

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Pemetrexedo EVER Pharma 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de concentrado contém 25 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo dissódico hemipenta-hidratado).

Um frasco para injetáveis de 4 ml de concentrado contém 100 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo dissódico hemipenta-hidratado).

Um frasco para injetáveis de 20 ml de concentrado contém 500 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo dissódico hemipenta-hidratado).

Um frasco para injetáveis de 40 ml de concentrado contém 1000 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo dissódico hemipenta-hidratado).

### Excipiente com efeito conhecido:

Este medicamento contém 2,7 mg/ml de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

O concentrado é uma solução aquosa, límpida, ligeiramente amarelada ou amarela-esverdeada.

O pH situa-se entre 7,5 e 8,1.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Mesotelioma pleural maligno

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

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

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

##### Pemetrexedo em combinação com cisplatina

A dose recomendada de pemetrexedo é de 500 mg/m<sup>2</sup> da área da superfície corporal (ASC) e administrada por perfusão intravenosa durante 10 minutos, no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias. A dose recomendada de cisplatina é de 75 mg/ m<sup>2</sup> da ASC administrada durante duas horas, aproximadamente 30 minutos depois do final da perfusão de pemetrexedo no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias. Os doentes têm de receber tratamento antiemético adequado e serem adequadamente hidratados antes e/ou depois da administração de cisplatina (consultar também o Resumo das Características do Medicamento da cisplatina para aviso específico sobre a dosagem).

##### Pemetrexedo como agente único

No tratamento de doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células, após quimioterapia prévia, a dose recomendada de pemetrexedo é de 500 mg/m<sup>2</sup> (ASC) administrada por perfusão intravenosa durante 10 minutos, no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias.

##### Regime de pré-medicação

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

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

##### Monitorização

Os doentes tratados com pemetrexedo devem ser monitorizados antes de cada ciclo, através da realização de uma contagem completa de células sanguíneas, incluindo contagem diferencial de leucócitos e contagem de plaquetas. Antes de cada administração de quimioterapia devem ser realizadas análises laboratoriais hematológicas de modo a avaliar as funções renal e hepática. Antes do início de cada ciclo de quimioterapia, os doentes deverão ter uma contagem absoluta de

neutrófilos (CAN)  $\geq 1500$  células/mm<sup>3</sup> e uma contagem de plaquetas  $\geq 100.000$  células/mm<sup>3</sup>. A depuração da creatinina deverá ser  $\geq 45$  ml/min.

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

#### Ajustes de dose

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

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

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

Tabela 2 – Tabela de modificação da dose para pemetrexedo (em monoterapia ou em combinação) e cisplatina - Toxicidades não-hematológicas <sup>a,b</sup>		
	Dose de pemetrexedo (mg/m <sup>2</sup> )	Dose de cisplatina (mg/m <sup>2</sup> )
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
<sup>a</sup> Critérios de Toxicidade do “National Cancer Institute” (CTC; v2.0; NCI 1998)		
<sup>b</sup> Excluindo neurotoxicidade		

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

Tabela 3 – Tabela de modificação da dose para pemetrexedo (em monoterapia ou em combinação) e cisplatina - Neurotoxicidade		
Grau CTC <sup>a</sup>	Dose de pemetrexedo (mg/m <sup>2</sup> )	Dose de cisplatina (mg/m <sup>2</sup> )
0 – 1	100% da dose anterior	100% da dose anterior
2	100% da dose anterior	50% da dose anterior
<sup>a</sup> CrITÉRIOS de Toxicidade do “National Cancer Institute (CTC; v2.0; NCI 1998)		

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

### Populações especiais

#### Idosos

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

#### População pediátrica

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

Doentes com compromisso renal (segundo fórmula padrão de cockcroft e gault ou taxa de filtração glomerular medida pelo método da depuração sérica com Tc99m- DPTA)

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

#### Doentes com compromisso hepático

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

### Modo de administração

Via intravenosa após diluição.

