

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Armisarte 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém 25 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo diácido).

Cada frasco para injetáveis de 4 ml de concentrado contém 100 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo diácido).

Cada frasco para injetáveis de 20 ml de concentrado contém 500 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo diácido).

Cada frasco para injetáveis de 34 ml de concentrado contém 850 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo diácido).

Cada frasco para injetáveis de 40 ml de concentrado contém 1000 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo diácido).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

O concentrado é uma solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada ou amarelo-esverdeada.

O pH situa-se entre 7,0 e 8,0.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Mesotelioma pleural maligno

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

Cancro do Pulmão de não-pequenas células

O pemetrexedo em combinação com cisplatina é 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).

O pemetrexedo é 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).

O pemetrexedo é 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

Posologia

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

Pemetrexedo em combinação com cisplatina

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

Pemetrexedo como agente único

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

Regime de pré-medicação

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

De modo a reduzir a toxicidade, os doentes tratados com pemetrexedo devem tomar um suplemento vitamínico (ver secção 4.4). Os doentes devem 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 B12 (1000 microgramas) na semana anterior à primeira dose de pemetrexedo e subsequentemente em cada três ciclos. As injeções seguintes de vitamina B12 podem ser dadas no mesmo dia em que se administra o pemetrexedo.

Monitorização

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

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

Ajustes de dose

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

Tabela 1 – Tabela de modificação da dose para pemetrexedo (em monoterapia ou em combinação) e cisplatina - Toxicidades hematológicas	
Diminuição da contagem absoluta de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ e diminuição das plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$	75% da dose anterior(pemetrexedo e cisplatina)
Diminuição das plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$, independentemente da diminuição da contagem absoluta de neutrófilos	75% da dose anterior(pemetrexedo e cisplatina)
Diminuição das plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ com hemorragia ^a independentemente da diminuição da contagem absoluta de neutrófilos	50% da dose anterior (pemetrexedo e cisplatina)

^a 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 deve ser suspenso até à recuperação para um valor igual ou inferior ao valor observado antes do início do tratamento. O tratamento deve basear-se nas linhas de orientações indicadas na Tabela 2.

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

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

^b Excluindo neurotoxicidade

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

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

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

O tratamento com pemetrexedo 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.

Populações especiais

Idosos

Em ensaios clínicos, não houve nenhuma indicação que os doentes com idade igual ou superior a 65 anos têm maior probabilidade de desenvolverem reações adversas 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 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 Tc^{99m} -DPTA)

O pemetrexedo é eliminado primariamente por via renal na sua forma inalterada. Em ensaios clínicos, doentes com depuração da creatinina ≥ 45 ml/min não foram necessários ajustes de dose adicionais para além dos recomendados para todos os outros doentes. Não existem dados suficientes para a utilização de pemetrexedo em doentes com depuração da creatinina inferior a 45 ml/min; assim sendo, não se recomenda a utilização de pemetrexedo (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso hepático

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

Modo de administração

Armisarte é para uso intravenoso. 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 e para instruções sobre a diluição de Armisarte 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 ≥ 1500 células/mm³ e a contagem de plaquetas volte para as ≥ 100.000 células/mm³. As reduções das doses para os ciclos subsequentes são baseadas na diminuição da contagem absoluta de neutrófilos, contagem de plaquetas e grau máximo de toxicidade de 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 B₁₂. Assim sendo, todos os doentes tratados com pemetrexedo devem ser instruídos no sentido de tomarem ácido fólico e vitamina B₁₂ como medida profilática para reduzir a toxicidade relacionada com o tratamento (ver secção 4.2).

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

Não foi estudado um número suficiente de doentes com depuração da creatinina inferior a 45 ml/min. Assim sendo, não se recomenda o uso de pemetrexedo em doentes com depuração da creatinina < 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 preexistente ou diabetes. No período pós-comercialização, foram também notificados 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, pouco frequentemente, acontecimentos cardiovasculares graves, incluindo enfarte do miocárdio e acontecimentos cerebrovasculares, habitualmente quando administrado em combinação com outro citotóxico. A maioria dos doentes que tiveram estes sintomas já 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 secções 4.3 e 4.5).

Pemetrexedo pode ter efeitos geneticamente prejudiciais. Homens sexualmente maduros são aconselhados a não conceberem filhos durante e até 3 meses após o tratamento. Recomenda-se abstinência ou medidas contraceptivas. Devido à possibilidade do tratamento com pemetrexedo provocar infertilidade irreversível, aconselha-se os homens a procurar aconselhamento sobre a armazenagem de esperma antes do início do tratamento.

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com pemetrexedo e durante 6 meses após a conclusão do tratamento (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 radio-sensitivos.

Foram notificados casos de dermatite pós-radiação 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 substâncias ativas nefrotóxicas (p. ex. aminoglicosídeos, diuréticos de curva, compostos de platínium, ciclosporinas) pode resultar num atraso da depuração do pemetrexedo. Esta combinação deve ser usada com precaução. Se necessário, a depuração da creatinina deve ser monitorizada de perto.

A administração concomitante de pemetrexedo com inibidores OTA3 (transportador de aniões orgânicos 3) (ex.: probenecida, penicilina, inibidores da bomba de prótons (IBPs)) causam um atraso na depuração do pemetrexedo. Deve ter-se cuidado quando se combinarem estas substâncias com pemetrexedo.

