

MESOTEM
(pemetrexede dissódico hemipentaidratado)

pó liofilizado para solução injetável

100 mg

500 mg

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Mesotem

pemetrexede dissódico hemipentaidratado

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 5 ou 1 frascos-ampola de 100 mg ou 500 mg de pó liofilizado para solução injetável.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 100 mg contém:

pemetrexede dissódico hemipentaidratado120,823 mg

(equivalente a 100 mg de pemetrexede)

excipientes q.s.p. 1 frasco-ampola

Excipientes: manitol, hidróxido de sódio* e ácido clorídrico*

* para ajuste de pH

Cada frasco-ampola de 500 mg contém:

pemetrexede dissódico hemipentaidratado604,115 mg

(equivalente a 500 mg de pemetrexede)

excipientes q.s.p. 1 frasco-ampola

Excipientes: manitol, hidróxido de sódio* e ácido clorídrico*

*para ajuste de pH

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Mesotem (pemetrexede dissódico hemipentaidratado), em combinação com a cisplatina, é indicado para o tratamento de pacientes com mesotelioma pleural maligno irresssecável ou não passível de cirurgia curativa.

Mesotem, em combinação com cisplatina, como quimioterapia inicial, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas com histologia de células não escamosas localmente avançado ou metastático.

Mesotem, como agente isolado, é indicado para o tratamento de manutenção em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas com histologia de células não escamosas localmente avançado ou metastático, cuja doença não progrediu após 4 ciclos de quimioterapia à base de platina.

Mesotem, como agente isolado, após quimioterapia prévia, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas com histologia de células não escamosas localmente avançado ou metastático.

Mesotem, em combinação com pembrolizumabe e quimioterapia à base de platina, é indicado para o tratamento de primeira linha em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas não escamoso, metastático e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O pemetrexede dissódico no tratamento de Mesotelioma Pleural Maligno: a segurança e eficácia de pemetrexede dissódico hemipentaidratado, em combinação com a cisplatina, foram avaliadas em pacientes com Mesotelioma Pleural Maligno (MPM) que não receberam quimioterapia prévia.

Estudo randomizado: um estudo multicêntrico, randomizado, simples-cego, em 448 pacientes com MPM que não receberam quimioterapia prévia, comparou a sobrevida de pacientes tratados com pemetrexede dissódico em combinação à cisplatina com a sobrevida de pacientes recebendo cisplatina isolada. O pemetrexede dissódico foi administrado por via intravenosa em até 10

minutos na dose de 500 mg/m² e a cisplatina foi administrada por via intravenosa em até 2 horas na dose de 75 mg/m², iniciando-se aproximadamente 30 minutos após o término da administração de pemetrexede dissódico. Ambas as drogas foram dadas no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias. Após tratamento de 117 pacientes, a toxicidade de células brancas e gastrointestinal (GI) conduziu a uma alteração no protocolo, a fim de se fazer a suplementação de ácido fólico e vitamina B₁₂ a todos os pacientes.

A análise primária desse estudo foi realizada na população de todos os pacientes aleatoriamente designados para um dos tratamentos do estudo (randomizados e tratados). Uma análise também foi realizada nos pacientes que receberam suplementação de ácido fólico e vitamina B₁₂, conforme é recomendado para o tratamento com pemetrexede dissódico (ver POSOLOGIA E MODO DE USAR). Os resultados de eficácia foram semelhantes entre o grupo total de pacientes e o grupo que recebeu suplementação durante todo o tratamento. Os dados demográficos são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Resumo das Características dos Pacientes do estudo com Mesotelioma Pleural Maligno

Características dos pacientes	Pacientes Randomizados e Tratados		Pacientes Suplementados durante todo o tratamento	
	pemetrexede dissódico / cisplatina (N=226)	cisplatina (N=222)	pemetrexede dissódico / cisplatina (N=168)	cisplatina (N=163)
Idade (anos)				
Mediana (intervalo)	61 (29-85)	60 (19-84)	60 (29-85)	60 (19-82)
Sexo (%)				
Homem	184 (81,4)	181 (81,5)	136 (81,0)	134 (82,2)
Mulher	42 (18,6)	41 (18,5)	32 (19,0)	29 (17,8)
Origem (%)				
Caucasiano	204 (90,3)	206 (92,8)	150 (89,3)	153 (93,9)
Hispanico	11 (4,9)	12 (5,4)	10 (6,0)	7 (4,3)
Asiático	10 (4,4)	4 (1,9)	7 (4,2)	3 (1,8)
Descendente de africano	1 (0,4)	0	1 (0,6)	0
Estadio à Admissão (%)				
I	16 (7,1)	14 (6,3)	15 (8,9)	12 (7,4)
II	35 (15,6)	33 (15,0)	27 (16,2)	27 (16,8)
III	73 (32,4)	68 (30,6)	51 (30,5)	49 (30,4)
IV	101 (44,9)	105 (47,2)	74 (44,3)	73 (45,3)
Não especificado	1 (0,4)	2 (0,9)	1 (0,6)	2 (1,2)
Diagnóstico/Histologia^a (%)				
Epitelial	154 (68,1)	152 (68,5)	117 (69,6)	113 (69,3)
Misto	37 (16,4)	36 (16,2)	25 (14,9)	25 (15,3)
Sarcomatoide	18 (8,0)	25 (11,3)	14 (8,3)	17 (10,4)
Outro	17 (7,5)	9 (4,1)	12 (7,1)	8 (4,9)
KPS^b Basal (%)				
70-80	109 (48,2)	97 (43,7)	83 (49,4)	69 (42,3)
90-100	117 (51,8)	125 (56,3)	85 (50,6)	94 (57,7)

^a Apenas 67% dos pacientes tiveram diagnóstico histológico de mesotelioma maligno confirmado por revisão independente.

^b Escala de *Performance Status* de Karnofsky.

A Tabela 2 resume os resultados de sobrevida de todos os pacientes tratados e randomizados, independentemente da suplementação com vitaminas e aqueles pacientes que receberam a suplementação desde a admissão no estudo.

Tabela 2: Eficácia de pemetrexede dissódico mais cisplatina vs. cisplatina para Mesotelioma Pleural Maligno

Parâmetros de Eficácia	Pacientes Randomizados e Tratados		Pacientes Suplementados durante todo o tratamento	
	pemetrexede dissódico / cisplatina (N=226)	cisplatina (N=222)	pemetrexede dissódico / cisplatina (N=168)	cisplatina (N=163)
Sobrevida Global Mediana	12,1 meses	9,3 meses	13,3 meses	10,0 meses
(95% IC)	(10,0 – 14,4)	(7,8 – 10,7)	(11,4 – 14,9)	(8,4 – 11,9)
Coeficiente de Risco	0,77		0,75	
Valor de p Log rank*	0,020		0,051	

*Valor de p refere-se à comparação entre os braços.

Resultados semelhantes foram vistos na análise dos pacientes (N=303) com diagnóstico histológico confirmado de MPM. As análises demográficas exploratórias não apresentaram diferença aparente no que se refere à faixa etária. O pequeno número de pacientes não brancos não permitiu a avaliação de diferenças étnicas. O efeito em mulheres (sobrevida mediana de 15,7 meses com a combinação *versus* 7,5 meses com cisplatina isolada), entretanto, foi maior do que o efeito em homens (sobrevida mediana de 11 *versus* 9,4; respectivamente). Como em qualquer análise exploratória, não está claro se essa diferença é real ou se é um achado ao acaso. A resposta tumoral objetiva do MPM é difícil de ser mensurada pelos exames convencionais de imagem e os critérios de resposta não são um consenso universal. Entretanto, baseada nos critérios prospectivamente definidos, a taxa de resposta tumoral objetiva com pemetrexede dissódico mais cisplatina foi maior do que a taxa obtida com a cisplatina isolada. Houve também melhora da função pulmonar no grupo de pemetrexede dissódico mais cisplatina comparado ao grupo controle.

Os pacientes que receberam suplementação com ácido fólico e vitamina B₁₂ durante todo o estudo receberam em média 6 e 4 ciclos de tratamento com pemetrexede dissódico/cisplatina (N=168) e cisplatina (N=163), respectivamente. Os pacientes que nunca receberam ácido fólico e vitamina B₁₂ receberam em média 2 ciclos em ambos os grupos de tratamento (N=32 e N=38 para os grupos de pemetrexede dissódico/cisplatina e cisplatina, respectivamente). Pacientes recebendo pemetrexede dissódico no grupo suplementado durante todo o estudo receberam uma intensidade de dose relativa de 93% da especificada no protocolo; pacientes tratados com cisplatina (no mesmo braço de pemetrexede dissódico) receberam 94% da intensidade da dose planejada. Pacientes tratados com cisplatina isolada receberam intensidade de dose de 96%.

O pemetrexede dissódico em combinação com cisplatina no tratamento de Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas com Histologia de Células Não Escamosas localmente avançado ou metastático: a segurança e a eficácia de pemetrexede dissódico, em combinação com cisplatina, foram avaliadas em pacientes com Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas com Histologia de Células Não Escamosas localmente avançado ou metastático (estádios IIIb e IV), como quimioterapia inicial.

Estudo randomizado: um estudo multicêntrico, randomizado, aberto, em 1.725 pacientes que não receberam quimioterapia prévia com estágio IIIb/IV de Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP) foi conduzido para comparar a sobrevida global de pacientes tratados com pemetrexede dissódico em combinação com cisplatina (AC) *versus* gencitabina mais cisplatina (GC). O pemetrexede dissódico foi administrado por via intravenosa em até 10 minutos na dose de 500 mg/m² e a cisplatina foi administrada por via intravenosa na dose de 75 mg/m² após a administração de pemetrexede dissódico no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias. A gencitabina foi administrada na dose de 1.250 mg/m² no Dia 1 e Dia 8 e a cisplatina foi administrada por via intravenosa na dose de 75 mg/m² após administração de gencitabina, no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias. O tratamento foi administrado por um total de até 6 ciclos e os pacientes em ambos os grupos de tratamento receberam ácido

fólico, vitamina B₁₂ e dexametasona. As características demográficas dos pacientes da população intenção de tratamento (ITT) estão na Tabela 3. As características demográficas e das doenças foram bem equilibradas.

Tabela 3: Resumo das Características dos Pacientes do Estudo de CPCNP – Combinação com cisplatina

Característica do Paciente	pemetrexede dissódico mais cisplatina (AC) (N=862)	gencitabina mais cisplatina (GC) (N=863)
Idade (anos)		
Mediana (intervalo)	61,1 (28,8-83,2)	61,0 (26,4-79,4)
Sexo		
Homem/Mulher	70,2%/29,8%	70,1%/29,9%
Origem		
Caucasiano	669 (77,6%)	680 (78,8%)
Hispanico	27 (3,1%)	23 (2,7%)
Asiático	146 (16,9%)	141 (16,3%)
Descendente de africano	18 (2,1%)	18 (2,1%)
Estadio à admissão		
IIIb/IV	23,8%/76,2%	24,3%/75,7%
Histologia		
CPCNP não escamosas ^a	618 (71,7%)	634 (73,5%)
Adenocarcinoma	436 (50,6%)	411 (47,6%)
Células grandes	76 (8,8%)	77 (8,9%)
Outro ^b	106 (12,3%)	146 (16,9%)
Escamosas	244 (28,3%)	229 (26,5%)
ECOG PS^{c,d}		
0/1	35,4%/64,6%	35,6%/64,3%
Histórico de Tabagismo^e		
Sempre/nunca foi fumante	83,1%/16,9%	83,9%/16,1%

^a Inclui adenocarcinoma, células grandes e outras histologias exceto as com tipo células escamosas.