Pemetrexedo EVER Pharma deve ser administrado por perfusão intravenosa durante 10 minutos no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias. Para instruções acerca da diluição de Pemetrexedo EVER Pharma antes da administração, ver secção 6.6.

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

#### 4.3 Contraindicações

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

Amamentação (ver secção 4.6).

Vacina da febre amarela concomitante (ver secção 4.5).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O pemetrexedo pode suprimir a função da medula óssea, o que se manifesta por neutropenia, trombocitopenia e anemia (ou pancitopenia) (ver secção 4.8). A mielossupressão é normalmente a toxicidade limitante da dose.

Os doentes devem ser monitorizados em relação à mielossupressão durante a terapêutica e pemetrexedo não deve ser administrado aos doentes até que a contagem absoluta de neutrófilos seja  $\geq 1500$  células/mm<sup>3</sup> e a contagem de plaquetas volte para as  $\geq 100.000$  células/mm<sup>3</sup>. As reduções das doses para os ciclos subsequentes são baseadas na diminuição da contagem absoluta de neutrófilos, contagem de plaquetas e grau máximo de toxicidade não-hematológica verificados no ciclo anterior (ver secção 4.2).

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

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

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

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

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

Acontecimentos renais graves, incluindo compromisso renal agudo, têm sido notificados com pemetrexedo administrado isoladamente ou em associação com outros agentes de quimioterapia.

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

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

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

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

Um estado de imunodepressão é comum em doentes que sofrem de neoplasias. 5). Sendo assim, não se recomenda o uso concomitante de vacinas atenuadas (ver secção 4.3 e 4.5).

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

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

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

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

Este medicamento contém 96,6 mg de sódio por dose [500 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal (com base na ASC média de 1,79 m<sup>2</sup>), equivalente a 4,8% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

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

Na ausência de dados relativos a potenciais interações com AINES que tenham semividas prolongadas, tais como o piroxicam ou o 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.

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

#### Interações comuns a todos os citotóxicos

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

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

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

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em homens e mulheres

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

##### Gravidez

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

##### Amamentação

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

##### Fertilidade

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

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

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

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente notificados relacionados com pemetrexedo, quer utilizado em monoterapia quer em combinação, são supressão da medula óssea manifestada como anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia; e toxicidades gastrointestinais, manifestadas como anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, faringite, mucosite e estomatite. Outros efeitos indesejáveis incluem toxicidades renais, aumento das aminotransferases, alopecia, fadiga,



desidratação, erupção cutânea, infecção/ septicemia e neuropatia. Raramente foram observados acontecimentos como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Lista tabelar das reações adversas

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

As RAMs estão listadas por classes de sistemas de órgãos pelo sistema MedDRA. A seguinte convenção foi utilizada para classificar a frequência: muito frequentes:  $\geq 1/10$ ; frequentes:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; 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 acontecimentos adversos a medicamentos, independentemente da causalidade, de estudos de registo principal: JMEI (Pemetrexedo vs. Docetaxel), JMDB (Pemetrexedo mais Cisplatina versus Gemcitabina mais Cisplatina), JMCH (Pemetrexedo mais Cisplatina versus Cisplatina), JMEN e PARAMOUNT (Pemetrexedo mais Melhor Tratamento de Suporte versus Placebo mais Melhor Tratamento de Suporte) e do período pós-comercialização.