Nos doentes com função renal normal, (depuração da creatinina ≥ 80 ml/min), doses altas de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, tais como o ibuprofeno > 1600 mg/dia) e ácido acetilsalicílico numa dose mais alta ($\geq 1,3$ g por dia) podem diminuir a eliminação do pemetrexedo e, consequentemente, aumentar a ocorrência de reações adversas 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 ≥ 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 microsomas hepáticos humanos indicam que o pemetrexedo não parece causar inibição significativa da depuração metabólica de substâncias ativas metabolizadas 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 é contraindicada): risco de doença sistêmica, possivelmente fatal. O risco está aumentado em indivíduos que já estão imunodeprimidos pela sua doença subjacente. Utilizar uma vacina inativa quando esta existir (poliomielite) (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

Pemetrexedo pode ter efeitos genéticos prejudiciais. Mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com pemetrexedo e durante 6 meses após a conclusão do tratamento.

Homens sexualmente maduros são aconselhados a utilizarem métodos contraceptivos eficazes e a não conceberem filhos durante e até 3 meses após o tratamento.

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 armazenagem de esperma antes do início do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de pemetrexedo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. 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 A tabela 4 lista os acontecimentos adversos, independentemente da causalidade, relacionados ao pemetrexedo quer utilizado em monoterapia quer em combinação com cisplatina, de estudos de

registro principal (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN e PARAMOUNT) e do período pós-comercialização.

As RAMs estão listadas por classes de sistemas de órgãos pelo sistema MedDRA. A seguinte convenção foi utilizada para classificar a frequência: Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Tabela 4: Frequência de todos os graus de acontecimentos adversos a medicamentos, independentemente da causalidade, de estudos de registo principal: JMEI (pemetrexedo vs docetaxel), JMDB (pemetrexedo mais cisplatina versus gemcitabina mais cisplatina, JMCH (pemetrexedo mais cisplatina versus cisplatina), JMEN e PARAMOUNT (pemetrexedo mais melhor tratamento de suporte versus placebo mais melhor tratamento de suporte) e do período pós-comercialização.

Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Infeções e infestações	Infeção ^a Faringite	Sépsis ^b			Dermo-hipodermite	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia Leucopenia Diminuição da hemoglobina	Neutropenia febril Diminuição das plaquetas	Pancitopenia	Anemia hemolítica imunomediada		
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade		Choque anafilático		
Doenças do metabolismo e da nutrição		Desidratação				
Doenças do sistema nervoso		Alterações do paladar Neuropatia motora periférica Neuropatia sensorial periférica Tonturas	Acidente vascular cerebral Acidente vascular cerebral isquémico Hemorragia intracraniana			
Afeções oculares		Conjuntivite Secura ocular Aumento de lacrimação Queratoconjuntivite seca Edema da pálpebra Doença da superfície ocular				
Cardiopatias ^c		Insuficiência cardíaca Arritmia	Angina Enfarte do miocárdio Doença arterial coronária Arritmia supraventricular			

Vasculopatias			Isquemia periférica ^d			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Embolismo Pulmonar Pneumonite intersticial ^{bd}			
Doenças gastrointestinais	Estomatite Anorexia Vômitos Diarreia Náuseas	Dispepsia Obstipação Dor abdominal	Hemorragia rectal Hemorragia gastrointestinal Perfuração intestinal Esofagite Colite ^e			
Afeções hepatobiliares		Aumento da Alanina aminotransferase Aumento da Aspartato aminotransferase		Hepatite		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea Descamação da pele	Hiperpigmentação Prurido Eritema multiforme Alopécia Urticária		Eritema	Síndrome Stevens-Johnson ^b Necrólise epidérmica tóxica ^b Penfigóide Dermatite bolhosa Epidermólise bolhosa adquirida Edema eritematoso ^f Pseudocelulite e Dermatite Eczema Prurido	
Doenças renais e urinárias	Diminuição da depuração da creatinina Aumento da creatinina sanguínea ^e	Insuficiência renal Taxa de filtração glomerular diminuída				Diabetes insípida nefrogénica Necrose tubular renal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Pirexia Dor Edema Dor torácica Inflamação da mucosa				
Exames complementar		Gama glutamil transferase aumentada				

es de diagnóstico						
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Esofagite de radiação Pneumonite por radiação	Reaparecimento do fenómeno		

^a com e sem neutropenia

^b em alguns casos fatal

^c muitas vezes levando a uma necrose extrema

^d com insuficiência respiratória

^e observado apenas em combinação com a cisplatina

^f principalmente nos membros inferiores

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 fólico como antídoto para a sobredosagem com pemetrexedo deve ser considerado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

O pemetrexedo é um agente antineoplásico antifolato com afinidade para vários alvos enzimáticos que atua causando a disrupção de processos metabólicos vitais folatodependentes que são essenciais para a replicação celular.

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

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

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 B₁₂. 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 B₁₂ durante todos os ciclos de tratamento com a medicação do estudo (suplementação vitamínica total). Os resultados destas análises de eficácia estão resumidos na seguinte tabela:

Tabela 5. Eficácia de pemetrexedo mais cisplatina vs. cisplatina no mesotelioma pleural maligno

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

Abreviatura: IC = Intervalo de Confiança

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

** No braço pemetrexedo/cisplatina, grupo de doentes 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. Pemetrexedo numa dose de 500 mg/m² foi estudado como agente único em 64 doentes com mesotelioma pleural maligno, que não tinham feito ainda qualquer tratamento anterior de quimioterapia. A taxa de resposta global foi de 14,1%.

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

Um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, 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; 95% CI = 0,61 - 1,00, p = 0,047) e a favor do docetaxel para carcinomas de células com histologia escamosa (n = 172; 6,2 *versus* 7,4 meses, HR ajustado = 1,56; 95% CI = 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).

