

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pemetrexedo Pfizer 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Pemetrexedo Pfizer 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Pemetrexedo Pfizer 1.000 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Pemetrexedo Pfizer 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo dissódico hemipenta-hidratado).

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém aproximadamente 11 mg de sódio.

Pemetrexedo Pfizer 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão

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

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém aproximadamente 54 mg de sódio.

Pemetrexedo Pfizer 1.000 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis contém 1.000 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo dissódico hemipenta-hidratado).

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém aproximadamente 108 mg de sódio.

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 liofilizado branco a amarelo claro ou amarelo-esverdeado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Mesotelioma pleural maligno

Pemetrexedo Pfizer 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 Pfizer 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 Pfizer 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 Pfizer está indicado em monoterapia, no tratamento de segunda linha dos 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 Pfizer só deve ser administrado sob supervisão de um médico qualificado com prática na administração de quimioterapia antineoplásica.

Posologia

Pemetrexedo Pfizer em combinação com cisplatina

A dose recomendada de Pemetrexedo Pfizer 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 de cisplatina para aviso específico sobre a dosagem).

Pemetrexedo Pfizer como agente único

No tratamento de doentes com cancro do pulmão de não pequenas células, após quimioterapia prévia, a dose recomendada de Pemetrexedo Pfizer 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 1.000 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 (1.000 microgramas) na semana anterior à primeira dose de pemetrexedo e subsequentemente em cada três ciclos. As injeções subsequentes de vitamina B₁₂ podem ser dadas no mesmo dia em que se administra 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 *clearance* (depuração) de creatinina deverá ser ≥ 45 ml/min.

A bilirrubina total deverá ser $\leq 1,5$ vezes superior ao limite normal. A fosfatase alcalina (ALP), aspartato aminotransferase (AST ou 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 Pfizer em monoterapia ou em combinação com cisplatina.

Tabela 1. Tabela de modificação da dose para Pemetrexedo Pfizer (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 Pfizer e cisplatina)
Diminuição das Plaquetas $< 50.000 / \text{mm}^3$ independentemente da diminuição da contagem absoluta de neutrófilos	75% da dose anterior (Pemetrexedo Pfizer 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 Pfizer 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 Pfizer 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 Pfizer (em monoterapia ou em combinação) e cisplatina - Toxicidades não-hematológicas^{a, b}		
	Dose de Pemetrexedo Pfizer (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 Pfizer 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 Pfizer (em monoterapia ou em combinação) e cisplatina – Neurotoxicidade

Grau CTC ^a	Dose de Pemetrexedo Pfizer (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 Pfizer 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 desenvolver 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 clearance sérica com Tc99m-DPTA)

Pemetrexedo é eliminado primariamente por via renal na sua forma inalterada. Em ensaios clínicos, doentes com *clearance* de creatinina ≥ 45 ml/min não necessitaram de ajustes de dose adicionais aos recomendados para todos os outros doentes. Não existem dados suficientes sobre a utilização de pemetrexedo em doentes com *clearance* de 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 de pemetrexedo. No entanto, doentes com compromisso hepático que apresentem valores de bilirrubina $> 1,5$ vezes o limite superior do intervalo normal e/ou valores de aminotransferase $> 3,0$ vezes o limite superior do intervalo normal (ausência de metástases hepáticas) ou superiores em 5,0 vezes o limite superior do intervalo normal (presença de metástases hepáticas) não foram especificamente estudados.

Modo de Administração

Pemetrexedo Pfizer é para uso intravenoso. Pemetrexedo Pfizer 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 ou administrar o Pemetrexedo Pfizer e para instruções sobre a reconstituição e diluição de Pemetrexedo Pfizer 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

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 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 *clearance* de creatinina inferior a 45 ml/min. Assim sendo, não se recomenda a utilização de pemetrexedo em doentes com *clearance* da creatinina < 45 ml/min (ver secção 4.2).

Doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (*clearance* de 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 de 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).

Eventos renais graves, incluindo compromisso renal agudo, foram notificados com a utilização de pemetrexedo isoladamente ou em associação com outros agentes quimioterapêuticos. Muitos dos doentes nos quais estes eventos ocorreram, tinham fatores de risco subjacentes para o desenvolvimento de eventos renais, incluindo desidratação ou pré-existência de hipertensão ou diabetes. No período pós-comercialização, foram também notificadas diabetes insípida nefrogénica e necrose tubular renal com a utilização de pemetrexedo 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 na utilização do pemetrexedo. Um estudo de fase 2 do pemetrexedo em 31 doentes com tumores sólidos com fluido estável no terceiro espaço, não mostrou diferença nas concentrações plasmáticas de pemetrexedo ou na *clearance* 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 de 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, eventos cardiovasculares graves, incluindo enfarte do miocárdio e eventos cerebrovasculares, habitualmente quando administrado em combinação com outro citotóxico. A maioria dos doentes que tiveram estes eventos apresentava fatores de risco cardiovasculares pré-existentes (ver secção 4.8).

Um estado de imunodepressão é comum em doentes que sofrem de neoplasias. Sendo assim, não se recomenda o uso concomitante de vacinas vivas 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 3 meses após o tratamento. Recomenda-se abstinência ou medidas contraceptivas. Existe a possibilidade do tratamento com pemetrexedo provocar infertilidade irreversível, aconselham-se os homens a procurar orientação 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 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 antes, durante, ou após a terapêutica com pemetrexedo. Deve prestar-se particular atenção a estes doentes e ter cuidado na utilização de outros agentes radio-sensitivos.

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

Excipientes

Pemetrexedo Pfizer 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Pemetrexedo Pfizer 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão

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

Pemetrexedo Pfizer 1.000 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Este medicamento contém 108 mg de sódio por frasco, equivalente a 5,4% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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 (por ex. aminoglicosídeos, diuréticos da ansa, compostos de platina, ciclosporinas) pode eventualmente resultar num atraso da *clearance* de pemetrexedo. Esta combinação deve ser utilizada com precaução. Se necessário, a *clearance* de creatinina deve ser monitorizada de perto.

A administração concomitante de substâncias que também são secretadas a nível tubular (por ex. probenecida, penicilina) pode eventualmente causar um atraso na *clearance* de pemetrexedo. Deve ter-se cuidado quando se combinarem estes medicamentos com pemetrexedo. Se necessário, a *clearance* de creatinina deve ser monitorizada de perto.

Nos doentes com função renal normal, (*clearance* de 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 de 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 (*clearance* de creatinina ≥ 80 ml/min).

Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (*clearance* de creatinina entre 45 e 79 ml/min) a administração concomitante de pemetrexedo com AINEs (por 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 rofecoxib, 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.

Pemetrexedo é sujeito a uma metabolização hepática limitada. Os resultados de estudos *in vitro* com microsomas hepáticos humanos indicam que pemetrexedo não parece causar inibição significativa da *clearance* metabólica de medicamentos metabolizados pelo CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 e CYP1A2.

Interações comuns a todos os citotóxicos

Devido ao aumento do risco trombótico nos doentes neoplásicos, é frequente a utilização de terapêutica anticoagulante. A elevada variabilidade intraindividual da coagulação durante as doenças e a possibilidade de interação entre anticoagulantes orais e a quimioterapia antineoplásica requerem, no caso de se decidir tratar o doente com anticoagulantes orais, um aumento da frequência da monitorização do INR (Razão Normalizada Internacional).

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

Utilização concomitante não recomendada: *Vacinas vivas 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

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 de contraceção 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 a utilização de 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

Desconhece-se 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

Existe a possibilidade do tratamento com pemetrexedo provocar infertilidade irreversível, aconselham-se os homens a procurar orientação sobre a conservação de esperma antes do início do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, foi notificado que 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 eventos como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Tabela resumo das reações adversas

A tabela 4 lista os eventos adversos, independentemente da causalidade, associados à utilização do pemetrexedo quer em monoterapia quer em combinação com cisplatina, de estudos de registo principal (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN e PARAMOUNT) e do período pós-comercialização.

As RAMs são 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 eventos adversos a medicamentos, independentemente da causalidade, de estudos de registo principal: JMEI (Pemetrexedo vs. Docetaxel), JMDB (Pemetrexedo e Cisplatina versus Gemcitabina e Cisplatina), JMCH (Pemetrexedo e 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	Sepsis ^b			Dermo-hipodermite	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia Leucopenia Diminuição da hemoglobina	Neutropenia febril Diminuição das plaquetas	Pancitopenia	Anemia hemolítica imunomediada		

Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
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		Insuficiência cardíaca Arritmia	Angina Enfarte do miocárdio Doença arterial coronária Arritmia supraventricular			
Vasculopatias			Isquemia periférica ^c			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Embolismo pulmonar Pneumonite intersticial ^{b,d}			
Doenças gastrointestinais	Estomatite Anorexia Vômitos Diarreia Náuseas	Dispepsia Obstipação Dor abdominal	Hemorragia retal Hemorragia gastrointestinal Perfuração intestinal Esofagite Colite ^c			
Afeções hepatobiliares		Aumento da alanina aminotransferase Aumento da aspartato		Hepatite		

Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
		aminotransferase				
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 Dermatite Eczema Prurido	
Doenças renais e urinárias	Diminuição da <i>clearance</i> de 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 complementares de diagnóstico		Gama glutamil transferase aumentada				
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 algumas 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/ou mucosite. Em caso de suspeita de sobredosagem, os doentes devem ser monitorizados através de contagem de células sanguíneas e devem receber terapêutica de suporte se adequado. A utilização de folinato de cálcio / ácido fólico como antídoto para a sobredosagem com pemetrexedo deve ser considerada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antineoplásicos, análogos do ácido fólico, código ATC: L01BA04.

