

# **ATRED**

Libbs Farmacêutica Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

100 mg e 500 mg

**ATRED**

pemetrexede dissódico

**APRESENTAÇÕES**

Pó liofilizado para solução injetável contendo 100 mg de pemetrexede (base anidra) ou 500 mg de pemetrexede (base anidra). Embalagem contendo 1 frasco-ampola.

**USO EXCLUSIVO INTRAVENOSO**  
**USO ADULTO (ACIMA DE 18 ANOS DE IDADE)**
**COMPOSIÇÃO**

Frasco-ampola contendo 120,8 mg de pemetrexede dissódico 2,5 hidratado (equivalente a 110,28 mg de pemetrexede dissódico ou 100 mg de pemetrexede base anidra).

Frasco-ampola contendo 604,1 mg de pemetrexede dissódico 2,5 hidratado (equivalente a 551,42 mg de pemetrexede dissódico ou 500 mg de pemetrexede base anidra).

Excipiente: manitol. Podem ter sido adicionados ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio para acerto de pH.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****INDICAÇÕES**

Está indicado em combinação com a cisplatina, para o tratamento de pacientes com mesotelioma pleural maligno (MPM) irrессecável ou não passível de cirurgia curativa.

Em combinação com cisplatina, como quimioterapia inicial, está indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) com histologia de células não escamosas localmente avançado ou metastático.

Como agente isolado, está indicado para o tratamento de manutenção em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) com histologia de células não escamosas localmente avançado ou metastático, cuja doença não progrediu após quatro ciclos de quimioterapia à base de platina.

Como agente isolado, após quimioterapia prévia, está indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) com histologia de células não escamosas localmente avançado ou metastático.

**RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**Tratamento de mesotelioma pleural maligno (MPM):** a segurança e eficácia do pemetrexede, em combinação com a cisplatina, foram avaliadas em pacientes com MPM que não receberam quimioterapia prévia. Um estudo multicêntrico, randomizado, simples cego, em pacientes (N=448) com MPM que não receberam quimioterapia prévia, comparou a sobrevida de pacientes tratados com pemetrexede em combinação à cisplatina com a sobrevida de pacientes recebendo cisplatina isolada. O pemetrexede foi administrado via intravenosa em até dez minutos na dose de 500 mg/m<sup>2</sup>; a cisplatina foi administrada via intravenosa em até duas horas na dose de 75 mg/m<sup>2</sup>, iniciando-se aproximadamente 30 minutos após o término da administração do pemetrexede. Ambos os fármacos foram administrados no dia 1 de cada ciclo de 21 dias. Após tratamento de 117 pacientes, a toxicidade resultante das células brancas e do trato gastrintestinal (GI) conduziu a uma alteração no protocolo, fazendo-se necessária a suplementação de ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub> em 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). Também foi realizada uma análise nos pacientes que receberam suplementação de ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub>, conforme recomendado para o tratamento com pemetrexede (vide Posologia). 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 estão apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1: Resumo das características dos pacientes do estudo com Mesotelioma Pleural Maligno (MPM)**

Características dos pacientes	Pacientes randomizados e tratados		Pacientes suplementados durante todo o tratamento	
	pemetrexede + cisplatina (N=226)	cisplatina (N=222)	pemetrexede + cisplatina (N=168)	cisplatina (N=163)
Idade (anos)				
Mediana (intervalo)	61 (29 – 85)	60 (19 – 84)	60 (29 – 85)	61 (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)
Hispânico	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 <sup>a</sup> (%)				
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 <sup>b</sup> 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)

<sup>a</sup> Apenas 67% dos pacientes tiveram diagnóstico histológico de MPM confirmado por revisão independente.