Tabela 6. Eficácia de pemetrexedo vs docetaxel em CPNPC – população ITT

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

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

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

Um ensaio multicêntrico, aberto, aleatorizado, de Fase 3 com pemetrexedo mais cisplatina *versus* gemcitabina mais cisplatina em doentes em quimioterapia pela primeira vez com cancro do pulmão de não-pequenas células localmente avançado ou metastático (Fase IIb 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; 95% CI = 0,84 - 1,05). Todos os doentes incluídos neste estudo tinham um *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 AC *versus* GC.

A sobrevivência livre de progressão (PFS) e a taxa geral de resposta foram similares entre os braços de tratamento: PFS mediana foi 4,8 meses para pemetrexedo mais cisplatina *versus* 5,1 meses para a gemcitabina mais cisplatina (risco relativo ajustado 1,04; 95% CI = 0,94 - 1,15) e a taxa geral de resposta foi 30,6% (95% CI = 27,3 - 33,9) para pemetrexedo mais cisplatina *versus* 28,2% (95% CI = 25,0 - 31,4) para gemcitabina mais cisplatina. Os dados de PFS foram parcialmente confirmados por um revisor independente (400/1725 doentes foram selecionados aleatoriamente para revisão). A análise do impacto da histologia do Cancro do pulmão de não-pequenas células na sobrevivência global mostrou diferenças estatisticamente significativa na sobrevivência, de acordo com a histologia, ver tabela abaixo.

Tabela 7. Eficácia de pemetrexedo + cisplatina vs. gemcitabina + cisplatina no cancro do pulmão de não-pequenas células em primeira linha – população ITT e subgrupos histológicos

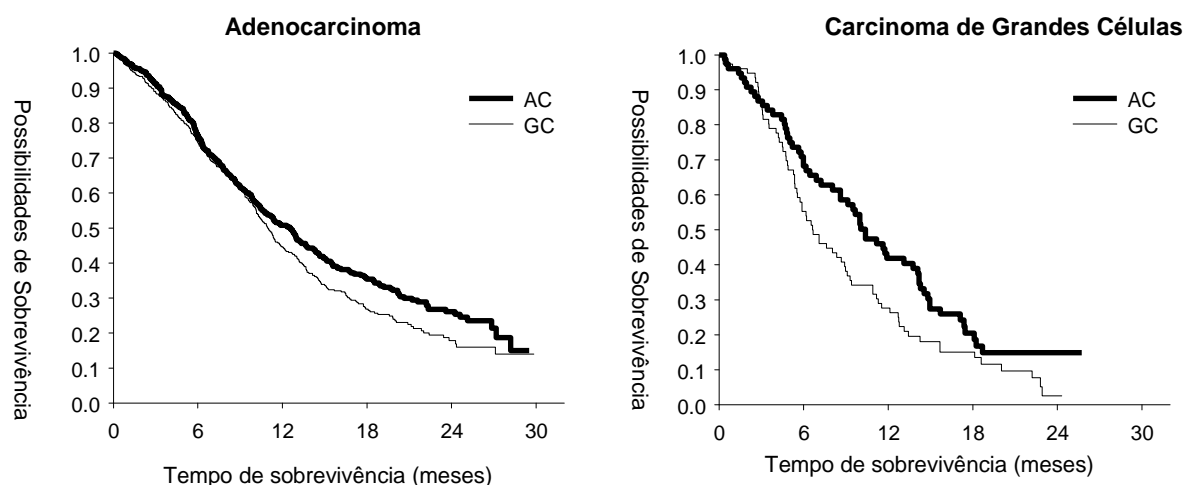
População ITT e subgrupos de histologia	Sobrevivência global mediana em meses (95% CI)				Risco relativo ajustado (HR) (95% CI)	Superioridade valor.p
	Pemetrexedo + cisplatina		Gemcitabina + cisplatina			
População ITT (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenocarcinoma (N=847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N = 436	10,9 (10,2 – 11,9)	N = 436	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 = 76	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 = 106	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 = 244	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.

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

Curvas de Kaplan Meier da sobrevivência global por histologia



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

Doentes tratados com pemetrexedo e cisplatina necessitaram de menos transfusões (16,4% *versus* 28,9%), $p < 0,001$, transfusões de glóbulos vermelhos (16,1% *versus* 27,3%, $p < 0,001$) e transfusões de plaquetas (1,8% *versus* 4,5%, $p = 0,002$). Os doentes também precisaram de uma dose mais baixa de 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 tratamento 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 um *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 ≥ 6 ciclos e um total de 103 doentes (23,4%) completaram ≥ 10 ciclos de tratamento com pemetrexedo.

O estudo cumpriu o seu objetivo primário e mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na 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, 95% IC = 0,49 - 0,73, $p < 0,00001$). A revisão independente dos exames dos doentes, confirmou os resultados da avaliação do investigador de SLP. A mediana da 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 (95% IC: 0,65 a 0,95, $p = 0,01192$).