Pemetrexedo é um agente antineoplásico antifolato com afinidade para vários alvos enzimáticos, que atua causando a disrupção de processos metabólicos vitais folato-dependentes que são essenciais para a replicação celular.

Os estudos *in vitro* demonstraram que 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. 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, pemetrexedo é rápida e eficientemente poliglutamado pela enzima folil-poliglutamato sintetase. As formas poliglutamadas de pemetrexedo são retidas no interior da célula e exercem um efeito inibidor mais potente da TS e GARFT. A poliglutamação é um processo dependente do tempo e da concentração que ocorre em células tumorais e, em menor extensão, nos tecidos normais. Os metabolitos poliglutamados têm uma semivida intracelular aumentada que resulta numa ação prolongada do fármaco em células malignas.

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

Eficácia clínica

Mesotelioma

O estudo EMPHACIS, de Fase 3, multicêntrico, randomizado, em ocultação com pemetrexedo em associação com cisplatina versus cisplatina em monoterapia, em doentes com diagnóstico de mesotelioma pleural maligno não submetidos a tratamento anterior com quimioterapia, demonstrou que os doentes tratados com pemetrexedo e cisplatina tiveram um aumento clinicamente significativo de 2,8 meses no tempo de sobrevida mediano 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

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 sobrevida 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- <i>p</i> Log Rank ^{a*}	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- <i>p</i> Log Rank ^{a*}	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- <i>p</i> Log Rank ^{a*}	0,001		0,001	
Taxa de resposta global ^{b**} (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- <i>p</i> (Fisher) ^{a*}	< 0,001		< 0,001	
Abreviatura: IC = Intervalo de Confiança.				
^{a*} O valor- <i>p</i> refere-se à comparação entre os dois braços.				
^{b**} 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 com pemetrexedo/cisplatina e deterioração da função pulmonar no braço 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, não submetidos a 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 mediano de sobrevida clinicamente significativo de 8,3 meses para doentes tratados com pemetrexedo [população 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 CPNPC nos efeitos do tratamento sobre a sobrevida geral, mostrou-se a favor de pemetrexedo *versus* docetaxel para histologias não predominantemente escamosas (N = 399; 9,3 *versus* 8,0 meses, risco relativo (HR) ajustado = 0,78; 95% IC = 0,61-1,00, *p* = 0,047) e a favor do docetaxel para carcinomas de células com histologia escamosa (N = 172; 6,2 *versus* 7,4 meses, HR ajustado = 1,56; 95% IC = 1,08-12,26, *p* = 0,018). Não se observaram diferenças clinicamente relevantes no perfil de segurança de pemetrexedo nos subgrupos histológicos.

Dados clínicos limitados de um outro ensaio separado, randomizado, controlado de Fase 3, sugeriram que os dados de eficácia (sobrevida global, sobrevida 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 pemetrexato vs. docetaxel em CPNPC – população ITT

	Pemetrexedo	Docetaxel
Tempo de Sobrevida (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- <i>p</i> de Não-inferioridade (HR)	0,226	
Sobrevida 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 (<i>hazard ratio</i>) = Risco relativo; ITT (<i>intent to treat</i>) = 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 (estadio IIIb ou IV) mostrou que pemetrexedo mais cisplatina (população Intenção de Tratar [ITT] N = 862) cumpriu o seu objetivo primário e mostrou eficácia semelhante à gemcitabina com cisplatina (ITT N = 863) na sobrevida global (risco relativo (HR) ajustado de 0,94; 95% IC = 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 sobrevida 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 (HR) ajustado 1,04; 95% IC = 0,94-1,15) e a taxa geral de resposta foi 30,6% (95% IC = 27,3-33,9) para pemetrexedo mais cisplatina *versus* 28,2% (95% IC = 25,0-31,4) para gemcitabina mais cisplatina. Os dados de PFS foram parcialmente confirmados por um revisor independente (400/1.725 doentes foram selecionados aleatoriamente para revisão).

A análise do impacto da histologia do CPNPC na sobrevida global mostrou diferenças estatisticamente significativas na sobrevida, de acordo com a histologia, ver tabela abaixo.

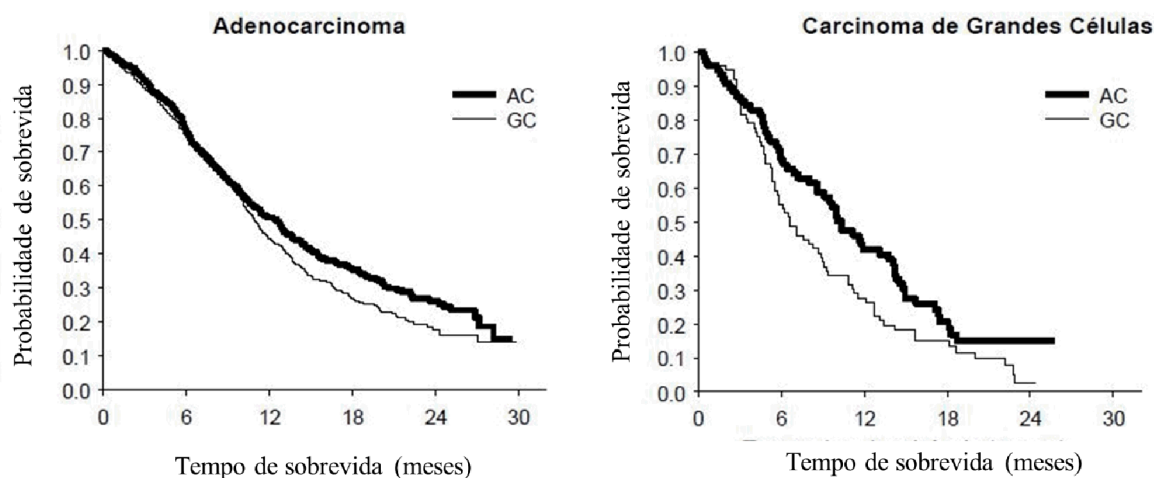
Tabela 7. Eficácia de pemetrexedo + cisplatina vs. gemcitabina + cisplatina no cancro do pulmão de não pequenas células em primeira linha – população ITT e subgrupos histológicos

População ITT e subgrupos de histologia	Sobrevida global mediana em meses (95% IC)				Risco relativo ajustado (HR) (95% IC)	Superioridade valor- <i>p</i>
	Pemetrexedo + Cisplatina		Gemcitabina + Cisplatina			
População ITT (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenocarcinoma (N = 847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N = 436	10,9 (10,2 – 11,9)	N = 411	0,84 (0,71 – 0,99)	0,033
Grandes células (N = 153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N = 76	6,7 (5,5 – 9,0)	N = 77	0,67 (0,48 – 0,96)	0,027
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.

^aEstatisticamente significativo para não inferioridade com intervalo de confiança completo para risco relativo muito abaixo da margem de não inferioridade 1,17645 ($p < 0,001$).

Curvas de Kaplan Meier da sobrevida global por histologia



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

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

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

Um estudo multicêntrico, aleatorizado, 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 (estadio IIIB) ou metastático (estadio 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 sobrevida livre de progressão (SLP) no braço de tratamento com pemetrexedo sobre o braço de placebo (N = 581, população revista independentemente; mediana de 4,0 meses e 2,0 meses, respetivamente) (HR = 0,60, 95% IC = 0,49-0,73, $p < 0,00001$). A revisão independente dos exames dos doentes, confirmou os resultados da avaliação do investigador de SLP. A mediana da sobrevida global (SG) para o total da população (N = 663) foi 13,4 meses para o braço de tratamento com pemetrexedo e 10,6 meses para o braço de placebo, HR = 0,79 (95% IC = 0,65-0,95, $p = 0,01192$).

