versus* 28,9 %), $p < 0,001$), transfusões de glóbulos vermelhos (16,1 % *versus* 27,3 %, $p < 0,001$) e transfusões de plaquetas (1,8 % *versus* 4,5 %, $p=0,002$). Os doentes também precisaram de uma dose mais baixa de eritropoetina/darbopoetina (10,4 % *versus* 18,1 %, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1 % *versus* 6,1 %, $p=0,004$) e preparações de ferro (4,3 % *versus* 7,0 %, $p = 0,021$).

Cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC), tratamento de manutenção:

JMEN

Um estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo de Fase 3 (JMEN), comparou a eficácia e a segurança do tratamento de manutenção com pemetrexedo mais o melhor cuidado de suporte (BSC) ($n = 441$) com o placebo mais BSC ($N = 222$) em doentes com cancro de pulmão de não-pequenas células localmente avançado (fase IIIB) ou metastático (fase IV) (CPNPC), os quais não progrediram após 4 ciclos de terapêutica dupla de primeira linha contendo cisplatina ou carboplatina em combinação com gemcitabina, paclitaxel ou docetaxel. A terapêutica dupla de primeira linha contendo pemetrexedo não estava incluída. Todos os doentes incluídos neste estudo apresentavam performance status ECOG de 0 ou 1. Os doentes receberam tratamento de manutenção até à progressão da doença. A eficácia e a segurança foram medidas desde a altura da aleatorização após conclusão da terapêutica de primeira linha (indução). Os doentes receberam uma mediana de 5 ciclos de tratamento de manutenção com pemetrexedo e 3,5 ciclos com placebo. Um total de 213 doentes (48,3 %) completaram ≥ 6 ciclos e um total de 103 doentes (23,4 %) completaram ≥ 10 ciclos de tratamento com pemetrexedo.

O estudo cumpriu o seu objetivo primário e mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na Sobrevida Livre de Progressão (SLP) no braço de tratamento com pemetrexedo sobre o braço de placebo ($n = 581$, população revista independentemente; mediana de 4,0 meses e 2,0 meses, respetivamente) (taxa de risco = 0,60, 95 % IC= 0,49-0,73, $p < 0,00001$). A revisão independente dos exames dos doentes, confirmou os resultados da avaliação do investigador de SLP. A mediana da Sobrevida global (SG) para o total da população ($n = 663$) foi 13,4 meses para o braço de tratamento com pemetrexedo e 10,6 meses para o braço de placebo, taxa de risco = 0,79 (95 % IC=0,65 a 0,95, $p= 0,01192$).

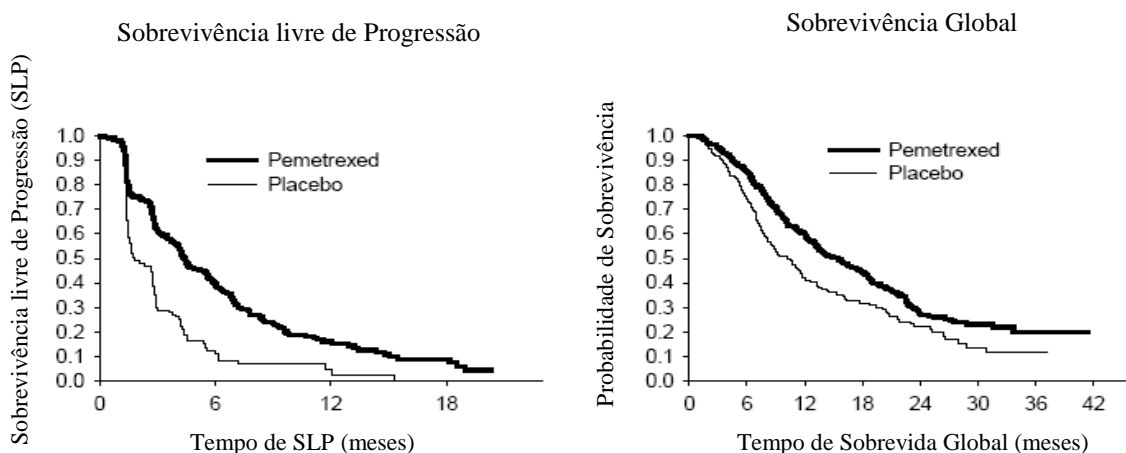
Observou-se uma diferença na eficácia de acordo com a histologia do CPNPC no JMEN, consistente com outros estudos de pemetrexedo. Nos doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células com histologia celular que não predominantemente escamosa ($n = 430$, população revista independentemente) a mediana da SLP foi de 4,4 meses no braço de tratamento com pemetrexedo e 1,8 meses no braço de placebo, taxa de risco = 0,47 (95 % IC = 0,37-0,60, $p = 0,00001$). A mediana da SG para doentes com CPNPC com histologia celular que não predominantemente escamosa ($n = 481$)

foi 15,5 meses para o braço de pemetrexedo e 10,3 meses para o braço de placebo (taxa de risco = 0,70, 95 % IC= 0,56-0,88, p=0,002). Incluindo a fase de indução a mediana da SG para doentes com CPNPC com histologia celular que não predominantemente escamosa foi 18,6 meses para o braço de pemetrexedo e 13,6 meses para o braço de placebo (taxa de risco = 0,71, 95% IC = 0,56-0,88, p = 0,002).

