

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Pemetrexedo medac 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

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

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de 100 mg contém aproximadamente 11 mg de sódio.

Pemetrexedo medac 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão

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

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de 500 mg contém aproximadamente 54 mg de sódio.

Pemetrexedo medac 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 hemipentahidratado).

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de 1.000 mg 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 branco a amarelo-claro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Mesotelioma pleural maligno

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

Cancro do pulmão de não pequenas células

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

Pemetrexedo medac é indicado em monoterapia no tratamento de manutenção do cancro do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático, com histologia celular que não

predominantemente escamosa, em doentes cuja doença não progrediu imediatamente após quimioterapia à base de platina. (ver secção 5.1).

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Pemetrexedo em combinação com cisplatina

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

Pemetrexedo como agente único

No tratamento de doentes com cancro do pulmão de não pequenas células, após quimioterapia prévia, a dose recomendada de Pemetrexedo medac 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 – 1.000 µg). 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 µg) 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) ≥ 1.500 células/mm³ e uma contagem de plaquetas ≥ 100.000 células/mm³.

A depuração da creatinina deverá ser ≥ 45 ml/min.

A bilirrubina total deverá ser $\leq 1,5$ vezes superior ao limite normal. A fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase (AST 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 das contagens hematológicas mínimas 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 medac 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	
Contagem absoluta mínima de neutrófilos < 500/mm ³ e contagem mínima de plaquetas ≥ 50.000/mm ³	75% da dose anterior (pemetrexedo e cisplatina)
Contagem mínima de plaquetas < 50.000/mm ³ independentemente da contagem absoluta mínima de neutrófilos	75% da dose anterior (pemetrexedo e cisplatina)
Contagem mínima de plaquetas < 50.000/mm ³ com hemorragia ^a , independentemente da contagem absoluta mínima de neutrófilos	50% da dose anterior (pemetrexedo e cisplatina)

^a Estes critérios estão de acordo com os critérios de toxicidade (CTC) do “National Cancer Institute” (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 deve ser suspenso até à recuperação para um valor igual ou inferior ao valor observado antes do início do tratamento. O tratamento deve ser retomado nas linhas de orientações indicadas na Tabela 2.

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

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

^b Excluindo neurotoxicidade

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

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

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

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

População especial

Idosos

Em ensaios clínicos, não houve qualquer 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 medac na população pediátrica no mesotelioma pleural maligno e no cancro do pulmão de não pequenas células.

Doentes com compromisso renal (segundo fórmula padrão de cockcroft e gault ou taxa de filtração glomerular medida pelo método da depuração sérica comTc99m-DPTA)

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

Doentes com compromisso hepático

Não se verificou qualquer relação entre os valores de AST (SGOT), ALT (SGPT) ou bilirrubina total e a farmacocinética do pemetrexedo. No entanto, os 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 estudadas.

Modo de administração

Pemetrexedo medac é para uso intravenoso. Pemetrexedo medac deve ser administrado por perfusão intravenosa durante 10 minutos no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias.

Para precauções a tomar antes de manusear e administrar Pemetrexedo medac e para instruções acerca da reconstituição e diluição de Pemetrexedo medac antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

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

Amamentação (ver secção 4.6).

Vacina da febre-amarela concomitante (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O pemetrexedo pode suprimir a função da medula óssea, o que se manifesta por neutropenia, trombocitopenia e anemia (ou pancitopenia) (ver secção 4.8). A mielossupressão é normalmente a toxicidade limitante da dose. Os doentes devem ser monitorizados em relação à mielossupressão durante a terapêutica e pemetrexedo não deve ser administrado aos doentes até que a contagem absoluta de neutrófilos seja ≥ 1.500 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 contagem absoluta mínima de neutrófilos, contagem de plaquetas e grau máximo de toxicidade de não-hematológica verificados no ciclo anterior (ver secção 4.2).

Foi notificada, menos toxicidade e redução nas toxicidades hematológicas e não-hematológicas de grau 3/4 como neutropenia, neutropenia febril e infeção com neutropenia de grau 3/4 quando foi

feita a pré-medicação com ácido fólico e vitamina B₁₂. Assim sendo, todos os doentes tratados com pemetrexedo devem ser instruídos no sentido de tomarem ácido fólico e vitamina B₁₂ como medida profilática para reduzir a toxicidade relacionada com o tratamento (ver secção 4.2).