^b O subgrupo “outro” representa pacientes com diagnóstico primário de CPCNP nos quais a doença não foi claramente qualificada como adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas ou carcinoma de células grandes.

^c Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS).

^d Não foi reportado ECOG PS para todos os pacientes randomizados. As porcentagens são representativas de um N=861 para o braço de pemetrexede dissódico mais cisplatina e N=861 para o braço de gencitabina mais cisplatina.

^e O histórico de tabagismo foi coletado de 88% dos pacientes randomizados (N=757 para o braço de pemetrexede dissódico mais cisplatina e N=759 para o braço de gencitabina mais cisplatina).

Os pacientes receberam uma mediana de 5 ciclos de tratamento em ambos os grupos de estudo. Os pacientes tratados com pemetrexede dissódico mais cisplatina receberam 94,8% da intensidade da dose relativa de pemetrexede dissódico especificada no protocolo e 95% da intensidade da dose relativa de cisplatina especificada no protocolo. Pacientes tratados com gencitabina mais cisplatina receberam 85,8% da intensidade da dose relativa de gencitabina especificada no protocolo e 93,5% da intensidade da dose relativa de cisplatina especificada no protocolo.

O desfecho primário desse estudo foi a sobrevida global. A sobrevida mediana foi de 10,3 meses no grupo de pemetrexede dissódico mais cisplatina e de 10,3 meses no grupo da gencitabina mais cisplatina, com coeficiente de risco ajustado de 0,94.

Tabela 4: Eficácia de pemetrexede dissódico mais cisplatina vs. gencitabina mais cisplatina no Tratamento de Primeira Linha para CPCNP – População ITT

	pemetrexede dissódico mais cisplatina (N=862)	gencitabina mais cisplatina (N=863)
Sobrevida Global Mediana (95% IC)	10,3 meses (9,8-11,2)	10,3 meses (9,6-10,9)
Coeficiente de Risco Ajustado (HR) ^{a, b} (95% IC)	0,94 (0,84-1,05)	
Sobrevida Mediana Livre de Progressão (95% IC)	4,8 meses (4,6-5,3)	5,1 meses (4,6-5,5)
Coeficiente de Risco Ajustado (HR) ^{a, b} (95% IC)	1,04 (0,94-1,15)	
Taxa de Resposta Global (95% IC)	27,1% (24,2-30,1)	24,7% (21,8-27,6)

^a Ajustado para sexo, estadió, base de diagnóstico e *Performance Status*.

^b Um HR menor que 1,0 indica que a sobrevida é melhor no braço pemetrexede mais cisplatina (AC) do que no braço gencitabina mais cisplatina (GC). Em contrapartida, um HR maior que 1,0 indica que a sobrevida é melhor no braço GC do que no braço AC.

Uma análise pré-determinada do impacto da histologia do CPCNP na sobrevida global foi realizada. Foram observadas diferenças clinicamente relevantes na sobrevida com base na histologia, conforme demonstrado na Tabela 5. No tratamento com pemetrexede dissódico, agente isolado para segunda linha e estudo de manutenção, estas diferenças nos efeitos com base na histologia também foram observadas.

Tabela 5: Sobrevida Global com pemetrexede dissódico mais cisplatina vs. gencitabina mais cisplatina para CPCNP – Subgrupos Histológicos

Subgrupo Histológico	Sobrevida Global Mediana em Meses (95% IC)				Coeficiente de risco não ajustado (HR) ^{a,b} (95% IC)	Coeficiente de risco ajustado (HR) ^{a,b,c} (95% IC)
	pemetrexede dissódico mais cisplatina		gencitabina mais cisplatina			
CPCNP não escamosas ^d (N=1.252)	11,0 (10,1-12,5)	N=618	10,1 (9,3-10,9)	N=634	0,84 (0,74-0,96)	0,84 (0,74-0,96)
Adenocarcinoma (N=847)	12,6 (10,7-13,6)	N=436	10,9 (10,2-11,9)	N=411	0,84 (0,71-0,98)	0,84 (0,71-0,99)
Células Grandes (N=153)	10,4 (8,6-14,1)	N=76	6,7 (5,5-9,0)	N=77	0,68 (0,48-0,97)	0,67 (0,48-0,96)
Outro ^e (N=252)	8,6 (6,8-10,2)	N=106	9,2 (8,1-10,6)	N=146	1,12 (0,84-1,49)	1,08 (0,81-1,45)
Células Escamosas (N=473)	9,4 (8,4-10,2)	N=244	10,8 (9,5-12,1)	N=229	1,22 (0,99-1,50)	1,23 (1,00-1,51)

^a Um HR menor que 1,0 indica que a sobrevida é melhor no braço pemetrexede dissódico mais cisplatina (AC) do que no braço gencitabina mais cisplatina (GC). Em contrapartida, um HR maior que 1,0 indica que a sobrevida é melhor no braço GC do que no braço AC.

^b Não ajustado para múltiplas comparações.

^c HRs ajustados por ECOG PS, sexo, estadió da doença e base para diagnóstico patológico (histopatológico/citopatológico).

^d Inclui adenocarcinoma, células grandes e outras histologias exceto as com o tipo células escamosas.

^c O subgrupo “outro” representa pacientes com diagnóstico primário de CPCNP nos quais a doença não foi claramente qualificada como adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas ou carcinoma de células grandes.

O pemetrexede dissódico no tratamento de Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas com Histologia de Células Não Escamosas localmente avançado ou metastático, cuja doença não progrediu após 4 ciclos de quimioterapia à base de platina: a segurança e a eficácia de pemetrexede dissódico foram avaliadas em pacientes com Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas com Histologia de Células Não Escamosas estadios IIIb/IV em que não houve progressão da doença após 4 ciclos de quimioterapia à base de platina.

Estudo randomizado: um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado foi conduzido com 663 pacientes com CPCNP estadios IIIb/IV em que não houve progressão da doença após 4 ciclos de quimioterapia à base de platina. Pacientes cuja doença não progrediu foram randomizados na forma 2:1 para receber pemetrexede dissódico ou placebo imediatamente após a quimioterapia à base de platina. O pemetrexede dissódico foi administrado por via intravenosa em 10 minutos na dose de 500 mg/m² no Dia 1 em cada ciclo de 21 dias até a progressão da doença. Os pacientes em ambos os braços do estudo receberam ácido fólico, vitamina B₁₂ e dexametasona. O estudo foi desenhado para demonstrar a superioridade da sobrevida livre de progressão (SLP) e da sobrevida global de pemetrexede dissódico em relação ao placebo. A SLP foi avaliada em uma revisão independente. As características dos pacientes da população intenção de tratar são apresentadas na Tabela 6. As características demográficas e da doença no momento em que os pacientes entraram no estudo foram bem balanceadas entre os braços do estudo.

Tabela 6: Tratamento de Manutenção – Resumo das Características dos Pacientes no estudo de CPCNP

Característica do Paciente	pemetrexede dissódico (N=441)	placebo (N=222)
Idade (anos)		
Mediana (intervalo)	60,6 (25,6-82,6)	60,4 (35,4-78,5)
Sexo		
Homem/Mulher	73,0%/27,0%	72,5%/27,5%
Origem Étnica		
Caucasiano	279 (63,3%)	149 (67,1%)
Asiático Oriental	104 (23,6%)	50 (22,5%)
Outros	58 (13,2%)	23 (10,4%)
Estadio à admissão^a		
IIIb/IV	18,0%/82,0%	21,2%/78,8%
Histologia (%)		
CPCNP não escamosas ^b	325 (73,7%)	156 (70,3%)
Adenocarcinoma	222 (50,3%)	106 (47,7%)
Células grandes	10 (2,3%)	10 (4,5%)
Outro ^c	93 (21,1%)	40 (18,0%)
Células escamosas	116 (26,3%)	66 (29,7%)
ECOG PS^d		
0/1	40,1%/59,9%	38,3%/61,7%
Histórico de Tabagismo^c		
Sempre/nunca foi fumante	74,1%/25,9%	71,5%/28,5%
Tempo entre o início da introdução do tratamento e a randomização do estudo (meses)		
Mediana (intervalo)	3,25 (1,6-4,8)	3,29 (2,7-5,1)

^a O estadio à admissão não foi relatado para todos os pacientes randomizados. As porcentagens são representativas de um N=440 para o braço pemetrexede dissódico e N=222 para o braço placebo.

^b Inclui pacientes com adenocarcinoma, células grandes e outros diagnósticos de histologias.

^c O subgrupo “outro” representa pacientes com diagnóstico primário de CPCNP nos quais a doença não foi claramente qualificada como adenocarcinoma, carcinoma de células grandes ou carcinoma de células escamosas.

^d Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) não foi reportado para todos os pacientes

randomizados. As porcentagens são representativas de um N=439 para o braço de pemetrexede dissódico e N=222 para o braço placebo.

° O histórico de tabagismo não foi relatado para todos os pacientes randomizados. As porcentagens são representativas de um N=437 para o braço pemetrexede dissódico e N=221 para o braço placebo.

Os pacientes receberam uma mediana de 5 ciclos de pemetrexede dissódico e 3,5 ciclos de placebo. Os pacientes tratados com pemetrexede dissódico receberam 95,7% da intensidade da dose relativa de pemetrexede dissódico. Um total de 213 pacientes (48,3%) completaram ≥ 6 ciclos e um total de 98 pacientes (22,6%) completaram ≥ 10 ciclos do tratamento com pemetrexede dissódico.

Na população global do estudo, pemetrexede dissódico foi estatisticamente superior ao placebo em termos de sobrevida global (SG) [mediana de 13,4 meses *versus* 10,6 meses, HR = 0,79 (IC 95%: 0,65 - 0,95), valor de p=0,012] e SLP [mediana de 4,0 meses *versus* 2,0 meses, HR = 0,60 (IC 95%: 0,49 - 0,73), valor de p < 0,00001]. Foi observada uma diferença nos resultados dos tratamentos de acordo com a classificação histológica. Para a população de pacientes com CPCNP não escamosas pemetrexede dissódico foi superior ao placebo para SG [mediana de 15,5 meses *versus* 10,3 meses, HR= 0,70 (IC 95%: 0,56-0,88)] e SLP [mediana de 4,4 meses *versus* 1,8 meses, HR= 0,47 (IC 95%: 0,37-0,60)]. Para a população de pacientes com CPCNP escamosas, pemetrexede dissódico não melhorou a SG em comparação com o placebo [mediana 9,9 meses *versus* 10,8 meses, HR=1,07 (IC 95%: 0,77-1,50)] ou SLP [mediana de 2,4 meses *versus* 2,5 meses, HR=1,03 (IC 95%: 0,71- 1,49)]. Esta diferença no efeito do tratamento para pemetrexede dissódico baseado na histologia demonstrando falta de benefício em histologia de células escamosas foi também observada nos estudos de primeira e segunda linha.

Os resultados de eficácia para a população global de pacientes são apresentados na Tabela 7 e os resultados de eficácia pelos subgrupos histológicos pré-especificados são apresentados na Tabela 8.