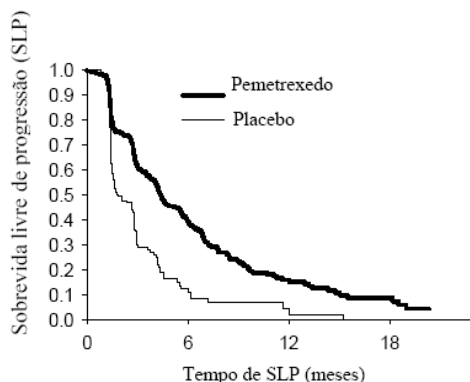
Observou-se uma diferença na eficácia de acordo com a histologia do CPNPC no JMEN, consistente com outros estudos de pemetrexedo. Nos doentes com cancro do pulmão de não pequenas células com histologia celular que não predominantemente escamosa ($n = 430$, população revista independentemente) a mediana da SLP foi de 4,4 meses no braço de tratamento com pemetrexedo e 1,8 meses no braço de placebo, taxa de risco = 0,47 (95% IC = 0,37 - 0,60, $p = 0,00001$). A mediana da SG para doentes com CPNPC com histologia celular que não predominantemente escamosa ($n = 481$) foi 15,5 meses para o braço de pemetrexedo e 10,3 meses para o braço de placebo (taxa de risco = 0,70, 95% IC = 0,56 - 0,88, $p = 0,002$). Incluindo a fase de indução a mediana da SG para doentes com CPNPC com histologia celular que não predominantemente escamosa foi 18,6 meses para o braço de pemetrexedo e 13,6 meses para o braço de placebo (taxa de risco = 0,71, 95% IC = 0,56 - 0,88, $p = 0,002$).

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

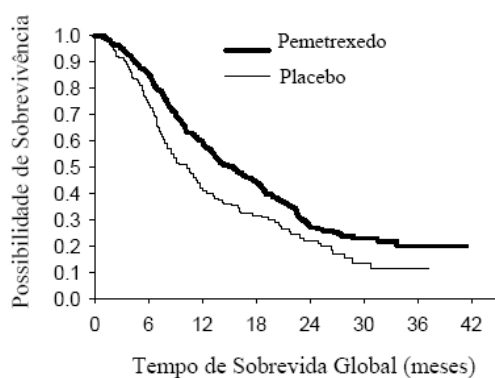
Não se observaram diferenças clinicamente significativas no perfil de segurança de pemetrexedo dentro dos subgrupos histológicos.

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

Sobrevivência livre de Progressão



Sobrevivência Global



PARAMOUNT

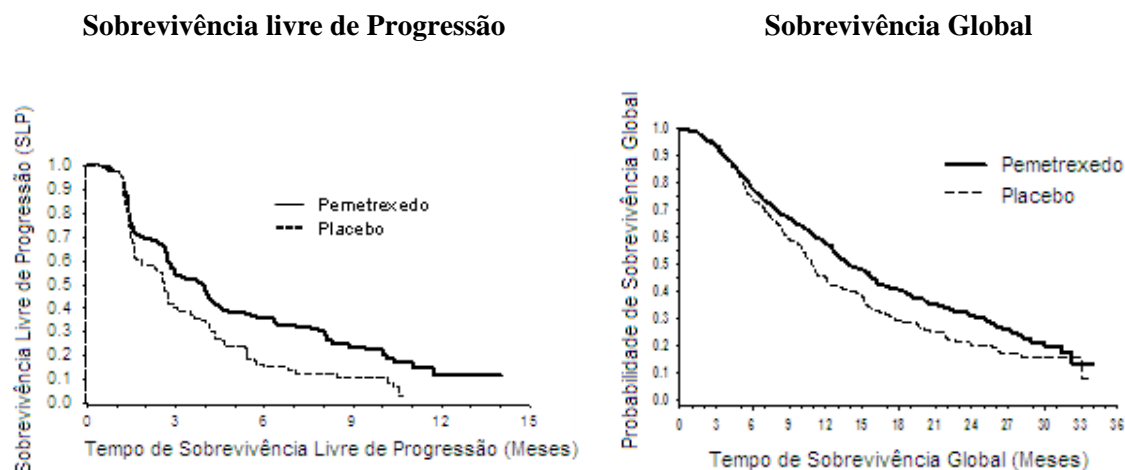
Um estudo de fase 3 (PARAMOUNT), multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, comparou, em doentes com cancro de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado (estadio IIIB) ou metastático (estadio IV) com histologia celular que não predominantemente escamosa, que não progrediram após 4 ciclos de tratamento de primeira linha com pemetrexedo em combinação com cisplatina, a eficácia e a segurança do tratamento de manutenção com pemetrexedo em continuação (n = 359) em relação ao placebo (n = 180). Em ambos os grupos o tratamento incluiu o melhor tratamento de suporte (BSC). Dos 939 doentes tratados inicialmente com pemetrexedo e cisplatina, 539 doentes foram 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 um *performance status* ECOG de 0 ou 1. A mediana do tempo decorrido entre o início do tratamento com pemetrexedo e cisplatina até ao início do tratamento de manutenção foi de 2,96 meses em ambos os braços de pemetrexedo e de placebo. Os doentes 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 ≥ 6 ciclos do tratamento de manutenção com pemetrexedo, representando, pelo menos, 10 ciclos completos de tratamento com pemetrexedo.

O estudo cumpriu o seu objetivo primário e mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevivência livre de progressão (SLP) no braço de tratamento com pemetrexedo sobre o braço de placebo (n = 472, população revista independentemente; mediana de 3,9 meses e 2,6 meses, respetivamente) (taxa de risco = 0,64, 95% IC = 0,51 - 0,81, p = 0,0002). A revisão independente dos exames dos doentes, confirmou os resultados da avaliação de sobrevivência livre de progressão (SLP) feita pelo investigador. A mediana da sobrevivência livre de progressão (SLP) avaliada pelo investigador para os doentes 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 para o braço de placebo (hazard ratio = 0,59; 95% IC = 0,47 - 0,74).