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

Não foi estudado um número suficiente de doentes com depuração da creatinina inferior a 45 ml/min. Assim sendo, não se recomenda o uso de pemetrexedo em doentes com depuração da creatinina 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 ou diabetes preexistentes. No período pós-comercialização, foram também notificados diabetes insípida nefrogénica e necrose tubular renal com o pemetrexedo utilizado isoladamente ou em associação com outros agentes quimioterapêuticos. A maioria destes eventos resolveu-se com a interrupção do tratamento com pemetrexedo. Os doentes devem ser monitorizados regularmente relativamente a necrose tubular aguda, diminuição da função renal e sinais e sintomas de diabetes insípida nefrogénica (por exemplo, hipernatremia).

O efeito da retenção de fluido no terceiro espaço, tal como derrame pleural ou ascite, não está completamente definido com pemetrexedo. Um estudo de fase 2 de pemetrexedo em 31 doentes com tumores sólidos com fluido estável no terceiro espaço, não mostrou diferença nas concentrações plasmáticas normalizadas com a dose 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 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 atenuadas (ver secção 4.3 e 4.5).

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

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com pemetrexedo e durante 6 meses após a conclusão do tratamento (ver secção 4.6).

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

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

Excipientes

Pemetrexedo medac 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis de 100 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Pemetrexedo medac 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Este medicamento contém 54 mg de sódio por frasco para injetáveis de 500 mg, equivalente a 2,70% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Pemetrexedo medac 1.000 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Este medicamento contém 108 mg de sódio por frasco para injetáveis de 1.000 mg, equivalente a 5,40% 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 exemplo, aminoglicosídeos, diuréticos de curva, compostos de platina, ciclosporinas) pode resultar num atraso da depuração do pemetrexedo. Esta combinação deve ser usada com precaução. Se necessário, a depuração da creatinina deve ser monitorizada de perto.

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

Nos doentes com função renal normal (depuração da creatinina ≥ 80 ml/min), doses altas de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, tais como o ibuprofeno > 1.600 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 ≥ 80 ml/min).

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

Na ausência de dados relativos a potenciais interações com AINES que tenham semividas prolongadas, tais como o piroxicam ou o rofecoxibe, deve interromper-se a administração concomitante com pemetrexedo em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada, pelo menos 5 dias antes da administração, no dia da administração e pelo menos 2 dias após a administração de pemetrexedo. (ver secção 4.4). No caso de ser necessária a administração concomitante de AINES, os doentes devem ser monitorizados de perto no que diz respeito à toxicidade, especialmente mielossupressão e toxicidade gastrointestinal.

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

Interações aplicáveis 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

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

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

Gravidez

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

Amamentação

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

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, infeção/septicemia e neuropatia. Raramente foram observados acontecimentos, como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

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

Tabela 4: Frequência de todos os graus de acontecimentos adversos a medicamentos, independentemente da causalidade, de estudos de registo principal: JMEI (ALIMTA vs Docetaxel), JMDB (ALIMTA mais Cisplatina versus GEMZAR mais Cisplatina, JMCH (ALIMTA mais Cisplatina versus Cisplatina), JMEN e PARAMOUNT (Pemetrexedo mais Melhor Tratamento de Suporte versus Placebo mais Melhor Tratamento de Suporte) e do período pós-comercialização.

Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Infeções e infestações	Infeção ^a Faringite	Sépsis ^b			Dermo-hipodermite	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia Leucopenia Diminuição da hemoglobina	Neutropenia febril Diminuição das plaquetas	Pancitopenia	Anemia hemolítica imunomediada		
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade		Choque anafilático		
Doenças do metabolismo e da nutrição		Desidratação				
Doenças do sistema nervoso		Alterações do paladar Neuropatia motora periférica Neuropatia sensorial periférica Tonturas	Acidente vascular cerebral Acidente vascular cerebral isquémico Hemorragia intracraniana			

