

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Pemetrexedo Fresenius Kabi 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de pemetrexedo.

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Pó ou sólido liofilizado branco a esbranquiçado.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Mesotelioma pleural maligno

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

#### Cancro do pulmão de não-pequenas células

Pemetrexedo Fresenius Kabi 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).

Pemetrexedo Fresenius Kabi 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).

Pemetrexedo Fresenius Kabi 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

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

#### Posologia

##### *Pemetrexedo Fresenius Kabi em combinação com cisplatina*

A dose recomendada de Pemetrexedo Fresenius Kabi é de 500 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 a secção 6.2 e o Resumo das Características do Medicamento da cisplatina para aconselhamento específico sobre a dosagem).

#### *Pemetrexedo Fresenius Kabi como agente único*

No tratamento de doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células após quimioterapia prévia, a dose recomendada de Pemetrexedo Fresenius Kabi é de 500 mg/m<sup>2</sup> da 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 também têm de tomar um suplemento vitamínico (ver secção 4.4). Os doentes devem tomar diariamente ácido fólico por via oral 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 B<sub>12</sub> (1000 microgramas) na semana anterior à primeira dose de pemetrexedo e subsequentemente a cada três ciclos. As injeções seguintes de vitamina B<sub>12</sub> podem ser administradas 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)  $\geq 1500$  células/mm<sup>3</sup> e uma contagem de plaquetas  $\geq 100000$  células/mm<sup>3</sup>.

A depuração da creatinina deverá ser  $\geq 45$  ml/min.

A bilirrubina total deverá ser  $\leq 1,5$  vezes superior ao limite normal. A fosfatase alcalina (AP), aspartato aminotransferase (AST ou SGOT) e a alanina aminotransferase (ALT ou SGPT) deverão ser  $\leq 3$  vezes o limite superior normal. Se o fígado apresentar envolvimento tumoral, são aceitáveis valores de fosfatase alcalina, AST e ALT  $\leq 5$  vezes o limite superior normal.

#### *Ajustes de dose*

Os ajustes de dose no início de cada ciclo subsequente devem ser feitos em função da diminuição da contagem hematológica ou no 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 Pemetrexedo Fresenius Kabi em monoterapia ou em combinação com a cisplatina.

<b>Tabela 1 - Tabela de modificação da dose para pemetrexedo (em monoterapia ou em combinação) e cisplatina - Toxicidades hematológicas</b>	
Diminuição da contagem absoluta de neutrófilos $< 500$ /mm <sup>3</sup> e diminuição das plaquetas $\geq 50000$ /mm <sup>3</sup>	75% da dose anterior (pemetrexedo e cisplatina)
Diminuição das plaquetas $< 50000$ /mm <sup>3</sup> independentemente da diminuição da contagem absoluta de neutrófilos	75% da dose anterior (pemetrexedo e cisplatina)
Diminuição das plaquetas $< 50000$ /mm <sup>3</sup> com hemorragia <sup>a</sup> , independentemente da diminuição da contagem absoluta de neutrófilos	50% da dose anterior (pemetrexedo e cisplatina)

<sup>a</sup> Estes critérios estão de acordo com os critérios de toxicidade do *National Cancer Institute* (CTC v2.0; NCI 1998) definição de  $\geq$  CTC Grau 2 hemorragia.

Se os doentes apresentarem toxicidades não-hematológicas  $\geq$  Grau 3 (excluindo neurotoxicidade), o tratamento com Pemetrexedo Fresenius Kabi 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.

<b>Tabela 2 - Tabela de modificação da dose para Pemetrexedo Fresenius Kabi (em monoterapia ou em combinação) e cisplatina - Toxicidades não-hematológicas <sup>a, b</sup></b>		
	<b>Dose de pemetrexedo (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dose de cisplatina (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Qualquer toxicidade de grau 3 ou 4 exceto mucosite	75% da dose anterior	75% da dose anterior
Qualquer diarreia que exija hospitalização (independentemente do grau) 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

<sup>a</sup> Critérios de Toxicidade do *National Cancer Institute* (CTC; v2.0; NCI 1998)

<sup>b</sup> Excluindo neurotoxicidade

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

<b>Tabela 3 - Tabela de modificação da dose para pemetrexedo (em monoterapia ou em combinação) e cisplatina - Neurotoxicidade</b>		
<b>Grau CTC <sup>a</sup></b>	<b>Dose de pemetrexedo (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dose de cisplatina (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0-1	100% da dose anterior	100% da dose anterior
2	100% da dose anterior	50% da dose anterior

<sup>a</sup> Critérios de Toxicidade do *National Cancer Institute* (CTC; v2.0; NCI 1998)

O tratamento com Pemetrexedo Fresenius Kabi 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 de 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 Pemetrexedo Fresenius Kabi 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 comTc99m-DPTA).

O pemetrexedo é eliminado primariamente por excreção renal na sua forma inalterada. Em ensaios clínicos, para doentes com depuração da creatinina  $\geq$  45 ml/min não necessitaram de ajustes de dose adicionais para além dos recomendados para todos os outros doentes. Não existem dados suficientes sobre 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 > 5,0 vezes o limite superior do intervalo normal (presença de metástases hepáticas) não foram especificamente estudados.

#### Modo de Administração

Pemetrexedo Fresenius Kabi deve ser administrado por perfusão intravenosa durante 10 minutos no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias.

Para precauções a tomar antes de manusear e administrar Pemetrexedo Fresenius Kabi, ver a secção 6.6.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição de Pemetrexedo Fresenius Kabi antes da administração, ver 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).

Vacina da febre-amarela concomitante. (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 neutropenia, trombocitopenia e anemia (ou pancitopenia) (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  $\geq 1500$  células/mm<sup>3</sup> e a contagem de plaquetas retorne para as  $\geq 100000$  células/mm<sup>3</sup>. 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 neutropenia, neutropenia febril e infeção com neutropenia de grau 3/4 quando foi feita a pré-medicação com ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub>. Assim sendo, todos os doentes tratados com pemetrexedo devem ser instruídos no sentido de tomarem ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub> 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 < 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

ácido acetilsalicílico (> 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 prolongado 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 isoladamente 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 a drenagem de fluido do terceiro espaço antes do tratamento com pemetrexedo, embora possa não ser necessária.

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, habitualmente quando administrado em combinação com outro citotóxico, foram notificados, com pouca frequência, acontecimentos cardiovasculares graves, incluindo enfarte do miocárdio e acontecimentos cerebrovasculares. A maioria dos doentes que tiveram estes sintomas já tinha 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 conservação 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 radiossensíveis.

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

## 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 da ansa, compostos de platina, 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 cuidadosamente.

A administração concomitante de substâncias que também são secretadas a nível tubular (ex.: probenecida, penicilina) podem eventualmente causar um atraso na depuração do pemetrexedo. Deve ter-se cuidado quando se associarem estes medicamentos com o pemetrexedo. Se necessário, a depuração da creatinina deve ser monitorizada cuidadosamente.

Nos doentes com função renal normal, (depuração da creatinina  $\geq 80$  ml/min), doses altas de anti-inflamatórios não-esteroides (AINES, tais como o ibuprofeno  $> 1600$  mg/dia) e ácido acetilsalicílico 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 ácido acetilsalicílico concomitantemente com pemetrexedo a doentes com função renal normal (depuração da creatinina  $\geq 80$  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 ácido acetilsalicílico 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 concomitante de AINES, os doentes devem ser monitorizados atentamente 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 generalizada fatal (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 que tenham atingido a maturidade sexual, 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 consideração cuidadosa das necessidades da mãe e do risco para o feto (ver secção 4.4).

### Amamentação

Não se sabe se pemetrexedo é excretado no leite materno e não se podem excluir reações adversas no lactente. Deve interromper-se 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 a conservação de esperma antes do início do tratamento.

## 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, foi notificado que 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 combinação, 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 das aminotransferases, 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 randomizados para o tratamento com cisplatina e pemetrexedo e dos 163 doentes com mesotelioma que foram randomizados 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 B<sub>12</sub>.

Frequência calculada: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muito raros ( $< 1/10\ 000$ ) e desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados 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)	
			Toxicidade de todos os graus (%)	Toxicidade de grau 3-4 (%)	Toxicidade de todos os graus (%)	Toxicidade de 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 dos leucócitos	53,0	14,9	16,6	0,6
		Diminuição da hemoglobina	26,2	4,2	10,4	0,0
		Diminuição das 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 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 “outros renais/geniturinários”.

\*\*\* De acordo com o *National Cancer Institute* CTC (v2.0; NCI 1998), alterações do paladar e alopecia só deveriam ter sido notificados apenas 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, infeção, 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 B<sub>12</sub> 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 de grau 3-4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade de 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 dos 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 hepatobiliares	Frequentes	Elevação da SGPT (ALT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Elevação 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) 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 aleatorizados 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 aleatorizados 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, randomizados para a terapêutica com cisplatina e pemetrexedo e 830 doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células randomizados 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 localmente avançado ou metastático e os doentes em ambos os grupos de tratamento foram devidamente suplementados com ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub>.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Acontecimento **	Pemetrexedo/ cisplatina (N = 839)		Gemcitabina/ cisplatina (N = 830)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade de grau 3-4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade de 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 das 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*
		Vómitos	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexia	26,6	2,4*	24,2	0,7*

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Acontecimento **	Pemetrexedo/ cisplatina (N = 839)		Gemcitabina/ cisplatina (N = 830)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade de grau 3-4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade de grau 3-4 (%)
		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.

\*\* De acordo com critérios do *National Cancer Institute* CTC (versão 2.0; NCI 1998), para cada Grau de Toxicidade.

\*\*\* De acordo com critérios do *National Cancer Institute* CTC (versão 2.0; NCI 1998), alterações do paladar e alopecia só deveriam ter sido notificados como Grau 1 ou 2.

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

A toxicidade clinicamente relevante que foi notificada em  $\geq 1\%$  e  $\leq 5\%$  dos doentes randomizados para receberem cisplatina e pemetrexedo incluía: aumento da AST, aumento da ALT, infecção, neutropenia febril, insuficiência renal, piroxia, desidratação, conjuntivite e diminuição da depuração da creatinina. A toxicidade clinicamente relevante que foi notificada em  $< 1\%$  dos doentes que foram randomizados para receberem cisplatina e pemetrexedo incluía: aumento do CGT, dor torácica, arritmia e neuropatia motora.

As toxicidades clinicamente relevantes relacionadas com o género dos doentes foram semelhantes na população em geral em doentes a receberem pemetrexedo mais 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 B<sub>12</sub>.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência *	Acontecimento **	Pemetrexedo*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade de grau 3-4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade de 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  $\geq 5\%$  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 referira-se aos 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 outros renais/geniturinários.

A toxicidade CTC clinicamente relevante de qualquer grau que foi notificada em  $\geq 1\%$  e  $\leq 5\%$  dos doentes que foram distribuídos aleatoriamente para a terapêutica com pemetrexedo incluem: 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 incluem: reações alérgicas/hipersensibilidade, eritema multiforme, arritmia supraventricular e embolismo pulmonar.

A segurança foi avaliada nos doentes que foram randomizados para receberem pemetrexedo (N=800). A incidência de reações adversas foi avaliada nos doentes que receberam  $\leq 6$  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  $\geq 3$  possivelmente relacionada com o fármaco do estudo com uma exposição mais prolongada ao pemetrexedo ( $\leq 6$  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.

Em ensaios clínicos com pemetrexedo, foi notificada com pouca frequência pancitopenia.

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

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 isquemia periférica, que levou por vezes a necrose extrema.

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.

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).