Classe de Sistemas de Órgãos (MedDRA)	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raros	Desconhecido
Infeções e infestações	Infeção <sup>a</sup> Faringite	Sepsia <sup>b</sup>			Dermo-hipodermite	
Doenças do sangue e sistema linfático	Neutropenia  Leucopenia Hemoglobina diminuída	Neutropenia febril  Número de plaquetas diminuído	Pancitopenia	Anemia hemolítica autoimune		
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade		Choque anafilático		
Doenças do metabolismo e da nutrição		Desidratação				
Doenças do sistema nervoso		Perturbação do paladar Neuropatia motora periférica Neuropatia sensitiva	Acidente vascular cerebral AVC isquémico Hemorragia intracraniana			

		periférica Tonturas			
Afeções oculares		Conjuntivite Olho seco Hipersecreção lacrimal Queratoconjun tivite seca Edema palpebral Doença da superfície ocular			
Cardiopa tias		Insuficiência cardíaca Arritmia	Angina Enfarte do miocárdio  Doença da artéria coronária Arritmia supraventricular		
Vasculo patias			Isquemia periférica <sup>c</sup>		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Embolia pulmonar Pneumoni te intersticia l <sup>bd</sup>		
Doenças gastrointestin ais	Estomatit e Anorexia Vômitos Diarreia Náuseas	Dispepsia Obstipação Dor abdominal	Hemorragia retal Hemorragia gastrointestinal Perfuração intestinal Esofagite Colite <sup>e</sup>		
Afeções hepatobiliare s		Aumento da alanina aminotransfera se Aumento da aspartato aminotransfera se		Hepatite	

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea Exfoliação cutânea	Hiperpigmentação Prurido Eritema multiforme Alopécia Urticária		Eritema	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>b</sup> Necrólise epidérmica tóxica <sup>b</sup> Penfigoide Dermatite bolhosa Epidermólise bolhosa adquirida Edema eritematoso <sup>f</sup> Pseudo-celulite Dermatite Eczema Prurigo	
Doenças renais e urinárias	Depuração da creatinina diminuída Creatinina aumentada <sup>e</sup>	Insuficiência renal Taxa de filtração glomerular diminuída				Diabetes insipidus nefrogénico  Necrose renal tubular
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Pirexia Dor Edema Dor torácica Inflamação da mucosa				
Exames complementares de diagnóstico		Gama-glutamilttransferase aumentada				
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Esofagite por radiação Pneumonite por radiação	Fenómeno de reativação		

<sup>a</sup> com e sem neutropenia

<sup>b</sup> em alguns casos fatal

<sup>c</sup> muitas vezes levando a uma necrose extrema

<sup>d</sup> com insuficiência respiratória

<sup>e</sup> observado apenas em combinação com a cisplatina

<sup>f</sup> 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 de:

INFARMED, I.P.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Análogo do ácido fólico, código ATC: L01BA04.

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

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

da concentração que ocorre em células tumorais e, em menor extensão, nos tecidos normais. Os metabolitos poliglutamados têm uma semivida intracelular aumentada que resulta numa ação prolongada do fármaco em células malignas.

#### Eficácia clínica

##### Mesotelioma

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

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

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 médio de sobrevivência global (meses) (IC 95%)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8 - 10,7)	13,3 (11,4 - 14,9)	10,0 (8,4 - 11,9)
Valor p Log Rank*	0,020		0,051	
Tempo mediano até progressão da doença (meses) (IC 95%)	5,7 (4,9 - 6,5)	3,9 (2,8 - 4,4)	6,1 (5,3 - 7,0)	3,9 (2,8 - 4,5)
Valor p Log Rank*	0,001		0,008	
Tempo até falência do tratamento (meses) (IC 95%)	4,5 (3,9 - 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
Valor p Log Rank*	0,001		0,001	
Taxa de resposta global** (IC 95%)	41,3% (34,8 - 48,1)	16,7% (12,0 - 22,2)	45,5% (37,8 - 53,4)	19,6% (13,8 - 26,6)
Valor p (Fisher)*	< 0,001		< 0,001	
Abreviaturas: IC = Intervalo de Confiança				
* O valor p refere-se à comparação entre os dois braços.				
** No braço pemetrexedo/cisplatina, grupo de doentes randomizados e tratados (N=225) e grupo de doentes com suplementação vitamínica total (N=167)				

Foi demonstrada uma melhoria estatisticamente significativa dos sintomas clinicamente relevantes (dor e dispneia) associados ao mesotelioma pleural maligno no braço de tratamento pemetrexedo /cisplatina (212 doentes) versus o braço de tratamento de cisplatina em monoterapia (218 doentes) usando o Lung Cancer Symptom Scale. Também foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos testes da função pulmonar. A separação entre os braços de tratamento foi alcançada pela melhoria da função pulmonar no braço de tratamento de pemetrexedo /cisplatina e deterioração da função pulmonar no braço de controlo ao longo do tempo.