Afeções oculares		Conjuntivite Secura ocular Aumento de lacrimação Queratoconjun- tivite seca Edema da pálpebra Doença da superfície ocular				
Cardiopatias ^c		Insuficiência cardíaca Arritmia	Angina Enfarte do miocárdio Doença arterial coronária Arritmia supraventricular			
Vasculopatias			Isquemia periférica ^d			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Embolismo Pulmonar Pneumonia intersticial ^{bd}			
Doenças gastrointestina- is	Estomatite Anorexia Vômitos Diarreia Náuseas	Dispepsia Obstipação Dor abdominal	Hemorragia rectal Hemorragia gastrointestinal Perfuração intestinal Esofagite Colite ^e			
Afeções hepatobiliares		Aumento da Alanina aminotransfera- se Aumento da Aspartato aminotransfera- se		Hepatite		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea Descamação da pele	Hiperpigmen- tação Prurido Eritema multiforme Alopécia Urticária		Eritema	Síndrome Stevens- Johnson ^b Necrólise epidérmica tóxica ^b Penfigóide Dermatite bolhosa Epidermólise bolhosa adquirida Edema eritematoso ^f Pseudocelulit e Dermatite	

					Eczema Prurido	
Doenças renais e urinárias	Diminuição da depuração da creatinina Aumento da creatinina sanguínea ^e	Insuficiência renal Taxa de filtração glomerular diminuída				Diabetes insípida nefrogénica Necrose tubular renal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Pirexia Dor Edema Dor torácica Inflamação da mucosa				
Exames complementares de diagnóstico		Gama glutamyl 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 muitas vezes levando a uma necrose extrema

^d com insuficiência respiratória

^e observado apenas em combinação com a cisplatina

^f principalmente nos membros inferiores

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Appendix V](#).

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Pemetrexedo medac 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 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.

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 SG (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 <i>Log Rank</i> ^a	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 <i>Log Rank</i> ^a	0,001		0,008	
Tempo até à 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 <i>Log Rank</i> ^a	0,001		0,001	
Taxa de resposta global ^b (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 exato (Fisher) ^a	< 0,001		< 0,001	

Abreviatura: IC = Intervalo de confiança; SG = sobrevivência global

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

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

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

Dados limitados de um outro ensaio separado, randomizado, controlado de fase 3, sugeriram que os

dados de eficácia (SG, sobrevivência livre de progressão [SLP]) para pemetrexedo são semelhantes entre doentes previamente pré-tratados com docetaxel (n = 41) e doentes que não receberam tratamento prévio com docetaxel (n = 540).

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

	Pemetrexedo	Docetaxel
Tempo de sobrevivência (meses)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediana (m)	8,3	7,9
• IC 95% para a mediana	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
• HR	0,99	
• IC 95% para HR	(0,82 – 1,20)	
• Valor-p de não-inferioridade (HR)	0,226	
SLP (meses)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediana	2,9	2,9
• HR (IC 95%)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Tempo até à falência do tratamento (TFT – meses)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediana	2,3	2,1
• 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)	8,8 (5,7 – 12,8)
• Doença estável (%)	45,8	46,4

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

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 CPNPC localmente avançado ou metastático (fase IIIb ou IV) mostrou que pemetrexedo mais cisplatina (população ITT n = 862) cumpriu o seu objetivo primário e mostrou eficácia semelhante (SG) 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 PC *versus* GC.

SLP e a taxa geral de resposta foram similares entre os braços de tratamento: SLP mediana foi 4,8 meses para pemetrexedo mais cisplatina *versus* 5,1 meses para a gemcitabina mais cisplatina (risco relativo ajustado 1,04; IC 95% = 0,94 – 1,15) e a taxa geral de resposta foi 30,6% (IC 95% = 27,3 - 33,9) para pemetrexedo mais cisplatina *versus* 28,2% (IC 95% = 25,0 – 31,4) para gemcitabina mais cisplatina. Os dados de SLP foram parcialmente confirmados por um revisor independente (400/1.725 doentes foram selecionados aleatoriamente para revisão).