#### 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. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Os sintomas de sobredosagem notificados incluem neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucosite, polineuropatia sensorial e erupção cutânea. Outras complicações esperadas no caso de sobredosagem incluem supressão da medula óssea, que se manifesta por neutropenia, trombocitopenia e anemia. Adicionalmente podem verificar-se infeções com e sem febre, diarreia e 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 folínico como antídoto para a sobredosagem com pemetrexedo deve ser considerado.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: antineoplásicos, análogo do ácido fólico, código ATC: L01BA04

O pemetrexedo é um agente antineoplásico antifolato com afinidade para vários alvos que atua causando a disrupção 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), a di-hidrofolato 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. Dentro da célula, o pemetrexedo é rápida e eficientemente convertido em poliglutamato pela enzima folil-poliglutamato sintetase. O pemetrexedo sob a forma de poliglutamato é retido no interior da célula e exercem um efeito inibidor mais potente da TS e GARFT. A conversão em poliglutamato 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, randomizado, em ocultação 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 sobrevivência 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 B<sub>12</sub>. A análise primária deste estudo foi realizada em todos os doentes aleatoriamente randomizados para o braço de tratamento com o medicamento em estudo (todos os doentes randomizados e tratados). Uma análise de subgrupo foi realizada nos doentes que fizeram suplementação vitamínica com ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub> 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 randomizados e tratados		Doentes com suplementação vitamínica total	
	Pemetrexedo / Cisplatina (N = 226)	Cisplatina (N = 222)	Pemetrexedo / Cisplatina (N = 168)	Cisplatina (N = 163)
Tempo mediano de sobrevivência global (meses) (IC 95%)	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8-10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4-11,9)
Valor p Log Rank*	0,020		0,051	
Tempo mediano até progressão da doença (meses) (IC 95%)	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) (IC 95%)	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** (IC 95%)	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 randomizados 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. O pemetrexedo numa dose de 500 mg/m<sup>2</sup>



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, randomizado 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 - *Intent-To-Treat* -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; IC 95% = 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 m; HR ajustado = 1,56; IC 95% = 1,08-12,26; 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, randomizado, 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 em CPNPC – população ITT**

	<b>Pemetrexedo</b>	<b>Docetaxel</b>
<b>Tempo de Sobrevivência (meses)</b>	(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
<b>Sobrevivência até progressão (meses)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,9	2,9
▪ HR (IC 95%)		0,97 (0,82-1,16)
<b>Tempo até falência do tratamento (meses)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,3	2,1
▪ HR (IC 95%)		0,84 (0,71-0,997)
<b>Resposta (n: elegível para resposta)</b>	(n = 264)	(n = 274)
▪ Taxa de resposta (%) (IC 95%)	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 com Intenção de tratamento [ITT] n = 862) cumpriu o seu objetivo primário e mostrou eficácia semelhante (sobrevivência global) à gemcitabina com cisplatina (ITT n = 863) (risco relativo ajustado de 0,94; IC 95% = 0,84-1,05). Todos os doentes incluídos neste estudo tinham uma *performance status* ECOG 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 PC *versus* GC.

A sobrevivência livre de progressão (SLP) e a taxa geral de resposta foram similares entre os braços de tratamento: SLP mediana foi 4,8 m para pemetrexedo mais cisplatina *versus* 5,1 m para a gemcitabina mais cisplatina (risco relativo ajustado 1,04; IC 95% = 0,94-1,15) e a taxa geral de resposta foi 30,6% (IC 95% = 27,3-33,9) para pemetrexedo mais cisplatina *versus* 28,2% (IC 95% = 25,0-31,4) para gemcitabina mais cisplatina. Os dados de SLP 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 significativa na sobrevivência, de acordo com a histologia, ver tabela abaixo.

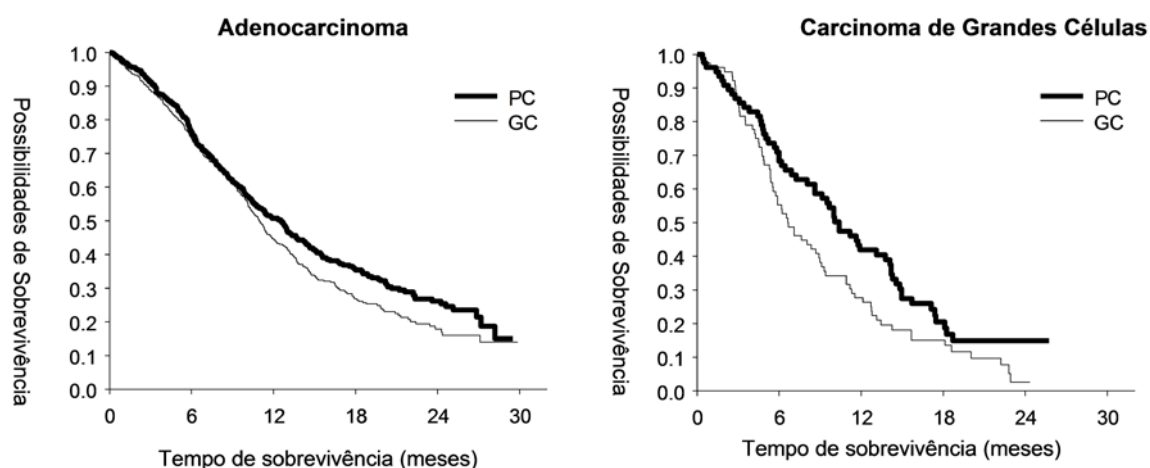
### Eficácia de pemetrexedo + cisplatina vs. gemcitabina + cisplatina no cancro do pulmão de não-pequenas células em primeira linha – população ITT e subgrupos histológicos

População ITT e subgrupos de histologia	Sobrevivência global mediana em meses (IC 95%)				Risco relativo ajustado (HR) (IC 95%)	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 <sup>a</sup> (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
Outras (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.

<sup>a</sup> 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



Abreviaturas: PC = Pemetrexedo + cisplatina; GC = Gemcitabina + cisplatina

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 eritropoietina/darbopoietina (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, duplamente cego, 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 tinham uma *performance status* ECOG 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  $\geq 6$  ciclos e um total de 103 doentes (23,4%) completaram  $\geq 10$  ciclos 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 ( $n = 581$ , população revista independentemente; mediana de 4,0 meses e 2,0 meses, respetivamente) (taxa de risco = 0,60; IC 95% = 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 Sobrevivência 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 (IC 95% = 0,65-0,95;  $p = 0,01192$ ).

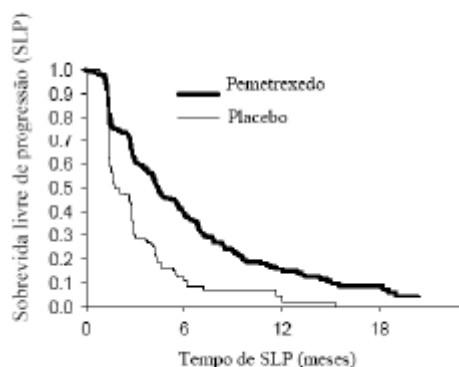
Observou-se uma diferença na eficácia de acordo com a histologia do CPNPC no JMEN, consistente com outros estudos de pemetrexedo. Nos doentes com cancro do pulmão de não pequenas células com histologia celular que não predominantemente escamosa ( $n = 430$ , população revista independentemente) a mediana 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 (IC 95% = 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, (IC 95% = 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; IC 95% = 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.

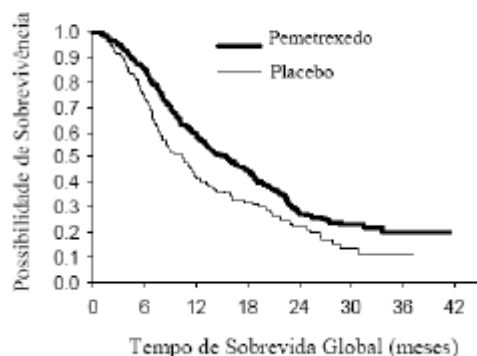
Não se observaram diferenças clinicamente significativas no perfil de segurança de pemetrexedo dentro dos subgrupos histológicos.

**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:**

### Sobrevivência livre de Progressão



### Sobrevivência Global



### PARAMOUNT

Um estudo de Fase 3 (PARAMOUNT), multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, comparou a eficácia e a segurança do tratamento de manutenção com pemetrexedo em continuação (n = 359) em relação ao placebo (n=180) 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. Em ambos os grupos o tratamento incluiu o melhor tratamento de suporte (BSC). Dos 939 doentes tratados inicialmente com indução de pemetrexedo e cisplatina, 539 doentes foram randomizados 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 randomizados para o tratamento de manutenção necessitavam de ter uma *performance status* ECOG de 0 ou 1. A mediana do tempo decorrido entre o início do tratamento com a indução de 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).

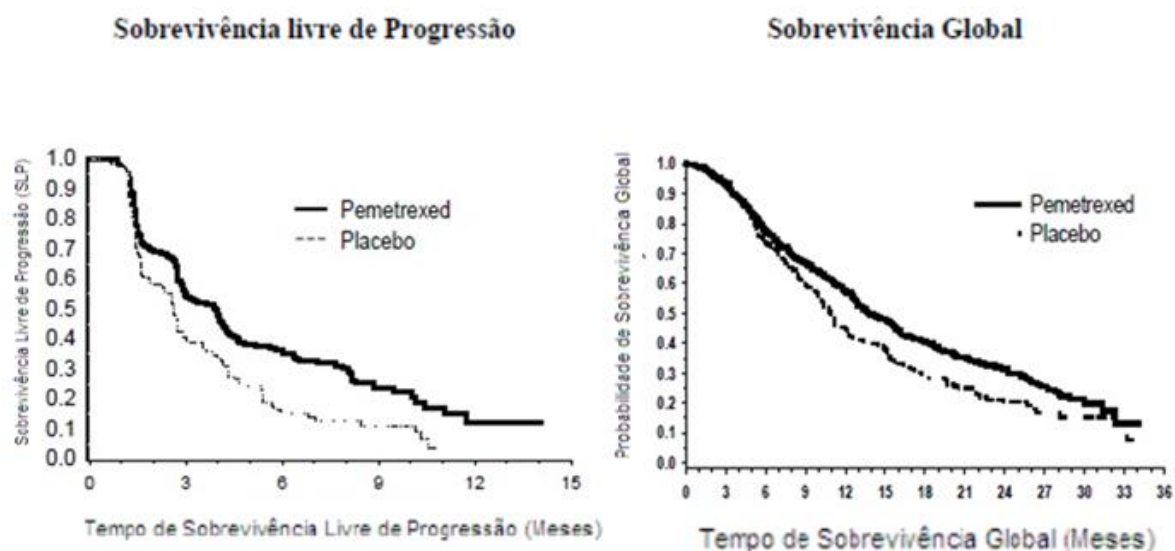
Os doentes receberam uma mediana de 4 ciclos de tratamento de manutenção com pemetrexedo e 4 ciclos com placebo. Um total de 169 doentes (47,1%) completou  $\geq 6$  ciclos do tratamento de manutenção com pemetrexedo, representando, pelo menos, 10 ciclos completos de tratamento com pemetrexedo.

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; IC 95% = 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 randomizados, 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 meses para o braço de placebo (taxa de risco = 0,59; IC 95% = 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; IC 95% = 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 sobrevivência 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 mediana dos

doentes foi 16,9 meses para o braço de pemetrexedo e 14,0 meses para o do placebo (taxa de risco = 0,78; IC 95% = 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 sobrevivência livre de progressão (SLP) e Sobrevivência 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 randomização):**



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

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo pemetrexedo em todos os subgrupos da população pediátrica nas indicações concedidas (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

As propriedades farmacocinéticas do pemetrexedo após administração em monoterapia, em doses entre 0,2 e 838 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>. 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 cerca de 70 a 90% recuperado na forma inalterada nas primeiras 24 horas após a administração, é excretado primariamente na urina. Estudos *in Vitro* indicam que o pemetrexedo é ativamente secretado por OAT3 (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 B<sub>12</sub> 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, diminui 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* dos micronúcleos no rato.

Não foi estudado o potencial carcinogénico do pemetrexedo.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E421)

Ácido clorídrico (E507) (para ajuste do pH)

Trometamol (para 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. Na ausência de outros estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Pemetrexedo Fresenius Kabi contém trometamol como excipiente. Trometamol é incompatível com a cisplatina resultando na degradação da cisplatina. Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos. As linhas intravenosas devem ser enxaguadas após a administração de Pemetrexedo Fresenius Kabi.

### 6.3 Prazo de validade

#### Frascos para injetáveis não abertos

2 anos.

#### Soluções reconstituídas e para perfusão

Quando preparadas como indicado, as soluções de Pemetrexedo Fresenius Kabi reconstituídas e para perfusão não contêm conservantes antimicrobianos. A estabilidade físico-química da solução reconstituída de pemetrexedo foi demonstrada durante 24 horas a temperatura refrigerada.