Tabela 7: Tratamento de Manutenção – Eficácia de pemetrexede dissódico vs. placebo em CPCNP – População ITT

Parâmetro de Eficácia ^{a,b}	pemetrexede dissódico (N=441)	placebo (N=222)
Sobrevida Global Mediana ^c (95% IC)	13,4 meses (11,9-15,9)	10,6 meses (8,7-12,0)
Coefficiente de Risco ^c (HR) (95% IC)	0,79 (0,65-0,95)	
Valor de p	p = 0,012	
Sobrevida Mediana Livre de Progressão (95% IC)	4,0 meses (3,1-4,4)	2,0 meses (1,5-2,8)
Coefficiente de Risco (HR) ^c (95% IC)	0,60 (0,49-0,73)	
Valor de p	p < 0,00001	

^a SLP e SG foram calculadas no período de randomização, após ter sido completado os 4 ciclos de quimioterapia à base de platina.

^b Os valores fornecidos para SLP, baseados em revisão independente (pemetrexede dissódico N=387, Placebo N=194).

^c São fornecidos os coeficientes de risco (HR) não ajustados: um HR < 1,0 indica que o resultado é melhor no braço pemetrexede dissódico do que no braço placebo do estudo.

Tabela 8: Tratamento de Manutenção – Eficácia em CPCNP por Subgrupos Histológicos^a

Subgrupo Histológico	Sobrevida Global		Sobrevida Livre de Progressão ^b	
	pemetrexede dissódico Mediana (meses)	placebo Mediana (meses)	pemetrexede dissódico Mediana (meses)	placebo Mediana (meses)
	HR ^c (IC 95%)		HR ^c (IC 95%)	
CPCNP não escamosas ^d	15,5	10,3	4,4	1,8

N=481	0,70 (0,56 - 0,88)		0,47 (0,37 - 0,60)	
Adenocarcinoma	16,8	11,5	4,6	2,7
N=328	0,73 (0,56 - 0,96)		0,51 (0,38 - 0,68)	
Carcinoma de Células	8,4	7,9	4,5	1,5
Grandes N=20	0,98 (0,36 - 2,65)		0,40 (0,12 - 1,29)	
Outro ^c	11,3	7,7	4,1	1,6
N=133	0,61 (0,40 - 0,94)		0,44 (0,28 - 0,68)	
Células Escamosas	9,9	10,8	2,4	2,5
N=182	1,07 (0,77 - 1,50)		1,03 (0,71 - 1,49)	

^a SLP e SG foram calculadas no período de randomização, após ter sido completado os 4 ciclos de quimioterapia a base de platina. Todos os resultados não ajustados para múltiplas comparações.

^b Os valores fornecidos para SLP, baseados em revisão independente (pemetrexede dissódico N=387, Placebo N=194).

^c São fornecidos coeficientes de risco (HR) não ajustados. Um HR < 1,0 indica que o resultado é melhor no braço pemetrexede dissódico do que no braço placebo do estudo. Um HR > 1,0 indica que o resultado é melhor no braço placebo do que no braço pemetrexede dissódico do estudo.

^d Inclui pacientes com adenocarcinoma, carcinoma de células grandes e outras histologias.

^e O subgrupo “outro” representa pacientes com diagnóstico primário de CPCNP nos quais a doença não foi claramente qualificada como adenocarcinoma, carcinoma de células grandes ou carcinoma de células escamosas.

O pemetrexede dissódico como agente isolado após quimioterapia prévia no tratamento para Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas com Histologia de Células Não Escamosas localmente avançado ou metastático: a segurança e a eficácia de pemetrexede dissódico como agente isolado foram avaliadas em pacientes com Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas com Histologia de Células Não Escamosas localmente avançado ou metastático (estádios III ou IV), após um esquema de quimioterapia prévia.

Estudo randomizado: um estudo de Fase 3 multicêntrico, randomizado, aberto, foi conduzido para comparar a sobrevida global de pemetrexede dissódico *versus* docetaxel. O pemetrexede dissódico foi administrado por via intravenosa em 10 minutos na dose de 500 mg/m² e docetaxel foi administrado por via intravenosa em 1 hora, na dose de 75 mg/m². Ambas as drogas foram dadas no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias. Todos os pacientes tratados com pemetrexede dissódico receberam suplementação com ácido fólico e vitamina B₁₂. O estudo foi desenhado para demonstrar sobrevida global superior ou não inferioridade de pemetrexede dissódico em comparação ao docetaxel. As características demográficas dos pacientes da população intenção de tratamento (ITT) estão na Tabela 9.

Tabela 9: Resumo das Características dos Pacientes do Estudo de CPCNP

Características dos pacientes	pemetrexede dissódico (N=283)	docetaxel (N=288)
Idade (anos)		
Mediana (intervalo)	59 (22-81)	57 (28-87)
Sexo (%)		
Homem/Mulher	68,6/31,4	75,3/24,7
Estádio à Admissão (%)		
III/IV	25,1/74,9	25,3/74,7
Diagnóstico/Histologia (%)		
Adenocarcinoma	154 (54,4)	142 (49,3)
Células Escamosas	78 (27,6)	94 (32,6)
Broncoalveolar	4 (1,4)	1 (0,3)
Outro	47 (16,6)	51 (17,7)
Performance Status (%)^a		
0 – 1	234 (88,6)	240 (87,6)
2	30 (11,4)	34 (12,4)

^a Não foi reportado o *Performance Status* para todos os pacientes randomizados. As porcentagens são representativas de um N=264 para o braço de pemetrexede dissódico e N=274 para o braço de docetaxel.

O desfecho primário desse estudo foi a sobrevida global. A sobrevida mediana foi de 8,3 meses no braço do pemetrexede dissódico e de 7,9 meses no braço de docetaxel, com coeficiente de risco de 0,99 (ver Tabela 10). O estudo não mostrou superioridade da sobrevida global com o pemetrexede dissódico.

Tabela 10: Eficácia de pemetrexede dissódico vs. docetaxel para CPCNP – População ITT

	pemetrexede dissódico (N=283)	docetaxel (N=288)
Sobrevida Global Mediana (95% IC)	8,3 meses (7,0-9,4)	7,9 meses (6,3-9,2)
Coeficiente de Risco (HR) (95% IC)	0,99 (0,82-1,20)	
Sobrevida Mediana Livre de Progressão (95% IC)	2,9 meses (2,4-3,1)	2,9 meses (2,7-3,4)
Coeficiente de Risco (HR) (95% IC)	0,97 (0,82-1,16)	
Taxa de Resposta Global (95% IC)	8,5% (5,2-11,7)	8,3% (5,1-11,5)

Uma análise retrospectiva do impacto da histologia do CPCNP na sobrevida global foi realizada. Foram observadas diferenças clinicamente relevantes na sobrevida com base na histologia, conforme demonstrado na Tabela 11. Essa diferença no efeito do tratamento com pemetrexede baseado na histologia demonstra falta de eficácia na histologia de células escamosas, que também foi observado nos estudos de combinação de primeira linha e estudos de manutenção.

Tabela 11: Sobrevida Global para pemetrexede dissódico vs. docetaxel em CPCNP – Subgrupos Histológicos, População ITT

Subgrupo Histológico	Sobrevida Global Mediana em Meses (95% IC)				Coeficiente de Risco não ajustado (HR) ^{a,b} (95% IC)	Coeficiente de risco ajustado (HR) ^{a,b,c} (95% IC)
	pemetrexede dissódico		docetaxel			
CPCNP não escamosas ^d (N=399)	9,3 (7,8-9,7)	N=205	8,0 (6,3-9,3)	N=194	0,89 (0,71-1,13)	0,78 (0,61-1,00)
Adenocarcinoma (N=301)	9,0 (7,6-9,6)	N=158	9,2 (7,5-11,3)	N=143	1,09 (0,83-1,44)	0,92 (0,69-1,22)
Células Grandes (N=47)	12,8 (5,8-14,0)	N=18	4,5 (2,3-9,1)	N=29	0,38 (0,18-0,78)	0,27 (0,11-0,63)
Outro ^e (N=51)	9,4 (6,0-10,1)	N=29	7,9 (4,0-8,9)	N=22	0,62 (0,32-1,23)	0,57 (0,27-1,20)
Células Escamosas (N=172)	6,2 (4,9-8,0)	N=78	7,4 (5,6-9,5)	N=94	1,32 (0,93-1,86)	1,56 (1,08-2,26)

^a Um HR menor que 1,0 indica que a sobrevida é melhor no braço pemetrexede dissódico do que no braço docetaxel. Em contrapartida, um HR maior que 1,0 indica que a sobrevida é melhor no braço docetaxel do que no braço pemetrexede dissódico.

^b Não ajustado para múltiplas comparações.

^c HRs ajustados por *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS), tempo desde a primeira quimioterapia, estadio da doença e sexo.

^d Inclui adenocarcinoma, células grandes e outras histologias exceto as com o tipo células escamosas.

^e O subgrupo “outro” representa pacientes com diagnóstico primário de CPCNP nos quais a doença não foi claramente qualificada como adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas ou carcinoma de células grandes.

Pemetrexede dissódico em combinação com pembrolizumabe e quimioterapia à base de platina no tratamento de CPCNP não escamoso metastático em pacientes não tratados previamente: A eficácia de pembrolizumabe em combinação com pemetrexede dissódico e quimioterapia com platina foi investigada em um estudo multicêntrico, randomizado, controlado e duplo cego – KEYNOTE-189. O critério de elegibilidade chave era o câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) não escamoso, metastático sem tratamento sistêmico prévio para CPCNP metastático e sem aberrações genômicas tumorais EGFR e ALK. Pacientes com doença auto-imune que necessitaram de terapia sistêmica dentro de dois anos de tratamento, condição médica que necessitasse de imunossupressão, ou que receberam mais do que 30Gy de radiação no tórax dentro de 26 semanas eram inelegíveis. Os pacientes foram randomizados (2:1) para receber um dos seguintes regimes de tratamento:

- Pembrolizumabe 200 mg com pemetrexede dissódico 500 mg/m² e a escolha do investigador de cisplatina 75 mg/m² ou carboplatina AUC 5 mg/mL/min intravenosa a cada 3 semanas para 4 ciclos seguidos de pembrolizumabe 200 mg e pemetrexede dissódico 500 mg/m² intravenoso a cada 3 semanas.
- Placebo com pemetrexede dissódico 500 mg/m² e a escolha do investigador de cisplatina 75 mg/m² ou carboplatina AUC 5 mg/mL/min intravenosa a cada 3 semanas para 4 ciclos seguidos de placebo e pemetrexede dissódico 500 mg/m² intravenoso a cada 3 semanas.

O tratamento com pembrolizumabe continuou até a progressão da doença definida no RECIST 1.1 conforme determinado pelo investigador, toxicidade inaceitável, ou máximo de 24 meses. A administração de pembrolizumabe foi permitida além da progressão da doença definida no RECIST pelo BICR ou além da descontinuação do pemetrexede se o paciente estivesse clinicamente estável e obtendo benefício clínico conforme determinado pelo investigador. Para os pacientes que completaram 24 meses de terapia ou resposta completa, o tratamento com pembrolizumabe poderia ser reiniciado na progressão da doença e administrado por até 1 ano adicional. A avaliação do *status* do tumor era realizada na semana 6 e semana 12 e, na sequência, a cada 9 semanas. Pembrolizumabe em monoterapia foi oferecido aos pacientes recebendo placebo mais quimioterapia que tiveram progressão da doença independentemente verificada.

Entre os 616 pacientes no KEYNOTE-189 (410 pacientes no braço da combinação com pembrolizumabe e 206 no braço placebo mais quimioterapia), as características basais eram: idade mediana 64 anos (49% com 65 anos ou mais); 59% homens, 94% brancos e 3% asiáticos; 43% e 56% ECOG *performance status* de 0 e 1, respectivamente; 31% com PD-L1 PPT <1; e 18% com metástase cerebral tratada ou não tratada na linha de base. Um total de 67 pacientes no braço placebo mais quimioterapia fizeram o *cross over* para receber pembrolizumabe em monoterapia no momento da progressão da doença e 18 pacientes adicionais receberam um inibidor de checkpoint como terapia subsequente.