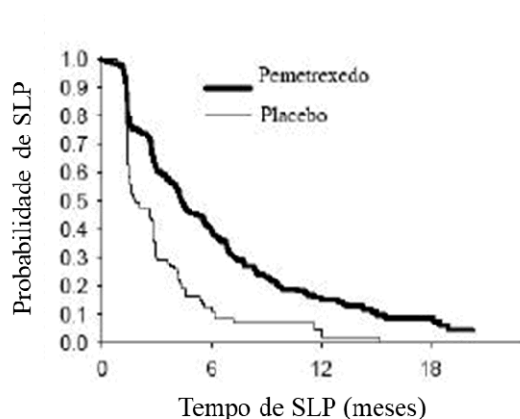
Observou-se uma diferença na eficácia de acordo com a histologia do CPNPC no JMEN, consistente com outros estudos de pemetrexedo. Nos doentes com cancro do pulmão de não pequenas células com histologia celular não predominantemente escamosa (N = 430, população revista independentemente) a mediana da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

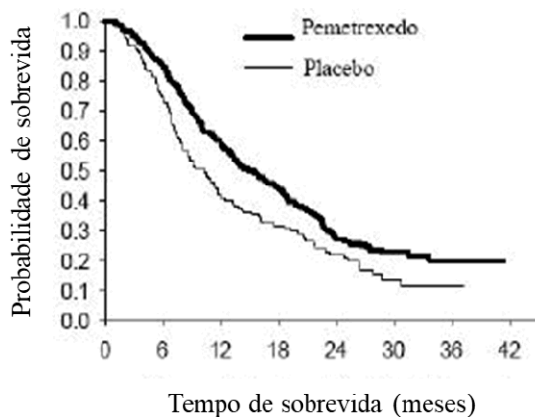
Não se observaram diferenças clinicamente significativas no perfil de segurança de pemetrexedo dentro dos subgrupos histológicos.

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

Sobrevida livre de progressão (SLP)



Sobrevida global



PARAMOUNT

Um estudo de Fase 3 (PARAMOUNT), multicêntrico, aleatorizado, de 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 não predominantemente escamosa e 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%) completaram ≥ 6 ciclos do tratamento de manutenção com pemetrexedo, representando, pelo menos, 10 ciclos completos de tratamento com pemetrexedo.

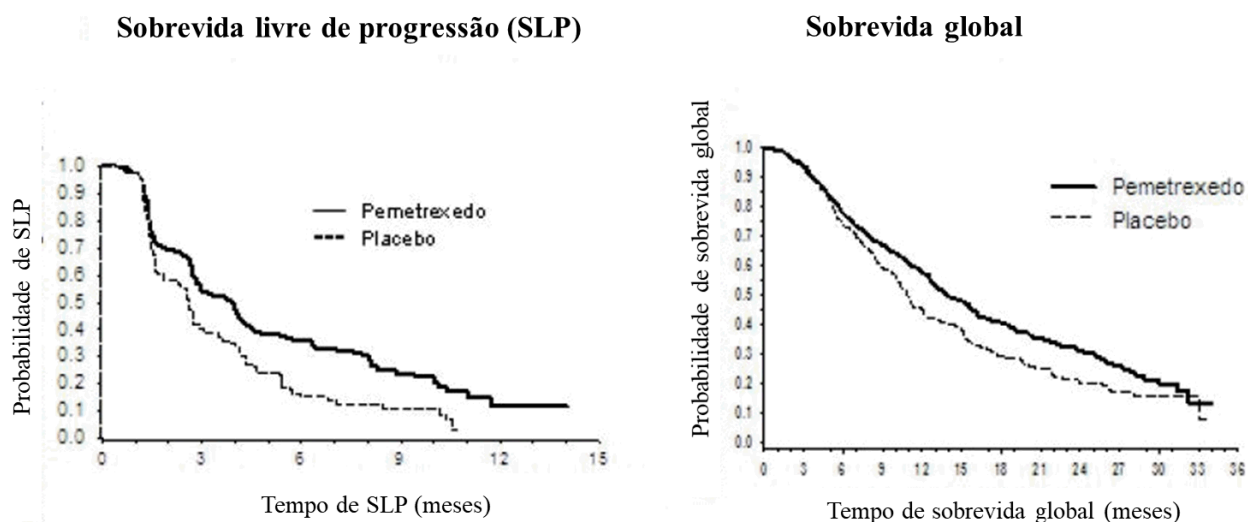
O estudo cumpriu o seu objetivo primário e mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão (SLP) no braço de tratamento com pemetrexedo sobre o braço de placebo (N = 472, população revista independentemente; mediana de 3,9 meses e 2,6 meses, respetivamente) (HR = 0,64, 95% IC = 0,51-0,81, $p = 0,0002$). A revisão independente dos exames dos doentes, confirmou os resultados da avaliação de sobrevida livre de progressão (SLP) feita pelo investigador. A mediana da sobrevida 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 (HR = 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, HR = 0,78, 95% IC = 0,64-0,96, $p = 0,0195$). No momento desta análise de sobrevida final, 28,7% dos doentes estavam vivos ou perdidos durante o 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 estadió da doença, resposta à indução, ECOG PS, estatuto de fumador, género, histologia e idade) e similar ao observado nas análises não ajustadas de SG e SLP. As taxas de sobrevida a 1 ano e a 2 anos para doentes a fazer pemetrexedo foram de 58% e 32%, respetivamente, comparando com 45% e 21% para os doentes a fazer placebo. Desde o início do tratamento de primeira linha de indução com pemetrexedo mais cisplatina, a SG dos doentes foi 16,9 meses para o braço de pemetrexedo e 14,0 meses para o do placebo (HR = 0,78, 95% IC = 0,64-0,96). A percentagem de doentes que receberam tratamento após o estudo foi de 64,3% para pemetrexedo e 71,7% para placebo.

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



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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas de 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. Pemetrexedo tem um volume de distribuição no estado estacionário de 9 litros/m². Os estudos *in vitro* indicam que pemetrexedo apresenta uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 81%. Esta ligação não foi significativamente afetada pelos diferentes graus de compromisso renal. Pemetrexedo é submetido a um metabolismo hepático limitado. Pemetrexedo é eliminado primariamente na urina, sendo cerca de 70 a 90% recuperado na forma inalterada na urina nas primeiras 24 horas após a administração. Estudos *in vitro* indicam que pemetrexedo é ativamente secretado pelo TAO3 (transportador de aniões orgânicos 3).

A *clearance* 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 (*clearance* de creatinina de 90 ml/min). A variabilidade da *clearance* entre doentes é de 19,3%. A biodisponibilidade total de 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 de pemetrexedo a ratinhos fêmea gestantes resultou numa diminuição da viabilidade fetal, diminuição do 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 bolus durante 9 meses, observaram-se alterações testiculares (degeneração/necrose do epitélio seminífero). Este facto sugere que pemetrexedo pode alterar a fertilidade masculina. A fertilidade feminina não foi investigada.

Pemetrexedo não demonstrou mutagenicidade quer no teste de aberrações cromossómicas *in vitro* em células ovárias de hamster chinês quer no Teste de Ames. Pemetrexedo demonstrou ser clastogénico no teste *in vivo* dos micronúcleos no rato.

Não foi estudado o potencial carcinogénico de pemetrexedo.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E421)

Ácido clorídrico (para ajuste de pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

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.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis não abertos

3 anos

Soluções reconstituídas e para perfusão

A estabilidade físico-química durante a utilização das soluções reconstituídas e para perfusão de Pemetrexedo Pfizer, pó para concentrado para solução para perfusão, foi demonstrada até 24 horas após reconstituição no frasco original quando armazenado abaixo dos 25 °C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado de imediato. Caso não seja utilizado de imediato, 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.

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

Pemetrexedo Pfizer 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Pó em frasco para injetáveis de vidro Tipo I com rolha de borracha, contendo 100 mg de pemetrexedo (sob forma de pemetrexedo dissódico hemipenta-hidratado).

Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

Pemetrexedo Pfizer 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Pó em frasco para injetáveis de vidro Tipo I com rolha de borracha, contendo 500 mg de pemetrexedo (sob forma de pemetrexedo dissódico hemipenta-hidratado).

Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

Pemetrexedo Pfizer 1.000 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Pó em frasco para injetáveis de vidro Tipo I com rolha de borracha, contendo 1.000 mg de pemetrexedo (sob forma de pemetrexedo dissódico hemipenta-hidratado).

Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

1. Use uma técnica asséptica durante a reconstituição e posterior diluição de pemetrexedo para administração por perfusão intravenosa.
2. Calcule a dose e o número de frascos de Pemetrexedo Pfizer necessários. Cada frasco contém um excesso de pemetrexedo para garantir que é administrada a quantidade descrita no rótulo.
3. Reconstitua os frascos de 100 mg com 4,2 ml de solução injetável de Cloreto de Sódio 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes. Reconstitua os frascos de 500 mg com 20 ml de solução injetável de Cloreto de Sódio 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes. Reconstitua os frascos de 1.000 mg com 40 ml de solução injetável de Cloreto de Sódio 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes. A solução resultante contém 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.**

4. O volume apropriado da solução reconstituída de pemetrexedo tem que ser posteriormente diluído para 100 ml, com uma solução injetável de Cloreto de Sódio 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes e administrada por perfusão intravenosa durante 10 minutos.
5. As soluções para perfusão de pemetrexedo, preparadas tal como acima indicado são compatíveis com os conjuntos e sacos de administração de cloreto de polivinilo e poliolefina.
6. 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.
7. As soluções de pemetrexedo destinam-se a uma administração 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. Pemetrexedo não é um vesicante. Não existe um antídoto específico para o extravasamento de 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1057/001
EU/1/15/1057/002
EU/1/15/1057/003

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

Data da primeira autorização: 20 de novembro de 2015
Data da última renovação: 10 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 (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pemetrexedo Pfizer 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de concentrado contém pemetrexedo dissódico equivalente a 25 mg de pemetrexedo.