A informação disponível é limitada no que diz respeito a doentes com diagnóstico de mesotelioma pleural maligno tratados com pemetrexedo em monoterapia. Pemetrexedo numa dose de 500 mg/m<sup>2</sup> foi estudado como agente único em 64 doentes com mesotelioma pleural maligno, que não tinham feito ainda qualquer tratamento anterior de quimioterapia. A taxa de resposta global foi de 14,1%.

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

Um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, randomizado e aberto, com pemetrexedo versus docetaxel em doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático, que fizeram previamente quimioterapia, demonstrou um tempo de sobrevivência médio clinicamente significativo de 8,3 meses para doentes tratados com pemetrexedo (população em que se verificou intenção de tratar - Intent-To-Treat -ITT) (n=283) e 7,9 meses para doentes tratados com docetaxel (ITT n=288). A quimioterapia prévia não incluiu pemetrexedo. Uma análise do impacto da histologia do Cancro do pulmão de não-pequenas células nos efeitos do tratamento sobre a sobrevivência geral, mostrou-se a favor de pemetrexedo versus docetaxel para carcinomas com histologias de carcinoma de células que não predominantemente escamosas (n=399; 9,3 versus 8,0 meses, HR ajustado = 0,78; IC 95% = 0,61-1,00, p = 0,047) e a favor do docetaxel para carcinomas de células com histologia escamosa (n = 172; 6,2 versus 7,4 m, HR ajustado = 1,56; IC 95% = 1,08-12,26, p = 0,018). Não se observaram diferenças clinicamente relevantes no perfil de segurança do pemetrexedo nos subgrupos histológicos.

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

Eficácia de pemetrexedo vs. docetaxel em CPNPC – população ITT

	Pemetrexedo	Docetaxel
Tempo de Sobrevivência (meses)	(n = 283)	(n = 288)
•Mediana (m)	8,3	7,9
•IC de 95% para a mediana	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
•HR	0,99	
•IC de 95 % para HR	(0,82 - 1,20)	
•Valor-p de não-inferioridade (HR)	0,226	
Sobrevivência até progressão (meses)	(n = 283)	(n = 288)
•Mediana	2,9	2,9
•HR (IC 95%)	0,97 (0,82 – 1,16)	

Tempo até falência do tratamento (meses)	(n = 283) 2,3	(n = 288) 2,1
•Mediana •HR (IC 95%)	0,84 (0,71 – 0,997)	
Resposta (n: elegível para resposta)	(n = 264)	(n = 274)
•Taxa de resposta (%) (IC 95%)	9,1 (5,9 – 13,2) 45,8	8,8 (5,7 – 12,8) 46,4
•Doença estável (%)		
Abreviaturas: IC= intervalo de confiança; HR (hazard ratio) = Risco relativo; ITT (intent to treat)= intenção de tratar; n = número total de doentes.		

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

Um ensaio multicêntrico, aberto, aleatorizado, de Fase 3 com pemetrexedo mais cisplatina versus gemcitabina mais cisplatina em doentes em quimioterapia pela primeira vez com cancro do pulmão de não-pequenas células localmente avançado ou metastático (Fase IIIb ou IV) mostrou que pemetrexedo mais cisplatina (população com Intenção de tratamento [ITT] n = 862) cumpriu o seu objetivo primário e mostrou eficácia semelhante (sobrevivência global) à gemcitabina com cisplatina (ITT n=863) (risco relativo ajustado de 0,94; IC 95% = 0,84-1,05). Todos os doentes incluídos neste estudo tinham um performance status ECOG 0 ou 1.