As medidas de desfecho primárias de eficácia foram SG e SLP (conforme avaliado pelo BICR utilizando RECIST 1.1). As medidas de desfecho secundárias de eficácia foram TRO e duração da resposta, conforme avaliado pelo BICR utilizando RECIST 1.1. A mediana de tempo de acompanhamento foi 10,5 meses (faixa: 0,2 – 20,4 meses). A tabela 12 resume as medidas chave de eficácia.

Tabela 12: Resposta à pembrolizumabe, pemetrexede dissódico e quimioterapia à base de platina em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) não escamoso no KEYNOTE-189

Desfecho	Pembrolizumabe + pemetrexede dissódico + Quimioterapia com platina n=410	Placebo + pemetrexede dissódico + Quimioterapia com platina n=206
SG		
Número (%) de pacientes com evento	127 (31%)	108 (52%)
Razão de risco ^a (95% IC)	0,49 (0,38; 0,64)	
Valor de p ^b	< 0,00001	
Mediana em meses (95% IC)	Não alcançado (ND, ND)	11,3 (8,7; 15,1)
SLP		
Número (%) de pacientes com evento	244 (60%)	166 (81%)

Razão de risco ^a (95% IC)	0,52 (0,43; 0,64)	
Valor de p ^b	< 0,00001	
Mediana em meses (95% IC)	8,8 (7,6; 9,2)	4,9 (4,7; 5,5)
Taxa de Resposta Objetiva		
ORR ^c % (95% IC)	48% (43; 53)	19% (14; 25)
% Resposta Completa	0,5%	0,5%
% Resposta Parcial	47%	18%
Valor de p ^d	< 0,0001	
Duração da Resposta		
Mediana em meses (faixa)	11.2 (1,1+; 18,0+)	7.8 (2,1+; 16,4+)
% com duração ≥ 6 meses ^e	81%	63%
% com duração ≥ 9 meses ^e	60%	44%

^a Baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

^b Baseado no teste log-rank estratificado

^c Baseado nos pacientes com a melhor resposta geral confirmada completa ou parcial

^d Baseado no método de Miettinen e Nurminen estratificado por *status* de PD-L1, quimioterapia com platina e *status* de tabagismo

^e Baseado na estimativa de Kaplan-Meier

ND = Não disponível

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-189 (população intenção de tratar)

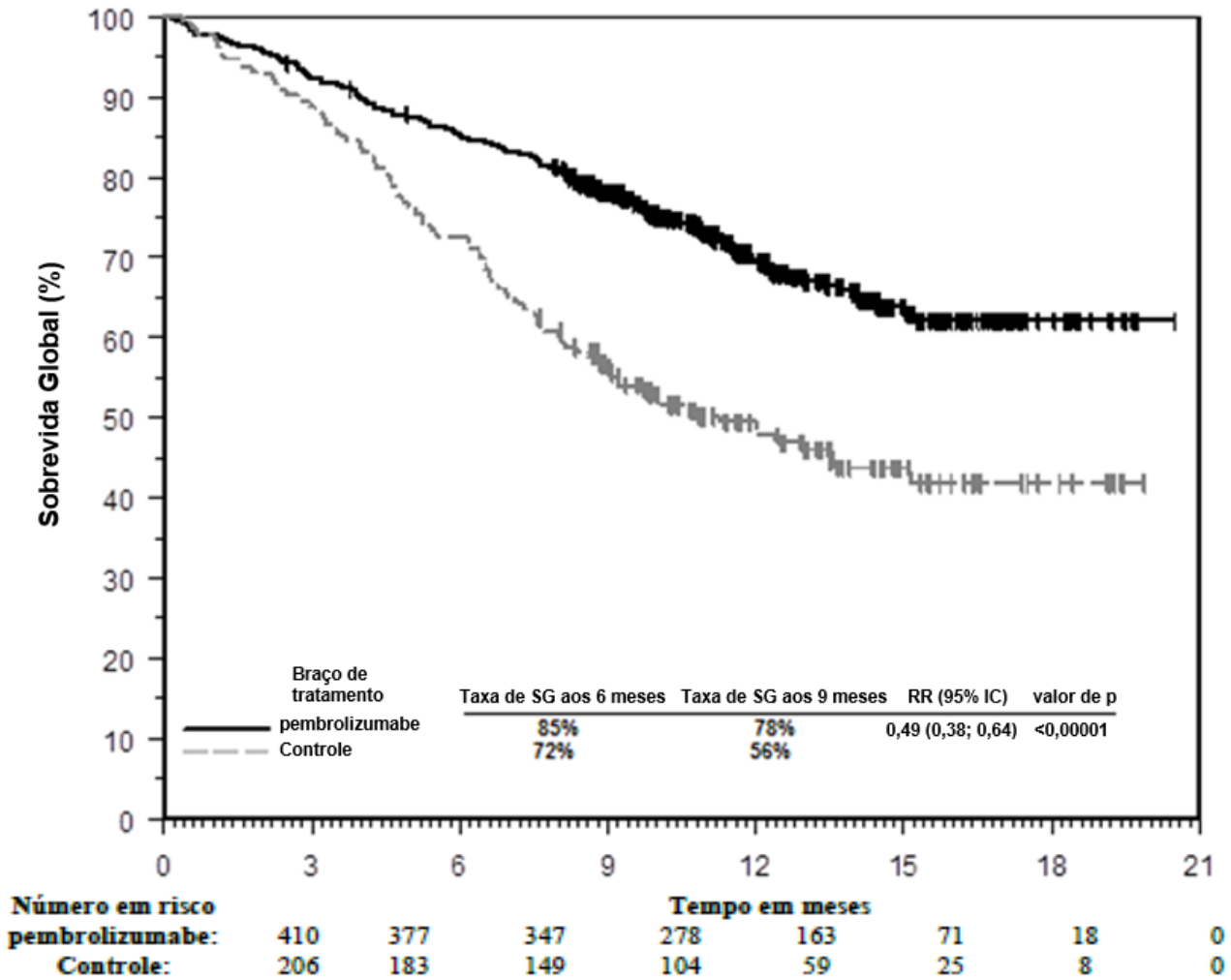
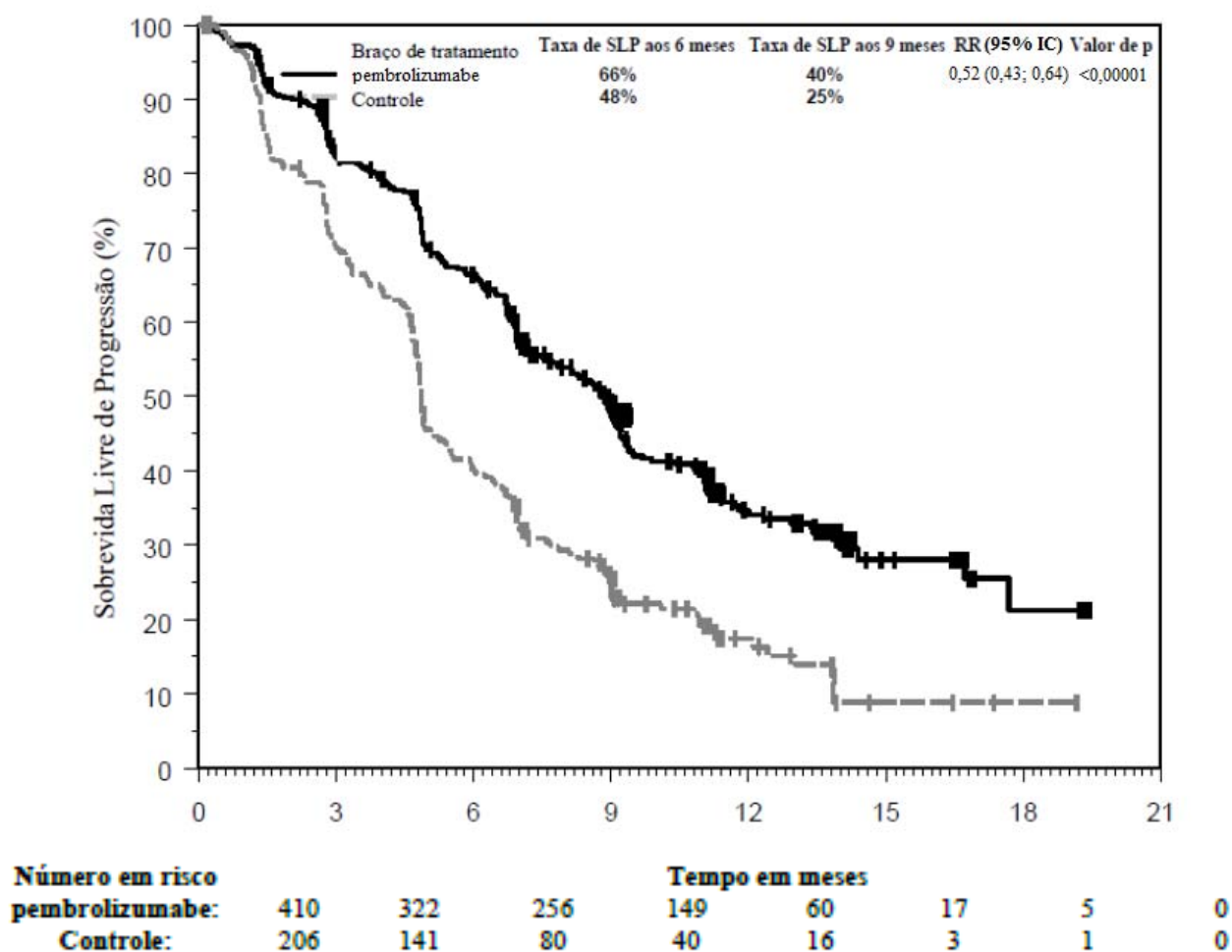


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-189 (população intenção de tratar)



Os desfechos reportados pelos pacientes eram avaliados utilizando o EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-LC13. Análises exploratórias dos pacientes recebendo a terapia de combinação com pembrolizumabe demonstraram *status* de saúde global estável pelo EORTC QLQ-C30 na semana 12 e semana 21 *versus* declínio nos pacientes recebendo placebo mais quimioterapia. Houve uma tendência no tempo prolongado para deterioração no EORTC QLQ-LC13/QLQ C30 desfecho de tosse, dispneia ou dores no peito observado em pacientes recebendo terapia combinada com pembrolizumabe.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: O pemetrexede dissódico é um agente antineoplásico antifolato que exerce sua ação através do rompimento de processos metabólicos folato-dependentes, essenciais para a replicação da célula. O pemetrexede dissódico hemipentaidratado tem a denominação química de Disodium (2S)-2-[[4-[2-(2-amino-4-oxo-4,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]amino]pentanedioate hemi(pentahydrate). É um pó cristalino branco ou quase branco, com fórmula molecular $C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6 \cdot 2,5 H_2O$ e peso molecular de 516,41g.