A estabilidade físico-química da solução para perfusão de pemetrexedo foi demonstrada durante 21 dias a temperatura refrigerada e 7 dias a temperatura ambiente.

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, a menos que a diluição tenha decorrido em condições assépticas controladas e validadas.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

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, transparente, incolor, com rolha de borracha de clorobutilo de 20 mm e selado com cápsula verde *flip-off* de alumínio.

Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

- Use uma técnica asséptica durante a reconstituição e posterior diluição do pemetrexedo para administração por perfusão intravenosa.
- Calcule a dose e o número de frascos de Pemetrexedo Fresenius Kabi necessários. Cada frasco contém um excesso de pemetrexedo para garantir que é administrada a quantidade descrita no rótulo.
- Reconstitua os frascos de 100 mg com 4,2 ml de solução para perfusão intravenosa de glucose a 5% 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 necessária uma nova diluição.
- O volume apropriado da solução reconstituída de pemetrexedo tem que ser posteriormente diluído para 100 ml, com uma solução para perfusão intravenosa de glucose a 5% e administrada por perfusão intravenosa durante 10 minutos.
- As soluções para perfusão de pemetrexedo, preparadas tal como acima indicado são compatíveis com os conjuntos e sacos de administração de polivinilcloro e poliolefina.
- 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.
- 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. As mulheres grávidas devem evitar o contacto com medicamentos citostáticos. 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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Alemanha

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1115/001

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

Data da primeira autorização: 22 de julho de 2016

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento, no sítio da internet da EMA  
<http://www.ema.europa.eu>.



## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Pemetrexedo Fresenius Kabi 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de pemetrexedo.

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Pó ou sólido liofilizado branco a esbranquiçado.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Mesotelioma pleural maligno

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

#### Cancro do Pulmão de não-pequenas células

Pemetrexedo Fresenius Kabi 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).

Pemetrexedo Fresenius Kabi 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).

Pemetrexedo Fresenius Kabi 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

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

#### Posologia

##### *Pemetrexedo Fresenius Kabi em combinação com cisplatina*

A dose recomendada de Pemetrexedo Fresenius Kabi é de 500 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 a secção 6.2 e o Resumo das Características do Medicamento da cisplatina para aconselhamento específico sobre a dosagem).

#### *Pemetrexedo Fresenius Kabi como agente único*

No tratamento de doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células após quimioterapia prévia, a dose recomendada de Pemetrexedo Fresenius Kabi é de 500 mg/m<sup>2</sup> da 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 também têm de tomar um suplemento vitamínico (ver secção 4.4). Os doentes devem tomar diariamente ácido fólico por via oral 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 B<sub>12</sub> (1000 microgramas) na semana anterior à primeira dose de pemetrexedo e subsequentemente a cada três ciclos. As injeções seguintes de vitamina B<sub>12</sub> podem ser administradas 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)  $\geq 1500$  células/mm<sup>3</sup> e uma contagem de plaquetas  $\geq 100000$  células/mm<sup>3</sup>.

A depuração da creatinina deverá ser  $\geq 45$  ml/min.

A bilirrubina total deverá ser  $\leq 1,5$  vezes superior ao limite normal. A fosfatase alcalina (AP), aspartato aminotransferase (AST ou SGOT) e a alanina aminotransferase (ALT ou SGPT) deverão ser  $\leq 3$  vezes o limite superior normal. Se o fígado apresentar envolvimento tumoral, são aceitáveis valores de fosfatase alcalina, AST e ALT  $\leq 5$  vezes o limite superior normal,

#### *Ajustes de dose*

Os ajustes de dose no início de cada ciclo subsequente devem ser feitos em função da diminuição da contagem hematológica ou no 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 Pemetrexedo Fresenius Kabi em monoterapia ou em combinação com a cisplatina.

<b>Tabela 1 - Tabela de modificação da dose para pemetrexedo (em monoterapia ou em combinação) e cisplatina - Toxicidades hematológicas</b>	
Diminuição da contagem absoluta de neutrófilos $< 500$ /mm <sup>3</sup> e diminuição das plaquetas $\geq 50000$ /mm <sup>3</sup>	75% da dose anterior (pemetrexedo e cisplatina)
Diminuição das Plaquetas $< 50000$ /mm <sup>3</sup> independentemente da diminuição da contagem absoluta de neutrófilos	75% da dose anterior (pemetrexedo e cisplatina)
Diminuição das Plaquetas $< 50000$ /mm <sup>3</sup> com hemorragia <sup>a</sup> , independentemente da diminuição da contagem absoluta de neutrófilos	50% da dose anterior (pemetrexedo e cisplatina)

<sup>a</sup> Estes critérios estão de acordo com os critérios de toxicidade do *National Cancer Institute* (CTC v2.0; NCI 1998) definição de  $\geq$  CTC Grau 2 hemorragia.

Se os doentes apresentarem toxicidades não-hematológicas  $\geq$  Grau 3 (excluindo neurotoxicidade) o tratamento com Pemetrexedo Fresenius Kabi 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.

<b>Tabela 2 - Tabela de modificação da dose para pemetrexedo (em monoterapia ou em combinação) e cisplatina - Toxicidades não-hematológicas <sup>a, b</sup></b>		
	<b>Dose de pemetrexedo (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dose de cisplatina (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Qualquer toxicidade de grau 3 ou 4 exceto mucosite	75% da dose anterior	75% da dose anterior
Qualquer diarreia que exija hospitalização (independentemente do grau) 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

<sup>a</sup> Critérios de Toxicidade do *National Cancer Institute* (CTC; v2.0; NCI 1998)

<sup>b</sup> Excluindo neurotoxicidade

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

<b>Tabela 3 - Tabela de modificação da dose para pemetrexedo (em monoterapia ou em combinação) e cisplatina - Neurotoxicidade</b>		
<b>Grau CTC <sup>a</sup></b>	<b>Dose de pemetrexedo (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dose de cisplatina (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0-1	100% da dose anterior	100% da dose anterior
2	100% da dose anterior	50% da dose anterior

<sup>a</sup> Critérios de Toxicidade do *National Cancer Institute* (CTC; v2.0; NCI 1998)

O tratamento com Pemetrexedo Fresenius Kabi 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 de 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 Pemetrexedo Fresenius Kabi 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 excreção renal na sua forma inalterada. Em ensaios clínicos, para doentes com depuração da creatinina  $\geq$  45 ml/min não necessitaram de ajustes de dose adicionais para além dos recomendados para todos os

outros doentes. Não existem dados suficientes sobre 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 > 5,0 vezes o limite superior do intervalo normal (presença de metástases hepáticas) não foram especificamente estudados.

#### Modo de Administração

Pemetrexedo Fresenius Kabi deve ser administrado por perfusão intravenosa durante 10 minutos no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias.

Para precauções a tomar antes de manusear e administrar Pemetrexedo Fresenius Kabi, ver a secção 6.6.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição de Pemetrexedo Fresenius Kabi 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).

Vacina da febre-amarela concomitante. (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 neutropenia, trombocitopenia e anemia (ou pancitopenia) (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 o pemetrexedo não deve ser administrado aos doentes até que a contagem absoluta de neutrófilos seja  $\geq 1500$  células/mm<sup>3</sup> e a contagem de plaquetas retorne para as  $\geq 100000$  células/mm<sup>3</sup>. 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 neutropenia, neutropenia febril e infeção com neutropenia de grau 3/4 quando foi feita a pré-medicação com ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub>. Assim sendo, todos os doentes tratados com pemetrexedo devem ser instruídos no sentido de tomarem ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub> 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 < 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 ácido acetilsalicílico (> 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 prolongado 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 isoladamente 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 a drenagem de fluido do terceiro espaço antes do tratamento com pemetrexedo, embora possa não ser necessária.

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, habitualmente quando administrado em combinação com outro citotóxico, foram notificados com pouca frequência acontecimentos cardiovasculares graves, incluindo enfarte do miocárdio e acontecimentos cerebrovasculares. A maioria dos doentes que tiveram estes sintomas já tinha 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).

O 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 conservação 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.

## 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 da ansa, compostos de platina, 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 cuidadosamente.

A administração concomitante de substâncias que também são secretadas a nível tubular (ex.: probenecida, penicilina) podem eventualmente causar um atraso na depuração do pemetrexedo. Deve ter-se cuidado quando se associarem estes medicamentos com o pemetrexedo. Se necessário, a depuração da creatinina deve ser monitorizada cuidadosamente.

Nos doentes com função renal normal, (depuração da creatinina  $\geq 80$  ml/min), doses altas de anti-inflamatórios não-esteroides (AINES, tais como o ibuprofeno  $> 1600$  mg/dia) e ácido acetilsalicílico 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 ácido acetilsalicílico concomitantemente com pemetrexedo a doentes com função renal normal (depuração da creatinina  $\geq 80$  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 ácido acetilsalicílico 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 concomitante de AINES, os doentes devem ser monitorizados atentamente 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 generalizada fatal (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 que tenham atingido a maturidade sexual, 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 o pemetrexedo, tal como outros metabolitos, é suscetível de provocar anomalias graves à nascença quando administrado durante a gravidez. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O pemetrexedo não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário e após uma consideração cuidadosa das necessidades da mãe e do risco para o feto (ver secção 4.4).

### Amamentação

Não se sabe se o pemetrexedo é excretado no leite materno e não se podem excluir reações adversas no lactente. Deve interromper-se 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 a conservação de esperma antes do início do tratamento.

## 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, foi notificado que 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 combinação, 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 das aminotransferases, 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 randomizados para o tratamento com cisplatina e pemetrexedo e dos 163 doentes com mesotelioma que foram randomizados 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 B<sub>12</sub>.

Frequência calculada: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muito raros ( $< 1/10000$ ) e desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados 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 de grau 3-4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade de 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 dos leucócitos	53,0	14,9	16,6	0,6
		Diminuição da hemoglobina	26,2	4,2	10,4	0,0
		Diminuição das 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 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 “outros renais/geniturinários”.

\*\*\* De acordo com o *National Cancer Institute* CTC (v2.0; NCI 1998), alterações do paladar e alopecia só deveriam ter sido notificados apenas 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 B<sub>12</sub> 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 de grau 3-4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade de 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 dos 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 hepatobiliares	Frequentes	Elevação da SGPT (ALT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Elevação 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) 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 aleatorizados 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 aleatorizados 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, randomizados para a terapêutica com cisplatina e pemetrexedo e 830 doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células randomizados 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 localmente avançado ou metastático e os doentes em ambos os grupos de tratamento foram devidamente suplementados com ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub>.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Acontecimento **	Pemetrexedo/cisplatina (N = 839)		Gemcitabina/ cisplatina (N = 830)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade de grau 3-4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade de 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 das 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	Muito	Náuseas	56,1	7,2*	53,4	3,9*

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Acontecimento **	Pemetrexedo/cisplatina (N = 839)		Gemcitabina/ cisplatina (N = 830)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade de grau 3-4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade de grau 3-4 (%)
gastrointestinais	frequentemente	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	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.

\*\* De acordo com critérios do *National Cancer Institute* CTC (versão 2.0; NCI 1998), para cada Grau de Toxicidade.

\*\*\* De acordo com critérios do *National Cancer Institute* CTC (versão 2.0; NCI 1998), alterações do paladar e alopecia só deveriam ter sido notificados como Grau 1 ou 2.

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

A toxicidade clinicamente relevante que foi notificada em  $\geq 1\%$  e  $\leq 5\%$  dos doentes randomizados para receberem cisplatina e pemetrexedo incluía: aumento da AST, aumento da ALT, infecção, neutropenia febril, insuficiência renal, pirexia, desidratação, conjuntivite e diminuição da depuração da creatinina. A toxicidade clinicamente relevante que foi notificada em  $< 1\%$  dos doentes que foram randomizados para receberem cisplatina e pemetrexedo incluía: aumento do CGT, dor torácica, arritmia e neuropatia motora.

As toxicidades clinicamente relevantes relacionadas com o género dos doentes foram semelhantes na população em geral em doentes a receberem pemetrexedo mais 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 B<sub>12</sub>.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência*	Acontecimento**	Pemetrexedo *** (N = 800)		Placebo *** (N = 402)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade de grau 3-4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade de 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 de leucócitos	5,8	1,9	0,7	0,2
		Diminuição de 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  $\geq 5\%$  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 referira-se aos 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 outros renais/geniturinários.