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

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

A análise do impacto da histologia do Cancro do pulmão de não-pequenas células na sobrevivência global mostrou diferenças estatisticamente significativa na sobrevivência, de acordo com a histologia, ver tabela abaixo.

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

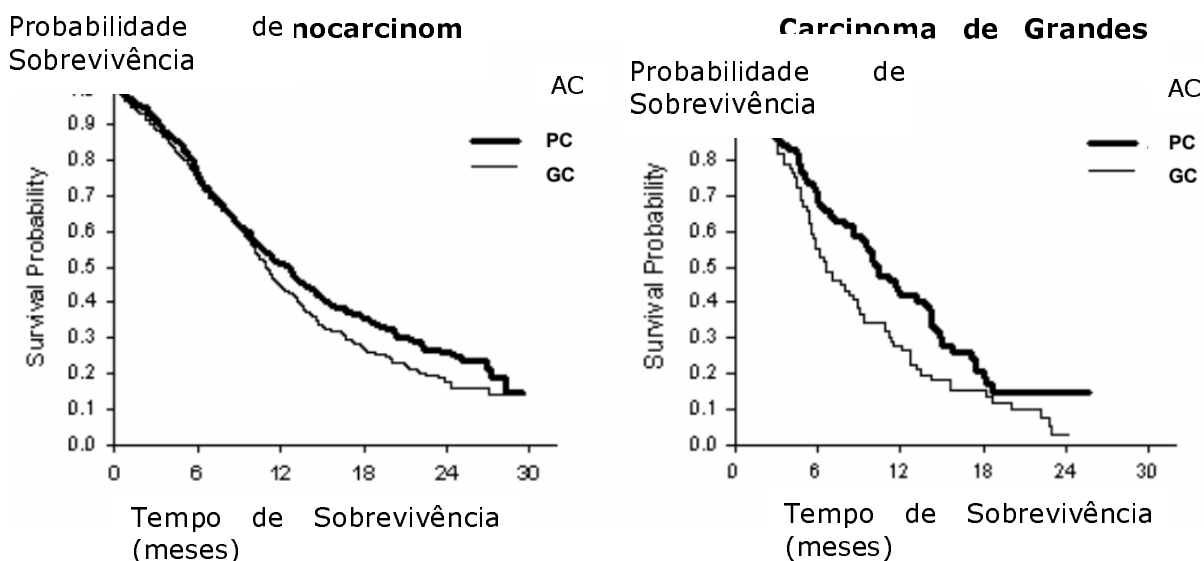
População ITT e subgrupos de histologia	Sobrevivência global mediana em meses (IC 95%)		Risco relativo ajustado (HR) (IC 95%)	Superioridade Valor de p
	Pemetrexedo + cisplatina	Gemcitabina + cisplatina		

População ITT (N = 1725)	10,3 (9,8 - 11,2)	N=862	10,3 (9,6 - 10,9)	N=863	0,94 <sup>a</sup> (0,84 - 1,05)	0,259
Adenocarcinoma (N=847)	12,6 (10,7 - 13,6)	N=436	10,9 (10,2 - 11,9)	N=411	0,84 (0,71-0,99)	0,033
Grandes células (N=153)	10,4 (8,6 - 14,1)	N=76	6,7 (5,5 - 9,0)	N=77	0,67 (0,48-0,96)	0,027
Outras (N=252)	8,6 (6,8 - 10,2)	N=106	9,2 (8,1 - 10,6)	N=146	1,08 (0,81-1,45)	0,586
Células escamosas (N=473)	9,4 (8,4 - 10,2)	N=244	10,8 (9,5 - 12,1)	N=229	1,23 (1,00-1,51)	0,050