Propriedades farmacodinâmicas: estudos *in vitro* demonstraram que pemetrexede atua como um antifolato de múltiplos alvos, através da inibição da timidilato sintetase (TS), da diidrofolato redutase (DHFR) e da ribonucleotídeo glicinamida formiltransferase (GARFT), que são enzimas-chave folato-dependentes para a biossíntese *de novo* dos nucleotídeos de timidina e purina. Após a administração intravenosa, pemetrexede é transportado para dentro das células por ambos os sistemas de transporte de folato, ligado às proteínas de membrana e de carreadores de folato reduzidos. Uma vez na célula, pemetrexede é convertido nas formas de poliglutamato pela enzima folil poliglutamato sintetase. Baseado em dados *in vitro*, a ação farmacológica é esperada iniciar dentro de horas após a aplicação,

entretanto a eficácia terapêutica é observada ao longo do tempo. As formas de poliglutamato são retidas nas células e são inibidoras ainda mais potentes de TS e GARFT. A poliglutamação é um processo dependente do tempo e da concentração e ocorre nas células tumorais e, em menor extensão, nos tecidos normais. Os metabólitos poliglutamados têm maior meia-vida intracelular, resultando na ação prolongada da droga nas células malignas.

Estudos com linhagem de células MSTO-211H de mesotelioma mostraram efeitos sinérgicos quando pemetrexede foi combinado com a cisplatina.

Propriedades farmacocinéticas: o pemetrexede dissódico deve ser administrado somente por via intravenosa, tendo um volume de distribuição no estado de equilíbrio de 16,1 litros. Estudos *in vitro* indicam que pemetrexede está aproximadamente 81% ligado às proteínas plasmáticas. A ligação não é afetada pelo grau de insuficiência renal. O pemetrexede tem metabolismo hepático limitado.

O pemetrexede é eliminado primariamente na urina, com 70% a 90% da dose recuperada inalterada dentro das primeiras 24 horas após a administração. O *clearance* plasmático total de pemetrexede é de 92 mL/min e a meia-vida de eliminação no plasma é de 3,5 horas em pacientes com função renal normal (*clearance* de creatinina de 90 mL/min).

A exposição sistêmica total de pemetrexede (AUC) e a concentração plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) aumentam proporcionalmente com a dose. A farmacocinética do pemetrexede é consistente por múltiplos ciclos de tratamento.

Farmacocinética em populações especiais

Idade: não foi observado nenhum efeito da idade sobre a farmacocinética de pemetrexede no intervalo de 26 a 80 anos.

Sexo: a farmacocinética de pemetrexede não foi diferente em homens e mulheres.

Raça: a farmacocinética de pemetrexede foi semelhante em caucasianos e em descendentes de africanos. Não existem dados para comparar a farmacocinética com outros grupos étnicos.

Pediátrico: pacientes pediátricos não foram incluídos nos estudos clínicos.

Insuficiência hepática: não foi observado nenhum efeito da elevação da transaminase oxaloacética (TGO/AST), da transaminase glutâmico-pirúvica (TGP/ALT) ou da bilirrubina total na farmacocinética de pemetrexede. Entretanto, estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática não foram conduzidos.

Insuficiência renal: o *clearance* plasmático de pemetrexede na presença de cisplatina diminui, conforme a função renal diminui, com o aumento da exposição sistêmica. Pacientes com *clearance* de creatinina de 45, 50 e 80 mL/min tiveram aumentos de 65%, 54% e 13%, respectivamente, na exposição sistêmica total (AUC) de pemetrexede, comparado a pacientes com *clearance* de creatinina de 100 mL/min.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Mesotem é contraindicado para pacientes que tenham história de reação de hipersensibilidade grave ao pemetrexede ou a qualquer outro ingrediente usado na formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O pemetrexede dissódico pode suprimir a função da medula óssea, podendo ocorrer neutropenia, trombocitopenia e anemia (ou pancitopenia); a mielossupressão é normalmente a toxicidade dose-limitante.

No estudo de registro de Fase 3 em mesotelioma, foram relatadas menor toxicidade geral e reduções das toxicidades não hematológicas e hematológicas Graus 3 e 4, como neutropenia, neutropenia febril e neutropenia Graus 3 e 4 com infecção, quando o pré-tratamento com ácido fólico e vitamina B₁₂ foi administrado. Portanto, os pacientes devem receber ácido fólico e vitamina B₁₂ concomitantemente ao tratamento com pemetrexede dissódico como medida para reduzir a toxicidade relacionada ao tratamento (ver **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

O pemetrexede dissódico é eliminado primariamente sem alteração através da excreção renal. Há experiência clínica limitada em pacientes com *clearance* de creatinina abaixo de 45 mL/min. Portanto, pacientes cujo *clearance* de creatinina seja < 45 mL/min não devem receber o pemetrexede dissódico.

O efeito da presença de líquido no terceiro espaço (como derrame pleural e ascite) com o uso de pemetrexede dissódico é desconhecido. Um estudo Fase 2 de pemetrexede dissódico em 31 pacientes com tumor sólido e presença estável de líquido no terceiro espaço não demonstrou diferença no *clearance* ou nas concentrações plasmáticas

normalizadas pela dose, comparado aos pacientes sem acúmulo de líquido no terceiro espaço. Portanto, a drenagem do líquido acumulado no terceiro espaço antes do tratamento com pemetrexede dissódico deve ser considerada, mas não deve ser imprescindível.

Exames laboratoriais: hemograma completo, incluindo contagem de plaquetas e bioquímicos periódicos devem ser realizados em todos os pacientes recebendo pemetrexede dissódico. Os pacientes devem ser monitorados no nadir e na recuperação; nos estudos clínicos os exames foram feitos antes de cada dose e nos dias 8 e 15 de cada ciclo. Os pacientes não devem iniciar um novo ciclo de tratamento a menos que a CAN (Contagem Absoluta de Neutrófilos) seja ≥ 1.500 células/mm³, a contagem de plaquetas seja ≥ 100.000 células/mm³ e o *clearance* de creatinina seja ≥ 45 mL/min.

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: não foram conduzidos estudos para avaliar o potencial carcinogênico de pemetrexede dissódico. O pemetrexede dissódico mostrou ser clastogênico no ensaio *in vivo* com micronúcleo em camundongo, mas não foi mutagênico em múltiplos testes *in vitro* (ensaio de aberração cromossômica nas células de ovário de hamster chinês, ensaio de Ames).

A administração de pemetrexede dissódico a camundongos prenhes resultou na diminuição do peso fetal, ossificação incompleta de algumas estruturas esqueléticas e palato em fenda. A administração de pemetrexede dissódico intravenoso na dose $\geq 0,1$ mg/Kg/dia a camundongos machos (cerca de 1/1.666 da dose em mg/m² recomendada para humanos) resultou na diminuição da fertilidade, hipoespermia e atrofia testicular.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas: não foram realizados estudos para avaliar o efeito do pemetrexede na capacidade de dirigir e operar máquinas. Entretanto, foi reportado que pemetrexede pode causar fadiga. Portanto, pacientes que estiverem sob o tratamento com pemetrexede dissódico devem ter cuidado ao operar máquinas perigosas, incluindo automóveis.

Pacientes pediátricos: O pemetrexede dissódico não é recomendado para uso em crianças, pois a segurança e a eficácia não foram estabelecidas para esse grupo de pacientes.

Uso durante a gravidez e amamentação: gravidez categoria D – o uso de pemetrexede dissódico deve ser evitado em mulheres grávidas devido ao risco potencial ao feto. Estudos experimentais em animais demonstraram toxicidade reprodutiva, tais como defeitos congênitos e outros efeitos sobre o desenvolvimento fetal, período de gestação ou desenvolvimento peri e pós-natal.

Não é conhecido se o pemetrexede dissódico ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Devido a algumas drogas serem excretadas no leite humano e devido ao potencial de reações adversas graves de pemetrexede dissódico em lactentes, é recomendado que a amamentação seja descontinuada se a mãe estiver sendo tratada com pemetrexede dissódico.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O pemetrexede dissódico é eliminado primariamente pelos rins na forma inalterada, como resultado da filtração glomerular e secreção tubular. Estudos *in vitro* indicam que pemetrexede é ativamente secretado pela OAT3 (transportador de ânion orgânico 3). A administração concomitante de drogas e/ou substâncias nefrotóxicas secretadas pelos túbulos poderia resultar no retardo do *clearance* de pemetrexede.

Os resultados de estudos *in vitro* com microsossomos hepáticos humanos sugerem que pemetrexede dissódico não causaria interações clinicamente significantes com drogas metabolizadas pelas isoenzimas CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 e CYP1A2.

A farmacocinética de pemetrexede não é influenciada pela suplementação de ácido fólico oral ou vitamina B₁₂ intramuscular ou pela administração concomitante de cisplatina. O *clearance* total de platina não é afetado pela administração de pemetrexede dissódico.

Embora anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) em doses moderadas possam ser administrados concomitantemente com pemetrexede dissódico em pacientes com função renal normal (*clearance* de creatinina ≥ 80 mL/min), deve-se ter cuidado quando se administrar AINES concomitantemente com pemetrexede dissódico em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (*clearance* de creatinina de 45 a 79 mL/min). Recomenda-se que pacientes com insuficiência renal leve a moderada evitem tomar AINES com meia-vida de eliminação curta por um período de 2 dias anteriores, no dia e 2 dias seguintes à administração de pemetrexede dissódico.

Na ausência de dados sobre a potencial interação entre pemetrexede dissódico e AINES com meia-vida longa, em pacientes com insuficiência renal leve a moderada, pacientes com este tipo de insuficiência e que estiverem sob tratamento com AINES, devem interromper a dose por pelo menos 5 dias anteriores ao tratamento, no dia, e 2 dias após a administração de pemetrexede dissódico. Se a administração concomitante de AINES for necessária, os pacientes devem ser monitorados de perto quanto à toxicidade, especialmente mielossupressão e toxicidade gastrointestinal.

O ácido acetilsalicílico administrado em doses baixas a moderadas (325 mg a cada 6 horas) não afeta a farmacocinética de pemetrexede. O efeito de doses maiores de ácido acetilsalicílico, sobre a farmacocinética de pemetrexede é desconhecido.

Não há dados/estudos disponíveis sobre a interação entre pemetrexede dissódico e álcool, nicotina, exames laboratoriais e não laboratoriais.

Uma vez que pemetrexede dissódico é de administração intravenosa, a interação com alimento é improvável.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mesotem deve ser armazenado em temperatura ambiente de 15 a 30°C.

Mesotem não é sensível à luz. O prazo de validade do **Mesotem** 100 mg e 500 mg nessas condições de armazenagem é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, a solução deve ser utilizada por até 24 horas e mantida em temperatura ambiente entre 15 e 30°C.

Mesotem é apresentado em frasco-ampola, contendo pemetrexede dissódico hemipentaidratado equivalente a 100mg e a 500 mg de pemetrexede.

Mesotem é um pó estéril liofilizado, de cor branca ou quase branca, que pode estar intacto ou fragmentado.

Após reconstituição, a solução é incolor a amarelada. Pode apresentar cor verde-amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

POSOLOGIA

Mesotelioma Pleural Maligno

Uso combinado com cisplatina: a dose recomendada de pemetrexede dissódico é de 500 mg/m², administrada por infusão intravenosa em 10 minutos, no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias. A dose recomendada de cisplatina é 75 mg/m² por infusão intravenosa em 2 horas, iniciando-se aproximadamente 30 minutos após o final da administração de pemetrexede dissódico no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias. Os pacientes devem receber hidratação apropriada antes e/ou após receberem cisplatina. O tratamento com **Mesotem** deve ser continuado até a progressão da doença de base.

Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas com Histologia de Células Não Escamosas

Uso combinado com cisplatina: a dose recomendada de **Mesotem** é de 500 mg/m², administrada por infusão intravenosa em 10 minutos, no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias. A dose recomendada de cisplatina é 75 mg/m² por infusão intravenosa, iniciando aproximadamente 30 minutos após o final de administração de **Mesotem** no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias. Pacientes devem receber hidratação apropriada antes e/ou após receberem cisplatina. O tratamento com **Mesotem** deve ser continuado até a progressão da doença de base.

Uso combinado com pembrolizumabe e quimioterapia à base de platina: a dose recomendada de **Mesotem**, quando administrada com pembrolizumabe e quimioterapia à base de platina para o tratamento inicial de CPCNP não escamoso, metastático em pacientes com *clearance* de creatinina (calculado pela fórmula de Cockcroft-Gault) de 45 mL/min ou mais, é de 500 mg/m² administrada por infusão intravenosa em 10 minutos,

depois de pembrolizumabe e antes da carboplatina ou cisplatina, no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias por 4 ciclos. Após completar a terapia à base de platina, o tratamento com **Mesotem**, com ou sem pembrolizumabe, deve ser administrado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Veja também as bulas de pembrolizumabe e da carboplatina ou cisplatina.

Agente isolado: a dose recomendada de **Mesotem** é de 500 mg/m², administrada por infusão intravenosa em 10 minutos, no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias. O tratamento com **Mesotem** deve ser continuado até a progressão da doença de base.

Regime pré-medicação

Corticosteroides: erupção cutânea foi relatada em pacientes que não receberam corticosteroide previamente. O pré-tratamento com dexametasona (ou equivalente) reduz a incidência e intensidade das reações cutâneas. Nos estudos clínicos, 4 mg de dexametasona foram administrados por via oral, duas vezes ao dia (8 mg ao dia), no dia anterior, no dia da administração e no dia seguinte à dose de pemetrexede dissódico.

Suplementação vitamínica: para reduzir a toxicidade, pacientes tratados com **Mesotem** devem ser instruídos a tomar diariamente uma dose oral baixa de ácido fólico ou polivitamínico com ácido fólico. Pelo menos 5 doses de ácido fólico (uma dose ao dia por 5 dias) devem ter sido administradas durante o período de 7 dias antes da primeira dose de **Mesotem**, e a dose de ácido fólico deve ser administrada diariamente durante todo o tratamento, devendo ser interrompida quando se completarem 21 dias após a última dose do tratamento com **Mesotem**. Os pacientes também devem receber uma injeção intramuscular de vitamina B₁₂ uma semana antes da primeira dose de **Mesotem** e, então, a cada 3 ciclos (ou a cada 9 semanas). As injeções subsequentes de vitamina B₁₂ podem coincidir com o dia da administração de **Mesotem**. Nos estudos clínicos, a dose de ácido fólico utilizada variou de 350 a 1.000 mcg (0,35 a 1 mg) e a dose de vitamina B₁₂ foi de 1.000 mcg. A dose oral de ácido fólico mais comumente usada nos estudos clínicos foi de 400 mcg (0,4 mg).

Monitoramento laboratorial e recomendações para a redução da dose

Monitoramento: é recomendado que os pacientes sejam monitorados com hemograma completo, incluindo contagem diferencial e de plaquetas, antes de cada dose de **Mesotem**. Os exames bioquímicos periódicos devem ser feitos para avaliar as funções hepática e renal.

A contagem absoluta de neutrófilos (CAN) deve ser ≥ 1.500 células/mm³ e de plaquetas ≥ 100.000 células/mm³ antes da administração de cada ciclo.

Recomendações para redução da dose: o ajuste da dose no início de cada ciclo subsequente ao primeiro deve ser baseado no nadir da contagem hematológica ou na toxicidade não hematológica máxima no ciclo anterior. O tratamento pode ser adiado para permitir a recuperação. À recuperação, os pacientes devem continuar o tratamento, usando as diretrizes das Tabelas 13 a 15 para o uso de **Mesotem** como agente isolado ou em combinação com a cisplatina.

Tabela 13: Alteração da dose de pemetrexede dissódico (agente isolado ou em combinação) e cisplatina – Toxicidades Hematológicas

Nadir de CAN $< 500/\text{mm}^3$ e nadir de plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$	75% da dose anterior (pemetrexede dissódico e cisplatina)
Nadir de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ sem sangramento independentemente da contagem de neutrófilos	75% da dose anterior (pemetrexede dissódico e cisplatina)
Nadir de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ com sangramento ^a , independentemente da contagem de neutrófilos	50% da dose anterior (pemetrexede dissódico e cisplatina)

^a Estes critérios atendem a definição da versão 2.0 do CTC (NCI 1998) do $\geq$ sangramento Grau 2 do CTC.

Se os pacientes desenvolverem toxicidades não hematológicas (excluindo neurotoxicidade) Grau ≥ 3 , o tratamento deve ser suspenso até a resolução da toxicidade ou até que se retorne ao valor basal do paciente, quando do início do tratamento. O tratamento deve ser retomado de acordo com as diretrizes da Tabela 14.

Tabela 14: Alteração da dose de pemetrexede dissódico (agente isolado ou em combinação) e cisplatina – Toxicidades Não Hematológicas^{a,b}

	Dose de pemetrexede dissódico (mg/m ²)	Dose de cisplatina (mg/m ²)
Quaisquer toxicidades Graus 3 ou 4, exceto mucosite	75% da dose anterior	75% da dose anterior
Qualquer diarreia que requeira hospitalização (independente do Grau) ou diarreia Graus 3 ou 4	75% da dose anterior	75% da dose anterior
Mucosite Graus 3 ou 4	50% da dose anterior	100% da dose anterior

^a Critérios Comuns de Toxicidade (CTC) do *National Cancer Institute* (NCI).

^b Excluindo neurotoxicidade.

No caso de neurotoxicidade, o ajuste de dose recomendado para pemetrexede dissódico e cisplatina está descrito na Tabela 15. Os pacientes devem descontinuar a terapia se ocorrer neurotoxicidade Graus 3 ou 4.

Tabela 15: Modificação da dose de pemetrexede dissódico (agente isolado ou em combinação) e cisplatina – Neurotoxicidade

Grau de toxicidade (CTC)	Dose de pemetrexede dissódico (mg/m ²)	Dose de cisplatina (mg/m ²)
0 - 1	100% da dose anterior	100% da dose anterior
2	100% da dose anterior	50% da dose anterior

A terapia com **Mesotem** deve ser descontinuada se o paciente apresentar qualquer toxicidade hematológica ou não hematológica Graus 3 ou 4 após 2 reduções de dose ou imediatamente, caso ocorra neurotoxicidade Graus 3 ou 4.

Pacientes geriátricos: nos estudos clínicos, não houve indícios de que pacientes com 65 anos de idade ou mais tivessem risco aumentado de eventos adversos quando comparados a pacientes mais jovens. Nenhuma redução de dose, diferente daquelas recomendadas para todos os pacientes adultos, é especialmente recomendada para essa população de pacientes.

Pacientes com insuficiência renal: nos estudos clínicos, os pacientes com *clearance* de creatinina de pelo menos 45 mL/min não necessitaram de ajuste de dose diferente daqueles recomendados para todos os pacientes. Um número insuficiente de pacientes com *clearance* de creatinina abaixo de 45 mL/min foi tratado, dificultando a recomendação de dose para esse grupo de pacientes. Portanto, pacientes cujo *clearance* de creatinina seja < 45 mL/min não devem receber pemetrexede dissódico [usar a fórmula padrão de Cockcroft e Gault ou a taxa de filtração glomerular (TFG) medida pelo método de *clearance* sérico Tc99m-DPTA].

$$\text{Homens: } \frac{[140 - \text{Idade em anos}] \times \text{Peso corporal (Kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}} = \text{mL/min}$$

$$\text{Mulheres: } \text{Clearance de creatinina estimada para homens} \times 0,85$$

Pacientes com insuficiência hepática: O pemetrexede dissódico não é amplamente metabolizado pelo fígado. Entretanto, pacientes com insuficiência hepática com bilirrubina > 1,5 vezes o limite superior da normalidade (LSN) ou aminotransferase > 3 vezes o LSN (sem metástase hepática) ou > 5 vezes o LSN (com metástases hepáticas) não foram especificamente estudados.

MODO DE USAR

Considerações importantes: **Mesotem** deve ser administrado mediante a supervisão de um médico qualificado e experiente no uso de agentes antineoplásicos. Como com outros agentes antineoplásicos potencialmente tóxicos, o manuseio e preparação das soluções para infusão de **Mesotem** devem ser feitos com precaução, na capela de fluxo laminar. O uso de luvas é recomendado. Se a solução de **Mesotem** entrar em contato com a pele, lavar o local imediatamente e completamente com água e sabão. Se o **Mesotem** entrar em contato com mucosas, enxaguá-las abundantemente com água. Várias diretrizes publicadas estão disponíveis sobre o manuseio e classificação de agentes antineoplásicos. Não há um consenso se todos os procedimentos descritos nos diferentes guias são necessários ou recomendados.

O pemetrexede não é vesicante. Não há um antídoto específico para o extravasamento de pemetrexede dissódico. Até o momento, houve alguns relatos de extravasamento de pemetrexede dissódico, que não foram avaliados como graves. O extravasamento de pemetrexede dissódico deve ser tratado conforme a prática padrão local para extravasamento de agentes não vesicantes.

Preparo para a administração da infusão intravenosa

1. Usar técnica asséptica durante a reconstituição e posterior diluição de **Mesotem** para administração intravenosa.
2. Calcular a dose e o número de frascos necessários de **Mesotem**. Cada frasco contém 100 mg ou 500 mg de pemetrexede, além de um excesso de pemetrexede dissódico para possibilitar a obtenção mais exata da quantidade declarada no rótulo.
3. Antes da administração, reconstituir o frasco de 500 mg de **Mesotem** com 20 mL de cloreto de sódio injetável a 0,9% (sem conservante), o que resulta numa solução contendo 25 mg/mL de **Mesotem**. Reconstituir cada frasco de 100 mg com 4,2 mL de cloreto de sódio injetável a 0,9% (sem conservante), o que resulta numa solução contendo 25 mg/mL de **Mesotem**. Girar suavemente cada frasco até que o pó esteja completamente dissolvido. A solução resultante é límpida e praticamente isenta de partículas, incolor a amarelada, podendo apresentar cor verde-amarelada. O pH da solução reconstituída de pemetrexede dissódico está entre 6,6 e 7,8.

É NECESSÁRIA DILUIÇÃO POSTERIOR.

4. O volume adequado da solução reconstituída de **Mesotem** deve ser diluído posteriormente para 100 mL com cloreto de sódio injetável a 0,9% (sem conservante) e administrado como infusão intravenosa em 10 minutos.
5. Produtos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração. Se forem observadas partículas, não administrar.
6. **Mesotem**, bem como o diluente recomendado, não contém agentes antimicrobianos. Por esse motivo, recomenda-se que as soluções reconstituídas e de infusão sejam utilizadas imediatamente após o preparo. A estabilidade química e física das soluções reconstituídas e de infusão de pemetrexede dissódico foi demonstrada por até 24 horas após a reconstituição inicial, quando armazenadas à temperatura ambiente (15 a 30°C). Descartar qualquer porção não usada.