A toxicidade CTC clinicamente relevante de qualquer grau que foi notificada em  $\geq 1\%$  e  $\leq 5\%$  dos doentes que foram distribuídos aleatoriamente para a terapêutica com pemetrexedo incluem: 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 incluem: reações alérgicas/hipersensibilidade, eritema multiforme, arritmia supraventricular e embolismo pulmonar.

A segurança foi avaliada nos doentes que foram randomizados para receberem pemetrexedo (N=800). A incidência de reações adversas foi avaliada nos doentes que receberam  $\leq 6$  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  $\geq 3$  possivelmente relacionada com o fármaco do estudo com uma exposição mais prolongada ao pemetrexedo ( $\leq 6$  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.

Em ensaios clínicos com pemetrexedo, foi notificada com pouca frequência pancitopenia.

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

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-irradiação em doentes que fizeram radioterapia previamente (ver secção 4.4).

Foram notificados casos pouco frequentes de isquemia periférica, que levou por vezes a necrose extrema.

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.

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).

#### 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. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Os sintomas de sobredosagem notificados incluem neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucosite, polineuropatia sensorial e erupção cutânea. Outras complicações esperadas no caso de sobredosagem incluem supressão da medula óssea, que se manifesta por neutropenia, trombocitopenia e anemia. Adicionalmente, podem verificar-se infeções com e sem febre, diarreia e 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 folínico como antídoto para a sobredosagem com pemetrexedo deve ser considerado.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: antineoplásicos, análogo do ácido fólico, código ATC: L01BA04

O pemetrexedo é um agente antineoplásico antifolato com afinidade para vários alvos que atua causando a disrupção 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), a 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. Dentro da célula, o pemetrexedo é rápida e eficientemente convertido em poliglutamato pela enzima folil-poliglutamato sintetase. O pemetrexedo sob a forma de poliglutamato é retido no interior da célula e exercem um efeito inibidor mais potente da TS e GARFT. A conversão em poliglutamato 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, randomizado, em ocultação 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 sobrevivência 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 B<sub>12</sub>. A análise primária deste estudo foi realizada em todos os doentes aleatoriamente randomizados para o braço de tratamento com o medicamento em estudo (todos os doentes randomizados e tratados). Uma análise de subgrupo foi realizada nos doentes que fizeram suplementação vitamínica com ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub> 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 randomizados e tratados		Doentes com suplementação vitamínica total	
	Pemetrexedo / Cisplatina (N = 226)	Cisplatina (N = 222)	Pemetrexedo / Cisplatina (N = 168)	Cisplatina (N = 163)
Tempo mediano de sobrevivência global (meses) (IC 95%)	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8-10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4-11,9)
Valor p Log Rank*	0,020		0,051	
Tempo mediano até progressão da doença (meses) (IC 95%)	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) (IC 95%)	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** (IC 95%)	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 randomizados 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. O pemetrexedo numa dose de 500 mg/m<sup>2</sup>

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, randomizado 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 - *Intent-To-Treat* -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; IC 95% = 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 m; HR ajustado = 1,56; IC 95% = 1,08-12,26; 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, randomizado, 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 em CPNPC – população ITT**

	<b>Pemetrexedo</b>	<b>Docetaxel</b>
<b>Tempo de Sobrevivência (meses)</b>	(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
<b>Sobrevivência até progressão (meses)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,9	2,9
▪ HR (IC 95%)		0,97 (0,82-1,16)
<b>Tempo até falência do tratamento (meses)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,3	2,1
▪ HR (IC 95%)		0,84 (0,71-0,997)
<b>Resposta (n: elegível para resposta)</b>	(n = 264)	(n = 274)
▪ Taxa de resposta (%) (IC 95%)	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 com Intenção de tratamento [ITT] n = 862) cumpriu o seu objetivo primário e mostrou eficácia semelhante (sobrevivência global) à gemcitabina com cisplatina (ITT n=863) (risco relativo ajustado de 0,94; IC 95% = 0,84-1,05). Todos os doentes incluídos neste estudo tinham uma *performance status* ECOG 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 PC *versus* GC.

A sobrevivência livre de progressão (SLP) e a taxa geral de resposta foram similares entre os braços de tratamento: SLP mediana foi 4,8 m para pemetrexedo mais cisplatina *versus* 5,1 m para a gemcitabina mais cisplatina (risco relativo ajustado 1,04; IC 95% = 0,94-1,15) e a taxa geral de resposta foi 30,6% (IC 95% = 27,3-33,9) para pemetrexedo mais cisplatina *versus* 28,2% (IC 95% = 25,0-31,4) para gemcitabina mais cisplatina. Os dados de SLP 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 significativa na sobrevivência, de acordo com a histologia, ver tabela abaixo.

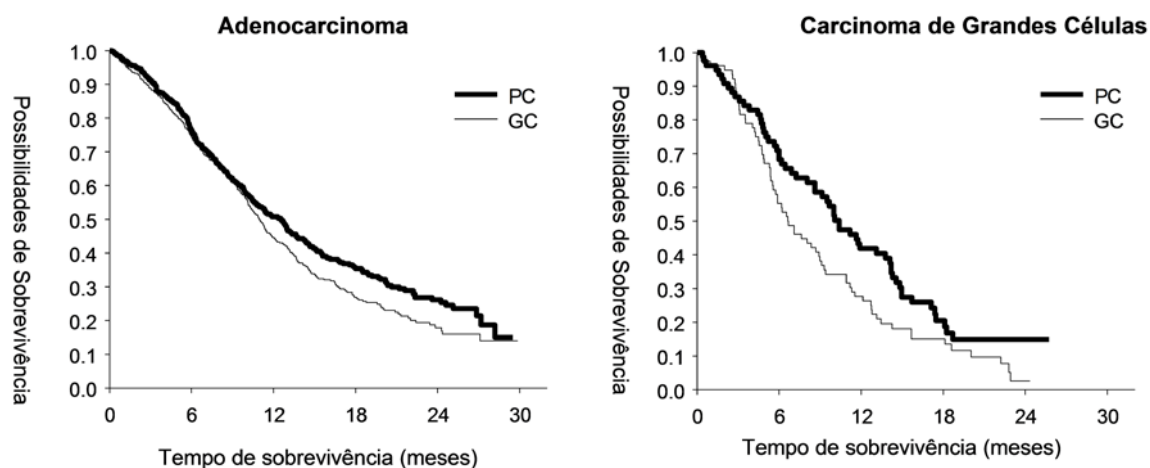
### Eficácia de pemetrexedo + cisplatina vs. gemcitabina + cisplatina no cancro do pulmão de não-pequenas células em primeira linha – população ITT e subgrupos histológicos

População ITT e subgrupos de histologia	Sobrevivência global mediana em meses (IC 95%)				Risco relativo ajustado (HR) (IC 95%)	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 <sup>a</sup> (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
Outras (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.

<sup>a</sup> 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



Abreviaturas: PC = Pemetrexedo + cisplatina; GC = Gemcitabina + cisplatina

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 eritropoietina/darbopoietina (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, duplamente cego, 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 tinham uma *performance status* ECOG 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  $\geq 6$  ciclos e um total de 103 doentes (23,4%) completaram  $\geq 10$  ciclos 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 ( $n = 581$ , população revista independentemente; mediana de 4,0 meses e 2,0 meses, respetivamente) (taxa de risco = 0,60; IC 95% = 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 Sobrevivência 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 (IC 95% = 0,65-0,95,  $p = 0,01192$ ).

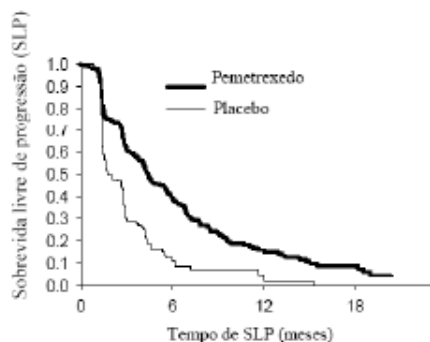
Observou-se uma diferença na eficácia de acordo com a histologia do CPNPC no JMEN, consistente com outros estudos de pemetrexedo. Nos doentes com cancro do pulmão de não pequenas células com histologia celular que não predominantemente escamosa ( $n = 430$ , população revista independentemente) a mediana 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 (IC 95% = 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, (IC 95% = 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, IC 95% = 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:**

### Sobrevivência livre de Progressão



### Sobrevivência Global



## PARAMOUNT

Um estudo de Fase 3 (PARAMOUNT), multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, comparou, a eficácia e a segurança do tratamento de manutenção com pemetrexedo em continuação (n = 359) em relação ao placebo (n=180) 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. Em ambos os grupos o tratamento incluiu o melhor tratamento de suporte (BSC). Dos 939 doentes tratados inicialmente com indução de pemetrexedo e cisplatina, 539 doentes foram randomizados 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 randomizados para o tratamento de manutenção necessitavam de ter uma *performance status* ECOG de 0 ou 1. A mediana do tempo decorrido entre o início do tratamento com a indução de 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).

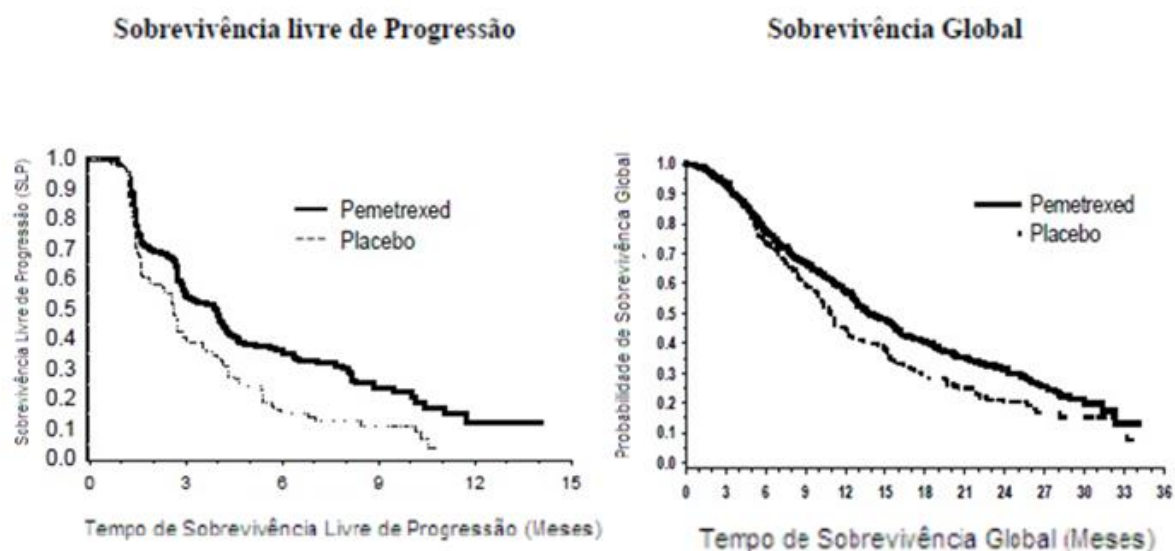
Os doentes receberam uma mediana de 4 ciclos de tratamento de manutenção com pemetrexedo e 4 ciclos com placebo. Um total de 169 doentes (47,1%) completou  $\geq 6$  ciclos do tratamento de manutenção com pemetrexedo, representando, pelo menos, 10 ciclos completos de tratamento com pemetrexedo.

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, IC 95% = 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 randomizados, 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 meses para o braço de placebo (taxa de risco = 0,59; IC 95% = 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, IC 95% = 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 sobrevivência 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 mediana dos

doentes foi 16,9 meses para o braço de pemetrexedo e 14,0 meses para o do placebo (taxa de risco = 0,78; IC 95% = 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 sobrevivência livre de progressão (SLP) e Sobrevivência 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 randomização):**



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

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo pemetrexedo em todos os subgrupos da população pediátrica nas indicações concedidas (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

As propriedades farmacocinéticas do pemetrexedo após administração em monoterapia, em doses entre 0,2 e 838 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>. 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 cerca de 70 a 90% recuperado na forma inalterada nas primeiras 24 horas após a administração, é excretado primariamente na urina. Estudos *in Vitro* indicam que o pemetrexedo é ativamente secretado por OAT3 (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 B<sub>12</sub> 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, diminui 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* dos micronúcleos no rato.