Os resultados da SLP e da SG em doentes com histologia celular escamosa não sugeriram vantagens do pemetrexedo sobre o placebo.

Não se observaram diferenças clinicamente significativas no perfil de segurança de pemetrexedo dentro dos subgrupos histológicos.

JMEN: Curvas de Kaplan Meier da sobrevivência livre de progressão (SLP) e sobrevivência global (SG) com pemetrexedo versus placebo em doentes com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) com histologia celular que não predominantemente escamosa



PARAMOUNT

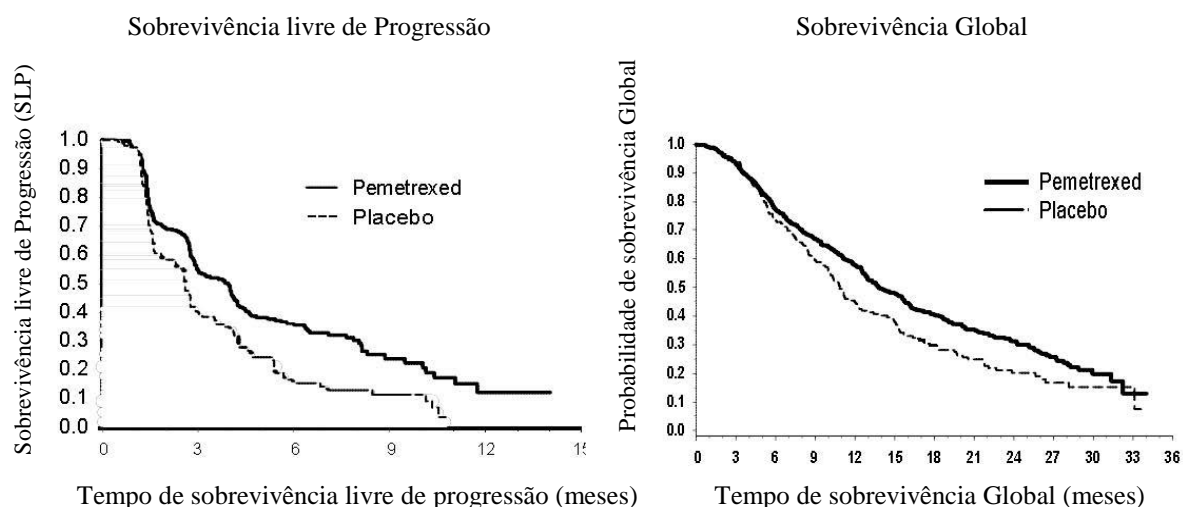
Um estudo de fase 3 (PARAMOUNT), multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, comparou, em doentes com cancro de pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado (estadio IIIB) ou metastático (estadio IV) com histologia celular que não predominantemente escamosa, que não progrediram após 4 ciclos de tratamento de primeira linha com pemetrexedo em combinação com cisplatina, a eficácia e a segurança do tratamento de manutenção com pemetrexedo em continuação (n = 359) em relação ao placebo (n=180). Em ambos os grupos o tratamento incluiu o melhor tratamento de suporte (BSC). Dos 939 doentes tratados inicialmente com pemetrexedo e cisplatina, 539 doentes foram selecionados aleatoriamente para o tratamento de manutenção com pemetrexedo ou placebo. Dos doentes aleatorizados, 44,9% tinham resposta completa ou parcial e 51,9% tinham tido uma resposta de doença estável à indução com pemetrexedo e cisplatina. Os doentes selecionados aleatoriamente para o tratamento de manutenção necessitavam de ter um “performance status” ECOG de 0 ou 1. A mediana do tempo decorrido entre o início do tratamento com pemetrexedo e cisplatina até ao início do tratamento de manutenção foi de 2,96 meses em ambos os braços de pemetrexedo e de placebo. Os doentes aleatorizados receberam tratamento de manutenção até à progressão da doença. A eficácia e a segurança foram medidas desde a altura da aleatorização após conclusão da terapêutica de primeira linha (indução). Os doentes receberam uma mediana de 4 ciclos de tratamento de manutenção com pemetrexedo e 4 ciclos com placebo. Um total de 169 doentes (47,1 %) completaram ≥ 6 ciclos do tratamento de manutenção com pemetrexedo, representando, pelo menos, 10 ciclos completos de tratamento com pemetrexedo.