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

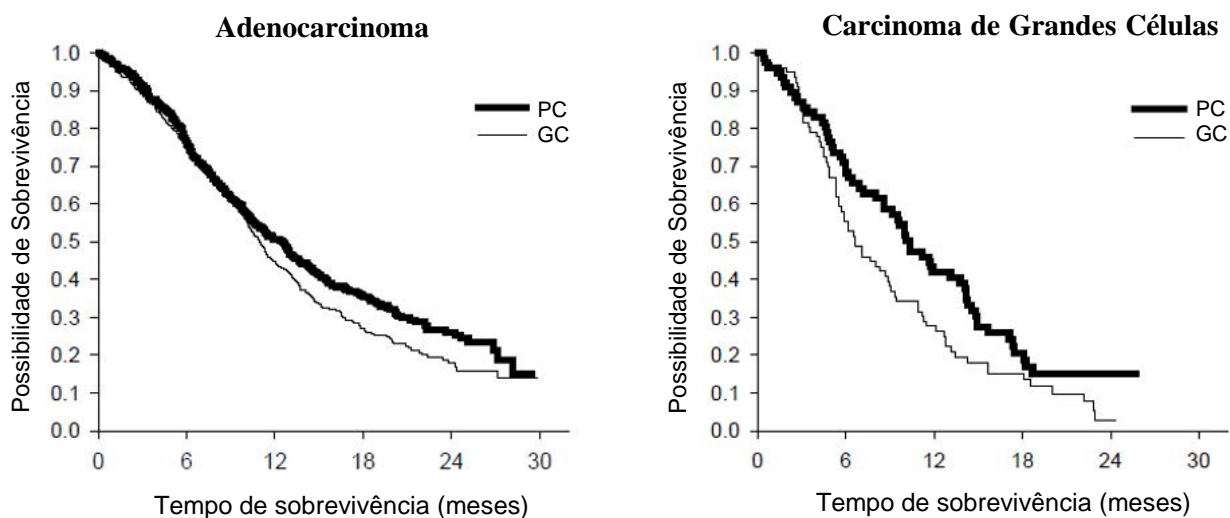
Tabela 7. Eficácia de pemetrexedo + cisplatina vs. gemcitabina + cisplatina no cancro do pulmão de não pequenas células em primeira linha – população ITT e subgrupos histológicos

População ITT e subgrupos de histologia	SG mediana em meses (IC 95%)				HR ajustado (IC 95%)	Valor-p de superioridade
	Pemetrexedo cisplatina		Gemcitabina + cisplatina			
População ITT (n = 1.725)	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

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

Curvas de Kaplan Meier da SG 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%, $p = 0,021$).

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 CPNPC

localmente avançado (fase IIIB) ou metastático (fase IV), 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.

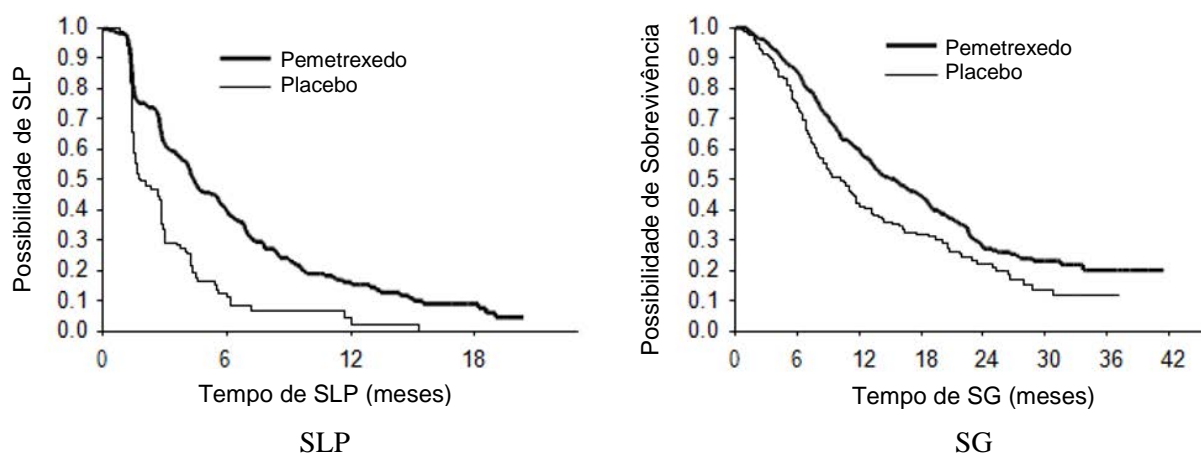
O estudo cumpriu o seu objetivo primário e mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na SLP no braço de tratamento com pemetrexedo sobre o braço de placebo (n = 581, população revista independentemente; mediana de 4,0 meses e 2,0 meses, respetivamente) (taxa de risco = 0,60, IC 95% = 0,49 –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