Não foi estudado o potencial carcinogénico do pemetrexedo.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E421)

Ácido clorídrico (E507) (para ajuste do pH)

Trometamol (para 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. Na ausência de outros estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Pemetrexedo Fresenius Kabi contém trometamol como excipiente. Trometamol é incompatível com a cisplatina resultando na degradação da cisplatina. Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos. As linhas intravenosas devem ser enxaguadas após a administração de Pemetrexedo Fresenius Kabi.

### 6.3 Prazo de validade

#### Frascos para injetáveis não abertos

2 anos.

#### Soluções reconstituídas e para perfusão

Quando preparadas como indicado, as soluções de pemetrexedo reconstituídas e para perfusão não contêm conservantes antimicrobianos. A estabilidade físico-química da solução reconstituída de pemetrexedo foi demonstrada durante 24 horas a temperatura refrigerada.

A estabilidade físico-química da solução para perfusão de pemetrexedo foi demonstrada durante 21 dias a temperatura refrigerada e 7 dias a temperatura ambiente. 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, a menos que a diluição tenha decorrido em condições assépticas controladas e validadas.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

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, transparente, incolor com rolha de borracha de clorobutilo de 20 mm e selado com cápsula azul *flip-off* de alumínio.

Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

- Use uma técnica asséptica durante a reconstituição e posterior diluição do pemetrexedo para administração por perfusão intravenosa.
- Calcule a dose e o número de frascos de Pemetrexedo Fresenius Kabi necessários. Cada frasco contém um excesso de pemetrexedo para garantir que é administrada a quantidade descrita no rótulo.
- Reconstitua os frascos de 500 mg com 20ml de solução para perfusão intravenosa de glucose a 5% 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 necessária uma nova diluição.
- O volume apropriado da solução reconstituída de pemetrexedo tem que ser posteriormente diluído para 100 ml, com uma solução para perfusão intravenosa de glucose a 5% e administrada por perfusão intravenosa durante 10 minutos.
- As soluções para perfusão de pemetrexedo, preparadas tal como acima indicado são compatíveis com os conjuntos e sacos de administração de cloreto de polivinilo e poliolefina.
- 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.
- 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. As mulheres grávidas devem evitar o contacto com citostáticos. 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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Alemanha

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1115/002

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

Data da primeira autorização: 22 de julho de 2016

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Pemetrexedo Fresenius Kabi 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de concentrado contém 25 mg de pemetrexedo.

Um frasco para injetáveis de 4 ml de concentrado contém 100 mg de pemetrexedo.

Um frasco para injetáveis de 20 ml de concentrado contém 500 mg de pemetrexedo.

Um frasco para injetáveis de 40 ml de concentrado contém 1000 mg de pemetrexedo.

Excipientes com efeito conhecido:

Um frasco para injetáveis de 4 ml de concentrado contém 964 mg de hidroxipropilbetadex.

Um frasco para injetáveis de 20 ml de concentrado contém 4820 mg de hidroxipropilbetadex.

Um frasco para injetáveis de 40 ml de concentrado contém 9640 mg de hidroxipropilbetadex.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

O concentrado é uma solução incolor a ligeiramente amarelada ou amarelo-esverdeado.

O pH é entre 6,8 e 7,8.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Mesotelioma pleural maligno

Pemetrexedo Fresenius Kabi 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

Pemetrexedo Fresenius Kabi 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).

Pemetrexedo Fresenius Kabi 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).

Pemetrexedo Fresenius Kabi está indicado em monoterapia de segunda linha, no tratamento 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

Pemetrexedo Fresenius Kabi só deve ser administrado sob a supervisão de um médico qualificado com prática na administração de quimioterapia antineoplásica.



## Posologia

### *Pemetrexedo Fresenius Kabi em combinação com cisplatina*

A dose recomendada de Pemetrexedo Fresenius Kabi é de 500 mg/m<sup>2</sup> da área da superfície corporal (ASC) e 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/m<sup>2</sup> 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 a secção 6.2 do Resumo das Características do Medicamento da cisplatina para aviso específico sobre a dosagem).

### *Pemetrexedo Fresenius Kabi como agente único*

No tratamento de doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células, após quimioterapia prévia, a dose recomendada de Pemetrexedo Fresenius Kabi é de 500 mg/m<sup>2</sup> de 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 receber 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 B<sub>12</sub> (1000 microgramas) na semana anterior à primeira dose de pemetrexedo e subsequentemente em cada três ciclos. As injeções seguintes de vitamina B<sub>12</sub> 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)  $\geq 1500$  células/mm<sup>3</sup> e uma contagem de plaquetas  $\geq 100\ 000$  células/mm<sup>3</sup>. A depuração da creatinina deverá ser  $\geq 45$  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  $\leq 3$  vezes superior ao limite normal. A fosfatase alcalina AST e ALT  $\leq 5$  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 no 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 Pemetrexedo Fresenius Kabi em monoterapia ou em combinação com a cisplatina.

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

<sup>a</sup> Estes critérios estão de acordo com os critérios de toxicidade do “*National Cancer Institute*” (CTC) (v2.0; NCI 1998) definição de ≥ CTC Grau 2 hemorragia.

Se os doentes apresentarem toxicidades não-hematológicas ≥ Grau 3 (excluindo neurotoxicidade) o tratamento com Pemetrexedo Fresenius Kabi 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.

<b>Tabela 2- Tabela de modificação da dose para pemetrexedo (em monoterapia ou em combinação) e cisplatina - Toxicidades não-hematológicas <sup>a,b</sup></b>		
	<b>Dose de pemetrexedo (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dose de cisplatina (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Qualquer toxicidade de grau 3 ou 4 exceto mucosite	75% da dose anterior	75% da dose anterior
Qualquer diarreia que exija hospitalização (independentemente do grau) 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

<sup>a</sup> Critérios de Toxicidade do *National Cancer Institute* (CTC v2.0; NCI 1998)

<sup>b</sup> Excluindo neurotoxicidade

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

<b>Tabela 3 - Tabela de modificação da dose para pemetrexedo (em monoterapia ou em combinação) e cisplatina - Neurotoxicidade</b>		
<b>Grau CTC <sup>a</sup></b>	<b>Dose de pemetrexedo (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dose para cisplatina (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0-1	100% da dose anterior	100% da dose anterior
2	100% da dose anterior	50% da dose anterior

<sup>a</sup> Critérios de Toxicidade do *National Cancer Institute* (CTC v2.0; NCI 1998)

O tratamento com Pemetrexedo Fresenius Kabi 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 têm 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 Pemetrexedo Fresenius Kabi 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, para doentes com depuração da creatinina  $\geq 45$  ml/min não foram necessários ajustes de dose adicionais para além dos recomendados para todos os outros doentes. Não existem dados suficientes sobre 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  $> 5,0$  vezes o limite superior do intervalo normal (presença de metástases hepáticas), não foram especificamente estudados.

### Modo de Administração

Pemetrexedo Fresenius Kabi deve ser administrado por perfusão intravenosa durante 10 minutos no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias.

Para as precauções a tomar antes de manusear e administrar Pemetrexedo Fresenius Kabi, ver a secção 6.6.

Para instruções sobre a reconstituição e diluição de Pemetrexedo Fresenius Kabi 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).

Vacina da febre-amarela concomitante (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 neutropenia, trombocitopenia e anemia (ou pancitopenia) (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  $\geq 1500$  células/mm<sup>3</sup> e a contagem de plaquetas volte para as  $\geq 100\ 000$  células/mm<sup>3</sup>. 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 tais como neutropenia, neutropenia febril e infecção com neutropenia de grau 3/4 quando foi feita a pré-medicação com ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub>. Assim sendo, todos os doentes tratados com pemetrexedo devem ser instruídos no sentido de tomarem ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub> 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 ácido acetilsalicílico (> 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 prolongado, 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 isoladamente 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 com pouca frequência 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 tinha 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 que tenham atingido a maturidade sexual 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 conservação 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 radiossensíveis.

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

Poderá ocorrer acumulação de ciclodextrinas em doentes com disfunção renal moderada a grave.

#### **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 da ansa, compostos de platina, 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 cuidadosamente.

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

Nos doentes com função renal normal, (depuração da creatinina  $\geq 80$  ml/min), doses altas de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, tais como o ibuprofeno  $> 1600$  mg/dia) e ácido acetilsalicílico 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 ácido acetilsalicílico concomitantemente com pemetrexedo a doentes com função renal normal (depuração da creatinina  $\geq 80$  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 ácido acetilsalicílico 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 que tenham atingido a maturidade sexual 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 metabolitos, 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 consideração 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 a conservação de espermatozoides 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 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 combinação, 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 das aminotransferases, alopecia, fadiga, desidratação, erupção

cutânea, infecção/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 randomizados para o tratamento com cisplatina e pemetrexedo e dos 163 doentes com mesotelioma que foram randomizados 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 B<sub>12</sub>.

Frequência calculada: Muito frequente ( $\geq 1/10$ ), frequente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muito raro ( $< 1/10\ 000$ ) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados 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)	
			Toxicidade de todos os graus (%)	Toxicidade de grau 3-4 (%)	Toxicidade de todos os graus (%)	Toxicidade de 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 dos leucócitos	53,0	14,9	16,6	0,6
		Diminuição da hemoglobina	26,2	4,2	10,4	0,0
		Diminuição das 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
		Vómitos	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

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Acontecimento*	Pemetrexedo/Cisplatina		Cisplatina	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Toxicidade de todos os graus (%)	Toxicidade de grau 3-4 (%)	Toxicidade de todos os graus (%)	Toxicidade de grau 3-4 (%)
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 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 “outros renais/geniturinários”.

\*\*\* De acordo com o *National Cancer Institute* CTC (v2.0; NCI 1998), alterações do paladar e alopecia só deveriam ter sido notificados apenas 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 B<sub>12</sub> 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 de grau 3-4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade de grau 3-4 (%)
Doenças do sangue e do	Muito frequentes	Diminuição dos neutrófilos/granulócitos	10,9	5,3	45,3	40,2



Classes de sistemas de	Frequência	Acontecimento *	Pemetrexedo N = 265		Docetaxel N = 276	
sistema linfático		Diminuição dos 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
		Vômitos	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 hepatobiliares	Frequentes	Elevação da SGPT (ALT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Elevação 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) 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 aleatorizados 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 aleatorizados 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%, respectivamente) e o aumento da alanina aminotransferase (15,2% *versus* 1,9%, respectivamente). 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, randomizados para a terapêutica com cisplatina e pemetrexedo e 830 doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células randomizados

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 localmente avançado ou metastático e os doentes em ambos os grupos de tratamento foram devidamente suplementados com ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub>.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Acontecimento **	Pemetrexedo/ cisplatina (N = 839)		Gemcitabina/ cisplatina (N = 830)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade de grau 3-4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade de 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 das 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*
		Vómitos	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	Elevação 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.

\*\* De acordo com critérios do *National Cancer Institute* CTC (versão 2.0; NCI 1998), para cada Grau de Toxicidade.

\*\*\* De acordo com critérios do *National Cancer Institute* CTC (versão 2.0; NCI 1998), alterações do paladar e alopecia só deveriam ter sido notificados como Grau 1 ou 2.

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

A toxicidade clinicamente relevante que foi notificada em  $\geq 1\%$  e  $\leq 5\%$  dos doentes randomizados para receberem cisplatina e pemetrexedo incluía: aumento da AST, aumento da ALT, infeção, neutropenia febril, insuficiência renal, pirexia, desidratação, conjuntivite e diminuição da depuração da creatinina. A toxicidade clinicamente relevante que foi notificada em  $< 1\%$  dos doentes que foram randomizados para receberem cisplatina e pemetrexedo incluía: aumento do CGT, dor torácica, arritmia e neuropatia motora.

As toxicidades clinicamente relevantes relacionadas com o género dos doentes foram semelhantes na população em geral em doentes a receberem pemetrexedo mais 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 B<sub>12</sub>.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência *	Acontecimento **	Pemetrexedo*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade de grau 3-4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade de 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	Vómitos	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	Muito frequentes	Fadiga	24,1	5,3	10,9	0,7
	Frequentes	Dor	7,6	0,9	4,5	0,0

Classes de sistemas de órgãos	Frequência *	Acontecimento **	Pemetrexedo*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade de grau 3-4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade de grau 3-4 (%)
administração		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  $\geq 5\%$  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 referira-se aos 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 outros renal/geniturinário.