O estudo cumpriu o seu objetivo primário e mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevivência livre de progressão (SLP) no braço de tratamento com pemetrexedo sobre o braço de placebo (n = 472, população revista independentemente; mediana de 3,9 meses e 2,6 meses, respetivamente) (taxa de risco = 0,64, 95 % IC= 0,51-0,81, p= 0,0002). A revisão independente dos exames dos doentes, confirmou os resultados da avaliação de sobrevivência livre de progressão (SLP)

feita pelo investigador. A mediana da sobrevivência livre de progressão (SLP) avaliada pelo investigador para os doentes aleatorizados, medida desde o início do tratamento com pemetrexedo mais cisplatina em primeira linha (indução) foi de 6,9 meses para o braço de tratamento com pemetrexedo e 5,6 para o braço de placebo (taxa de risco = 0,59 95% IC=0,47-0,74).

Após indução de pemetrexedo mais cisplatina (4 ciclos) o tratamento com pemetrexedo foi estatisticamente superior ao placebo para SG (mediana 13,9 meses versus 11,0 meses, taxa de risco =0,78, 95% IC=0,64-0,96, p=0,0195). No momento desta análise de sobrevivência final, 28,7% dos doentes estavam vivos ou perdidos para seguimento, no braço de pemetrexedo versus 21,7% no braço de placebo. O efeito relativo do tratamento com pemetrexedo foi internamente consistente em todos os subgrupos (incluindo estadio da doença, resposta à indução, ECOG PS, estatuto de fumador, género, histologia e idade) e similar ao observado nas análises não ajustadas de SG e SLP. As taxas de sobrevida a 1 ano e a 2 anos para doentes a fazer pemetrexedo foram de 58% e 32%, respetivamente, comparando com 45% e 21% para os doentes a fazer placebo. Desde o início do tratamento de primeira linha de indução com pemetrexedo mais cisplatina, a SG dos doentes foi 16,9 meses para o braço de pemetrexedo e 14,0 meses para o do placebo (taxa de risco=0,78, 95% IC=0,64-0,96). A percentagem de doentes que receberam tratamento após o estudo foi de 64,3% para pemetrexedo e 71,7% para placebo

PARAMOUNT: Curva de Kaplan Meier da sobrevida livre de progressão (SLP) e Sobrevida Global (SG) no tratamento de manutenção em continuação com pemetrexedo versus placebo em doentes com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) com histologia celular que não predominantemente escamosa (medida desde a aleatorização):



Os perfis de segurança do pemetrexedo em manutenção foram semelhantes nos dois estudos JMEN e PARAMOUNT.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados de estudos com pemetrexedo em todos os subgrupos de população pediátrica nas indicações aprovadas (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do pemetrexedo após administração em monoterapia, em doses entre 0,2 e 838 mg/m² administradas por perfusão intravenosa de 10 minutos, foram avaliadas em 426 doentes oncológicos com diferentes diagnósticos de tumores sólidos. O pemetrexedo tem um volume de distribuição no estado estacionário de 9 litros/m². Os estudos *in vitro* indicam que o pemetrexedo apresenta uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 81%. Esta ligação não foi significativamente afetada pelos diferentes graus de compromisso renal. O pemetrexedo é submetido a

um metabolismo hepático limitado. Pemetrexedo é eliminado primariamente na urina, sendo recuperada na forma inalterada 70 a 90% da dose administrada, nas primeiras 24 horas após a administração. Os estudos *In vitro* indicam que o pemetrexedo é excretado activamente por TAO3 (transportador de aniões orgânicos). A depuração sistémica total de pemetrexedo é de 91,8 ml/min e a semivida de eliminação plasmática de 3,5 horas em doentes com função renal normal (depuração da creatinina de 90 ml/min). A variabilidade da depuração entre doentes é de 19,3 %. A biodisponibilidade total do pemetrexedo (AUC) e a concentração plasmática máxima aumentam proporcionalmente com a dose. A farmacocinética de pemetrexedo é consistente ao longo dos múltiplos ciclos de tratamento.

As propriedades farmacocinéticas de pemetrexedo não são influenciadas pela administração concomitante de cisplatina. Suplementos de ácido fólico por via oral e de vitamina B12 intramuscular, não afetaram a farmacocinética de pemetrexedo.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A administração do pemetrexedo a ratinhos fêmea gestantes resultou numa diminuição da viabilidade fetal, diminuiu o peso fetal, provocou ossificação incompleta de algumas estruturas esqueléticas e fenda palatina.

A administração de pemetrexedo a ratinhos macho, resultou em toxicidade reprodutiva caracterizada por uma ligeira redução das taxas de fertilidade e em atrofia testicular. Num ensaio efetuado em cães beagle por injeção endovenosa em bólus durante 9 meses, observaram-se alterações testiculares (degeneração/necrose do epitélio seminífero). Este facto sugere que o pemetrexedo pode alterar a fertilidade masculina. A fertilidade feminina não foi investigada.

O pemetrexedo não demonstrou mutagenicidade quer no teste de aberração cromossómica *in vitro* em células ovárias de hamster chinês quer no Teste de Ames. O pemetrexedo demonstrou ser clastogénico no teste *in vivo* de micronúcleos no rato.