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

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

Curvas de Kaplan Meier da sobrevivência global por histologia



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

Doentes tratados com pemetrexedo e cisplatina necessitaram de menos transfusões (16,4% versus 28,9%),  $p < 0,001$ ), transfusões de glóbulos vermelhos (16,1% versus 27,3%,  $p < 0,001$ ) e transfusões de plaquetas (1,8% versus 4,5%,  $p=0,002$ ). Os doentes também precisaram de uma dose mais baixa de eritropoietina/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 do pulmão de não pequenas células localmente avançado (fase IIIB) ou metastático (fase IV) (CPNPC), os quais não progrediram após 4 ciclos de terapêutica dupla de primeira linha contendo cisplatina ou carboplatina em combinação com gemcitabina, paclitaxel ou docetaxel. A terapêutica dupla de primeira linha contendo pemetrexedo não estava incluída. Todos os doentes incluídos neste estudo tinham um performance status ECOG 0 ou 1. Os doentes receberam tratamento de manutenção até à progressão da doença. A eficácia e a segurança foram medidas desde a altura da aleatorização após conclusão da terapêutica de primeira linha (indução). Os doentes receberam uma mediana de 5 ciclos de tratamento de manutenção com pemetrexedo e 3,5 ciclos com placebo. Um total de 213 doentes (48,3%) completaram  $\geq 6$  ciclos e um total de 103 doentes (23,4%) completaram  $\geq 10$  ciclos de tratamento com pemetrexedo.

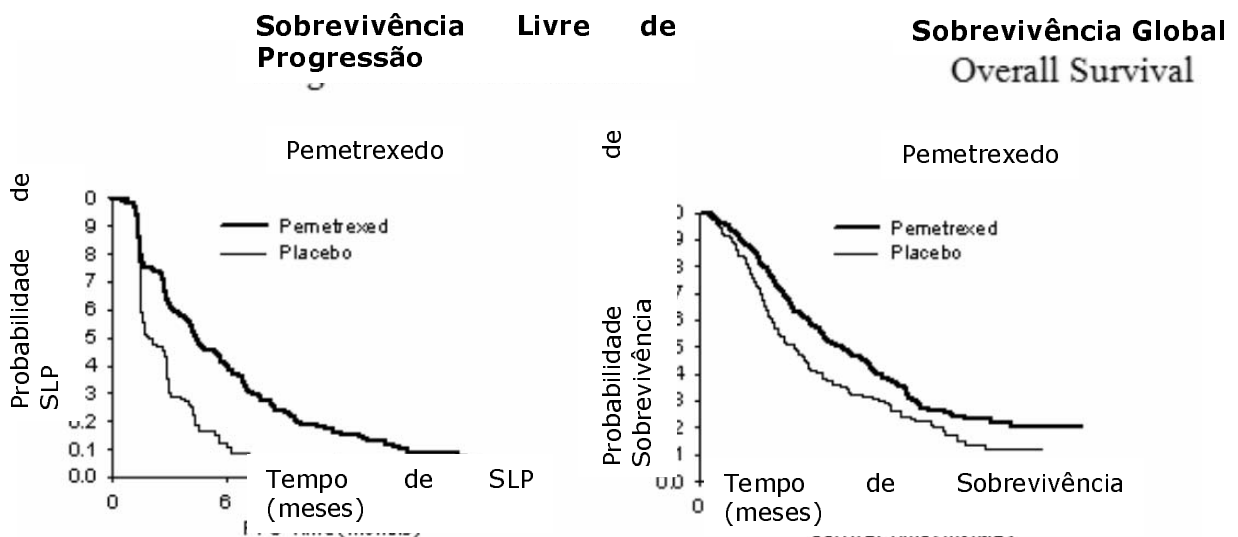
O estudo cumpriu o seu objetivo primário e mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na Sobrevida livre de progressão (SLP) no braço de tratamento com pemetrexedo sobre o braço de placebo (n = 581, população revista independentemente; mediana de 4,0 meses e 2,0 meses, respetivamente) (taxa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

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

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

Não se observaram diferenças clinicamente relevantes no perfil de segurança do pemetrexedo nos subgrupos histológicos.