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

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

Um frasco para injetáveis de 40 ml de concentrado contém pemetrexedo dissódico equivalente a 1.000 mg de pemetrexedo.

Excipiente com efeito conhecido

Um frasco para injetáveis de 20 ml de concentrado contém aproximadamente 54 mg de sódio.

Um frasco para injetáveis de 40 ml de concentrado contém aproximadamente 108 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

O concentrado é uma solução transparente, incolor a amarelo claro ou amarelo-esverdeado, praticamente isenta de partículas visíveis.

O pH situa-se entre 7,3 e 8,3.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Mesotelioma pleural maligno

Pemetrexedo Pfizer 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 Pfizer 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 Pfizer 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 Pfizer está indicado em monoterapia, no tratamento de segunda linha dos 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 Pfizer só deve ser administrado sob supervisão de um médico qualificado com prática na administração de quimioterapia antineoplásica.

Posologia

Pemetrexedo Pfizer em combinação com cisplatina

A dose recomendada de Pemetrexedo Pfizer 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 de cisplatina para aviso específico sobre a dosagem).

Pemetrexedo Pfizer como agente único

No tratamento de doentes com cancro do pulmão de não pequenas células, após quimioterapia prévia, a dose recomendada de Pemetrexedo Pfizer 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 1.000 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 (1.000 microgramas) na semana anterior à primeira dose de pemetrexedo e subsequentemente em cada três ciclos. As injeções subsequentes de vitamina B₁₂ podem ser dadas no mesmo dia em que se administra 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 *clearance* (depurção) de creatinina deverá ser ≥ 45 ml/min.

A bilirrubina total deverá ser $\leq 1,5$ vezes superior ao limite normal. A fosfatase alcalina (ALP), aspartato aminotransferase (AST ou 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 Pfizer em monoterapia ou em combinação com cisplatina.

Tabela 1. Tabela de modificação da dose para Pemetrexedo Pfizer (em monoterapia ou em combinação) e cisplatina - Toxicidades hematológicas	
Diminuição da contagem absoluta de neutrófilos < 500 / mm ³ e diminuição das plaquetas ≥ 50.000 / mm ³	75% da dose anterior (Pemetrexedo Pfizer e cisplatina)
Diminuição das Plaquetas < 50.000 / mm ³ independentemente da diminuição da contagem absoluta de neutrófilos	75% da dose anterior (Pemetrexedo Pfizer e cisplatina)
Diminuição das Plaquetas < 50.000 / mm ³ com hemorragia ^a independentemente da diminuição da contagem absoluta de neutrófilos	50% da dose anterior (Pemetrexedo Pfizer e cisplatina)
^a Estes critérios estão de acordo com os critérios de toxicidade do “National Cancer Institute” (CTC) (v2.0; NCI 1998) definição de ≥ CTC Grau 2 hemorragia	

Se os doentes apresentarem toxicidades não-hematológicas ≥ Grau 3 (excluindo neurotoxicidade) o tratamento com Pemetrexedo Pfizer 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 Pfizer (em monoterapia ou em combinação) e cisplatina - Toxicidades não-hematológicas^{a, b}		
	Dose de Pemetrexedo Pfizer (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 Pfizer 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 Pfizer (em monoterapia ou em combinação) e cisplatina – Neurotoxicidade		
Grau CTC^a	Dose de Pemetrexedo Pfizer (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 Pfizer 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 desenvolver 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 clearance sérica com Tc99m-DPTA)

Pemetrexedo é eliminado primariamente por via renal na sua forma inalterada. Em ensaios clínicos, doentes com *clearance* de creatinina ≥ 45 ml/min não necessitaram de ajustes de dose adicionais aos recomendados para todos os outros doentes. Não existem dados suficientes sobre a utilização de pemetrexedo em doentes com *clearance* de 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 de 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 Pfizer é para uso intravenoso. Pemetrexedo Pfizer 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 ou administrar o Pemetrexedo Pfizer e para instruções sobre a diluição de Pemetrexedo Pfizer 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

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 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 infecção 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 *clearance* de creatinina inferior a 45 ml/min. Assim sendo, não se recomenda a utilização de pemetrexedo em doentes com *clearance* da creatinina < 45 ml/min (ver secção 4.2).

Doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (*clearance* de 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 de 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).

Eventos renais graves, incluindo compromisso renal agudo, foram notificados com a utilização de pemetrexedo isoladamente ou em associação com outros agentes quimioterapêuticos. Muitos dos doentes nos quais estes eventos ocorreram, tinham fatores de risco subjacentes para o desenvolvimento de eventos renais, incluindo desidratação ou preexistência de hipertensão ou diabetes. No período pós-comercialização, foram também notificadas diabetes insípida nefrogénica e necrose tubular renal com a utilização de pemetrexedo 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 na utilização do pemetrexedo. Um estudo de fase 2 do pemetrexedo em 31 doentes com tumores sólidos com fluido estável no terceiro espaço, não mostrou diferença nas concentrações plasmáticas de pemetrexedo ou na *clearance* 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 de 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, eventos cardiovasculares graves, incluindo enfarte do miocárdio e eventos cerebrovasculares, habitualmente quando administrado em combinação com outro citotóxico. A maioria dos doentes que tiveram estes eventos apresentava fatores de risco cardiovasculares preexistentes (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 vivas 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 3 meses após o tratamento. Recomenda-se

abstinência ou medidas contraceptivas. Existe a possibilidade do tratamento com pemetrexedo provocar infertilidade irreversível, aconselham-se os homens a procurar orientação 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 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 antes, durante, ou após a terapêutica com pemetrexedo. Deve prestar-se particular atenção a estes doentes e ter cuidado na utilização de outros agentes radio-sensitivos.

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

Excipientes

Um frasco para injetáveis de 4 ml de concentrado contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Um frasco para injetáveis de 20 ml de concentrado contém aproximadamente 54 mg de sódio, equivalente a 2,7% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Um frasco para injetáveis de 40 ml de concentrado contém aproximadamente 108 mg de sódio, equivalente a 5,4% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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 (por ex., aminoglicosídeos, diuréticos da ansa, compostos de platina, ciclosporinas) pode eventualmente resultar num atraso da *clearance* de pemetrexedo. Esta combinação deve ser utilizada com precaução. Se necessário, a *clearance* de creatinina deve ser monitorizada de perto.

A administração concomitante de substâncias que também são secretadas a nível tubular (por ex. probenecida, penicilina) pode eventualmente causar um atraso na *clearance* de pemetrexedo. Deve ter-se cuidado quando se combinarem estes medicamentos com pemetrexedo. Se necessário, a *clearance* de creatinina deve ser monitorizada de perto.

Nos doentes com função renal normal, (*clearance* de 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 de 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 (*clearance* de creatinina \geq 80 ml/min).

Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (*clearance* de creatinina entre 45 e 79 ml/min) a administração concomitante de pemetrexedo com AINEs (por 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 rofecoxib, 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.

Pemetrexedo é sujeito a uma metabolização hepática limitada. Os resultados de estudos *in vitro* com microsomas hepáticos humanos indicam que pemetrexedo não parece causar inibição significativa da *clearance* metabólica de medicamentos metabolizados pelo CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 e CYP1A2.

Interações comuns a todos os citotóxicos

Devido ao aumento do risco trombótico nos doentes neoplásicos, é frequente a utilização de terapêutica anticoagulante. A elevada variabilidade intraindividual da coagulação durante as doenças e a possibilidade de interação entre anticoagulantes orais e a quimioterapia antineoplásica requerem, no caso de se decidir tratar o doente com anticoagulantes orais, um aumento da frequência da monitorização do INR (Razão Normalizada Internacional).

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

Utilização concomitante não recomendada: *Vacinas vivas 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

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 de contraceção 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 a utilização de 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

Desconhece-se 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

Existe a possibilidade do tratamento com pemetrexedo provocar infertilidade irreversível, aconselham-se os homens a procurar orientação sobre a conservação de esperma antes do início do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, foi

notificado que 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 eventos como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Tabela resumo das reações adversas

A tabela 4 lista os eventos adversos, independentemente da causalidade, associados à utilização do pemetrexedo quer em monoterapia quer em combinação com cisplatina, de estudos de registo principal (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN e PARAMOUNT) e do período pós-comercialização.