Não foi estudado o potencial carcinogénico do pemetrexedo.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E 421)
Ácido clorídrico (ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

O pemetrexedo é fisicamente incompatível com solventes contendo cálcio, incluindo Lactato de Ringer para injetáveis ou soluto de Ringer para injetáveis. Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis não abertos
3 anos

Soluções reconstituídas e para perfusão

A estabilidade das soluções reconstituídas e para perfusão de pemetrexedo foi demonstrada durante 24 horas a temperatura entre 2°C e 8°C ou 15°C e 25°C. A solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente para preparar a solução para perfusão. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado de imediato. Caso não seja usado de imediato, o tempo e condições de

armazenamento anteriores ao uso, são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a 24 horas a temperaturas entre 2°C a 8°C ou 15°C a 25°C.

6.4 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Frasco para injetáveis não aberto

Este medicamento não requer precauções especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I com tampa de borracha de clorobutil e um selo de alumínio com cápsula amovível. O frasco para injetáveis está acondicionado numa bolsa de plástico. Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo dissódico). Embalagem com 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de conservação

1. Use uma técnica asséptica durante a reconstituição e posterior diluição do pemetrexedo para administração por perfusão intravenosa.
2. Calcule a dose e o número de frascos de CIAMBRA necessários. Cada frasco contém um excesso de pemetrexedo para garantir que é administrada a quantidade descrita no rótulo.
3. Reconstitua os frascos de 100 mg com 4,2 ml de solução injetável de Cloreto de Sódio 9 mg/ml (0,9 %), sem conservantes, de modo a que obtenha uma solução contendo 25 mg/ml de pemetrexedo. Agite suavemente cada frasco até o pó estar completamente dissolvido. A solução resultante é límpida e a coloração obtida pode ir desde incolor a amarelo ou amarelo esverdeado sem afetar adversamente a qualidade do produto. O pH da solução reconstituída está entre 6,6 e 7,8. **É necessário uma nova diluição.**
4. O volume apropriado da solução reconstituída de pemetrexedo tem que ser posteriormente diluído para 100 ml, com uma solução injetável de Cloreto de Sódio 9 mg/ml (0,9 %), sem conservantes e administrada por perfusão intravenosa durante 10 minutos.
5. As soluções para perfusão de pemetrexedo, preparadas tal como acima indicado são compatíveis com os conjuntos e sacos de administração de polivinilcloreto e poliolefina.
6. Os medicamentos destinados a administração parentérica têm que ser visualmente inspecionados antes da administração para detetar eventuais partículas em suspensão e descoloração. Se forem detetadas partículas em suspensão não administre.
7. As soluções de pemetrexedo destinam-se a uma única utilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais

Precauções de preparação e utilização: Tal como com outros medicamentos antineoplásicos potencialmente tóxicos, o manuseamento e preparação das soluções para perfusão de pemetrexedo devem ser feitos cuidadosamente. Recomenda-se o uso de luvas. Se a solução de pemetrexedo contactar a pele, lave imediatamente a pele com muita água e sabão. Se a solução de pemetrexedo contactar as membranas mucosas lave abundantemente com água. O pemetrexedo não é um vesicante. Não existe um antídoto específico para o extravasamento do pemetrexedo. Houve poucos casos notificados de extravasamento de pemetrexedo, os quais não foram considerados graves pelo investigador. O extravasamento deve ser tratado por procedimentos locais padronizados tal como para outros não vesicantes.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Luxemburgo

8. NÚMERO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1055/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO /RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 2 de Dezembro de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no sítio da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES EM RELAÇÃO À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Oncotec Pharma GmbH Produktion
Am Pharmapark
06861 Dessau-Rosslau
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica restrita (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança**

Os requisitos para a apresentação dos relatórios periódicos de atualização de segurança para este medicamento constam na lista das datas de referência da União (lista EURD) tal como previsto nos termos do nº 7 do artigo 107.º-C da Directiva 2001/83/CE e todas as actualizações subsequentes publicados no Portal Europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES EM RELAÇÃO À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão de Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e intervenções detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado e quaisquer actualizações subsequentes do PGR acordadas .

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão de risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativa no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objectivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

CIAMBRA 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
pemetrexedo

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de pemetrexedo sob a forma de pemetrexedo dissódico.

Após reconstituição, cada frasco para injetáveis contém 25 mg/ml de pemetrexedo.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Manitol (E 421), ácido clorídrico, hidróxido de sódio (consultar o folheto informativo para mais informação).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão.
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para uma única aplicação.
Por via intravenosa após reconstituição e diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTOS NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxemburgo

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1055/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

CIAMBRA 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

< PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]>

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

CIAMBRA 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Pemetrexedo
Perfusão intravenosa após reconstituição e diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

CIAMBRA 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão
pemetrexedo

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de pemetrexedo (como pemetrexedo dissódico).