Observou-se uma diferença na eficácia de acordo com a histologia do CPNPC no JMEN, consistente com outros estudos de pemetrexedo. Nos doentes com cancro do pulmão de não pequenas células com histologia celular que não predominantemente escamosa (n = 430, população revista independentemente) a mediana da SLP foi de 4,4 meses no braço de tratamento com pemetrexedo e 1,8 meses no braço de placebo, risco relativo = 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 (risco relativo = 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 (risco relativo = 0,71, IC 95% = 0,56 – 0,88, p = 0,002).

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

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

JMEN: Curvas de Kaplan Meier da SLP e SG com pemetrexedo *versus* placebo em doentes com CPNPC com histologia celular que não predominantemente escamosa



PARAMOUNT

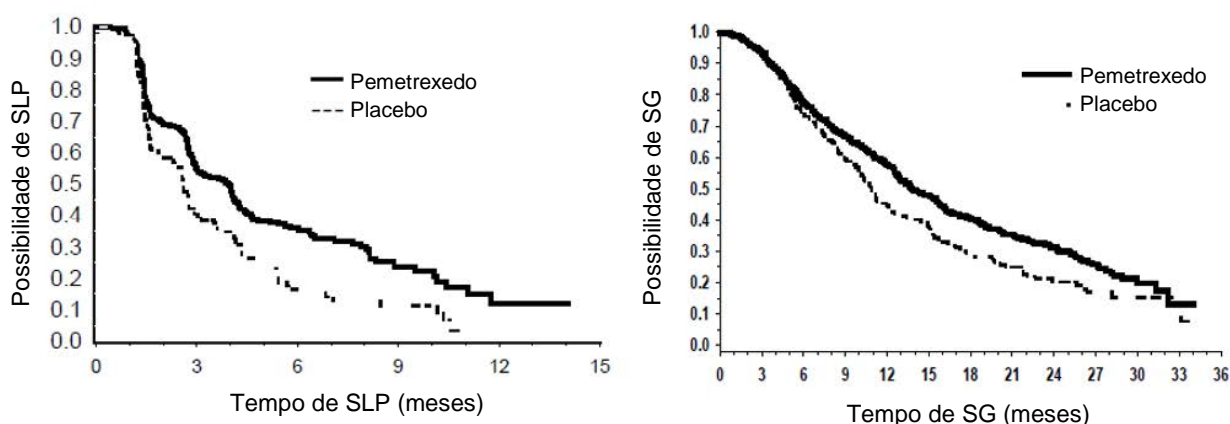
Um estudo de fase 3 (PARAMOUNT), multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, comparou, em doentes com CPNPC localmente avançado (estádio IIIB) ou metastático

(estádio 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%) completou ≥ 6 ciclos do tratamento de manutenção com pemetrexedo, representando, pelo menos, 10 ciclos completos de tratamento com pemetrexedo.

O estudo cumpriu o seu objetivo primário e mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na 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) (risco relativo = 0,64, IC 95% = 0,51 – 0,81, p = 0,0002). A revisão independente dos exames dos doentes confirmou os resultados da avaliação de SLP feita pelo investigador. A mediana da SLP avaliada pelo investigador para os doentes randomizados, medida desde o início do tratamento com pemetrexedo mais cisplatina em primeira linha (indução) foi de 6,9 meses para o braço de tratamento com pemetrexedo e 5,6 meses para o braço de placebo (risco relativo = 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, risco relativo = 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 estágio 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 (risco relativo = 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 SLP e SG no tratamento de manutenção em continuação com pemetrexedo *versus* placebo em doentes com CPNPC com histologia celular que não predominantemente escamosa (medida desde a randomização)



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

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Pemetrexedo medac em todos os subgrupos da população pediátrica para as indicações concedidas (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do pemetrexedo após administração em monoterapia, em doses entre 0,2 e 838 mg/m² administradas por perfusão intravenosa de 10 minutos foram avaliadas em 426 doentes oncológicos com diferentes diagnósticos de tumores sólidos. O pemetrexedo tem um volume de distribuição no estado estacionário de 9 litros/m². Os estudos *in vitro* indicam que o pemetrexedo apresenta uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 81%. Esta ligação não foi significativamente afetada pelos diferentes graus de compromisso renal. O pemetrexedo é sujeito a uma metabolização hepática limitada. 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 pemetrexedo é ativamente segregado pelo OAT3 (transportador de aniões 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 bolus durante 9 meses, observaram-se alterações testiculares (degeneração/necrose do epitélio seminífero). Este facto sugere que o pemetrexedo pode alterar a fertilidade masculina. A fertilidade feminina não foi investigada.