<sup>b</sup> 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 do pemetrexede mais cisplatina vs. cisplatina para Mesotelioma Pleural Maligno (MPM)**

Parâmetro de eficácia	Pacientes randomizados e tratados		Pacientes suplementados durante todo o tratamento	
	pemetrexede + cisplatina (N=226)	cisplatina (N=222)	pemetrexede + cisplatina (N=168)	cisplatina (N=163)
Sobrevida global mediana (95 % IC)	12,1 meses 10,0 – 14,4	9,3 meses 7,8 – 10,7	13,3 meses 11,4 – 14,9	10,0 meses 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 mais cisplatina foi maior do que a taxa obtida com a cisplatina isolada. Houve também melhora da função pulmonar no grupo de pemetrexede mais cisplatina comparado ao grupo controle. Os pacientes que receberam suplementação com ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub> durante todo o estudo receberam em média seis e quatro ciclos de tratamento com pemetrexede + cisplatina (N=168) e cisplatina (N=163), respectivamente. Os pacientes que nunca receberam ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub> receberam em média dois ciclos em ambos os grupos de tratamento (N=32 e N=38 para os grupos de pemetrexede + cisplatina e cisplatina, respectivamente). Pacientes recebendo pemetrexede 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) receberam 94% da intensidade da dose planejada. Pacientes tratados com cisplatina isolada receberam intensidade de dose de 96%.

**Tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) com histologia de células não escamosas localmente avançado ou metastático em combinação com a cisplatina:** a segurança e a eficácia do pemetrexede, em combinação com cisplatina, foram avaliadas em pacientes com CPCNP com histologia de células não escamosas localmente avançado ou metastático (estadios IIIb ou IV), como quimioterapia inicial. Foi conduzido um estudo multicêntrico, randomizado, aberto, em 1725 pacientes que não receberam quimioterapia prévia com estadio IIIb/IV de CPCNP, para comparar a sobrevida global de pacientes tratados com pemetrexede em combinação com cisplatina (AC) *versus* gencitabina + cisplatina (GC). O pemetrexede foi administrado via intravenosa em até dez minutos na dose de 500 mg/m<sup>2</sup> e a cisplatina foi administrada via intravenosa na dose de 75 mg/m<sup>2</sup> após a administração de pemetrexede no dia 1 de cada ciclo de 21 dias. A gencitabina foi administrada na dose de 1250 mg/m<sup>2</sup> no dia 1 e dia 8 e a cisplatina foi administrada por via intravenosa na dose de 75 mg/m<sup>2</sup> após administração de gencitabina, no dia 1 de cada ciclo de 21 dias. O tratamento foi administrado num total de até seis ciclos e os pacientes em ambos os grupos de tratamento receberam ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub> 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 câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) – combinação com cisplatina**

Característica do paciente	pemetrexede + cisplatina (AC) (N=862)	gencitabina + 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%)
Hispânico	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 <sup>a</sup>	618 (71,7%)	634 (73,5%)
Adenocarcinoma	436 (50,6%)	411 (47,6%)
Células grandes	76 (8,8%)	77 (8,9%)
Outro <sup>b</sup>	106 (12,3%)	146 (16,9%)
Escamoso	244 (28,3%)	229 (26,5%)
ECOG PS <sup>c,d</sup> (%)		
0 / 1	35,4 / 64,6	35,6 / 64,3
Histórico de tabagismo <sup>e</sup> (%)		
Sempre / nunca foi fumante	83,1 / 16,9	83,9 / 16,1

<sup>a</sup> Inclui adenocarcinoma de células grandes e outras histologias, exceto as com tipo de células escamosas.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.

<sup>d</sup> Não foi reportado ECOG PS para todos os pacientes randomizados. As porcentagens são representativas para N= 861 para o braço de pemetrexede + cisplatina e N=861 para o braço de gencitabina + cisplatina.

<sup>e</sup> O histórico de tabagismo foi coletado de 88% dos pacientes randomizados (N= 757 para o braço de pemetrexede + cisplatina e N=759 para o braço de gencitabina + cisplatina).