Após indução de pemetrexedo mais cisplatina (4 ciclos) o tratamento com pemetrexedo foi estatisticamente superior ao placebo para SG (mediana 13,9 meses *versus* 11,0 meses, taxa de risco = 0,78, 95% IC = 0,64- 0,96, p = 0,0195). No momento desta análise de sobrevivência final, 28,7% dos doentes estavam vivos ou perdidos para seguimento, no braço de pemetrexedo *versus* 21,7% no braço de placebo. O efeito relativo do tratamento com pemetrexedo foi internamente consistente em todos os subgrupos (incluindo estadio da doença, resposta à indução, ECOG PS, estatuto de fumador, género, histologia e idade) e similar ao observado nas análises não ajustadas de

SG e SLP. As taxas de 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 dos doentes foi 16,9 meses para o braço de pemetrexedo e 14,0 meses para o do placebo (taxa de risco=0,78, 95% IC = 0,64 - 0,96). A percentagem de doentes que receberam tratamento após o estudo foi de 64,3% para pemetrexedo e 71,7% para placebo.

PARAMOUNT: Curva de Kaplan Meier da 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.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do pemetrexedo após administração em monoterapia, em doses entre 0,2 e 838 mg/m² administradas por perfusão intravenosa de 10 minutos foram avaliadas em 426 doentes oncológicos com diferentes diagnósticos de tumores sólidos. O pemetrexedo tem um volume de distribuição no estado estacionário de 9 litros/m². Os estudos *in vitro* indicam que o pemetrexedo apresenta uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 81%. Esta ligação não foi significativamente afetada pelos diferentes graus de compromisso renal. O pemetrexedo é submetido a um metabolismo hepático limitado. Pemetrexedo é eliminado primariamente na urina, sendo cerca de 70 a 90% recuperado na forma inalterada nas primeiras 24 horas após a administração, é excretado primariamente na urina. A depuração sistémica total de pemetrexedo é de 91,8 ml/min e a semivida de eliminação plasmática de 3,5 horas em doentes com função renal normal (depuração da creatinina de 90 ml/min).

A variabilidade da depuração entre doentes é de 19,3%. A biodisponibilidade total do pemetrexedo (AUC) e a concentração plasmática máxima aumentam proporcionalmente com a dose. A farmacocinética de pemetrexedo é consistente ao longo dos múltiplos ciclos de tratamento.

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A administração do pemetrexedo a ratinhos fêmea gestantes resultou numa diminuição da viabilidade fetal, 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

Trometamol (para ajuste do pH)
Ácido cítrico
Metionina
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 deve ser misturado com outros medicamentos.

Armisarte contém trometamol como excipiente. O trometamol é incompatível com a cisplatina, resultando na degradação da cisplatina.

As vias intravenosas devem ser lavadas após a administração de Armisarte.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis não aberto

18 meses.

Prazo de validade após a primeira abertura do frasco para injetáveis

Frasco para injetáveis de 4 ml (100 mg/4 ml)

A estabilidade química e física na estabilidade em uso foi demonstrada durante 7 dias a 2 °C-8 °C.

Frascos para injetáveis de 20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) e 40 ml (1000 mg/40 ml)

A estabilidade química e física na estabilidade em uso foi demonstrada durante 14 dias a 2 °C-8 °C.

A rolha de borracha de um frasco para injetáveis pode ser perfurada e o seu conteúdo retirado no máximo duas vezes.

Solução diluída

A estabilidade físico-química durante o uso da solução para perfusão de pemetrexedo foi demonstrada em solução de glucose a 5% e solução de cloreto de sódio a 0,9% durante 24 horas a temperatura ambiente e durante 7 dias a temperatura refrigerada.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizado de imediato, os prazos e condições de armazenamento durante o uso são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ultrapassar as 24 horas a 2 °C – 8 °C, a não ser que o método de abertura/diluição tenha ocorrido em condições assépticas validadas e controladas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar refrigerado (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro transparente (Tipo I) com rolha vedante de borracha (bromobutilo) de Tipo 1 e uma cápsula de fecho de alumínio com um disco em polipropileno. Os frascos podem estar protegidos ou não por uma manga de proteção.

Apresentações:

- 1 x frasco para injetáveis de 4 ml (100 mg/4 ml)
- 1 x frasco para injetáveis de 20 ml (500 mg/20 ml)
- 1 x frasco para injetáveis de 34 ml (850 mg/34 ml)
- 1 x frasco para injetáveis de 40 ml (1000 mg/40 ml)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

1. Use uma técnica asséptica durante a diluição do pemetrexedo para administração por perfusão intravenosa.
2. Calcule a dose e o número de frascos de Armisarte necessários.
3. Armisarte só pode ser diluído em solução de glucose a 5% ou solução de cloreto de sódio a 0,9%, sem conservantes.
O volume apropriado de concentrado de pemetrexedo tem de ser diluído em 100 ml, com uma solução de glucose a 5% ou solução de cloreto de sódio a 0,9% e administrada por perfusão intravenosa durante 10 minutos.
4. As soluções para perfusão de pemetrexedo, preparadas tal como acima indicado são compatíveis com os conjuntos e sacos de administração de polivinilcloreto e poliolefina.
5. Os medicamentos destinados a administrações parentéricas têm que ser visualmente inspecionados antes da administração para detetar eventuais partículas em suspensão e descoloração. Se forem detetadas partículas em suspensão não administre.
6. A rolha de borracha de um frasco para injetáveis pode ser perfurada e o seu conteúdo retirado no máximo duas vezes. Qualquer medicamento não utilizado remanescente no frasco para injetáveis, que tenha excedido o prazo de validade em uso, ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Precauções de preparação e utilização:

Tal como com outros medicamentos antineoplásicos potencialmente tóxicos, o manuseamento e preparação das soluções para perfusão de pemetrexedo devem ser feitos cuidadosamente.