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

Não foi estudado o potencial carcinogénico do pemetrexedo.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E421)

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis não aberto

3 anos

Solução reconstituída e para perfusão

Quando preparadas como indicado, as soluções de pemetrexedo reconstituídas e para perfusão não contêm conservantes antimicrobianos.

A estabilidade físico-química das soluções reconstituídas e para perfusão de pemetrexedo foi demonstrada durante 24 horas a temperatura refrigerada.

De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado de imediato. Caso não seja usado de imediato, o tempo e condições de armazenamento anteriores ao uso são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a 24 horas a temperaturas entre 2°C a 8°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I com tampa de borracha (borracha de bromobutilo revestida por fluoropolímero), contendo 100, 500 ou 1.000 mg de pemetrexedo.

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 do pemetrexedo para administração por perfusão intravenosa.
2. Calcule a dose e o número de frascos de Pemetrexedo medac necessários. Cada frasco contém um excesso de pemetrexedo para garantir que é administrada a quantidade descrita no rótulo.
3. Reconstitua os frascos de 100 mg com 4,2 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes, de modo a que obtenha uma solução contendo 25 mg/ml de pemetrexedo. Agite suavemente cada frasco até o pó estar completamente dissolvido. A solução resultante é límpida e a coloração obtida pode ir desde incolor a amarelo ou amarelo-esverdeado sem afetar adversamente a qualidade do produto. O pH da solução reconstituída está entre 6,6 e 7,8. **É necessário uma nova diluição.**

Reconstitua os frascos de 500 mg com 20 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes, de modo a que obtenha uma solução contendo 25 mg/ml de pemetrexedo. Agite suavemente cada frasco até o pó estar completamente dissolvido. A solução resultante é límpida e a coloração obtida pode ir desde incolor a amarelo sem afetar adversamente a qualidade do produto. O pH da solução reconstituída está entre 6,6 e 7,8. **É necessário uma nova diluição.**

Reconstitua os frascos de 1.000 mg com 40 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes, de modo a que obtenha uma solução contendo 25 mg/ml de pemetrexedo. Agite suavemente cada frasco até o pó estar completamente dissolvido. A solução resultante é límpida e a coloração obtida pode ir desde incolor a amarelo ou amarelo-esverdeado sem afetar adversamente a qualidade do produto. O pH da solução reconstituída está entre 6,6 e 7,8. **É necessário uma nova diluição.**

4. O volume apropriado da solução reconstituída de pemetrexedo tem que ser posteriormente diluído para 100 ml, com uma solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes e administrada por perfusão intravenosa durante 10 minutos.
5. As soluções para perfusão de pemetrexedo, preparadas tal como acima indicado, são compatíveis com os conjuntos e sacos de administração de polivinilcloreto e poliolefina.
6. Os medicamentos destinados a 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 única utilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Precauções de preparação e utilização

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemanha
Telf.: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100

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

EU/1/15/1038/001	Pemetrexedo medac 100 mg
EU/1/15/1038/002	Pemetrexedo medac 500 mg
EU/1/15/1038/003	Pemetrexedo medac 1.000 mg

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

Data da primeira autorização: 27 de novembro de 2015

Data da última renovação: 19 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 <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

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

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

Synthon Hispania, S.L.
C/ Castello, nº1, Pol. Las Salinas,
Sant Boi de Llobregat
08830 Barcelona, Espanha

Synthon, s.r.o.
Brněnská 32/čp. 597
Blansko
678 17
República Checa

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemanha

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

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

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

• Plano de gestão do risco (PGR)

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pemetrexedo medac 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 hemipentahidratado).

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol, ácido clorídrico, 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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.
Via intravenosa após reconstituição e diluição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemanha

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

EU/1/15/1038/001

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 BARCODE

Código de barras 2D com o identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
NS
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pemetrexedo medac 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 hemipentahidratado).