Os pacientes receberam uma mediana de cinco ciclos de tratamento em ambos os grupos de estudo. Os pacientes tratados com pemetrexede + cisplatina receberam 94,8% e 95% da intensidade das doses relativas especificadas no protocolo, respectivamente, de pemetrexede e de cisplatina. Pacientes tratados com gencitabina + cisplatina receberam 85,8% e 93,5% da intensidade das doses relativas especificadas no protocolo, respectivamente, de gencitabina e de cisplatina. O desfecho primário desse estudo foi a sobrevida global. A sobrevida mediana foi de 10,3 meses no grupo de pemetrexede + cisplatina e de 10,3 meses no grupo da gencitabina + cisplatina, com coeficiente de risco ajustado de 0,94.

**Tabela 4: Eficácia de pemetrexede + cisplatina vs. gencitabina + cisplatina no tratamento de primeira linha para CPCNP – População ITT**

	pemetrexede + cisplatina (N=862)	gencitabina + 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) <sup>a,b</sup> (95% IC)	0,94 (0,84 – 1,05)	
Sobrevida mediana livre de progressão (95% IC)	4,8 meses (4,6 – 5,32)	5,1 meses (4,6 – 5,5)
Coeficiente de risco ajustado (HR) <sup>a,b</sup> (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)

<sup>a</sup> Ajustado para gênero (sexo), estadio, base de diagnóstico e *Performance Status*.

<sup>b</sup> Um HR menor que 1,0 indica que a sobrevida é melhor no braço pemetrexede + cisplatina (AC) do que no braço gencitabina + cisplatina (GC). Em contrapartida, um HR maior que 1,0 indica que a sobrevida é melhor no braço GC em relação ao braço AC.

Uma análise pré-determinada do impacto da histologia do CPCNP na sobrevida global foi realizada, nas quais foram observadas diferenças clinicamente relevantes na sobrevida com base na histologia, conforme demonstrado na Tabela 5. No tratamento com pemetrexede, 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 + cisplatina vs. gencitabina + cisplatina para CPCNP – Subgrupos histológicos.**

Subgrupo histológico	Sobrevida global mediana em meses (95% IC)		Coeficiente de risco não ajustado (HR) <sup>a,b</sup> (95% IC)	Coeficiente de risco ajustado (HR) <sup>a,b,c</sup> (95% IC)
	pemetrexede + cisplatina	gencitabina + cisplatina		
CPCNP não escamosas <sup>d</sup> N = 1252	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 <sup>e</sup> 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)

<sup>a</sup> Um HR menor que 1,0 indica que a sobrevida é melhor no braço pemetrexede + cisplatina (AC) do que no braço gencitabina + cisplatina (GC). Em contrapartida, um HR maior que 1,0 indica que a sobrevida é melhor no braço GC em relação ao braço AC.

<sup>b</sup> Não ajustado para múltiplas comparações.

<sup>c</sup> HRs ajustados por ECOG PS, gênero, estadio da doença, e base para diagnóstico patológico (histopatológico/citopatológico).

<sup>d</sup> Inclui adenocarcinoma de células grandes e outras histologias, exceto as com o tipo células escamosas.

<sup>e</sup> 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.

**Tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) com histologia de células não escamosas localmente avançado ou metastático, cuja doença não progrediu após quatro ciclos de quimioterapia a base de platina:** a segurança e a eficácia de pemetrexede foram avaliadas em pacientes com CPCNP com histologia de células não escamosas estadio IIIb/IV em que não houve progressão da doença após quatro ciclos de quimioterapia à base de platina. Foi conduzido um estudo randomizado, multicêntrico, duplo cego, placebo controlado com 663 pacientes com CPCNP estadio IIIb/IV em que não houve progressão da doença após quatro ciclos de quimioterapia a base de platina. Os pacientes que não tiveram progressão da doença foram randomizados na forma 2:1 para receber pemetrexede ou placebo imediatamente após a quimioterapia à base de platina. O pemetrexede foi administrado por via intravenosa em dez minutos na dose de 500 mg/m<sup>2</sup> 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 B<sub>12</sub> e dexametasona. O estudo foi desenhado para demonstrar a superioridade da sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) de pemetrexede em relação ao placebo. A SLP foi avaliada em uma revisão independente. As características dos pacientes da população intenção de tratar estão 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 CPCNP**