As RAMs são 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 ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 4. Frequência de todos os graus de eventos adversos a medicamentos, independentemente da causalidade, de estudos de registo principal: JMEI (Pemetrexedo vs. Docetaxel), JMDB (Pemetrexedo e Cisplatina versus Gemcitabina e Cisplatina), JMCH (Pemetrexedo e 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	Sepsis ^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			

Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Afeções oculares		Conjuntivite Secura ocular Aumento de lacrimação Queratoconjuntivite seca Edema da pálpebra Doença da superfície ocular				
Cardiopatias		Insuficiência cardíaca Arritmia	Angina Enfarte do miocárdio Doença arterial coronária Arritmia supraventricular			
Vasculopatias			Isquemia periférica ^c			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Embolismo pulmonar Pneumonite intersticial ^{b,d}			
Doenças gastrointestinais	Estomatite Anorexia Vômitos Diarreia Náuseas	Dispepsia Obstipação Dor abdominal	Hemorragia retal 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 Alopecia Urticária		Eritema	Síndrome Stevens-Johnson ^b Necrólise epidérmica tóxica ^b Penfigoide Dermatite bolhosa Epidermólise bolhosa adquirida Edema	

Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
					eritematoso ^f Pseudocelulite e Dermatite Eczema Prurido	
Doenças renais e urinárias	Diminuição da <i>clearance</i> de 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 complementares de diagnóstico		Gama glutamil transferase aumentada				
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 algumas 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/ou mucosite. Em caso de suspeita de sobredosagem, os doentes devem ser monitorizados através de contagem de células sanguíneas e devem receber terapêutica de suporte se adequado. A utilização de folinato de cálcio / ácido fólico como antídoto para a sobredosagem com pemetrexedo deve ser considerada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antineoplásicos, análogos do ácido fólico, código ATC: L01BA04.

Pemetrexedo é um agente antineoplásico antifolato com afinidade para vários alvos enzimáticos, que atua causando a disrupção de processos metabólicos vitais folato-dependentes que são essenciais para a replicação celular.

Os estudos *in vitro* demonstraram que 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. 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, pemetrexedo é rápida e eficientemente poliglutamado pela enzima folil-poliglutamato sintetase. As formas poliglutamadas de pemetrexedo são retidas no interior da célula e exercem um efeito inibidor mais potente da TS e GARFT. A poliglutamação é um processo dependente do tempo e da concentração que ocorre em células tumorais e, em menor extensão, nos tecidos normais. Os metabolitos poliglutamados têm uma semivida intracelular aumentada que resulta numa ação prolongada do fármaco em células malignas.

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 de população pediátrica para as indicações concedidas (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Eficácia clínica

Mesotelioma

O estudo EMPHACIS, de Fase 3, multicêntrico, randomizado, em ocultação com pemetrexedo em associação com cisplatina versus cisplatina em monoterapia, em doentes com diagnóstico de mesotelioma pleural maligno não submetidos a tratamento anterior com quimioterapia, demonstrou que os doentes tratados com pemetrexedo e cisplatina tiveram um aumento clinicamente significativo de 2,8 meses no tempo de sobrevida mediano 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

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 sobrevida 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- <i>p</i> Log Rank ^{a*}	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- <i>p</i> Log Rank ^{a*}	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- <i>p</i> Log Rank ^{a*}	0,001		0,001	
Taxa de resposta global ^{b**} (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- <i>p</i> (Fisher) ^{a*}	< 0,001		< 0,001	
Abreviatura: IC = Intervalo de Confiança.				
^{a*} O valor- <i>p</i> refere-se à comparação entre os dois braços.				
^{b**} 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 com pemetrexedo/cisplatina e deterioração da função pulmonar no braço 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, não submetidos a 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 mediano de sobrevida clinicamente significativo de 8,3 meses para doentes tratados com pemetrexedo [população 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 CPNPC nos efeitos do tratamento sobre a sobrevida geral, mostrou-se a favor de pemetrexedo *versus* docetaxel para histologias não predominantemente escamosas (N = 399; 9,3 *versus* 8,0 meses, risco relativo (HR) ajustado = 0,78; 95% IC = 0,61-1,00, *p* = 0,047) e a favor do docetaxel para carcinomas de células com histologia escamosa (N = 172; 6,2 *versus* 7,4 meses, HR ajustado = 1,56; 95% IC = 1,08-12,26, *p* = 0,018). Não se observaram diferenças clinicamente relevantes no perfil de segurança de pemetrexedo nos subgrupos histológicos.

Dados clínicos limitados de um outro ensaio separado, randomizado, controlado de Fase 3, sugeriram que os dados de eficácia (sobrevida global, sobrevida 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 Sobrevida (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- <i>p</i> de Não-inferioridade (HR)	0,226	
Sobrevida 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 (<i>hazard ratio</i>) = Risco relativo; ITT (<i>intent to treat</i>) = 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 (estadio IIIb ou IV) mostrou que pemetrexedo mais cisplatina (população Intenção de Tratar [ITT] N = 862) cumpriu o seu objetivo primário e mostrou eficácia semelhante à gemcitabina com cisplatina (ITT N = 863) na sobrevida global (risco relativo (HR) ajustado de 0,94; 95% IC = 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 sobrevida 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 (HR) ajustado 1,04; 95% IC = 0,94-1,15) e a taxa geral de resposta foi 30,6% (95% IC = 27,3-33,9) para pemetrexedo mais cisplatina *versus* 28,2% (95% IC = 25,0-31,4) para gemcitabina mais cisplatina. Os dados de PFS foram parcialmente confirmados por um revisor independente (400/1.725 doentes foram selecionados aleatoriamente para revisão).

A análise do impacto da histologia do CPNPC na sobrevida global mostrou diferenças estatisticamente significativas na sobrevida, de acordo com a histologia, ver tabela abaixo.

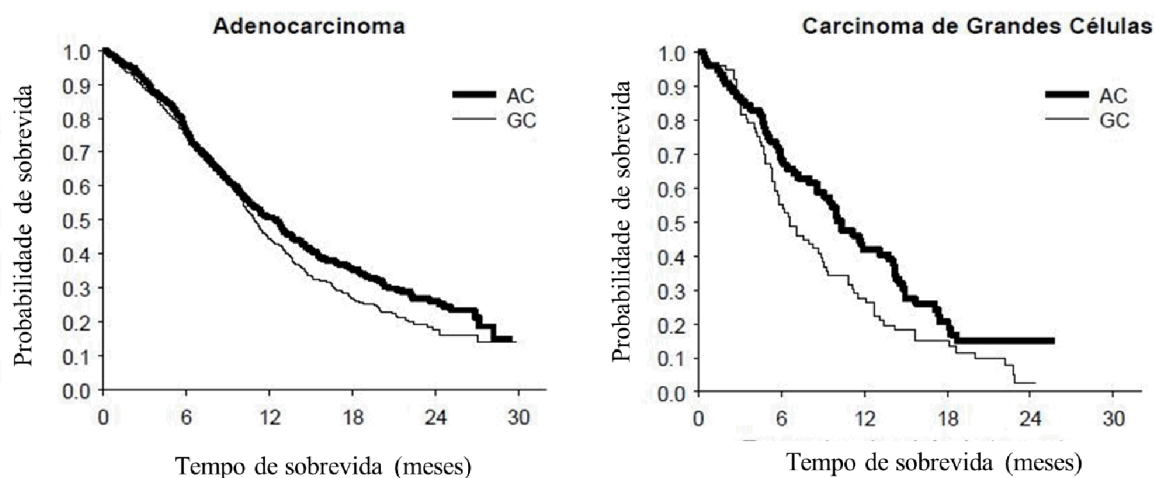
Tabela 7. Eficácia de pemetrexedo + cisplatina vs. gemcitabina + cisplatina no cancro do pulmão de não pequenas células em primeira linha – população ITT e subgrupos histológicos

População ITT e subgrupos de histologia	Sobrevida global mediana em meses (95% IC)				Risco relativo ajustado (HR) (95% IC)	Superioridade valor- <i>p</i>
	Pemetrexedo + Cisplatina		Gemcitabina + Cisplatina			
População ITT (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenocarcinoma (N = 847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N = 436	10,9 (10,2 – 11,9)	N = 411	0,84 (0,71 – 0,99)	0,033
Grandes células (N = 153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N = 76	6,7 (5,5 – 9,0)	N = 77	0,67 (0,48 – 0,96)	0,027
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.

^aEstatisticamente significativo para não inferioridade com intervalo de confiança completo para risco relativo muito abaixo da margem de não inferioridade 1,17645 ($p < 0,001$).

Curvas de Kaplan Meier da sobrevida global por histologia



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

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

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

Um estudo multicêntrico, aleatorizado, 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 (estadio IIIB) ou metastático (estadio 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 sobrevida livre de progressão (SLP) no braço de tratamento com pemetrexedo sobre o braço de placebo (N = 581, população revista independentemente; mediana de 4,0 meses e 2,0 meses, respetivamente) (HR = 0,60, 95% IC = 0,49-0,73, $p < 0,00001$). A revisão independente dos exames dos doentes, confirmou os resultados da avaliação do investigador de SLP. A mediana da sobrevida global (SG) para o total da população (N = 663) foi 13,4 meses para o braço de tratamento com pemetrexedo e 10,6 meses para o braço de placebo, HR = 0,79 (95% IC = 0,65-0,95, $p = 0,01192$).