A toxicidade CTC clinicamente relevante 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 randomizados para receberem pemetrexedo (N=800). A incidência de reações adversas foi avaliada nos doentes que receberam  $\leq 6$  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 ( $\leq 6$  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 graves, 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.

Em ensaios clínicos com pemetrexedo, foi notificada com pouca frequência pancitopenia.

Em ensaios clínicos foram notificados com pouca frequência casos de colite (incluindo hemorragia intestinal e retal, algumas vezes fatal, perfuração intestinal, necrose intestinal e tiflíte) 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 por radiação.

Foi notificada com frequência septicemia, algumas vezes fatal, durante ensaios 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 frequentemente.

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.

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-irradiação em doentes que fizeram radioterapia previamente (ver secção 4.4).

Foram notificados casos pouco frequentes de isquemia periférica, que levou por vezes a necrose extrema.

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.

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).

#### 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. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.\*

## **4.9 Sobredosagem**

Os sintomas de sobredosagem notificados incluem neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucosite, polineuropatia sensorial e erupção cutânea. Outras complicações esperadas no caso de sobredosagem

incluem supressão da medula óssea, que se manifesta por neutropenia, trombocitopenia e anemia. Adicionalmente podem verificar-se infecções com e sem febre, diarreia e 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 folínico como antídoto para a sobredosagem com pemetrexedo deve ser considerado.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antineoplásicos, análogo do ácido fólico, código ATC: L01BA04

O pemetrexedo é um agente antineoplásico antifolato com afinidade para vários alvos que atua causando a interrupção 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), a di-hidrofolato 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. Dentro da célula, o pemetrexedo é rápida e eficientemente convertido em poliglutamato pela enzima folil-poliglutamato sintetase. O pemetrexedo sob a forma de poliglutamato é retido no interior da célula e exercem um efeito inibidor mais potente da TS e GARFT. A conversão em poliglutamato 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, randomizado, em ocultação 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 sobrevivência 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 B<sub>12</sub>. A análise primária deste estudo foi realizada em todos os doentes aleatoriamente randomizados para o braço de tratamento com o medicamento em estudo (todos os doentes randomizados e tratados). Uma análise de subgrupo foi realizada nos doentes que fizeram suplementação vitamínica com ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub> 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 randomizados e tratados		Doentes com suplementação vitamínica total	
	Pemetrexedo / cisplatina (N = 226)	Cisplatina (N = 222)	Pemetrexedo / cisplatina (N = 168)	Cisplatina (N = 163)
Tempo mediano de sobrevivência global (meses) (IC 95%)	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8-10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4-11,9)
Valor p Log Rank*	0,020		0,051	
Tempo mediano até progressão da doença (meses) (IC 95%)	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) (IC 95%)	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** (IC 95%)	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 randomizados 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. O pemetrexedo numa dose de 500 mg/m<sup>2</sup> 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, randomizado 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 - *Intent-To-Treat* -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; IC 95%=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 m; HR ajustado = 1,56; IC 95% = 1,08-12,26; 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, randomizado, 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 em CPNPC – população ITT

	<b>Pemetrexedo</b>	<b>Docetaxel</b>
<b>Tempo de Sobrevivência (meses)</b>	(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	
<b>Sobrevivência até progressão (meses)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,9	2,9
▪ HR (IC 95%)	0,97 (0,82-1,16)	
<b>Tempo até falência do tratamento (meses)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,3	2,1
▪ HR (IC 95%)	0,84 (0,71-0,997)	
<b>Resposta (n: elegível para resposta)</b>	(n = 264)	(n = 274)
▪ Taxa de resposta (%) (IC 95%)	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 com Intenção de tratamento [ITT] n = 862) cumpriu o seu objetivo primário e mostrou eficácia semelhante (sobrevivência global) à gemcitabina com cisplatina (ITT n = 863) (risco relativo ajustado de 0,94; IC 95% = 0,84-1,05). Todos os doentes incluídos neste estudo tinham uma *performance status* ECOG 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 PC *versus* GC.

A sobrevivência livre de progressão (SLP) e a taxa geral de resposta foram similares entre os braços de tratamento: SLP mediana foi 4,8 meses para pemetrexedo mais cisplatina *versus* 5,1 meses para a gemcitabina mais cisplatina (risco relativo ajustado 1,04; IC 95% = 0,94-1,15) e a taxa geral de resposta foi 30,6% (IC 95% = 27,3-33,9) para pemetrexedo mais cisplatina *versus* 28,2% (IC 95% = 25,0-31,4) para gemcitabina mais cisplatina. Os dados de SLP 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 significativa na sobrevivência, de acordo com a histologia, ver tabela abaixo.



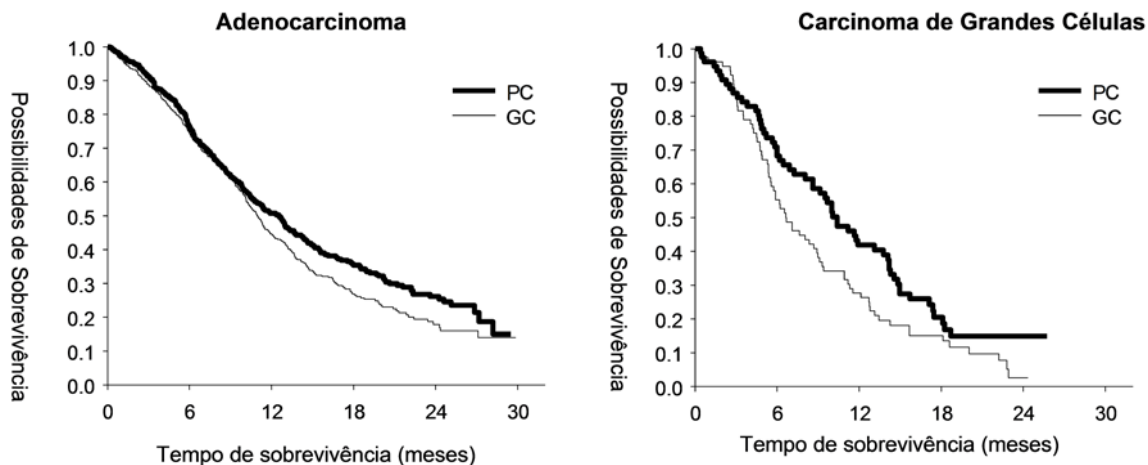
**Eficácia de pemetrexedo + cisplatina vs. gemcitabina + cisplatina no cancro do pulmão de não-pequenas células em primeira linha – população ITT e subgrupos histológicos**

População ITT e subgrupos de histologia	Sobrevivência global mediana em meses (IC 95%)				Risco relativo ajustado (HR) (IC 95%)	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 <sup>a</sup> (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
Outras (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.

<sup>a</sup> 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**



Abreviaturas: PC = Pemetrexedo + Cisplatina; GC = Gemcitabina + Cisplatina

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 eritropoietina/darbopoietina (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, duplamente cego, 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 tinham uma *performance status* ECOG 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  $\geq 6$  ciclos e um total de 103 doentes (23,4%) completaram  $\geq 10$  ciclos de tratamento com pemetrexedo.

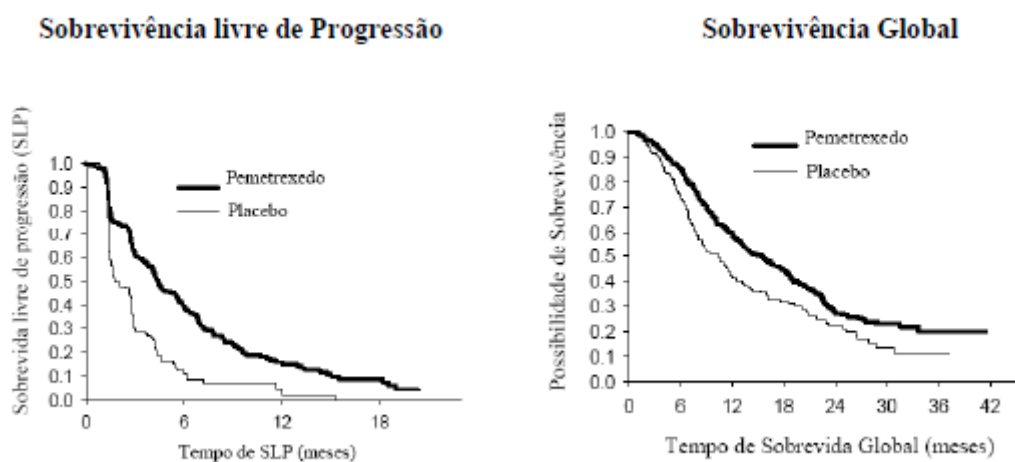
O estudo cumpriu o seu objetivo primário e mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevivência livre de progressão (SLP) no braço de tratamento com pemetrexedo sobre o braço de placebo (n = 581, população revista independentemente; mediana de 4,0 meses e 2,0 meses, respetivamente) (taxa de risco = 0,60; IC 95% = 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 Sobrevivência 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 (IC 95%=0,65-0,95;  $p=0,01192$ ).

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 (IC 95%=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, (IC 95%=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; IC 95%=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

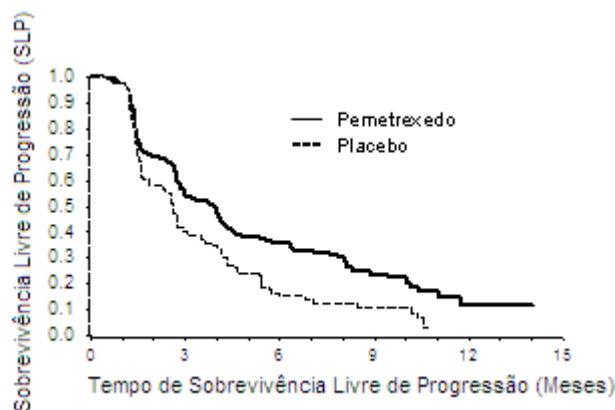
Um estudo de Fase 3 (PARAMOUNT), multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, comparou a eficácia e a segurança do tratamento de manutenção com pemetrexedo em continuação (n=359) em relação ao placebo (n=180) em doentes com cancro de pulmão de não pequenas células (CPNPC) 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. Em ambos os grupos o tratamento incluiu o melhor tratamento de suporte (BSC). Dos 939 doentes tratados inicialmente com indução de pemetrexedo e cisplatina, 539 doentes foram randomizados 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 randomizados para o tratamento de manutenção necessitavam de ter uma *performance status* ECOG de 0 ou 1. A mediana do tempo decorrido entre o início do tratamento com a indução de 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%) completou  $\geq 6$  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; IC 95%=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 randomizados, 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 meses para o braço de placebo (taxa de risco=0,59; IC 95%=0,47-0,74).

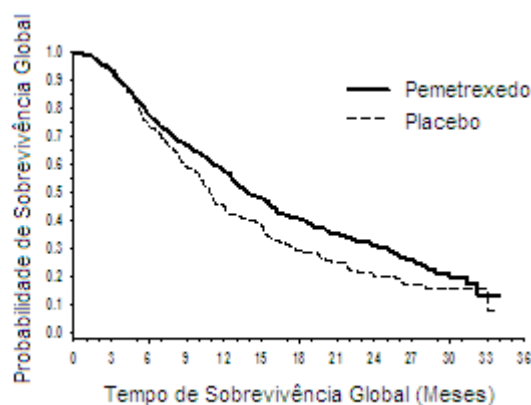
Após indução de pemetrexedo mais cisplatina (4 ciclos), o tratamento com pemetrexedo foi estatisticamente superior ao placebo para SG (mediana 13,9 meses *versus* 11,0 meses, taxa de risco=0,78; IC 95%=0,64-0,96; p=0,0195). No momento desta análise de sobrevivência final, 28,7% dos doentes estavam vivos 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 sobrevivência 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 mediana dos doentes foi 16,9 meses para o braço de pemetrexedo e 14,0 meses para o do placebo (taxa de risco=0,78; IC 95%=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 sobrevivência livre de progressão (SLP) e Sobrevivência 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 randomização):**

## Sobrevivência livre de Progressão



## Sobrevivência Global



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

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo pemetrexedo em todos os subgrupos da população pediátrica nas indicações concedidas (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do pemetrexedo após administração em monoterapia, em doses entre 0,2 e 838 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>. 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 cerca de 70 a 90% recuperado na forma inalterada nas primeiras 24 horas após a administração, é excretado primariamente na urina. Estudos *in vitro* indicam que o pemetrexedo é ativamente secretado por OAT3 (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 B<sub>12</sub> 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* dos micronúcleos no rato.