Característica do paciente	pemetrexede (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		
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 (%)		

IIIb/IV	18,0 / 82,0	21,2 / 78,8
Histologia		
CPCNP não escamosas <sup>b</sup>	325 (73,7%)	156 (70,3%)
Adenocarcinoma	222 (50,3%)	106 (47,7%)
Células grandes	10 (2,3%)	10 (4,5%)
Outro <sup>c</sup>	93 (21,1%)	40 (18,0%)
Células escamosas	116 (26,3%)	66 (29,7%)
ECOG PS <sup>d</sup> (%)		
0 / 1	40,1 / 59,9	38,3 / 61,7
Histórico de tabagismo <sup>e</sup> (%)		
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)

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

<sup>b</sup> Inclui pacientes com adenocarcinoma de células grandes e outros diagnósticos de histologias.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) não foi reportado para todos os pacientes randomizados. As porcentagens são representativas para N= 439 para o braço de pemetrexede e N=222 para o braço de placebo.

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

Os pacientes receberam uma mediana de 5 ciclos de pemetrexede e 3,5 ciclos de placebo. Os pacientes tratados com pemetrexede receberam 95,7% da intensidade da dose relativa de pemetrexede. Um total de 213 pacientes (48,3%) completou seis ou mais ciclos e um total de 98 pacientes (22,6%) completou dez ou mais ciclos do tratamento com pemetrexede. Na população global do estudo, o pemetrexede 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, o pemetrexede 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, o pemetrexede 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 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 estão apresentados na Tabela 7 e os resultados de eficácia pelos subgrupos histológicos pré-especificados estão apresentados na Tabela 8.

**Tabela 7: Tratamento de manutenção – Eficácia de pemetrexede vs. placebo em CPCNP – População ITT.**

Parâmetro de eficácia <sup>a,b</sup>	pemetrexede (N=441)	Placebo (N=222)
Sobrevida global mediana <sup>c</sup> (95% IC)	13,4 meses (11,9 – 15,9)	10,6 meses (8,7 – 12,0)
Coeficiente de risco <sup>c</sup> (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)
Coeficiente de risco (HR) <sup>c</sup> (95% IC)	0,60 (0,49 – 0,73)	
Valor de p	p < 0,00001	

<sup>a</sup> SLP e SG foram calculadas no período de randomização, após ter sido completado os quatro ciclos de quimioterapia à base de platina.

<sup>b</sup> Os valores fornecidos para SLP foram baseados em revisão independente (pemetrexede N= 387, placebo N= 194).

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

**Tabela 8: Tratamento de manutenção – Eficácia em CPCNP por subgrupos histológicos<sup>a</sup>**

Subgrupo histológico	Sobrevida global		Sobrevida livre de progressão <sup>b</sup>	
	pemetrexede Mediana (meses)	Placebo Mediana (meses)	pemetrexede Mediana (meses)	Placebo Mediana (meses)
			HR <sup>c</sup> (IC 95%)	HR <sup>c</sup> (IC 95%)
CPCNP não escamosas <sup>d</sup>  N=481	15,5	10,3	4,4	1,8
	0,70 (0,56 – 0,88)		0,47 (0,37 – 0,60)	
Adenocarcinoma  N=328	16,8	11,5	4,6	2,7
	0,73 (0,56 – 0,96)		0,51 (0,38 – 0,68)	
Carcinoma de células grandes  N=20	8,4	7,9	4,5	1,5
	0,98 (0,36 – 2,65)		0,40 (0,12 – 1,29)	
Outro <sup>e</sup>  N=133	11,3	7,7	4,1	1,6
	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)	

<sup>a</sup> SLP e SG foram calculadas no período de randomização, após ter sido completado os quatro ciclos de quimioterapia à base de platina. Todos os resultados não foram ajustados para múltiplas comparações.

<sup>b</sup> Os valores fornecidos para SLP foram baseados em revisão independente (pemetrexede N= 387, placebo N= 194).