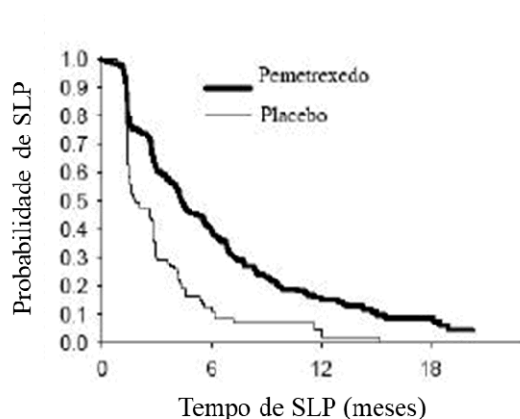
Observou-se uma diferença na eficácia de acordo com a histologia do CPNPC no JMEN, consistente com outros estudos de pemetrexedo. Nos doentes com cancro do pulmão de não pequenas células com histologia celular não predominantemente escamosa (N = 430, população revista independentemente) a mediana da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

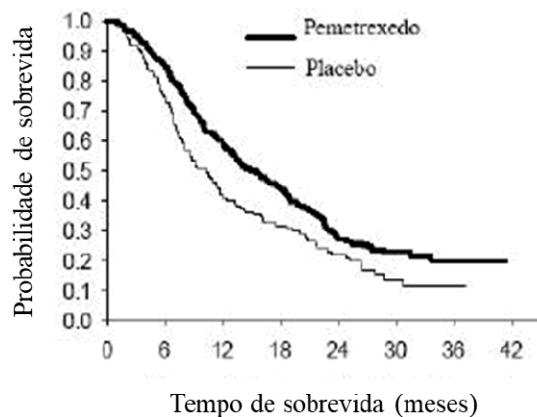
Não se observaram diferenças clinicamente significativas no perfil de segurança de pemetrexedo dentro dos subgrupos histológicos.

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

Sobrevida livre de progressão (SLP)



Sobrevida global



PARAMOUNT

Um estudo de Fase 3 (PARAMOUNT), multicêntrico, aleatorizado, de 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 não predominantemente escamosa e 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%) completaram ≥ 6 ciclos do tratamento de manutenção com pemetrexedo, representando, pelo menos, 10 ciclos completos de tratamento com pemetrexedo.

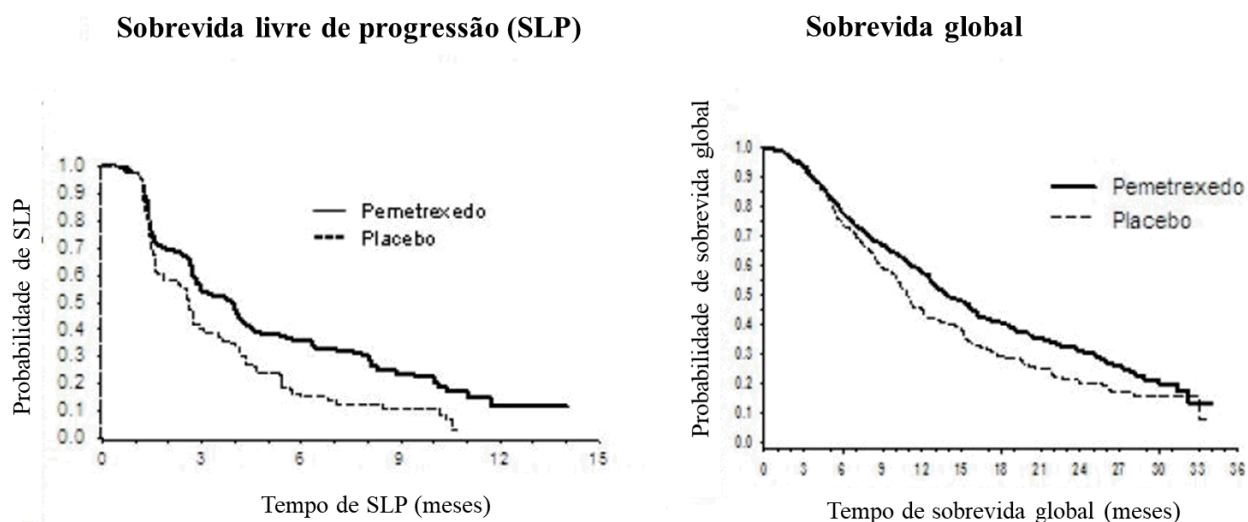
O estudo cumpriu o seu objetivo primário e mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão (SLP) no braço de tratamento com pemetrexedo sobre o braço de placebo (N = 472, população revista independentemente; mediana de 3,9 meses e 2,6 meses, respetivamente) (HR = 0,64, 95% IC = 0,51-0,81, $p = 0,0002$). A revisão independente dos exames dos doentes, confirmou os resultados da avaliação de sobrevida livre de progressão (SLP) feita pelo investigador. A mediana da sobrevida 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 (HR = 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, HR = 0,78, 95% IC = 0,64-0,96, $p = 0,0195$). No momento desta análise de sobrevida final, 28,7% dos doentes estavam vivos ou perdidos durante o 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 estadió da doença, resposta à indução, ECOG PS, estatuto de fumador, género, histologia e idade) e similar ao observado nas análises não ajustadas de SG e SLP. As taxas de sobrevida a 1 ano e a 2 anos para doentes a fazer pemetrexedo foram de 58% e 32%, respetivamente, comparando com 45% e 21% para os doentes a fazer placebo. Desde o início do tratamento de primeira linha de indução com pemetrexedo mais cisplatina, a SG dos doentes foi 16,9 meses para o braço de pemetrexedo e 14,0 meses para o do placebo (HR = 0,78, 95% IC = 0,64-0,96). A percentagem de doentes que receberam tratamento após o estudo foi de 64,3% para pemetrexedo e 71,7% para placebo.

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



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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas de 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. Pemetrexedo tem um volume de distribuição no estado estacionário de 9 litros/m². Os estudos *in vitro* indicam que pemetrexedo apresenta uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 81%. Esta ligação não foi significativamente afetada pelos diferentes graus de compromisso renal. Pemetrexedo é submetido a um metabolismo hepático limitado. Pemetrexedo é eliminado primariamente na urina, sendo cerca de 70 a 90% recuperado na forma inalterada na urina nas primeiras 24 horas após a administração. Estudos *in vitro* indicam que pemetrexedo é ativamente secretado pelo TAO3 (transportador de aniões orgânicos 3).

A *clearance* 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 (*clearance* de creatinina de 90 ml/min). A variabilidade da *clearance* entre doentes é de 19,3%. A biodisponibilidade total de 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 de pemetrexedo a ratinhos fêmea gestantes resultou numa diminuição da viabilidade fetal, diminuição do 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 bolus durante 9 meses, observaram-se alterações testiculares (degeneração/necrose do epitélio seminífero). Este facto sugere que pemetrexedo pode alterar a fertilidade masculina. A fertilidade feminina não foi investigada.

Pemetrexedo não demonstrou mutagenicidade quer no teste de aberrações cromossómicas *in vitro* em células ovárias de hamster chinês quer no Teste de Ames. Pemetrexedo demonstrou ser clastogénico no teste *in vivo* dos micronúcleos no rato.

Não foi estudado o potencial carcinogénico de pemetrexedo.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Monotioglicerol
Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

2 anos

Solução diluída

A estabilidade físico-química durante a utilização da solução para perfusão de pemetrexedo foi demonstrada até 24 horas entre 2 °C a 8 °C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado de imediato. Caso não seja utilizado de imediato, 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.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Um frasco para injetáveis de vidro Tipo I transparente com revestimento interno de dióxido de silicone com rolha de borracha bromobutílica e um selo de alumínio com uma tampa de plástico de tipo “*flip-off*”. Os frascos para injetáveis podem estar cobertos por bainhas protetoras ONCO-TAIN.

Um frasco para injetáveis contém 4 ml, 20 ml ou 40 ml de concentrado.

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 40 ml (1.000 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 de pemetrexedo para administração por perfusão intravenosa.
2. Calcule a dose e o número de frascos de Pemetrexedo Pfizer necessários. Cada frasco contém um excesso de pemetrexedo para garantir que é administrada a quantidade descrita no rótulo.
3. O volume apropriado de concentrado de pemetrexedo tem que ser posteriormente diluído para 100 ml, com uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes 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 cloreto de polivinilo 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. As soluções de pemetrexedo destinam-se a uma administração única. Quaisquer medicamentos não utilizados 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. Pemetrexedo não é um vesicante. Não existe um antídoto específico para o extravasamento de 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

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

EU/1/15/1057/004

EU/1/15/1057/005

EU/1/15/1057/006

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

Data da última renovação: 10 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 (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

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

Nome e morada do(s) fabricante(s) responsável(eis) pela libertação do lote

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a 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 de risco (PGR)

O titular da autorização de introdução no mercado (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).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM Apresentação de 100mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pemetrexedo Pfizer 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 (sob a forma de pemetrexedo dissódico hemipenta-hidratado).

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido clorídrico concentrado, hidróxido de sódio (para mais informações, consultar o folheto informativo).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

ONCO-TAIN

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa

Reconstituir e diluir antes de utilizar.

Para administração única.

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

Para informações sobre o prazo de validade do produto reconstituído, leia o folheto informativo.