Não foi estudado o potencial carcinogénico do pemetrexedo.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Hidroxiopropilbetadex  
Ácido clorídrico (E507) (para ajuste do pH)  
Trometamol (para ajuste do pH)  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

O pemetrexedo é fisicamente incompatível com solventes contendo cálcio, incluindo lactato de Ringer para injetáveis ou soluto de Ringer para injetáveis. Na ausência de outros estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

Pemetrexedo Fresenius Kabi contém trometamol como excipiente. Trometamol é incompatível com a cisplatina resultando na degradação da cisplatina. Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos. As linhas intravenosas devem ser enxaguadas após a administração de Pemetrexedo Fresenius Kabi.

### **6.3 Prazo de validade**

Frascos para injetáveis não abertos  
18 meses.

#### Solução para perfusão

A estabilidade físico-química da solução diluída foi demonstrada durante 21 dias a temperatura refrigerada e 7 dias a temperatura ambiente. Quando preparada como indicado, as soluções para perfusão de Pemetrexedo Fresenius Kabi não contêm conservantes antimicrobianos. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo e condições de armazenamento anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a 24 horas a temperaturas entre 2°C a 8°C, a menos que a diluição tenha decorrido em condições assépticas controladas e validadas.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Frascos para injetáveis não abertos  
Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após a diluição, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Pemetrexedo Fresenius Kabi 100 mg/4 ml concentrado para solução para perfusão

Frasco para injetáveis de vidro tipo I, transparente, incolor, com rolha de borracha de clorobutilo de 20 mm e selado com cápsula verde *flip-off* de alumínio contendo 4 ml de concentrado. Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

Pemetrexedo Fresenius Kabi 500 mg/20 ml concentrado para solução para perfusão

Frasco para injetáveis de vidro tipo I, transparente, incolor, com rolha de borracha de clorobutilo de 20 mm e selado com cápsula azul *flip-off* de alumínio contendo 20 ml de concentrado. Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

Pemetrexedo Fresenius Kabi 1000 mg/40 ml concentrado para solução para perfusão

Frasco para injetáveis de vidro tipo I, transparente, incolor, com rolha de borracha de clorobutilo de 20 mm e selado com cápsula vermelha *flip-off* de alumínio contendo 40 ml de concentrado. Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

É possível que nem todas as embalagens sejam comercializadas.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

- Use uma técnica asséptica durante a reconstituição e posterior diluição do pemetrexedo para administração por perfusão intravenosa.
- Calcule a dose e o número de frascos de Pemetrexedo Fresenius Kabi necessários.
- O volume apropriado de Pemetrexedo Fresenius Kabi tem de ser diluído para 100 ml, com uma solução para perfusão intravenosa de glucose a 5% e administrada por perfusão intravenosa durante 10 minutos.
- As soluções para perfusão de pemetrexedo, preparadas tal como acima indicado são compatíveis com os conjuntos e sacos de administração de polivinilcloro e poliiolefina.
- 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.
- As soluções de pemetrexedo destinam-se apenas para utilização única. 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. As mulheres grávidas devem evitar o contacto com medicamentos citostáticos. 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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Alemanha

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1115/003

EU/1/16/1115/004

EU/1/16/1115/005

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

Data da primeira autorização: 22 de julho de 2016

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento, no sítio da internet da 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 RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**



## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53  
61169 Friedberg  
Alemanha

Ou

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.  
ul. Sienkiewicza 25, Kutno, 99-300, Polónia

Ou

Fresenius Kabi France- Louviers  
6 rue du Rempart  
Louviers, 27400  
França

Ou

Fresenius Kabi Oncology Plc  
Lion Court, Farnham Road, Bordon, Hampshire  
GU35 0NF  
Reino Unido

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

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

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos

- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da recepção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo 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**

Pemetrexedo Fresenius Kabi 100 mg, pó para concentrado para solução para perfusão  
pemetrexedo

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA (S)**

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de pemetrexedo.

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Manitol, ácido clorídrico, trometamol.  
Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

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

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Apenas para utilização única.  
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**

EXP:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Alemanha

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

EU/1/16/1115/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

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

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

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

Pemetrexedo Fresenius Kabi 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
pemetrexedo  
Via intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

100 mg

**6. OUTRAS**

Apenas para utilização única.

Citotóxico

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Pemetrexedo Fresenius Kabi 500 mg, pó para concentrado para solução para perfusão  
pemetrexedo

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de pemetrexedo.

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Manitol, ácido clorídrico, trometamol.  
Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

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

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Apenas para utilização única.  
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**

EXP:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**



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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Alemanha

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

EU/1/16/1115/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

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

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

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

Pemetrexedo Fresenius Kabi 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
pemetrexedo  
Via intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

500 mg

**6. OUTRAS**

Apenas para utilização única.

Citotóxico

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **CARTONAGEM**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Pemetrexedo Fresenius Kabi 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão pemetrexedo

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Um ml de concentrado contém 25 mg de pemetrexedo.

Um frasco para injetáveis de 4 ml de concentrado contém 100 mg de pemetrexedo.

Um frasco para injetáveis de 20 ml de concentrado contém 500 mg de pemetrexedo.

Um frasco para injetáveis de 40 ml de concentrado contém 1000 mg de pemetrexedo.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Hidroxipropilbetadex, ácido clorídrico, trometamol e água para preparações injetáveis.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

100 mg / 4 ml

1 frasco para injetáveis

500 mg / 20 ml

1 frasco para injetáveis

1000 mg / 40 ml

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Apenas para utilização única.

Via intravenosa após 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.

Tem de ser diluído apenas em solução de glucose a 5%.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 25°C.  
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else Kröner Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Alemanha

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

EU/1/16/1115/003  
EU/1/16/1115/004  
EU/1/16/1115/005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

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

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

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

Pemetrexedo Fresenius Kabi 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão

pemetrexedo  
IV após diluição

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot:

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

100 mg / 4 ml  
500 mg / 20 ml  
1000 mg / 40 ml

**6. OUTROS**

Apenas para utilização única.

Citotóxico

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### **Pemetrexedo Fresenius Kabi 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão Pemetrexedo Fresenius Kabi 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão**

pemetrexedo

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar 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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

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

#### **1. O que é Pemetrexedo Fresenius Kabi e para que é utilizado**

Pemetrexedo Fresenius Kabi é um medicamento usado no tratamento do cancro.

Pemetrexedo Fresenius Kabi 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.

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

Pemetrexedo Fresenius Kabi 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.

Pemetrexedo Fresenius Kabi 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 Pemetrexedo Fresenius Kabi**

##### **Não utilize Pemetrexedo Fresenius Kabi**

- se tem alergia ao pemetrexedo ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se estiver a amamentar; deverá interromper a amamentação durante o tratamento com Pemetrexedo Fresenius Kabi
- 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 Pemetrexedo Fresenius Kabi.



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

Antes de cada perfusão ser-lhe-á feita uma colheita de sangue para avaliar se tem a função renal e hepática adequadas e verificar se tem células sanguíneas em número suficiente para lhe poder ser administrado Pemetrexedo Fresenius Kabi. 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 vómito.

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 Pemetrexedo Fresenius Kabi.

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

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 Pemetrexedo Fresenius Kabi.

### **Crianças e adolescentes**

Não existe uma utilização relevante de Pemetrexedo Fresenius Kabi na população pediátrica.

### **Outros medicamentos e Pemetrexedo Fresenius Kabi**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar qualquer medicamento para as dores ou inflamação (edema), incluindo os denominados “anti-inflamatórios não-esteroides” (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 Pemetrexedo Fresenius Kabi e/ou a 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 hospitalar se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

### **Gravidez**

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

### **Amamentação**

Se está a amamentar, informe o seu médico.

Deve parar de amamentar durante o tratamento com Pemetrexedo Fresenius Kabi.

### **Fertilidade**

Aconselha-se aos homens a não terem filhos durante o tratamento e até 6 meses após o tratamento com Pemetrexedo Fresenius Kabi, devendo por isso utilizar meios contraceptivos eficazes durante o tratamento com Pemetrexedo Fresenius Kabi 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**

Pemetrexedo Fresenius Kabi pode fazê-lo sentir-se cansado. Seja cuidadoso quando conduzir ou utilizar máquinas.

### **3. Como utilizar Pemetrexedo Fresenius Kabi**

A dose de Pemetrexedo Fresenius Kabi é 500 miligramas por cada metro quadrado de 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, enfermeiro ou médico farão a mistura do pó de Pemetrexedo Fresenius Kabi com uma solução para perfusão intravenosa de glucose a 5% antes da administração.

Pemetrexedo Fresenius Kabi irá sempre ser-lhe administrado por perfusão intravenosa numa das suas veias. A perfusão durará aproximadamente 10 minutos.

Quando Pemetrexedo Fresenius Kabi for usado em associação com a 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, aproximadamente 30 minutos após a perfusão de Pemetrexedo Fresenius Kabi 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 corticoides (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 Pemetrexedo Fresenius Kabi. 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 Pemetrexedo Fresenius Kabi. Deve tomar pelo menos cinco doses de ácido fólico durante os sete dias anteriores à primeira dose de Pemetrexedo Fresenius Kabi, e deverá manter esta toma diária até 21 dias após a última dose de Pemetrexedo Fresenius Kabi. Também irá receber uma injeção de vitamina B<sub>12</sub> (1000 microgramas) na semana anterior à primeira dose de Pemetrexedo Fresenius Kabi e subsequentemente durante 9 semanas (correspondente a 3 ciclos de tratamento com Pemetrexedo Fresenius Kabi). A vitamina B<sub>12</sub> 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 indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

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

- Febre ou infeção (frequente): 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, o que é muito frequente). A infeção (septicemia) pode ser grave e pode levar à morte.

- Se começar a sentir dor no peito (frequente) ou frequência cardíaca aumentada (pouco frequente).
- Se tiver dor, rubor, inflamação ou úlceras na boca (muito frequente).
- Reação alérgica: se desenvolver erupção na pele (muito frequente), sensação de queimadura ou de formigueiro (frequente) ou febre (frequente). 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, o que é muito frequente).
- Se sangrar das gengivas, nariz ou boca ou sangrar de forma contínua, tiver urina avermelhada ou rosada, nódoas negras inesperadas (uma vez que pode ter menos plaquetas do que é normal, o que é muito frequente).
- Se sentir uma súbita falta de ar, dor intensa no peito ou tosse com expectoração sanguinolenta (pouco frequente) (pode indicar que tem um coágulo de sangue nos vasos sanguíneos dos pulmões).

Efeitos indesejáveis com pemetrexedo podem incluir:

*Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)*

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

*Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)*

Reação alérgica: erupção na pele/ sensação de queimadura ou de formigueiro  
 Infecção, 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

*Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)*

Falência renal aguda  
 Batimentos cardíacos rápidos  
 Ocorreu inflamação do revestimento do esófago (garganta) com radioterapia e pemetrexedo  
 Colite (inflamação do revestimento do intestino grosso, o qual pode ser acompanhado por hemorragia intestinal ou retal).

Pneumonite intersticial (cicatrização dos sacos de ar dos pulmões)  
Edema (excesso de fluídos nos tecidos, provocando inchaço). Alguns doentes tiveram um ataque cardíaco, um acidente vascular cerebral ou “mini-acidente vascular cerebral” ao receberem pemetrexedo, habitualmente em combinação com outro agente antineoplásico  
Pancitopenia – uma combinação de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas baixas.  
Poderá 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 pemetrexedo  
Foram notificadas dor, temperatura baixa e descoloração nas extremidades.  
Coágulos de sangue nos vasos sanguíneos dos pulmões (embolismo pulmonar)

*Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)*

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 radiação.

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)

*Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.*

Inchaço dos membros inferiores 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

Poderá vir a ter qualquer um destes sintomas e/ou condições. Deve informar o seu médico logo que possível assim que sentir algum destes efeitos indesejáveis.

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

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)\*. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Pemetrexedo Fresenius Kabi**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não requer condições especiais de conservação.