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



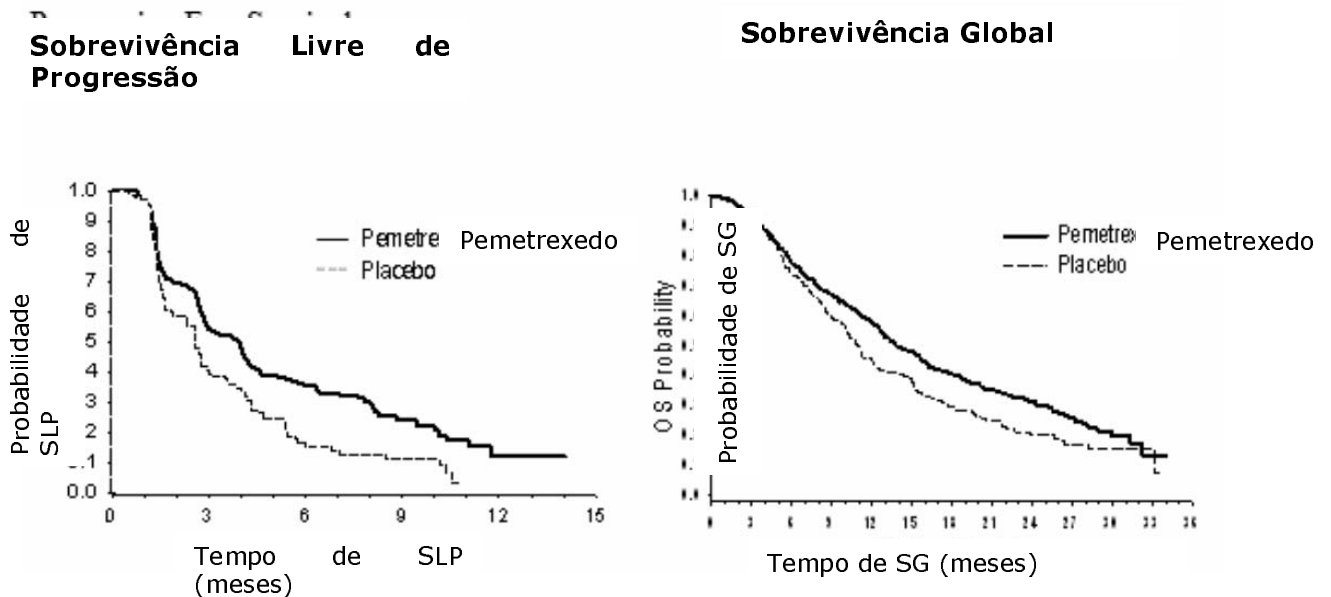
#### PARAMOUNT

Um estudo de fase 3 (PARAMOUNT), multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, comparou, em doentes com cancro de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado (estadio IIIB) ou metastático (estadio IV) com histologia celular que não predominantemente escamosa, que não progrediram após 4 ciclos de tratamento de primeira linha com pemetrexedo em combinação com cisplatina, a eficácia e a segurança do tratamento de manutenção com pemetrexedo em continuação (n = 359) em relação ao placebo (n=180). 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  $\geq 6$  ciclos do tratamento de manutenção com pemetrexedo, representando, pelo menos, 10 ciclos completos de tratamento com pemetrexedo.