A reconstituição e posterior diluição antes da infusão intravenosa somente é recomendada com cloreto de sódio injetável a 0,9% (sem conservante). O pemetrexede dissódico é **fisicamente incompatível com diluentes que contenham cálcio**, incluindo Ringer Lactato e Ringer, que não devem ser, portanto, usados. A coadministração de pemetrexede dissódico com outras drogas e diluentes não foi estudada e, portanto, não é recomendada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O pemetrexede dissódico em combinação com cisplatina no tratamento de Mesotelioma Pleural Maligno

A tabela abaixo fornece a frequência e intensidade dos efeitos indesejáveis que foram relatados em > 5% dos 168 pacientes com mesotelioma randomicamente designados para receber cisplatina e pemetrexede dissódico e 163 pacientes com mesotelioma randomicamente designados para receber cisplatina como agente isolado. Em ambos os braços de tratamento, estes pacientes virgens de quimioterapia receberam suplementação com ácido fólico e vitamina B₁₂ durante todo o tratamento.

CLASSE DO SISTEMA ORGÂNICO	FREQUÊNCIA	EVENTO*	Pemetrexede dissódico/ cisplatina (N=168)		cisplatina (N=163)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade graus 3 e 4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade graus 3 e 4 (%)
Alterações dos Sistemas Sanguíneo e Linfático	Muito comum	Neutrófilos	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leucócitos	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobina	26,2	4,2	10,4	0,0
		Plaquetas	23,2	5,4	8,6	0,0
Alterações Oculares	Comum	Conjuntivite	5,4	0,0	0,6	0,0
Alterações Gastrointestinais	Muito comum	Náusea	82,1	11,9	76,7	5,5
		Vômito	56,5	10,7	49,7	4,3
		Estomatite/ Faringite	23,2	3,0	6,1	0,0
		Anorexia	20,2	1,2	14,1	0,6
		Diarreia	16,7	3,6	8,0	0,0
		Constipação	11,9	0,6	7,4	0,6
	Comum	Dispepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Alterações Gerais	Muito comum	Fadiga	47,6	10,1	42,3	9,2
Alterações de Nutrição e Metabolismo	Comum	Desidratação	6,5	4,2	0,6	0,6
Alterações do Sistema Nervoso	Muito comum	Neuropatia Sensorial	10,1	0,0	9,8	0,6
	Comum	Disgeusia	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Alterações Renais	Muito comum	Elevação da Creatinina	10,7	0,6	9,8	1,2
		Diminuição do Clearance de Creatinina**	16,1	0,6	17,8	1,8
Alterações da Pele e Tecidos Subcutâneos	Muito comum	Erupção Cutânea	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopecia	11,3	0,0***	5,5	0,0***

* Referente aos critérios comuns de toxicidade (CTC) versão 2.0, do *National Cancer Institute* (NCI) para cada Grau de toxicidade, exceto o termo diminuição do clearance de creatinina.

** Derivado do termo “renal/geniturinário – outro” do CTC.

*** Conforme os critérios comuns de toxicidade (CTC) do *National Cancer Institute* (NCI), disgeusia e alopecia devem ser somente relatadas como Grau 1 ou 2.

Muito comum: $\geq 10\%$; comum $> 5\%$ e $< 10\%$ (para o objetivo dessa tabela foi usado o corte de 5% para a inclusão de todos os eventos onde o relator considerou possível relação causal com pemetrexede dissódico e cisplatina).

A toxicidade clinicamente relevante relatada em $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$ (comum) dos pacientes randomicamente designados para receber pemetrexede dissódico e cisplatina inclui: aumento da AST (TGO), ALT (TGP) e Gama GT, infecção, neutropenia febril, insuficiência renal, dor no peito, pirexia e urticária.

A toxicidade clinicamente relevante relatada em $< 1\%$ (incomum) dos pacientes randomicamente designados para receber pemetrexede dissódico e cisplatina inclui arritmia e neuropatia motora.

O pemetrexede dissódico em combinação com cisplatina no tratamento do Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas com Histologia de Células Não Escamosas localmente avançado ou metastático

A tabela abaixo fornece a frequência e intensidade dos efeitos indesejáveis considerados possivelmente relacionados à droga em estudo relatados em $> 5\%$ dos 839 pacientes com CPCNP randomizados para o estudo e que receberam cisplatina e pemetrexede, e 830 pacientes com CPCNP randomizados para o estudo e que receberam cisplatina e gencitabina. Todos os pacientes receberam a terapia do estudo como tratamento inicial de Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas com Histologia de Células Não Escamosas localmente avançado ou metastático e pacientes de ambos os grupos de tratamento receberam suplementação com ácido fólico e vitamina B₁₂ durante todo o tratamento.

CLASSE DO SISTEMA ORGÂNICO	FREQUÊNCIA	EVENTO*	Pemetrexede dissódico /cisplatina (N=839)		gencitabina/cisplatina (N=380)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	toxicidade graus 3 e 4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade graus 3 e 4 (%)
Alterações dos Sistemas Sanguíneo e Linfático	Muito comum	Hemoglobina	33,0	5,6	45,7	9,9
		Neutrófilos/ Granulócitos	29,0	15,1	38,4	26,7
		Leucócitos	17,8	4,8	20,6	7,6
		Plaquetas	10,1	4,1	26,6	12,7
Alterações Gastrointestinais	Muito comum	Náusea	56,1	7,2	53,4	3,9
		Vômito	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexia	26,6	2,4	24,2	0,7
		Constipação	21,0	0,8	19,5	0,4
		Estomatite/ Faringite	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diarreia sem Colostomia	12,4	1,3	12,8	1,6
Alterações Gerais e Condições do Local de Administração	Comum	Dispepsia/ Azia	5,2	0,1	5,9	0,0
	Muito comum	Fadiga	42,7	6,7	44,9	4,9
Alterações do Sistema Nervoso	Comum	Neuropatia Sensitiva	8,5	0,0	12,4	0,6
		Disgeusia	8,1	0,0**	8,9	0,0**
Alterações do Trato Urinário e Renal	Muito comum	Creatina	10,1	0,8	6,9	0,5
Alterações da	Muito comum	Alopecia	11,9	0**	21,4	0,5**

Pele e Tecidos Subcutâneos						
	Comum	Erupção Cutânea/ Descamação	6,6	0,1	8	0,5

* Referente aos critérios comuns de toxicidade (CTC) do *National Cancer Institute* (NCI) para cada Grau de toxicidade (versão 2.0).

** Conforme os critérios comuns de toxicidade (CTC) do *National Cancer Institute* (NCI), disgeusia e alopecia devem ser somente relatados como Grau 1 ou 2.

Muito comum: $\geq 10\%$; comum $> 5\%$ e $< 10\%$ (para o objetivo dessa tabela foi usado o corte de 5% para a inclusão de todos os eventos onde o relator considerou possível relação com pemetrexede dissódico e cisplatina).

A toxicidade clinicamente relevante que foi relatada em $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$ (comum) dos pacientes que foram randomicamente designados para receber cisplatina e pemetrexede inclui: aumento da AST (TGO), aumento da ALT (TGP), infecção, neutropenia febril, insuficiência renal, pirexia, desidratação, conjuntivite e diminuição do *clearance* de creatinina.

A toxicidade clinicamente relevante que foi relatada em $< 1\%$ (incomum) dos pacientes que foram randomicamente designados para receber cisplatina e pemetrexede inclui: aumento de Gama GT, dor no peito, arritmia e neuropatia motora.

O pemetrexede dissódico no tratamento de Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas com Histologia de Células Não Escamosas localmente avançado ou metastático, cuja doença não progrediu após 4 ciclos de quimioterapia à base de platina

A tabela a seguir fornece a frequência e intensidade dos efeitos indesejáveis considerados possivelmente relacionados à droga em estudo relatados em $> 5\%$ dos 441 pacientes randomizados para receber apenas pemetrexede e 222 pacientes randomizados para receber placebo. Todos os pacientes foram diagnosticados com CPCNP estadios IIIB ou IV e receberam quimioterapia prévia à base de platina. Os pacientes de ambos os braços do estudo de tratamento receberam suplementação com ácido fólico e vitamina B₁₂ durante todo o tratamento.

CLASSE DO SISTEMA ORGÂNICO	FREQUÊNCIA	EVENTO*	pemetrexede dissódico (N=441)		placebo (N=222)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade graus 3 e 4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade graus 3 e 4 (%)
Alterações dos Sistemas Sanguíneo e Linfático	Muito comum	Hemoglobina	15,2	2,7	5,4	0,5
	Comum	Leucócitos	6,1	1,6	1,4	0,5
		Neutrófilos	5,9	2,9	0,0	0,0
Alterações Gastrointestinais	Muito comum	Náusea	18,8	0,9	5,4	0,5
		Anorexia	18,6	1,8	5,0	0,0
	Comum	Vômito	8,6	0,2	1,4	0,0
		Mucosite / Estomatite	7,0	0,7	1,8	0,0
		Diarreia	5,2	0,5	2,7	0,0
Alterações Gerais	Muito comum	Fadiga	24,5	5,0	10,4	0,5
Alterações Hepatobiliares	Comum	ALT (TGP)	9,5	0,2	3,6	0,0
		AST (TGO)	8,2	0,0	3,6	0,0
Infecções e	Comum	Infecção	5,2	1,6	1,8	0,0

Infestações						
Alterações do Sistema Nervoso	Comum	Neuropatia Sensorial	8,8	0,7	4,1	0,0
Alterações da Pele e Tecido Subcutâneo	Muito comum	Erupção Cutânea / Descamação	10,0	0,0	3,2	0,0

*Referente aos critérios CTCAE versão 3.0 do *National Cancer Institute* (NCI) para cada Grau de toxicidade.

Muito comum: $\geq 10\%$; comum $> 5\%$ e $< 10\%$ (para o objetivo dessa tabela foi usado o corte de 5% para a inclusão de todos os eventos onde o relator considerou possível relação com pemetrexede dissódico).

A toxicidade (CTC) clinicamente relevante de qualquer grau relatada em $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$ (comum) dos pacientes randomicamente designados para receber pemetrexede dissódico inclui: diminuição das plaquetas, diminuição do *clearance* de creatinina, constipação, edema, alopecia, aumento da creatinina, prurido/coceira, febre (na ausência de neutropenia), lesão da superfície ocular (incluindo conjuntivite), aumento da lacrimação e diminuição da taxa do: filtrado glomerular.

A toxicidade (CTC) clinicamente relevante relatada em $< 1\%$ (incomum) dos pacientes randomicamente designados para receber pemetrexede dissódico inclui: neutropenia febril, reação alérgica/hipersensibilidade, neuropatia motora, eritema multiforme, insuficiência renal e arritmia supraventricular.

O pemetrexede dissódico como agente isolado após quimioterapia prévia no tratamento do Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas com Histologia de Células Não Escamosas localmente avançado ou metastático

A tabela seguinte fornece a frequência e intensidade dos efeitos indesejáveis relatados em $> 5\%$ dos 265 pacientes randomicamente designados para receber pemetrexede dissódico como agente isolado, com suplementação de ácido fólico e vitamina B₁₂ e dos 276 pacientes randomicamente designados para receber docetaxel como agente isolado. Todos os pacientes que foram diagnosticados com Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas com Histologia de Células Não Escamosas localmente avançado ou metastático haviam recebido um esquema prévio de tratamento.