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

<sup>d</sup> Inclui pacientes com adenocarcinoma, adenocarcinoma de células grandes e outras histologias.

<sup>e</sup> 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.

**Tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) com histologia de células não escamosas localmente avançado ou metastático, como agente isolado após quimioterapia prévia:** a segurança e a eficácia de pemetrexede como agente isolado foram avaliadas em pacientes com CPCNP com histologia de células não escamosas localmente avançado ou metastático (estadios III ou IV), após um esquema de quimioterapia prévia. Foi conduzido um estudo randomizado, fase 3 multicêntrico, aberto, para comparar a sobrevida global de pemetrexede *versus* docetaxel. O pemetrexede foi administrado por via intravenosa em dez minutos na dose de 500 mg/m<sup>2</sup> e o docetaxel foi administrado por via intravenosa em uma hora, na dose de 75 mg/m<sup>2</sup>. Ambos os fármacos foram dados no dia 1 de cada ciclo de 21 dias. Todos os pacientes tratados com pemetrexede receberam suplementação com ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub>. O estudo foi desenhado para demonstrar a sobrevida global superior ou não inferioridade do pemetrexede em comparação ao docetaxel. As características demográficas dos pacientes da população intenção de tratamento (ITT) estão apresentadas na Tabela 9.

**Tabela 9: Resumo das características dos pacientes do estudo de CPCNP**

Características dos pacientes	pemetrexede (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
Estadio 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 (%) <sup>a</sup>		
0 - 1	234 (88,6)	240 (87,6)
2	30 (11,4)	34 (12,4)

<sup>a</sup> Não foi reportado o Performance Status para todos os pacientes randomizados. As porcentagens são representativas para N= 264 para pemetrexede 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 de pemetrexede e de 7,9 meses no braço de docetaxel, com coeficiente de risco de 0,99 (vide Tabela 10). O estudo não mostrou superioridade da sobrevida global com pemetrexede.

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

	pemetrexede (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 o pemetrexede vs. docetaxel em CPCNP - Subgrupos histológicos, população ITT.**

Subgrupo histológico	Sobrevida global mediana em meses (95% IC)		Coeficiente de risco não ajustado (HR) <sup>a,b</sup> (95% IC)	Coeficiente de risco ajustado (HR) <sup>a,b,c</sup> (95% IC)
	pemetrexede	docetaxel		
CPCNP não escamosas <sup>d</sup> 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 <sup>e</sup> 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)
----------------------------	-------------------------	-------------------------	-----------------------	-----------------------

<sup>a</sup> Um HR menor que 1,0 indica que a sobrevida é melhor no braço pemetrexede 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.

<sup>b</sup> Não ajustado para múltiplas comparações.

<sup>c</sup> HRs ajustados por ECOG PS, tempo desde a primeira quimioterapia, estadio da doença e gênero (sexo).

<sup>d</sup> Inclui adenocarcinoma de células grandes e outras histologias, exceto as com o tipo células escamosas.

<sup>e</sup> 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.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Atred é um agente antineoplásico antifolato que exerce sua ação através do rompimento de processos metabólicos folato dependentes, essenciais para a replicação celular. O pemetrexede dissódico 2,5 hidratado é denominado quimicamente de sal dissódico de N-[4-[2-(2-amino-4,7-didro-4-oxo-1H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-il)etyl]benzoyl]-L-ácido glutâmico 2,5 hidratado. É um sólido branco a quase branco, com fórmula molecular  $C_{20}H_{19}N_5O_8 \cdot 2Na \cdot 2,5H_2O$  e peso molecular de 516,41.