Após reconstituição, cada frasco para injetáveis contém 25 mg/ml de pemetrexedo.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Manitol (E 421), ácido clorídrico, hidróxido de sódio (consultar o folheto informativo para mais informação).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão.
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para uma única aplicação.
Por via intravenosa após reconstituição e diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTOS NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxemburgo

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1055/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

CIAMBRA 500 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

< PC: {número} [código do produto]
SN: {número} [número de série]
NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]>

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

CIAMBRA 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Pemetrexedo
Perfusão intravenosa após reconstituição e diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

500 mg

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

CIAMBRA 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
CIAMBRA 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão
pemetrexedo

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo efeitos secundários não indicados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico. Ver Secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é CIAMBRA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar CIAMBRA
3. Como utilizar CIAMBRA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar CIAMBRA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é CIAMBRA e para que é utilizado

CIAMBRA é um medicamento usado no tratamento do cancro.

CIAMBRA é administrado em combinação com cisplatina, outro medicamento antineoplásico, para o tratamento do mesotelioma pleural maligno, uma forma de cancro que afeta o revestimento do pulmão, a doentes que nunca fizeram quimioterapia.

CIAMBRA é também administrado em combinação com cisplatina, para o tratamento inicial de doentes em estadios avançados de cancro do pulmão.

CIAMBRA pode ser-lhe prescrito se tiver cancro de pulmão em estadio avançado, se a sua doença tiver respondido ao tratamento ou se continuar inalterada após quimioterapia inicial.

CIAMBRA é também usado como tratamento em doentes em estadios avançados de cancro pulmonar, cuja doença progrediu após utilização de outra quimioterapia inicial.

2. O que precisa de saber antes de utilizar CIAMBRA

Não utilize CIAMBRA

- Se tem alergia (hipersensibilidade) a pemetrexedo ou a qualquer outro componente de CIAMBRA (indicados na secção 6).
- Se estiver a amamentar: deverá interromper a amamentação durante o tratamento com CIAMBRA.
- Se tiver feito recentemente ou for fazer uma vacina contra a febre amarela.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico hospitalar antes de utilizar CIAMBRA.

Se tiver ou tiver tido problemas renais fale com o seu médico ou farmacêutico hospitalar pois pode não ser possível receber CIAMBRA.

Antes de cada perfusão ser-lhe-á feita uma colheita de sangue para verificar se tem a função renal e hepática suficiente e verificar se tem células sanguíneas em número suficiente para lhe poder ser administrado CIAMBRA. O seu médico pode decidir alterar a dose ou adiar o tratamento dependendo do seu estado geral e se a contagem das suas células sanguíneas se revelar demasiado baixa. Se estiver também a receber cisplatina, o seu médico certificar-se-á de que o nível de hidratação é adequado e de que recebeu tratamento apropriado, antes e depois da administração de cisplatina, para evitar o vômito.

Informe o seu médico se tiver feito ou tiver que fazer radioterapia, dado que pode haver uma reação à radiação no início ou no final do tratamento com CIAMBRA.

Se tiver sido recentemente vacinado, por favor informe o seu médico, pois isso pode ter efeitos nocivos com CIAMBRA.

Se tiver doença cardíaca ou história de doença cardíaca, informe o seu médico.

Se tiver uma acumulação de líquido à volta dos pulmões, o seu médico pode decidir removê-lo antes de lhe administrar CIAMBRA.

Utilização em crianças e adolescentes

Não existe uma utilização relevante de CIAMBRA na população pediátrica.

Outros medicamentos e CIAMBRA

Por favor informe o seu médico se está a tomar algum medicamento para as dores ou inflamação (edema), incluindo os denominados “anti-inflamatórios não esteróides” (AINEs), e os medicamentos comprados sem receita médica (tal como ibuprofeno). Existem muitas espécies de AINEs com diferentes durações de ação. Com base na data de administração de CIAMBRA e/ou na sua função renal, o seu médico aconselhá-lo-á sobre que medicamentos pode tomar e quando os pode tomar. Em caso de dúvida, pergunte ao seu médico ou farmacêutico se algum dos medicamentos que está a tomar são AINEs.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez

Se está grávida, se pensa estar engravidada ou planeia engravidar, **informe o seu médico**. O uso de CIAMBRA deve ser evitado durante a gravidez. O seu médico irá discutir consigo o risco potencial a que estará sujeita se lhe for administrado CIAMBRA durante a gravidez. Deverá ser usada uma contraceção eficaz durante o tratamento com CIAMBRA.

Amamentação

Se está a amamentar, informe o seu médico.

Deve parar de amamentar durante o tratamento com CIAMBRA.

Fertilidade

Aconselha-se aos homens a não terem filhos durante o tratamento e até 6 meses após o tratamento com CIAMBRA, devendo por isso utilizar meios contraceptivos eficazes durante o tratamento com CIAMBRA e durante os 6 meses a seguir ao tratamento. Se quiser ter um filho durante o tratamento ou nos 6 meses a seguir ao tratamento, aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico. Poderá querer procurar aconselhamento sobre a conservação de esperma antes de começar a terapêutica.

Condução de veículos e utilização de máquinas

CIAMBRA pode fazê-lo sentir-se cansado. Seja cuidadoso quando conduzir um carro ou utilizar máquinas.

CIAMBRA contém sódio

CIAMBRA 100 mg contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis, ou seja, é essencialmente ‘isento de sódio’.