Recomenda-se o uso de luvas. Se a solução de pemetrexedo contactar a pele, lave imediatamente a pele com muita água e sabão. Se a solução de pemetrexedo contactar as membranas mucosas lave abundantemente com água. O pemetrexedo não é um vesicante. Não existe um antídoto específico para o extravasamento do pemetrexedo. Houve poucos casos notificados de extravasamento de pemetrexedo, os quais não foram considerados graves pelo investigador. O extravasamento deve ser tratado por procedimentos locais padronizados tal como para outros não-vesicantes.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islândia

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

EU/1/15/1063/001
EU/1/15/1063/002
EU/1/15/1063/003
EU/1/15/1063/004

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

Data da primeira autorização: 18 de janeiro de 2016
Data da última renovação: 13 de agosto de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) 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(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

PLIVA CROATIA Ltd.
10000 Zagreb
Prilaz baruna Filipovića 25
Croácia

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milão)
Itália

S.C.Sindan-Pharma, S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucareste
Roménia

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 receção 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).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Não aplicável.

- **Obrigações de concretizar as medidas de pós-autorização**

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Armisarte 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão
pemetrexedo

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

Cada ml contém 25 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo diácido).

Cada frasco para injetáveis de 4 ml contém 100 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo diácido).

Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 500 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo diácido).

Cada frasco para injetáveis de 34 ml contém 850 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo diácido).

Cada frasco para injetáveis de 40 ml contém 1000 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo diácido).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: trometamol, ácido cítrico, metionina e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

frasco para injetáveis de 4 ml

frasco para injetáveis de 20 ml

frasco para injetáveis de 34 ml

frasco para injetáveis de 40 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Por via intravenosa após diluição.

Tem de ser diluído numa solução de glucose a 5% ou em solução de cloreto de sódio a 0,9%.

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

Conservar e transportar refrigerado.

Não congelar.

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**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Islândia

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

EU/1/15/1063/001 frasco para injetáveis de 4 ml

EU/1/15/1063/002 frasco para injetáveis de 20 ml

EU/1/15/1063/004 frasco para injetáveis de 34 ml

EU/1/15/1063/003 frasco para injetáveis de 40 ml

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
NS
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

Armisarte 25 mg/ml concentrado estéril
pemetrexedo
IV

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

6. OUTRAS

Citotóxico

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

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

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

Armisarte 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão
pemetrexedo
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

500 mg/20 ml
850 mg/34 ml
1000 mg/40 ml

6. OUTRAS

Citotóxico

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Armisarte 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão pemetrexedo

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

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

O que contém este folheto

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

1. O que é Armisarte e para que é utilizado

Armisarte é um medicamento usado no tratamento do cancro. Contém uma substância ativa chamada pemetrexedo. O pemetrexedo pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como análogos do ácido fólico e impede processos essenciais para a divisão das células.

Armisarte 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.

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

Armisarte 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.

Armisarte 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 Armisarte

Não utilize Armisarte

- Se tem alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento indicados na secção 6).
- Se estiver a amamentar: deverá interromper a amamentação durante o tratamento com Armisarte.
- 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 Armisarte.

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

Antes de cada perfusão ser-lhe-á feita uma colheita de sangue para verificar se tem células sanguíneas em número suficiente para lhe poder ser administrado Armisarte. O seu médico pode decidir alterar a

dose ou adiar o tratamento dependendo do seu estado geral e se a contagem das suas células sanguíneas se revelar demasiado baixa.

Se estiver também a receber cisplatina, o seu médico certificar-se-á de que o nível de hidratação é adequado e de que recebeu tratamento apropriado, antes e depois da administração de cisplatina, para evitar o vômito.

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

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

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 Armisarte.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças ou adolescentes, uma vez que não existe experiência com este medicamento em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Armisarte

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente algum medicamento, incluindo medicamentos 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 Armisarte 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 se estiver a tomar medicamentos chamados inibidores da bomba de prótons (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol e rabeprazol) utilizados para tratar azia e regurgitação ácida.

Tal como acontece com outros medicamentos de quimioterapia, Armisarte não é recomendado com vacinas vivas atenuadas. Devem ser utilizadas vacinas inativas sempre que possível.

Gravidez

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, **informe o seu médico.**

O uso de Armisarte deve ser evitado durante a gravidez. O seu médico irá discutir consigo o risco potencial a que estará sujeita se lhe for administrado Armisarte durante a gravidez. Deverá ser usada uma contraceção eficaz durante o tratamento com Armisarte e durante 6 meses após receber a última dose.

Amamentação

Se está a amamentar, informe o seu médico.

Deve parar de amamentar durante o tratamento com Armisarte.

Fertilidade

Aconselha-se aos homens a não terem filhos durante o tratamento e até 3 meses após o tratamento com Armisarte, devendo por isso utilizar meios contraceptivos eficazes durante o tratamento com Armisarte e durante os 3 meses a seguir ao tratamento. Se quiser ter um filho durante o tratamento ou nos 3 meses a seguir ao tratamento, procure aconselhamento com o seu médico ou farmacêutico.

Armisarte pode afetar a sua capacidade de ter filhos. Fale com o seu médico para procurar aconselhamento sobre a conservação de espermatozoides antes de começar a terapêutica.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Armisarte pode fazê-lo sentir-se cansado. Seja cuidadoso quando conduzir ou utilizar máquina(s).