O estudo cumpriu o seu objetivo primário e mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevivência livre de progressão (SLP) no braço de tratamento com pemetrexedo sobre o braço de placebo (n = 472, população revista independentemente; mediana de 3,9 meses e 2,6 meses, respetivamente) (taxa de risco = 0,64, IC 95% = 0,51-0,81, p < 0,0002). A revisão independente dos exames dos doentes, confirmou os resultados da avaliação de sobrevivência livre de progressão (SLP) feita pelo investigador. A mediana da sobrevivência livre de progressão (SLP) avaliada pelo investigador para os doentes randomizados, medida desde o início do tratamento com pemetrexedo mais cisplatina em primeira linha (indução) foi de 6,9 meses para o braço de tratamento com pemetrexedo e 5,6 para o braço de placebo (hazard ratio = 0,59 IC 95%=0,47-0,74).

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

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



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

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do pemetrexedo após administração em monoterapia, em doses entre 0,2 e 838 mg/m<sup>2</sup> administradas por perfusão intravenosa de 10 minutos foram avaliadas em 426 doentes oncológicos com diferentes diagnósticos de tumores sólidos. O pemetrexedo tem um volume de distribuição no estado estacionário de 9 litros/m<sup>2</sup>. Os estudos in vitro indicam que o pemetrexedo apresenta uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 81%. Esta ligação não foi significativamente afetada pelos diferentes graus de compromisso renal. O pemetrexedo é submetido a um metabolismo hepático limitado. Pemetrexedo é eliminado primariamente na urina, sendo cerca de 70 a 90% recuperado na forma inalterada nas primeiras 24 horas após a administração, é excretado primariamente na urina. Estudos in vitro indicam que o pemetrexedo é ativamente secretado pelo OAT3 (transportador aniónico orgânico).

A depuração sistémica total de pemetrexedo é de 91,8 ml/min e a semivida de eliminação plasmática de 3,5 horas em doentes com função renal normal /depuração da creatinina de 90 ml/min). A variabilidade da depuração entre doentes é de 19,3%. A biodisponibilidade total do pemetrexedo (AUC) e a concentração plasmática máxima aumentam proporcionalmente com a dose. A farmacocinética de pemetrexedo é consistente ao longo dos múltiplos ciclos de tratamento.

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

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

Não foi estudado o potencial carcinogénico do pemetrexedo.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Trometamol

Monotioglicerol  
Ácido cítrico  
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)  
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)  
Água para preparações injetáveis

## 6.2 Incompatibilidades

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

Pemetrexedo EVER Pharma contém trometamol como excipiente. O trometamol é incompatível com a cisplatina resultando na degradação da cisplatina. Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos. As linhas intravenosas devem ser lavadas após a administração de Pemetrexedo EVER Pharma.

## 6.3 Prazo de validade

### Frasco para injetáveis por abrir

2 anos

### Solução diluída

A estabilidade física e química em uso da solução para perfusão de pemetrexedo foi demonstrada durante 28 dias a temperatura refrigerada (2°C-8°C) e durante 7 dias a 20°C a 30°C.

De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os prazos de validade em utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ultrapassar as 24 horas a 2 – 8°C, exceto quando a diluição foi efetuada em condições assépticas controladas e aprovadas.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Não congelar.

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

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro incolor (tipo I) com rolha de borracha de bromobutilo com revestimento de fluoropolímero e uma cápsula de fecho de alumínio com flip-off em plástico. Os frascos para injetáveis podem ou não estar protegidos por uma capa protetora.

### Tamanhos de embalagens

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 (1000 mg/40 ml)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação

As mulheres grávidas não deverão manusear este medicamento.

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 EVER Pharma necessários.
3. O volume apropriado de Pemetrexedo EVER Pharma tem que ser posteriormente diluído para 100 ml, com uma solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou uma solução injetável de glucose 5%, 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 polivinilcloreto e poliolefina.
5. 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 administrar.
6. As soluções de pemetrexedo destinam-se a uma única utilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Precauções de preparação e administração

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EVER Valinject GmbH  
Oberburgau 3  
4866 Unterach am Attersee  
Áustria

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

<Data da primeira autorização: {DD de mês de AAAA}>

<Data da última renovação: {DD de mês de AAAA}>

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

11/2020

<DD/MM/AAAA>

{DD de mês de AAAA}