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol, ácido clorídrico, 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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.
Via intravenosa após reconstituição e diluição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemanha

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

EU/1/15/1038/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D BARCODE

Código de barras 2D com o identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
NS
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pemetrexedo medac 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 hemipentahidratado).

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol, ácido clorídrico, 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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.
Via intravenosa após reconstituição e diluição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemanha

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

EU/1/15/1038/003

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 BARCODE

Código de barras 2D com o identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
NS
NN

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

Frasco para injetáveis

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

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

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

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

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg

6. OUTRAS

Citotóxico.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pemetrexedo medac 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 hemipentahidratado).

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol, ácido clorídrico, 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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.
Via intravenosa após reconstituição e diluição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemanha

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

EU/1/15/1038/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pemetrexedo medac 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 hemipentahidratado).

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol, ácido clorídrico, 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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.
Via intravenosa após reconstituição e diluição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemanha

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

EU/1/15/1038/003

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

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Pemetrexedo medac 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Pemetrexedo medac 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Pemetrexedo medac 1.000 mg pó para concentrado para solução para perfusão
pemetrexedo

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

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

O que contém este folheto:

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

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

Pemetrexedo medac é um medicamento usado no tratamento do cancro.

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

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

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

2. O que precisa de saber antes de utilizar Pemetrexedo medac

Não utilize Pemetrexedo medac

- se tem alergia ao pemetrexedo ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se estiver a amamentar, deverá interromper a amamentação durante o tratamento com Pemetrexedo medac;
- se tiver feito recentemente ou for fazer uma vacina contra a febre-amarela.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Pemetrexedo medac se:

- tiver ou tiver tido problemas de rins, pois pode não poder receber Pemetrexedo medac. Antes de cada perfusão ser-lhe-á feita uma colheita de sangue para verificar o funcionamento dos seus rins e fígado e se tem células sanguíneas em número suficiente para lhe poder ser administrado Pemetrexedo medac. 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
- tiver feito ou tiver que fazer radioterapia, dado que pode haver uma reação à radiação no início ou no final do tratamento com Pemetrexedo medac
- se tiver sido recentemente vacinado, pois isso pode ter efeitos nocivos com Pemetrexedo medac
- se tiver doença do coração ou história de doença do coração
- tiver uma acumulação de líquido à volta dos pulmões, uma vez que o seu médico pode decidir removê-lo antes de lhe administrar Pemetrexedo medac.

Utilização em 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 medac

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

Por favor informe o seu médico se está a tomar algum medicamento para as dores ou inflamação (inchaço), 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 medac 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 os medicamentos que está a tomar são AINEs.

Gravidez

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. O uso de Pemetrexedo medac deve ser evitado durante a gravidez. O seu médico irá discutir consigo o risco potencial a que estará sujeita se lhe for administrado Pemetrexedo medac durante a gravidez. As mulheres terão de usar uma contraceção eficaz durante o tratamento com Pemetrexedo medac e durante 6 meses após receber a última dose.

Amamentação

Não deve amamentar durante o tratamento com Pemetrexedo medac. Fale com o seu médico para saber quando será seguro recomeçar a amamentação, após o fim do tratamento.

Fertilidade

Aconselha-se aos homens a não terem filhos durante o tratamento e até 3 meses após o tratamento com Pemetrexedo medac, devendo por isso utilizar meios contraceptivos eficazes durante o tratamento com Pemetrexedo medac e durante os 3 meses a seguir ao tratamento. Se quiser ter um filho durante o tratamento ou nos 3 meses a seguir ao tratamento, procure aconselhamento com o seu médico ou farmacêutico. Pemetrexedo medac 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 medac pode fazê-lo sentir-se cansado. Seja cuidadoso quando conduzir ou utilizar máquinas.