CIAMBRA 500 mg contém 54 mg de sódio (componente maioritário do sal de cozinha) por frasco. Equivalente a 2,7% da ingestão da dose diária máxima recomendada de sódio para um adulto. .

3. Como utilizar CIAMBRA

A dose de CIAMBRA é de 500 mg por cada metro quadrado da área do seu corpo. A sua altura e peso são medidos para determinar a sua superfície corporal. O seu médico utilizará esta superfície corporal para determinar a dose mais indicada para si. Esta dose pode ser ajustada, ou o tratamento pode ser adiado dependendo da contagem das suas células sanguíneas e do seu estado geral. Um farmacêutico hospitalar, enfermeira ou médico farão a mistura do pó de CIAMBRA com uma solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) antes da administração.

CIAMBRA irá sempre ser administrado por perfusão intravenosa numa das suas veias. A perfusão durará aproximadamente 10 minutos.

Quando CIAMBRA for usado em associação com cisplatina:

O médico ou farmacêutico hospitalar irá determinar a dose que precisa com base na sua altura e peso. A cisplatina é também administrada por perfusão intravenosa numa das suas veias, aproximadamente 30 minutos após a perfusão de CIAMBRA ter terminado. A perfusão de cisplatina irá ter a duração aproximada de 2 horas.

Irá habitualmente fazer a perfusão uma vez em cada 3 semanas.

Medicação adicional:

Corticosteroides: o seu médico receitar-lhe-á comprimidos corticosteroides (em dose equivalente a 4 miligramas de dexametasona duas vezes ao dia) que terá que tomar no dia anterior, no próprio dia e no dia seguinte ao tratamento com CIAMBRA. Este medicamento é-lhe dado para diminuir a frequência e gravidade das reações cutâneas que podem surgir durante o tratamento antineoplásico.

Suplemento vitamínico: o seu médico receitar-lhe-á ácido fólico oral (vitamina) ou um multivitamínico contendo ácido fólico (350 a 1000 microgramas) que terá que tomar uma vez ao dia enquanto estiver a ser tratado com CIAMBRA. Deve tomar pelo menos cinco doses de ácido fólico durante os sete dias anteriores à primeira dose de CIAMBRA, e deverá manter esta toma diária até 21 dias após a última dose de CIAMBRA. Também irá receber uma injeção de vitamina B12 (1000 microgramas) na semana anterior à primeira dose de CIAMBRA e subsequentemente a cada 9 semanas (correspondente a 3 ciclos de tratamento com CIAMBRA). A vitamina B12 e o ácido fólico são-lhe dados para diminuir os possíveis efeitos tóxicos do tratamento antineoplásico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Deve de imediato contactar o seu médico se detetar algum dos seguintes efeitos secundários:

- Febre ou infeção: se tiver temperatura igual ou superior a 38° C, sudorese ou outros sinais de infeção (uma vez que pode ter menos glóbulos brancos do que é normal). A infeção (septicemia) pode ser grave e pode levar à morte.
- Se começar a sentir dor no peito ou frequência cardíaca aumentada.
- Se tiver dor, rubor, inflamação ou úlceras na boca.
- Reação alérgica: se desenvolver erupção na pele, sensação de queimadura ou de formigueiro ou febre. Raramente, as reações na pele podem ser graves e podem levar à morte.

- Contacte o seu médico se tiver uma erupção grave na pele, comichão ou bolhas (Síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica).
- Se se sentir cansado, fraco, ficar facilmente sem fôlego ou estiver pálido (uma vez que pode ter menos hemoglobina do que é normal).
- Se sangrar das gengivas, nariz ou boca ou se tiver qualquer tipo de sangramento de forma contínua, se tiver urina avermelhada ou rosada, nódos negros inesperadas (uma vez que pode ter menos plaquetas do que é normal).
- Se sentir uma súbita falta de ar, dor intensa no peito ou tosse com expetoração sanguinolenta (pode indicar que tem um coágulo de sangue nos vasos sanguíneos dos pulmões)

Os efeitos secundários com CIAMBRA podem incluir:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais do que 1 doente em cada 10)

Níveis baixos de glóbulos brancos
 Níveis baixos de hemoglobina (anemia)
 Contagem de plaquetas baixa
 Diarreia
 Vômitos
 Dor, vermelhidão, inchaço ou boca amarga
 Náuseas
 Perda de apetite
 Fadiga (cansaço)
 Erupção na pele
 Queda de cabelo
 Obstipação
 Perda de sensibilidade
 Rins: testes sanguíneos anormais

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 doente em cada 10)

Reação alérgica: erupção na pele/ sensação de queimadura ou de formigueiro
 Infeção (incluindo septicemia)
 Febre
 Desidratação
 Compromisso renal
 Irritação da pele e comichão
 Dor no peito
 Fraqueza nos músculos
 Conjuntivite (olhos inflamados)
 Perturbações no estômago
 Dor abdominal
 Alterações do sabor
 Fígado: testes sanguíneos anormais
 Olhos lacrimejantes
 Aumento da pigmentação da pele

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 doente em cada 100)

Falência renal aguda
 Batimentos cardíacos rápidos
 Ocorreu inflamação do revestimento do esófago (garganta) com radioterapia e CIAMBRA
 Colite (inflamação do revestimento do intestino grosso, o qual pode ser acompanhado por hemorragia intestinal ou retal)
 Pode ocorrer pneumonite intersticial (cicatrização dos sacos de ar dos pulmões)
 Edema (excesso de fluidos nos tecidos, provocando inchaço)

Alguns doentes tiveram um ataque cardíaco, um acidente vascular cerebral ou “mini-acidente vascular cerebral” ao receberem CIAMBRA, habitualmente em combinação com outro agente antineoplásico.