3. Como utilizar Armisarte

Armisarte 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão ser-lhe-á sempre administrado por um profissional de saúde. A dose de Armisarte é 500 mg 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, enfermeira ou médico farão a mistura do concentrado de Armisarte com uma solução injetável de glucose a 5% ou solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% antes da administração.

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

Quando Armisarte for usado em combinação 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 Armisarte 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 Armisarte. 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 Armisarte. Deve tomar pelo menos cinco doses de ácido fólico durante os sete dias anteriores à primeira dose de Armisarte, e deverá manter esta toma diária até 21 dias após a última dose de Armisarte. Também irá receber uma injeção de vitamina B₁₂ (1000 microgramas) na semana anterior à primeira dose de Armisarte e subsequentemente durante 9 semanas (correspondente a 3 ciclos de tratamento com Armisarte). A vitamina B₁₂ e o ácido fólico são-lhe dados para diminuir os possíveis efeitos tóxicos do tratamento antineoplásico.

O seu estado de saúde será monitorizado atentamente durante o tratamento. Esta monitorização de rotina envolve análises ao sangue, incluindo o controlo do funcionamento do seu fígado e dos seus rins. A sua dose pode ser alterada ou o tratamento pode ser retardado, dependendo dos resultados destes exames.

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 ou muito frequente, respetivamente): 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 infecção (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, nódos negros inesperados (uma vez que pode ter menos plaquetas do que é normal, o que é 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 Armisarte podem incluir:

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

- Infecção
- Faringite (dor de garganta)
- Níveis baixos de granulócitos neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos)
- Níveis baixos de glóbulos brancos
- Níveis baixos de hemoglobina
- Dor, vermelhidão, inchaço ou feridas na boca
- Perda de apetite
- Vômitos
- Diarreia
- Náuseas
- Erupção na pele
- Descamação da pele
- Testes sanguíneos anormais que demonstram uma funcionalidade dos rins reduzida
- Fadiga (cansaço)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Infecção sanguínea
- Febre com baixo número de granulócitos neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos)
- Contagem de plaquetas baixa
- Reação alérgica
- Perda de fluídos corporais
- Alterações do sabor
- Danos nos nervos motores, que podem causar fraqueza muscular e atrofia (perda) primária nos braços e pernas)
- Danos nos nervos sensoriais que podem causar perda de sensibilidade, dor ardente e marcha instável
- Tonturas
- Inflamação ou inchaço da conjuntiva (membrana que reveste as pálpebras e cobre o branco do olho)
- Olho seco
- Olhos lacrimejantes
- Secura da conjuntiva (membrana que reveste as pálpebras e cobre o branco do olho) e da córnea (camada clara na frente da íris e da pupila)
- Inchaço das pálpebras
- Distúrbio ocular com secura, lacrimejo, irritação e / ou dor
- Insuficiência cardíaca (condição que afeta o poder de bombear dos músculos do coração)

- Ritmo cardíaco irregular
- Indigestão
- Obstipação
- Dor abdominal
- Fígado: aumento das substâncias químicas no sangue produzidas pelo fígado
- Aumento de manchas escuras na pele
- Comichão na pele
- Erupção cutânea no corpo, onde cada marca se assemelha a um alvo
- Queda de cabelo
- Urticária
- rim deixa de trabalhar
- Redução da funcionalidade do rim
- Febre
- Dor
- Excesso de líquido no tecido do corpo, causando inchaço
- Dor no peito
- Inflamação e ulceração das mucosas que revestem o tubo digestivo

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

- Redução do número de glóbulos vermelhos, de glóbulos brancos e plaquetas
- Acidente vascular cerebral
- Tipo de acidente vascular cerebral quando uma artéria do cérebro está bloqueada
- Hemorragia dentro do crânio
- Angina (dor no peito causada pelo reduzido fluxo sanguíneo para o coração)
- Ataque cardíaco
- Estreitamento ou bloqueio das artérias coronárias
- Aumento do batimento cardíaco
- Bloqueio numa das artérias pulmonares nos pulmões
- Distribuição sanguínea deficiente para os membros
- Inflamação e cicatrização do revestimento dos pulmões com problemas respiratórios
- Passagem de sangue vermelho vivo pelo ânus
- Hemorragia no trato gastrointestinal
- Ruptura do intestino
- Inflamação do revestimento do esófago
- Inflamação do revestimento do intestino grosso, que pode ser acompanhada por hemorragia intestinal ou rectal (observada apenas em combinação com cisplatina)
- Inflamação, edema, eritema e erosão da superfície mucosa do esófago causada pela radioterapia
- Inflamação do pulmão causada pela radioterapia

Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

- Destruição dos glóbulos vermelhos
- Choque anafilático (reação alérgica grave)
- Condição inflamatória do fígado
- Vermelhidão da pele
- Erupção cutânea que se desenvolve numa área previamente irradiada

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas)

- Infecções da pele e tecidos moles
- Síndrome de Stevens-Johnson (um tipo de reação grave da pele e das mucosas que pode ser fatal)
- Necrose epidérmica tóxica (um tipo de reação cutânea grave que pode ser fatal)
- Desordem autoimune que resulta em erupções cutâneas e bolhas nas pernas, braços e abdómen
- Inflamação da pele caracterizada pela presença de bolhas preenchidas com líquido
- Fragilidade da pele, bolhas e erosões e cicatrizes da pele
- Vermelhidão, dor e inchaço principalmente dos membros inferiores
- Inflamação da pele e gordura abaixo da pele (pseudocelulite)
- Inflamação da pele (dermatite)

- Pele inflamada, com coceira, vermelha, gretada e áspera
- Comichão local intensa

Desconhecidos: a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

- Forma de diabetes principalmente devido a patologia do rim
- Distúrbios dos rins que envolve a morte de células epiteliais tubulares que formam os túbulos renais

Pode ter algum destes sintomas ou condições. Informe o seu médico o mais rapidamente possível, assim que sentir algum destes efeitos indesejáveis.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico 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 Armisarte

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.