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

Elimine, adequadamente, a porção não utilizada.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

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

EU/1/15/1057/001

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**

ROTULO DE FRASCO PARA INJETAVEIS Apresentação de 100 mg

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

Pemetrexedo Pfizer 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
pemetrexedo
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Reconstituir e diluir antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM Apresentação de 500 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pemetrexedo Pfizer 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 (sob a forma de pemetrexedo dissódico hemipenta-hidratado).

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido clorídrico concentrado, hidróxido de sódio (para mais informações, consultar o folheto informativo).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão.

1 frasco para injetáveis

ONCO-TAIN

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa

Reconstituir e diluir antes de utilizar.

Para administração única.

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

Para informações sobre o prazo de validade do produto reconstituído, leia o folheto informativo.

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

Elimine, adequadamente, a porção não utilizada.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

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

EU/1/15/1057/002

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

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 DE FRASCO PARA INJETÁVEIS Apresentação de 500 mg

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

Pemetrexedo Pfizer 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão
pemetrexedo
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Reconstituir e diluir antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

500 mg

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM Apresentação de 1.000 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pemetrexedo Pfizer 1.000 mg pó para concentrado para solução para perfusão

pemetrexedo

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

Cada frasco para injetáveis contém 1.000 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo dissódico hemipenta-hidratado).

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido clorídrico concentrado, hidróxido de sódio (para mais informações, consultar o folheto informativo).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

ONCO-TAIN

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa

Reconstituir e diluir antes de utilizar.

Para administração única.

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

Para informações sobre o prazo de validade do produto reconstituído, leia o folheto informativo.

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

Elimine, adequadamente, a porção não utilizada.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

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

EU/1/15/1057/003

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

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 DE FRASCO PARA INJETÁVEIS Apresentação de 1.000 mg

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

Pemetrexedo Pfizer 1.000 mg pó para concentrado para solução para perfusão
pemetrexedo
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Reconstituir e diluir antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1.000 mg

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pemetrexedo Pfizer 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão
pemetrexedo

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

Um ml de concentrado contém pemetrexedo dissódico equivalente a 25 mg de pemetrexedo.

Um frasco para injetáveis de 4 ml contém pemetrexedo dissódico equivalente a 100 mg de pemetrexedo.

Um frasco para injetáveis de 20 ml contém pemetrexedo dissódico equivalente a 500 mg de pemetrexedo.

Um frasco para injetáveis de 40 ml contém pemetrexedo dissódico equivalente a 1.000 mg de pemetrexedo.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: monotioglicerol, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis (para mais informações, consultar o folheto informativo).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

1.000 mg/40 ml

1 frasco para injetáveis

ONCO-TAIN

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa. Diluir antes de utilizar.
Para administração única.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

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

EU/1/15/1057/004 frasco para injetáveis de 100 mg/4 ml
EU/1/15/1057/005 frasco para injetáveis de 500 mg/20 ml
EU/1/15/1057/006 frasco para injetáveis de 1.000 mg/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
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 Pfizer 25 mg/ml concentrado estéril
pemetrexedo
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Diluir antes de utilizar.

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
1.000 mg/40 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Pemetrexed Pfizer 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Pemetrexed Pfizer 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Pemetrexed Pfizer 1.000 mg pó para concentrado para solução para perfusão
pemetrexedo

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

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis 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 Pemetrexedo Pfizer e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Pemetrexedo Pfizer
3. Como utilizar Pemetrexedo Pfizer
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Pemetrexedo Pfizer
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Pemetrexedo Pfizer e para que é utilizado

Pemetrexedo Pfizer é um medicamento utilizado no tratamento do cancro.

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

Pemetrexedo Pfizer 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 Pfizer 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 Pfizer

Não utilize Pemetrexedo Pfizer

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

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

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

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

Se tiver doença do coração ou história de doença do coração, 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 Pfizer.

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 Pemetrexedo Pfizer

Informe o seu médico se está a tomar algum 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 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, amamentação e fertilidade

Gravidez

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, informe o seu médico. A utilização de pemetrexedo deve ser evitada durante a gravidez. O seu médico irá discutir consigo o risco potencial a que estará sujeita se lhe for administrado pemetrexedo durante a gravidez. Deverá ser utilizada uma contraceção eficaz durante o tratamento com pemetrexedo 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 pemetrexedo.

Fertilidade

Aconselha-se aos homens a não terem filhos durante o tratamento e até 3 meses após o tratamento com pemetrexedo, devendo por isso utilizar meios contraceptivos eficazes durante o tratamento com pemetrexedo 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, aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico. Pemetrexedo Pfizer 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

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

Pemetrexedo Pfizer contém sódio

Pemetrexedo Pfizer 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Pemetrexedo Pfizer 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Este medicamento contém 54 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco. Isto é equivalente a 2,7% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Pemetrexedo Pfizer 1.000 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Este medicamento contém 108 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco. Isto é equivalente a 5,4% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como utilizar Pemetrexedo Pfizer

A dose de Pemetrexedo Pfizer 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 fará a mistura do pó de Pemetrexedo Pfizer com uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) antes da administração.

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

Quando Pemetrexedo Pfizer for utilizado em combinação com cisplatina:

O médico ou farmacêutico hospitalar irá determinar a dose que precisa com base na sua altura e peso. Cisplatina é também administrada por perfusão intravenosa, aproximadamente 30 minutos após a perfusão de Pemetrexedo Pfizer 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 Pfizer. 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 1.000 microgramas) que terá que tomar uma vez ao dia enquanto estiver a ser tratado com Pemetrexedo Pfizer. Deve tomar pelo menos cinco doses de ácido fólico durante os sete dias anteriores à primeira dose de Pemetrexedo Pfizer, e deverá manter esta toma diária até 21 dias após a última dose de Pemetrexedo Pfizer. Também irá receber uma injeção de vitamina B₁₂ (1.000 microgramas) na semana anterior à primeira dose de Pemetrexedo Pfizer e subsequentemente durante 9 semanas (correspondente a 3 ciclos de tratamento com Pemetrexedo Pfizer). A vitamina B₁₂ e o ácido fólico são-lhe dados para diminuir os possíveis efeitos tóxicos do tratamento antineoplásico.

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

4. Efeitos 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, transpiração 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 (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 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 que 1 em 10 pessoas)

Infeção

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

Vómitos

Diarreia

Náuseas

Erupção na pele

Descamação da pele

Testes sanguíneos anormais que demonstram uma funcionalidade reduzida dos rins

Fadiga (cansaço)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

Infeção sanguínea

Febre com níveis baixos de granulócitos neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos)

Contagem de plaquetas baixa

Reação alérgica

Perda de fluidos 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 a capacidade de bombeamento dos músculos do coração)
Ritmo cardíaco irregular
Indigestão
Obstipação
Dor abdominal
Fígado: aumento das substâncias químicas no sangue produzidas pelo fígado
Aumento da pigmentação da pele
Comichão na pele
Erupção cutânea no corpo, onde cada marca se assemelha a um alvo
Queda de cabelo
Urticária
O rim deixa de funcionar
Funcionalidade reduzida do rim
Febre
Dor
Excesso de líquido no tecido corporal, 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
Distribuição deficiente do sangue para os membros
Bloqueio numa das artérias pulmonares nos pulmões
Inflamação e cicatrização do revestimento dos pulmões com problemas respiratórios
Passagem de sangue vermelho vivo pelo ânus
Hemorragia no trato gastrointestinal
Rutura do intestino
Inflamação do revestimento do esófago
Inflamação do revestimento do intestino grosso, que pode ser acompanhada por hemorragia intestinal ou retal (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)

Infeções 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 da pele grave que pode ser fatal)
Doença auto-imune que resulta em erupções cutâneas e bolhas nas pernas, braços e abdômen
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 e/ou condições. Caso tenha algum destes efeitos indesejáveis, deve informar o seu médico logo que possível.

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. 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 Pfizer

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e embalagem exterior, após VAL. 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 de imediato. Quando preparado como indicado, as propriedades químicas e físicas da estabilidade em uso das soluções de pemetrexedo ficaram demonstradas durante 24 horas a temperatura de refrigeração (2 °C a 8 °C).

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. 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.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Pemetrexedo Pfizer

A substância ativa é pemetrexedo.

Pemetrexedo Pfizer 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão: cada frasco para injetáveis contém 100 miligramas de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo dissódico hemipentahidratado).

Pemetrexedo Pfizer 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão: cada frasco para injetáveis contém 500 miligramas de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo dissódico hemipenta-hidratado).

Pemetrexedo Pfizer 1.000 mg pó para concentrado para solução para perfusão: cada frasco para injetáveis contém 1.000 miligramas de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo dissódico hemipenta-hidratado).

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

Os outros ingredientes são manitol (E421), ácido clorídrico (para ajuste do pH) e hidróxido de sódio (para ajuste do pH). Ver secção 2 “Pemetrexedo Pfizer contém sódio”.

Qual o aspeto de Pemetrexedo Pfizer e conteúdo da embalagem

Pemetrexedo Pfizer é um pó para concentrado para solução para perfusão em frasco para injetáveis de vidro. É um pó liofilizado branco a amarelo claro ou amarelo-esverdeado.