Pancitopenia – uma combinação de contagens baixas de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas.

Pode ocorrer pneumonite por radiação (cicatrização dos sacos de ar dos pulmões associada à radioterapia) nos doentes que também são tratados com radiações quer antes, durante ou após a terapêutica com CIAMBRA.

Foram notificadas, dor, temperatura baixa e descoloração nas extremidades.

Coágulos de sangue nos vasos sanguíneos dos pulmões (embolismo pulmonar)

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 doente em cada 1.000)

Dermatite pós-irradiação (uma erupção na pele semelhante a uma queimadura solar grave), a qual pode ocorrer na pele exposta anteriormente a radioterapia, dias ou anos após a irradiação.

Bolhas (doença de bolhas na pele) incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Anemia hemolítica imunomediada (destruição dos glóbulos vermelhos do sangue mediada por anticorpos)

Hepatite (inflamação do fígado)

Choque anafilático (reação alérgica grave)

Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Inchaço do membro inferior com dor e vermelhidão

Aumento da produção de urina

Sede e aumento do consumo de água

Hipernatremia – aumento da concentração de sódio no sangue

Inflamação da pele, principalmente do membro inferior com inchaço, dor e vermelhidão

Pode ter qualquer destes sintomas e/ou perturbações. Caso tenha algum destes sintomas ou doenças, deve informar o seu médico logo que possível.

Se estiver preocupado com algum efeito secundário, fale com o seu médico.

Notificação de reações adversas

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo.

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: + 351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar CIAMBRA

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, em VAL. A data refere-se ao último dia do mês referido.

Este medicamento não requer condições especiais de conservação

As propriedades químicas e físicas da estabilidade em uso das soluções de pemetrexedo ficaram demonstradas durante 24 horas a temperaturas de 2°C-8°C ou 15-25°C. A solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente para preparar a solução para perfusão. Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão deve ser utilizada de imediato. Caso não seja usada de imediato, o tempo e condições de armazenamento anteriores ao uso, são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a 24 horas a temperaturas entre 2°C a 8°C ou 15°C a 25°C.

Este medicamento é de utilização única. Qualquer porção da solução não utilizada deve ser eliminada de acordo com os procedimentos locais.

Não eliminar medicamentos através de esgotos ou lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudam a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de CIAMBRA

A substância ativa é pemetrexedo.

CIAMBRA 100 mg: cada frasco para injetáveis contém 100 miligramas de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo dissódico hemipentahidrato).

CIAMBRA 500 mg: cada frasco para injetáveis contém 500 miligramas de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo dissódico hemipentahidrato).

Após reconstituição, a solução contém 25 mg/ml de pemetrexedo. O profissional de saúde terá que fazer uma nova diluição antes da administração.

Os outros ingredientes são manitol (E421), ácido clorídrico (ajuste de pH) e hidróxido de sódio (ajuste de pH) (ver secção 2, “Ciambra contém sódio”).

Qual o aspeto de CIAMBRA e conteúdo da embalagem

CIAMBRA é um pó para concentrado para solução para perfusão em frasco para injetáveis. É um pó liofilizado branco a esbranquiçado.

Cada embalagem de CIAMBRA consiste num frasco para injetáveis com tampa de borracha e um selo de alumínio com cápsula amovível, numa bolsa de plástico retráctil.

O frasco para injetáveis contém 100 mg ou 500 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo dissódico hemipentahidrato).

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.,

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxembourg

Luxemburgo

Fabricante:

Oncotec Pharma Produktion GmbH

Am Pharmapark

06861 Dessau-Roßlau

Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado:

AT A. Menarini Pharma GmbH. Tel: +43 1 879 95 85-0
BE Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545
BG Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД +359 2 454 0950
CY MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13
CZ Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o. Tel: +420 267 199 333
DE Berlin-Chemie AG Tel: +49 (0) 30 67070
DK Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS Tlf: +4548 217 110
EE OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti Tel: +372 667 5001
ES Laboratorios Menarini S.A. Tel: +34-93 462 88 00
FI Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY Puh/Tel: +358 403 000 760
FR MENARINI France Tél: +33 (0)1 45 60 77 20
GR MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13
HR Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 1 4821 361
HU Berlin-Chemie/A. Menarini Kft. Tel.: +36 23501301
IE A. Menarini Pharmaceuticals Ltd Tel: +353 1 284 6744
IS Menarini International Operations Luxembourg S.A. Sími: +352 264976
IT A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Tel: +39-055 56801
LT SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic Tel: +371 67103210
LU Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545
LV UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC” Tel: +370 52 691 947
MT Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976
NO Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tlf: +352 264976
NL Menarini Benelux NV/SA Tel: +32 (0)2 721 4545
PL Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 566 21 00
PT A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A. Tel.: +351 210 935 500
RO Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L. Tel: +40 21 232 34 32
SE Menarini International Operations Luxembourg S.A
SK Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 544 30 730
SI Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o.: +386 01 300 2160
UK A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L. Tel: +44 (0)1628 856400

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Existem também links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia do Medicamento.