Pemetrexedo medac contém sódio

Pemetrexedo medac 100 mg

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis de 100 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Pemetrexedo medac 500 mg

Este medicamento contém 54 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis de 500 mg. Isto é equivalente a 2,70% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Pemetrexedo medac 1.000 mg

Este medicamento contém 108 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis de 1.000 mg. Isto é equivalente a 5,40% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como utilizar Pemetrexedo medac

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

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

Quando Pemetrexedo medac for usado em combinação com a cisplatina

O médico ou farmacêutico hospitalar irá determinar a dose que precisa com base na sua altura e peso. A cisplatina é também administrada por perfusão intravenosa, aproximadamente 30 minutos após a perfusão de Pemetrexedo medac 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 medac. 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 – 1.000 µg) que terá que tomar uma vez ao dia, enquanto estiver a ser tratado com Pemetrexedo medac. Deve tomar, pelo menos, 5 doses de ácido fólico durante os sete dias anteriores à primeira dose de Pemetrexedo medac, e deverá manter esta toma diária até 21 dias após a última dose de Pemetrexedo medac. Também irá receber uma injeção de vitamina B₁₂ (1.000 µg) na semana anterior à dose de Pemetrexedo medac e, subsequentemente, a cada 9 semanas (correspondente a 3 ciclos de tratamento com Pemetrexedo medac). 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 (pouco frequente)
- se tiver dor, rubor, inchaço 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 sentir cansado, fraco, ficar facilmente sem fôlego ou estiver pálido (uma vez que pode ter menos hemoglobina do que é normal, o que é muito frequente)
- se sangrar das gengivas, nariz ou boca ou sangrar de forma contínua, tiver urina avermelhada ou rosada, nódos negros 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).

Podem ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis com o pemetrexedo:

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

Infeção

Faringite (dor de garganta)

Níveis baixos de granulócitos neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos)

Níveis baixos de glóbulos brancos

Níveis baixos de hemoglobina Dor, vermelhidão, inchaço ou feridas na boca

Perda de apetite

Vómitos

Diarreia

Náuseas

Erupção na pele

Descamação da pele

Testes sanguíneos anormais que demonstram uma funcionalidade dos rins reduzida

Fadiga (cansaço)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

Infeção sanguínea

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

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

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

Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

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

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

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 cutânea grave que pode ser fatal)
Desordem auto-imune 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

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Pemetrexedo medac

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após VAL.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções 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 – 8°C).

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Pemetrexedo medac

A substância ativa é pemetrexedo.

Pemetrexedo medac 100 mg: Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo dissódico hemipentahidratado).

Pemetrexedo medac 500 mg: Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo dissódico hemipentahidratado).

Pemetrexedo medac 1.000 mg: Cada frasco para injetáveis contém 1000 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo dissódico hemipentahidratado).

Após reconstituição, a solução contém 25 mg/ml de pemetrexedo.

Os outros componentes são manitol, ácido clorídrico e hidróxido de sódio. Ver secção 2 “Pemetrexedo medac contém sódio”.

Qual o aspeto de Pemetrexedo medac e conteúdo da embalagem

Pemetrexedo medac é um pó para concentrado para solução para perfusão em frasco para injetáveis de vidro com tampa de borracha.

É um pó branco a amarelo-claro.

Cada embalagem inclui um frasco para injetáveis contendo 100, 500 ou 1.000 mg de pemetrexedo.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Alemanha

Tel.: +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

Fabricante:

Synthon Hispania SL

C/Castelló nº1, Pol. Las Salinas, Sant Boi de Llobregat

08830 Barcelona

Espanha

Tel.: +34 936401516

Fax: +34 936401146

Synthon, s.r.o.

Brněnská 32/čp. 597

67801 Blansko

República Checa

Tel.: +420 516 427 311

Fax: +420 516 417 350

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Alemanha

Tel.: +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

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

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções de utilização, manuseamento e eliminação

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

Pemetrexedo medac 500 mg:

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

Pemetrexedo medac 1.000 mg:

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

Agite suavemente cada frasco até o pó estar completamente dissolvido. A solução resultante é límpida e a coloração obtida pode ir desde incolor a amarelo 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 polivinilcloreto e poliolefina. Pemetrexedo é incompatível com diluentes que contém cálcio, incluindo lactato de Ringer para injetáveis e soluto de Ringer para injetáveis.
6. Os medicamentos destinados a administrações parentéricas devem ser visualmente inspecionados antes da administração para detetar eventuais partículas em suspensão e descoloração. Se forem detetadas partículas em suspensão, não administre.
7. As soluções de pemetrexedo destinam-se a uma única utilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Precauções de preparação e utilização

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