Soluções reconstituídas e para perfusão: O produto deve ser utilizado imediatamente. Quando preparado como indicado, a estabilidade físico-química da solução reconstituída de pemetrexedo foi demonstrada durante 24 horas a temperatura de refrigeração. A estabilidade físico-química da solução para perfusão de pemetrexedo foi demonstrada durante 21 dias a temperatura refrigerada e 7 dias a temperatura ambiente.

Não utilize este medicamento se verificar quaisquer sinais de partículas.

Este medicamento é de utilização única.

Não deite fora qualquer medicamento na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como descartar os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o meio ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Pemetrexedo Fresenius Kabi**

A substância ativa é pemetrexedo.

Pemetrexedo Fresenius Kabi 100 mg: cada frasco para injetáveis contém 100 miligramas de pemetrexedo.

Pemetrexedo Fresenius Kabi 500 mg: cada frasco para injetáveis contém 500 miligramas de pemetrexedo.

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, ácido clorídrico e trometamol.

### **Qual o aspeto de Pemetrexedo Fresenius Kabi e conteúdo da embalagem**

Pemetrexedo Fresenius Kabi é um pó para concentrado para solução para perfusão em frasco de vidro para injetáveis. É um pó ou sólido liofilizado branco a esbranquiçado.

Cada embalagem consiste num frasco para injetáveis.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Alemanha

### **Fabricante**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53  
61169 Friedberg  
Alemanha

Ou

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.  
ul. Sienkiewicza 25, Kutno, 99-300, Polónia

Ou

Fresenius Kabi France- Louviers  
6 rue du Rempart  
Louviers, 27400  
França

Ou

Fresenius Kabi Oncology Plc.  
Lion Court, Farnham Road, Bordon

Hampshire, GU35 0NF  
Reino Unido

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

#### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

---

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

##### Instruções de utilização, manuseamento e eliminação.

- Use uma técnica asséptica durante a reconstituição e posterior diluição do pemetrexedo para administração por perfusão intravenosa.
- Calcule a dose e o número de frascos de Pemetrexedo Fresenius Kabi necessários. Cada frasco contém um excesso de pemetrexedo para garantir que é administrada a quantidade descrita no rótulo.
- **Pemetrexedo Fresenius Kabi 100 mg:**
- Reconstitua cada frasco para injetáveis de 100 mg com 4,2 ml de solução para perfusão intravenosa de glucose a 5%, de modo a obter uma solução contendo 25 mg/ml de pemetrexedo.
- **Pemetrexedo Fresenius Kabi 500 mg:**
- Reconstitua cada frasco para injetáveis de 500 mg com 20 ml de solução para perfusão intravenosa de glucose a 5%, 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.
- O volume apropriado da solução reconstituída de pemetrexedo tem que ser posteriormente diluído para 100 ml com uma solução para perfusão intravenosa de glucose a 5% e administrada por perfusão intravenosa durante 10 minutos.
- As soluções para perfusão de pemetrexedo, preparadas tal como acima indicado são compatíveis com os conjuntos e sacos de administração de cloreto de polivinilo e poliolefina. Pemetrexedo é incompatível com diluentes que contém cálcio, incluindo lactato de Ringer para injetáveis e soluto de Ringer para injetáveis.

Pemetrexedo Fresenius Kabi contém trometamol como excipiente. Trometamol é incompatível com a cisplatina resultando na degradação da cisplatina. Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos. As linhas intravenosas devem ser enxaguadas após a administração de Pemetrexedo Fresenius Kabi.

- 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.

- 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. As mulheres grávidas devem evitar o contacto com medicamentos citostáticos. 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.

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Pemetrexedo Fresenius Kabi 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão pemetrexedo

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar 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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

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

#### **1. O que é Pemetrexedo Fresenius Kabi e para que é utilizado**

Pemetrexedo Fresenius Kabi é um medicamento usado no tratamento do cancro.

Pemetrexedo Fresenius Kabi 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.

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

Pemetrexedo Fresenius Kabi 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.

Pemetrexedo Fresenius Kabi 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 Pemetrexedo Fresenius Kabi**

##### **Não utilize Pemetrexedo Fresenius Kabi**

- se tem alergia ao pemetrexedo ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se estiver a amamentar; deverá interromper a amamentação durante o tratamento com Pemetrexedo Fresenius Kabi
- 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 Pemetrexedo Fresenius Kabi.

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



Antes de cada perfusão ser-lhe-á feita uma colheita de sangue para avaliar se tem a função renal e hepática adequadas e verificar se tem células sanguíneas em número suficiente para lhe poder ser administrado Pemetrexedo Fresenius Kabi. 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 vómito.

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 Pemetrexedo Fresenius Kabi.

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

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 Pemetrexedo Fresenius Kabi.

### **Crianças e adolescentes**

Não existe uma utilização relevante de Pemetrexedo Fresenius Kabi na população pediátrica.

### **Outros medicamentos e Pemetrexedo Fresenius Kabi**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar qualquer 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 Pemetrexedo Fresenius Kabi e/ou a 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 hospitalar se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

### **Gravidez**

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

### **Amamentação**

Se está a amamentar, informe o seu médico.

Deve parar de amamentar durante o tratamento com Pemetrexedo Fresenius Kabi.

### **Fertilidade**

Aconselha-se aos homens a não terem filhos durante o tratamento e até 6 meses após o tratamento com Pemetrexedo Fresenius Kabi, devendo por isso utilizar meios contraceptivos eficazes durante o tratamento com Pemetrexedo Fresenius Kabi 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**

Pemetrexedo Fresenius Kabi pode fazê-lo sentir-se cansado. Seja cuidadoso quando conduzir ou utilizar máquinas.

Pemetrexedo Fresenius Kabi contém 964 mg de hidroxipropilbetadex por 100 mg de pemetrexedo.

Se tem uma doença renal, fale com o seu médico antes de receber este medicamento.

### **3. Como utilizar Pemetrexedo Fresenius Kabi**

A dose de Pemetrexedo Fresenius Kabi é 500 miligramas por cada metro quadrado de 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, enfermeiro ou médico terão misturado Pemetrexedo Fresenius Kabi com uma solução para perfusão intravenosa de glucose a 5% antes de lhe ser administrado.

Pemetrexedo Fresenius Kabi irá sempre ser-lhe administrado por perfusão intravenosa numa das suas veias. A perfusão durará aproximadamente 10 minutos.

Quando Pemetrexedo Fresenius Kabi for usado em associação com a 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, aproximadamente 30 minutos após a perfusão de Pemetrexedo Fresenius Kabi 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 corticoides (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 Pemetrexedo Fresenius Kabi. 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 Pemetrexedo Fresenius Kabi. Deve tomar pelo menos 5 doses de ácido fólico durante os sete dias anteriores à primeira dose de Pemetrexedo Fresenius Kabi. Deverá manter a toma diária de ácido fólico até 21 dias após a última dose de Pemetrexedo Fresenius Kabi. Também irá receber uma injeção de vitamina B<sub>12</sub> (1000 microgramas) na semana anterior à primeira dose de Pemetrexedo Fresenius Kabi e subsequentemente durante 9 semanas (correspondente a 3 ciclos de tratamento com Pemetrexedo Fresenius Kabi). A vitamina B<sub>12</sub> 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 indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

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

- Febre ou infeção (frequente): 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, o que é muito frequente). A infeção (septicemia) pode ser grave e pode levar à morte.

- Se começar a sentir dor no peito (frequente) ou frequência cardíaca aumentada (pouco frequente).
- Se tiver dor, rubor, inflamação ou úlceras na boca (muito frequente).
- Reação alérgica: se desenvolver erupção na pele (muito frequente), sensação de queimadura ou de formigueiro (frequente) ou febre (frequente). 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, o que é muito frequente).
- Se sangrar das gengivas, nariz ou boca ou sangrar de forma contínua, tiver urina avermelhada ou rosada, nódoas negras inesperadas (uma vez que pode ter menos plaquetas do que é normal, o que é muito frequente).
- Se sentir uma súbita falta de ar, dor intensa no peito ou tosse com expectoração sanguinolenta (pouco frequente) (pode indicar que tem um coágulo de sangue nos vasos sanguíneos dos pulmões).

Efeitos indesejáveis com pemetrexedo podem incluir:

*Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)*

Níveis baixos de glóbulos brancos.

Níveis baixos de hemoglobina (anemia).

Contagem de plaquetas baixa.

Diarreia.

Vómitos.

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.

*Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)*

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.

*Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)*

Falência renal aguda.

Batimentos cardíacos rápidos.

Ocorreu inflamação do revestimento do esófago (garganta) com pemetrexedo/radioterapia.

Colite (inflamação do revestimento do intestino grosso, o qual pode ser acompanhado por hemorragia intestinal ou retal).

Pneumonite intersticial (cicatrização dos sacos de ar dos pulmões).  
Edema (excesso de fluídos nos tecidos, provocando inchaço). Alguns doentes tiveram um ataque cardíaco, um acidente vascular cerebral ou “mini-acidente vascular cerebral” ao receberem pemetrexedo, habitualmente em combinação com outro agente antineoplásico.  
Pancitopenia – uma combinação de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas baixas.  
Poderá 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 pemetrexedo.  
Foram notificadas dor, temperatura baixa e descoloração nas extremidades.  
Coágulos de sangue nos vasos sanguíneos dos pulmões (embolismo pulmonar).

*Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)*

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 radiação.  
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).

*Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.*

Inchaço dos membros inferiores 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.

Poderá vir a ter qualquer um destes sintomas e/ou condições. Deve informar o seu médico logo que possível assim que sentir algum destes efeitos indesejáveis.

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

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).\* Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Pemetrexedo Fresenius Kabi**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Solução para perfusão: O medicamento deve ser utilizado imediatamente. Quando preparado como indicado, estabilidade físico-química da solução diluída de pemetrexedo foi demonstrada durante 21 dias a temperatura refrigerada e 7 dias a temperatura ambiente.

Não utilize este medicamento se verificar quaisquer sinais de partículas.

Este medicamento é de utilização única.

Não deite fora qualquer medicamento na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como descartar os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o meio ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Pemetrexedo Fresenius Kabi**

A substância ativa é pemetrexedo.

Um ml de concentrado contém 25 mg de pemetrexedo.

Após diluição, um frasco para injetáveis de 4 ml de concentrado contém 100 mg de pemetrexedo.

Um frasco para injetáveis de 20 ml de concentrado contém 500 mg de pemetrexedo.

Um frasco para injetáveis de 40 ml de concentrado contém 1000 mg de pemetrexedo.

Os outros ingredientes são hidroxipropilbetadex, ácido clorídrico, trometamol e água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de Pemetrexedo Fresenius Kabi e conteúdo da embalagem**

Pemetrexedo Fresenius Kabi é um pó para concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril) em frasco para injetáveis de vidro. É uma solução incolor a ligeiramente amarelada ou amarela-esverdeada.

Cada embalagem consiste num frasco para injetáveis.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kröner-Straße 1,

61352 Bad Homburg v.d.Höhe

Alemanha

### **Fabricante**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Pfingstweide 53

61169 Friedberg

Alemanha

Ou

Fresenius Kabi Oncology Plc.

Lion Court, Farnham Road, Bordon

Hampshire, GU35 0NF

Reino Unido

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

---

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

### Instruções de utilização, manuseamento e eliminação.

- Use uma técnica asséptica durante a reconstituição e posterior diluição do pemetrexedo para administração por perfusão intravenosa.
- Calcule a dose e o número de frascos de Pemetrexedo Fresenius Kabi necessários.
- O volume apropriado de Pemetrexedo Fresenius Kabi tem de ser diluído para 100 ml com uma solução para perfusão intravenosa de glucose a 5% e administrada por perfusão intravenosa durante 10 minutos.
- 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 contêm cálcio, incluindo lactato de Ringer para injetáveis e Ringer para injetáveis.

Pemetrexedo Fresenius Kabi contém trometamol como excipiente. Trometamol é incompatível com a cisplatina resultando na degradação da cisplatina. Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos. As linhas intravenosas devem ser enxaguadas após a administração de Pemetrexedo Fresenius Kabi.

- 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.
- As soluções de pemetrexedo destinam-se apenas para utilização única. 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. As mulheres grávidas devem evitar o contacto com medicamentos citostáticos. 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.