<----->

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais dos cuidados de saúde:

Instruções de utilização, manuseamento e eliminação

1. Use uma técnica asséptica durante a reconstituição e posterior diluição do pemetrexedo para administração por perfusão intravenosa.
2. Calcule a dose e o número de frascos de CIAMBRA necessários. Cada frasco contém um excesso de pemetrexedo para garantir que é administrada a quantidade descrita no rótulo.

3. CIAMBRA 100 mg:
Reconstitua cada frasco de 100 mg com 4,2 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes, de modo a obter uma solução contendo 25 mg/ml de pemetrexedo.

CIAMBRA 500 mg:

Reconstitua cada frasco de 500 mg com 20 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes, de modo a obter uma solução contendo 25 mg/ml de pemetrexedo.

Agite suavemente cada frasco até o pó estar completamente dissolvido. A solução resultante é límpida e a coloração obtida pode ir desde incolor a amarelo ou amarelo esverdeado sem afetar adversamente a qualidade do produto. O pH da solução reconstituída está entre 6,6 e 7,8. **É necessário uma nova diluição.**

4. O volume apropriado da solução reconstituída de pemetrexedo tem que ser posteriormente diluído para 100 ml, com uma solução injetável de Cloreto de Sódio 9 mg/ml (0,9 %), sem conservantes e administrada por perfusão intravenosa durante 10 minutos.
5. As soluções para perfusão de pemetrexedo, preparadas tal como acima indicado são compatíveis com os conjuntos e sacos de administração de polivinilcloreto e poliolefina. Pemetrexedo é incompatível com diluentes que contém cálcio, incluindo lactato de Ringer para injetáveis e soluto de Ringer para injetáveis.
6. Os medicamentos destinados a administração parentérica devem ser visualmente inspecionados antes da administração para detetar eventuais partículas em suspensão e descoloração. Se forem detetadas partículas em suspensão não administre.
7. As soluções de pemetrexedo destinam-se a uma única utilização. As porções não utilizadas devem ser inutilizadas de acordo com os procedimentos locais

Precauções de preparação e utilização: Tal como com outros medicamentos antineoplásicos potencialmente tóxicos, o manuseamento e preparação das soluções para perfusão de pemetrexedo devem ser feitos cuidadosamente. Recomenda-se o uso de luvas. Se a solução de pemetrexedo contactar a pele, lave imediatamente a pele com muita água e sabão. Se a solução de pemetrexedo contactar as membranas mucosas lave abundantemente com água. O pemetrexedo não é um vesicante. Não existe um antídoto específico para o extravasamento do pemetrexedo. Houve poucos casos notificados de extravasamento de pemetrexedo, os quais não foram considerados graves pelo investigador. O extravasamento deve ser tratado por procedimentos locais padronizados tal como para outros não-vesicantes.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS
DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o RPS para o pemetrexedo as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Durante uma revisão periódica regulamentar sobre o uso de pemetrexedo, foram descritos vários casos descrevendo distúrbios de pigmentação com uma frequência comum. Os dados do medicamento inovador identificaram 141 casos de distúrbios de pigmentação, como a hiperpigmentação (n = 48) e distúrbios de pigmentação NEC (n = 80), correspondendo principalmente a pigmentação enegrecida ou aumentada; em vários casos também foi descrito uma retirada positiva e uma reexposição positiva. Isto é apoiado com dados de um estudo clínico. Como resultado, existem evidências suficientes que sugerem uma relação causal entre o uso de pemetrexedo e a hiperpigmentação. A secção 4.8 do RCM está a ser atualizada em conjunto com as consequentes alterações no Folheto Informativo.

Vários casos que descrevem celulite, pseudocelulite, dermatite e dermo-hipodermite foram notificados com uma frequência desconhecida. Nos dados do medicamento inovador, foram identificados 91 casos de celulite, 42 de dermatite, 13 casos de dermo-hipodermite e 3 casos de pseudocelulite. Como resultado, existem evidências suficientes que sugerem uma relação causal entre o uso de pemetrexedo e distúrbios infecciosos e não infecciosos da derme, hipoderme e/ou tecido subcutâneo, incluindo dermo-hipoderme aguda bacteriana, celulite, pseudocelulite e dermatite. A secção 4.8 do RCM está a ser atualizada em conjunto com as consequentes alterações no Folheto Informativo.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao pemetrexedo, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) pemetrexedo se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.