Frasco para injetáveis não aberto

Conservar e transportar refrigerado (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

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

Após a primeira abertura do frasco para injetáveis

Frasco para injetáveis de 4 ml (100 mg/4 ml)

A estabilidade química e física na estabilidade em uso foi demonstrada durante 7 dias a 2 °C-8 °C.

Frascos para injetáveis de 20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) e 40 ml (1000 mg/40 ml)

A estabilidade química e física na estabilidade em uso foi demonstrada durante 14 dias a 2 °C-8 °C.

Solução para perfusão

A estabilidade físico-química durante o uso da solução para perfusão de pemetrexedo foi demonstrada durante 24 horas a temperatura ambiente e durante 7 dias a temperatura refrigerada.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizado de imediato, os prazos e condições de armazenamento durante o uso são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ultrapassar as 24 horas a 2 °C – 8 °C, a não ser que o método de abertura/diluição tenha ocorrido em condições assépticas validadas e controladas.

Armisarte não deve ser utilizado, caso existem sinais de partículas.

Qualquer concentrado não utilizado remanescente no frasco para injetáveis, que tenha excedido o prazo de validade em uso, deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Armisarte

A substância ativa é pemetrexedo. Cada ml de concentrado contém 25 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo diácido).

Cada frasco para injetáveis de 4 ml de concentrado contém 100 miligramas de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo diácido).

Cada frasco para injetáveis de 20 ml de concentrado contém 500 miligramas de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo diácido).

Cada frasco para injetáveis de 34 ml de concentrado contém 850 miligramas de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo diácido).

Cada frasco para injetáveis de 40 ml de concentrado contém 1000 miligramas de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo diácido).

Os outros componentes são trometamol (para ajuste do pH), ácido cítrico, metionina e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Armisarte e conteúdo da embalagem

Armisarte concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril) é uma solução límpida, incolor a ligeiramente amarela ou amarelo-esverdeada.

Armisarte está acondicionado num frasco para injetáveis de vidro transparente, com uma rolha de borracha e uma cápsula de fecho de alumínio com um disco de polipropileno. Os frascos para injetáveis podem estar protegidos ou não por uma manga de proteção.

Cada embalagem de Armisarte contém um frasco para injetáveis.

Apresentações:

1 x frasco para injetáveis de 4 ml (100 mg/4 ml)

1 x frasco para injetáveis de 20 ml (500 mg/20 ml)

1 x frasco para injetáveis de 34 ml (850 mg/34 ml)

1 x frasco para injetáveis de 40 ml (1000 mg/40 ml)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Islândia

Fabricante:

PLIVA CROATIA Ltd.

10000 Zagreb

Prilaz baruna Filipovića 25

Croácia

Actavis Italy S.p.A.

Via Pasteur 10

20014 Nerviano (Milão)

Itália

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucharest
Roménia

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

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: <https://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**Instruções de utilização, manuseamento e eliminação**

1. Use uma técnica asséptica durante a diluição do pemetrexedo para administração por perfusão intravenosa.
2. Calcule a dose e o número de frascos de Armisarte necessários.
3. Armisarte só pode ser diluído em solução de glucose a 5% ou solução de cloreto de sódio a 0,9%, sem conservantes. O volume apropriado de concentrado de pemetrexedo tem de ser diluído em 100 ml, com uma solução de glucose a 5% ou solução de cloreto de sódio a 0,9% e administrada por perfusão intravenosa durante 10 minutos.
4. 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 soluto de Ringer para injetáveis.

Armisarte contém trometamol como excipiente. O Trometamol é incompatível com a cisplatina, resultando na degradação da cisplatina. Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos. As vias intravenosas devem ser lavadas após a administração de Armisarte.

5. Os medicamentos destinados a administrações parentéricas têm que ser visualmente inspecionados antes da administração para detetar eventuais partículas em suspensão e descoloração. Se forem detetadas partículas em suspensão não administre.
6. A rolha de borracha de um frasco para injetáveis pode ser perfurada e o seu conteúdo retirado no máximo duas vezes. Qualquer medicamento não utilizado remanescente no frasco para injetáveis, que tenha excedido o prazo de validade em uso, deve ser inutilizado de acordo com os procedimentos locais.

Precauções de preparação e utilização:

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

Solução diluída

A estabilidade físico-química durante o uso da solução para perfusão de pemetrexedo foi demonstrada durante 24 horas a temperatura ambiente e durante 7 dias a temperatura refrigerada. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizado de imediato, os prazos e condições de armazenamento durante o uso são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ultrapassar as 24 horas a 2 °C – 8 °C, a não ser que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas validadas e controladas.

ANEXO IV

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

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para pemetrexedo, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis sobre a farmacocinética do pemetrexedo e considerando que estudos *in vitro* indicaram que o pemetrexedo é ativamente segregado pelo transportador de aniões orgânicos 3 (OAT3) e os valores da IC50 para os inibidores da bomba de protões, o PRAC considera que uma interação fármaco-fármaco entre os inibidores da bomba de protões e o pemetrexedo é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que as informações sobre o medicamento dos produtos que contêm pemetrexedo devem ser alteradas em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

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

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

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