CLASSE DO SISTEMA ORGÂNICO	FREQUÊNCIA	EVENTO*	pemetrexede dissódico (N=265)		docetaxel (N=276)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade graus 3 e 4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade graus 3 e 4 (%)
Alterações dos Sistemas Sanguíneo e Linfático	Muito comum	Hemoglobina	19,2	4,2	22,1	4,3
		Leucócitos	12,1	4,2	34,1	27,2
		Neutrófilos Granulócitos	10,9	5,3	45,3	40,2
	Comum	Plaquetas	8,3	1,9	1,1	0,4
Alterações Gastrointestinais	Muito comum	Náusea	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexia	21,9	1,9	23,9	2,5
		Vômito	16,2	1,5	12,0	1,1
		Estomatite / Faringite	14,7	1,1	17,4	1,1
		Diarréia	12,8	0,4	24,3	2,5
	Comum	Constipação	5,7	0,0	4,0	0,0
Alterações Gerais	Muito comum	Fadiga	34,0	5,3	35,9	5,4
	Comum	Febre	8,3	0,0	7,6	0,0
Alterações Hepatobiliares	Comum	ALT (TGP)	7,9	1,9	1,4	0,0
		AST (TGO)	6,8	1,1	0,7	0,0

Alterações da Pele e Tecido Subcutâneo	Muito comum	Erupção Cutânea / Descamação	14,0	0,0	6,2	0,0
	Comum	Prurido	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecia	6,4	0,4**	37,7	2,2**

*Referente aos critérios comuns de toxicidade (CTC) do *National Cancer Institute* (NCI) para valores laboratoriais para cada Grau de toxicidade (versão 2.0).

** Conforme os critérios comuns de toxicidade (CTC) do *National Cancer Institute* (NCI), alopecia deve ser somente relatada como Grau 1 ou 2.

Muito comum: $\geq 10\%$; comum $> 5\%$ e $< 10\%$ (para o objetivo dessa tabela foi usado o corte de 5% para a inclusão de todos os eventos onde o relator considerou possível relação causal com pemetrexede dissódico).

A toxicidade (CTC) clinicamente relevante relatada em $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$ (comum) dos pacientes randomicamente designados para o tratamento com pemetrexede dissódico inclui: neuropatia sensorial, neuropatia motora, dor abdominal, creatinina aumentada, neutropenia febril, infecção sem neutropenia, reação alérgica/hipersensibilidade e eritema multiforme.

A toxicidade (CTC) clinicamente relevante relatada em $< 1\%$ (incomum) dos pacientes randomicamente designados para o tratamento com pemetrexede dissódico inclui arritmias supraventriculares.

As toxicidades laboratoriais Graus 3 e 4 clinicamente relevantes foram semelhantes entre os resultados integrados de três estudos de fase 2 com pemetrexede dissódico como agente isolado (N=164) e o estudo de fase 3 com pemetrexede dissódico como agente isolado, com exceção da neutropenia (12,8% versus 5,3%, respectivamente) e elevação da alanina aminotransferase (15,2% versus 1,9%, respectivamente). Provavelmente, essas diferenças ocorreram por diferenças na população de pacientes, uma vez que os estudos de fase 2 incluíram pacientes que receberam múltiplos tratamentos para o câncer de mama e também pacientes com câncer de mama virgem de quimioterapia, as quais tinham metástase hepática e/ou testes de função hepática basal anormais.

O pemetrexede dissódico como agente isolado após quimioterapia prévia no tratamento do Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas com Histologia de Células Não Escamosas localmente avançado ou metastático (incluindo a terapia contínua com pemetrexede dissódico)

A tabela seguinte fornece a frequência e intensidade dos efeitos indesejáveis, considerando a possibilidade de estarem relacionados com a medicação em estudo foram relatados em $> 5\%$ dos 800 pacientes randomicamente designados para receber pemetrexede dissódico na manutenção como agente isolado e 402 pacientes randomicamente designados para receber placebo. Todos os pacientes que foram diagnosticados com câncer de pulmão de células não pequenas com histologia de células não escamosas em estadios IIIB ou IV, receberam terapia de manutenção imediatamente após 4 ciclos de tratamento à base de platina. Os pacientes de ambos os braços do estudo de tratamento receberam suplementação com ácido fólico e vitamina B₁₂ durante todo o tratamento.

CLASSE DO SISTEMA ORGÂNICO	FREQUÊNCIA	EVENTO*	pemetrexede dissódico (N=800)		placebo (N=402)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade graus 3 e 4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade graus 3 e 4 (%)
Alterações dos Sistemas Sanguíneo e Linfático	Muito comum	Hemoglobina	14,6	3,5	4,7	0,5
	Comum	Leucócitos	4,9	1,6	0,7	0,2
		Neutrófilos	6,9	3,3	0,2	0,0
Alterações Gastrointestinais	Muito comum	Náusea	15,1	0,6	4,0	0,2
		Anorexia	11,9	1,1	3,2	0,0

	Comum	Vômito	7,4	0,1	1,5	0,0
		Mucosite / Estomatite	6,0	0,5	1,7	0,0
Alterações Gerais	Muito comum	Fadiga	20,8	4,6	10,4	0,5
	Comum	Dor	6,6	0,6	4,2	0,0
Alterações Hepatobiliares	Comum	ALT (TGP)	6,3	0,1	2,2	0,0
		AST (TGO)	5,4	0,0	1,7	0,0
Alterações do Sistema Nervoso	Comum	Neuropatia sensorial	6,1	0,5	4,5	0,2
Alterações da Pele e Tecidos Subcutâneos	Muito comum	Erupção Cutânea / Descamação	7,6	0,1	3,2	0,0

*Referente aos critérios comuns de toxicidade (CTC) do *National Cancer Institute* (NCI) para valores laboratoriais para cada Grau de toxicidade (versão 3.0).

** Integrada as tabelas de reações adversas combinando os resultados dos estudos de manutenção com pemetrexede dissódico (N=663) e os estudos de continuação e manutenção com pemetrexede (N=539).

*** Nenhum dos efeitos indesejáveis acima foi grau 5.

Muito comum $\geq 10\%$; comum $> 5\%$ e $< 10\%$ (para o objetivo dessa tabela foi usado o corte de 5% para a inclusão de todos os eventos onde o relator considerou possível relação para pemetrexede dissódico. A única exceção foram os leucócitos, que foi mantido um perfil hematológico mais completo).

A toxicidade (CTC) clinicamente relevante relatada em $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$ (comum) dos pacientes randomicamente designados para o tratamento com pemetrexede dissódico inclui: edema, diarreia, infecção, diminuição das plaquetas, constipação, febre (na ausência de neutropenia), creatinina aumentada, aumento da lacrimação, alopecia, prurido/coceira, diminuição do *clearance* de creatinina, redução da taxa de filtração glomerular, tontura, doença da superfície ocular (incluindo conjuntivite), neutropenia febril e neuropatia motora.

A toxicidade (CTC) clinicamente relevante relatada em $< 1\%$ (íncumum) dos pacientes randomicamente designados para o tratamento com pemetrexede dissódico inclui: falência renal, reação alérgica/hipersensibilidade, eritema multiforme, embolismo pulmonar e arritmias supraventriculares.

Pemetrexede dissódico em combinação com pembrolizumabe e quimioterapia à base de platina no tratamento de CPCNP não escamoso metastático em pacientes não tratados previamente:

A segurança de pembrolizumabe em combinação com pemetrexede e quimioterapia à base de platina foi avaliada em 488 pacientes com CPCNP não-escamoso recebendo 200 mg, 2 mg/kg ou 10 mg/kg de pembrolizumabe a cada 3 semanas em dois estudos clínicos. Nessa população de pacientes, as reações adversas mais frequentes foram náusea (47%), anemia (37%), fadiga (38%), neutropenia (22%), perda de apetite (21%), diarreia (20%) e vômitos (19%). As incidências de reações adversas de grau 3-5 foram 47% para a terapia com pembrolizumabe em combinação e 37% para quimioterapia em monoterapia. A maioria dos eventos adversos reportados para a terapia em combinação foram de gravidade grau 1 ou 2.

Dados adicionais de estudos clínicos

Em estudos clínicos, ocorreu sepse em aproximadamente 1% dos pacientes e em alguns casos foi fatal.

Nos estudos clínicos com pemetrexede dissódico foram relatados casos incomuns de esofagite.

Dados pós-comercialização

Reações raras ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$)

Sistemas sanguíneo e linfático: raros casos de anemia hemolítica autoimune têm sido relatados em pacientes tratados com pemetrexede dissódico.

Gastrointestinal: raros casos de colite têm sido relatados em pacientes tratados com o pemetrexede dissódico.

Transtorno em geral e condições do local de administração: raros casos de edema foram relatados em pacientes tratados com pemetrexede dissódico.

Ferimento, envenenamento e complicações do procedimento: raros casos de retorno de radiação foram relatados em pacientes que receberam previamente radioterapia.

Respiratório: raros casos de pneumonite intersticial foram relatados em pacientes tratados com pemetrexede dissódico.

Pele: raros casos de condições bolhosas foram relatados, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidermal tóxica, sendo alguns casos fatais.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas: a toxicidade relacionada à superdose de pemetrexede dissódico inclui neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucosite e erupção cutânea. As complicações possíveis envolvem supressão da medula óssea, manifestada por neutropenia, trombocitopenia e anemia. Além disso, pode ocorrer infecção com ou sem febre, diarreia e mucosite.

Tratamento: caso ocorra a administração de superdose de pemetrexede dissódico, medidas gerais de suporte devem ser instituídas, a critério médico. O tratamento deve levar em consideração o uso de leucovorin (esquemas de doses intravenosas: uma dose de 100 mg/m² seguida por doses de 50 mg/m² a cada 6 horas por 8 dias) ou timidina. A possibilidade de o pemetrexede dissódico ser dialisado é desconhecida.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Reg. MS Nº 1.0298.0498

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

Fabricado e Registrado por:

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira – SP

CNPJ 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



R_0498_03

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
31/05/2022	----	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula	----	---	-----	----	<u>VP:</u> 8. quais os males que este medicamento pode me causar? <u>VPS:</u> 2. resultados de eficácia 5. advertências e precauções 8. posologia e modo de usar 9. reações adversas Item alterado para adequação à Bula Padrão de ALIMTA® (Eli Lilly), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 30/03/2022	VP VPS	5 ou 1 frascos-ampola de 100 mg ou 500 mg de pó liofilizado para solução injetável.
27/01/2021	0350624/21-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula	----	---	-----	----	Correção de código interno R_0498_01 e R_0498_02 Em conformidade com a adequação à Bula Padrão de ALIMTA® (Eli Lilly), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 29/10/2020	VP VPS	5 ou 1 frascos-ampola de 100 mg ou 500 mg de pó liofilizado para solução injetável.

15/12/2020	4436437/20-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula	----	---	-----	----	<u>VPS:</u> 9- Reações adversas Item alterado para adequação à Bula Padrão de ALIMTA® (Eli Lilly), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 29/10/2020	VP VPS	5 ou 1 frascos- ampola de 100 mg ou 500 mg de pó liofilizado para solução injetável.
19/06/2020	1950112/20-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula	----	---	-----	----	1 - Para que este medicamento é indicado? 6 – Como devo usar este medicamento? 8 - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP VPS	5 ou 1 frascos- ampola de 100 mg ou 500 mg de pó liofilizado para solução injetável.
02/04/2019	0296655/19-7	10756 SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	----	-----	-----	----	I - Identificação do medicamento III - Dizeres legais	VPS	5 ou 1 frascos- ampola de 100 mg ou 500 mg de pó liofilizado para solução injetável.
03/01/2019	0004560/19-8	10457 SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	----	-----	-----	----	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Alimta (Eli Lilly), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 28/04/2016	VPS	5 ou 1 frascos- ampola de 100 mg ou 500 mg de pó liofilizado para solução injetável.