Cada embalagem de Pemetrexedo Pfizer contém um frasco para injetáveis de 100 mg, 500 mg ou 1.000 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo dissódico).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Fabricante

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Bélgica

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

BE

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

Drugsales Ltd
Tel.: + 356 21 419 070/1/2

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0) 800 63 34 636

EE
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22817690

LV
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

NO
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

AT
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 55 00

RO
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

UK (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

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

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 reconstituição e posterior diluição de pemetrexedo para administração por perfusão intravenosa.
2. Calcule a dose e o número de frascos de Pemetrexedo Pfizer necessários. Cada frasco contém um excesso de pemetrexedo para garantir que é administrada a quantidade descrita no rótulo.
3. Reconstitua os frascos de 100 mg com 4,2 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes, de modo a que obtenha uma solução contendo 25 mg/ml de pemetrexedo.

Reconstitua os frascos de 500 mg com 20 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes, de modo a que obtenha uma solução contendo 25 mg/ml de pemetrexedo.

Reconstitua os frascos de 1.000 mg com 40 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes, de modo a que obtenha uma solução contendo 25 mg/ml de pemetrexedo.

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

4. O volume apropriado da solução reconstituída de pemetrexedo tem que ser posteriormente diluído para 100 ml, com uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes e administrada por perfusão intravenosa durante 10 minutos.
5. As soluções para perfusão de pemetrexedo, preparadas tal como acima indicado são compatíveis com os conjuntos e sacos de administração de cloreto de polivinilo e poliolefina. O Pemetrexedo é incompatível com diluentes que contenham cálcio, incluindo a solução injetável de lactato de Ringer e o injetável de Ringer.
6. 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.
7. As soluções de pemetrexedo destinam-se a uma administração 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. Pemetrexedo não é um vesicante. Não existe um antídoto específico para o extravasamento de 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 Pfizer 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão pemetrexedo

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a receber 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, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis 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 Pemetrexedo Pfizer e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Pemetrexedo Pfizer
3. Como utilizar Pemetrexedo Pfizer
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Pemetrexedo Pfizer
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Pemetrexedo Pfizer e para que é utilizado

Pemetrexedo Pfizer é um medicamento utilizado no tratamento do cancro.

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

Pemetrexedo Pfizer 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 Pfizer 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 Pfizer

Não utilize Pemetrexedo Pfizer

- 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 Pemetrexedo Pfizer.
- 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 Pfizer.

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

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

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

Se tiver doença do coração ou história de doença do coração, 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 Pfizer.

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 Pemetrexedo Pfizer

Informe o seu médico se está a tomar algum 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 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, amamentação e fertilidade

Gravidez

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, informe o seu médico. A utilização de pemetrexedo deve ser evitada durante a gravidez. O seu médico irá discutir consigo o risco potencial a que estará sujeita se lhe for administrado pemetrexedo durante a gravidez. Deverá ser utilizada uma contraceção eficaz durante o tratamento com pemetrexedo 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 pemetrexedo.

Fertilidade

Aconselha-se aos homens a não terem filhos durante o tratamento e até 3 meses após o tratamento com pemetrexedo, devendo por isso utilizar meios contraceptivos eficazes durante o tratamento com pemetrexedo 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, aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico. Pemetrexedo Pfizer pode afetar a sua capacidade de ter filhos. Fale com o seu médico para procurar aconselhamento sobre a conservação de esperma antes de começar a terapêutica.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Pemetrexedo Pfizer contém sódio

Um frasco para injetáveis de 4 ml contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio, ou seja, é

praticamente “isento de sódio”.

Um frasco para injeáveis de 20 ml contém aproximadamente 54 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa). Isto é equivalente a 2,7% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Um frasco para injeáveis de 40 ml contém aproximadamente 108 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa). Isto é equivalente a 5,4% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como utilizar Pemetrexedo Pfizer

A dose de Pemetrexedo Pfizer 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 fará a mistura do concentrado de Pemetrexedo Pfizer com uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) antes da administração.

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

Quando Pemetrexedo Pfizer for utilizado em combinação com cisplatina:

O médico ou farmacêutico hospitalar irá determinar a dose que precisa com base na sua altura e peso. Cisplatina é também administrada por perfusão intravenosa, aproximadamente 30 minutos após a perfusão de Pemetrexedo Pfizer 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 Pfizer. 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 1.000 microgramas) que terá que tomar uma vez ao dia enquanto estiver a ser tratado com Pemetrexedo Pfizer. Deve tomar pelo menos cinco doses de ácido fólico durante os sete dias anteriores à primeira dose de Pemetrexedo Pfizer, e deverá manter esta toma diária até 21 dias após a última dose de Pemetrexedo Pfizer. Também irá receber uma injeção de vitamina B₁₂ (1.000 microgramas) na semana anterior à primeira dose de Pemetrexedo Pfizer e subsequentemente durante 9 semanas (correspondente a 3 ciclos de tratamento com Pemetrexedo Pfizer). A vitamina B₁₂ e o ácido fólico são-lhe dados para diminuir os possíveis efeitos tóxicos do tratamento antineoplásico.

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

4. Efeitos 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, transpiração 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 (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 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 que 1 em 10 pessoas)

Infeção

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

Vómitos

Diarreia

Náuseas

Erupção na pele

Descamação da pele

Testes sanguíneos anormais que demonstram uma funcionalidade reduzida dos rins

Fadiga (cansaço)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

Infeção sanguínea

Febre com níveis baixos de granulócitos neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos)

Contagem de plaquetas baixa

Reação alérgica

Perda de fluidos 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 a capacidade de bombeamento dos músculos do coração)

Ritmo cardíaco irregular

Indigestão

Obstipação (prisão de ventre)
Dor abdominal
Fígado: aumento das substâncias químicas no sangue produzidas pelo fígado
Aumento da pigmentação da pele
Comichão na pele
Erupção cutânea no corpo, onde cada marca se assemelha a um alvo
Queda de cabelo
Urticária
O rim deixa de funcionar
Funcionalidade reduzida do rim
Febre
Dor
Excesso de líquido no tecido corporal, 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
Distribuição deficiente do sangue para os membros
Bloqueio numa das artérias pulmonares nos pulmões
Inflamação e cicatrização do revestimento dos pulmões com problemas respiratórios
Passagem de sangue vermelho vivo pelo ânus
Hemorragia no trato gastrointestinal
Rutura do intestino
Inflamação do revestimento do esófago
Inflamação do revestimento do intestino grosso, que pode ser acompanhada por hemorragia intestinal ou retal (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)

Infeções 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 da pele grave que pode ser fatal)
Doença 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 e/ou condições. Caso tenha algum destes efeitos indesejáveis, deve informar o seu médico logo que possível.

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. 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 Pfizer

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

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

O medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

Solução para perfusão: a estabilidade físico-química durante a utilização da solução para perfusão de pemetrexedo foi demonstrada até 24 horas entre 2 °C a 8 °C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado de imediato. Caso não seja utilizado de imediato, 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.

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.

Este medicamento é de administração única. Qualquer porção da solução não utilizada deve ser eliminada de acordo com as exigências locais.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Pemetrexedo Pfizer

A substância ativa é pemetrexedo. Um ml de concentrado contém pemetrexedo dissódico equivalente a 25 mg de pemetrexedo. O profissional de saúde terá que fazer uma nova diluição antes da administração.

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

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

Um frasco para injetáveis de 40 ml de concentrado contém pemetrexedo dissódico equivalente a 1.000 mg de pemetrexedo.

Os outros componentes são monotioglicerol, hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis. Ver secção 2 “Pemetrexedo Pfizer contém sódio”.

Qual o aspeto de Pemetrexedo Pfizer e conteúdo da embalagem

Pemetrexedo Pfizer concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril) é uma solução transparente, incolor a amarelo claro ou amarelo-esverdeado, praticamente isenta de partículas visíveis num frasco para injetáveis de vidro.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis de 100 mg/4 ml, 500 mg/20 ml ou 1.000 mg/40 ml de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo dissódico).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Fabricante

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Bélgica

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

BE

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

Drugsales Ltd
Tel.: + 356 21 419 070/1/2

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0) 800 63 34 636

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EL
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22817690

LV
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

AT
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 55 00

RO
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

UK (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Este folheto foi revisto pela última vez em mês de AAAA

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

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

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 de pemetrexedo para administração por perfusão intravenosa.

2. Calcule a dose e o número de frascos de Pemetrexedo Pfizer necessários. Cada frasco contém um excesso de pemetrexedo para garantir que é administrada a quantidade descrita no rótulo.
3. O volume apropriado da solução de pemetrexedo tem que ser posteriormente diluído para 100 ml, com uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes 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 cloreto de polivinilo e poliolefina. O pemetrexedo é incompatível com diluentes que contenham cálcio, incluindo a solução injetável de lactato de Ringer e o injetável de Ringer.
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. As soluções de pemetrexedo destinam-se a uma administração única. Quaisquer medicamentos não utilizados 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. Pemetrexedo não é um vesicante. Não existe um antídoto específico para o extravasamento de 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.