**Propriedades farmacodinâmicas:** estudos *in vitro* demonstraram que o 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 administração intravenosa, o pemetrexede é transportado para dentro das células por ambos os sistemas de transporte de folato, ligado às proteínas de membrana e por carreadores de folato reduzidos. Uma vez na célula, o pemetrexede é convertido nas formas de poliglutamato pela enzima folil poliglutamato sintetase. Baseado em estudos *in vitro*, o início da ação farmacológica é esperado 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 do 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 poliglutamatados têm maior meia-vida intracelular, resultando na ação prolongada do fármaco nas células malignas. Estudos com linhagem de células MSTO-211H de mesotelioma mostraram efeitos sinérgicos quando o pemetrexede foi combinado com a cisplatina.

**Propriedades farmacocinéticas:** o pemetrexede deve ser administrado somente pela via intravenosa, apresenta um volume de distribuição no estado de equilíbrio de 16,1 L. Estudos *in vitro* indicam que o pemetrexede liga-se numa taxa de 81% às proteínas plasmáticas. A ligação não é afetada pelo grau de insuficiência renal. O pemetrexede apresenta um metabolismo hepático limitado, sendo eliminado primariamente na urina, com 70% a 90% da dose recuperada inalterada dentro das primeiras 24 horas após administração. Seu *clearance* plasmático total é de 92 mL/min e sua meia-vida de eliminação plasmática é de 3,5 horas em pacientes com função renal normal ( $CL_{cr}$  90 mL/min). A exposição sistêmica total (ASC) e a concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) do pemetrexede aumentam proporcionalmente com a dose. Sua farmacocinética é consistente por múltiplos ciclos de tratamento.

**Farmacocinética em populações especiais:** não foi observado nenhum efeito sobre a farmacocinética de pemetrexede com relação à faixa etária no intervalo de 26 a 80 anos. Não foi observada diferença na farmacocinética do pemetrexede entre homens e mulheres. A farmacocinética do pemetrexede foi semelhante em caucasianos e em descendentes de africanos. Não há dados para comparação com outros grupos étnicos. Não foram incluídos pacientes pediátricos nos estudos clínicos. Não foi observado nenhum efeito da elevação da transaminase oxalacética (TGO/AST), da transaminase glutâmico pirúvica (TGP/ALT) ou da bilirrubina total na farmacocinética do pemetrexede. Entretanto, estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática não foram conduzidos. O *clearance* plasmático de pemetrexede na presença da cisplatina diminui, conforme a função renal diminui, resultando no 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 (ASC) de pemetrexede, comparado a pacientes com *clearance* de creatinina de 100 mL/min.

## CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade grave ao pemetrexede ou a qualquer componente da formulação.

## ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O pemetrexede pode suprimir a função da medula óssea, podendo ocorrer neutropenia, trombocitopenia e anemia (ou pancitopenia); a mielodepressão 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 B<sub>12</sub> foi administrado. Portanto, os pacientes devem receber ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub> concomitantemente ao tratamento com pemetrexede como medida para reduzir a toxicidade relacionada ao tratamento (vide Posologia).

O pemetrexede é eliminado primariamente sem alteração através da excreção renal. A experiência clínica é limitada em pacientes com *clearance* de creatinina ( $CL_{cr}$ ) < 45 mL/min, portanto, não é recomendado seu uso em pacientes com  $CL_{cr}$  < 45 mL/min.

O efeito da presença de líquido no terceiro espaço (como derrame pleural e ascite) com o uso de pemetrexede é desconhecido. Em um estudo Fase 2 com pemetrexede (N=31) em 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 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. 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  $\geq 1.500$  células/mm<sup>3</sup>, a contagem de plaquetas seja  $\geq 100.000$  células/mm<sup>3</sup> e o *clearance* de creatinina  $\geq 45$  mL/min.

**Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade:** não foram conduzidos estudos para avaliar o potencial carcinogênico do pemetrexede. No ensaio *in vivo* com micronúcleo em camundongo, o pemetrexede mostrou-se clastogênico, 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 em camundongos prenhes resultou na diminuição do peso fetal, ossificação incompleta de algumas estruturas esqueléticas e palato em fenda. A administração de pemetrexede IV na dose  $\geq 0,1$  mg/kg/d em camundongos machos (cerca de 1/1.666 da dose em mg/m<sup>2</sup> 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 tratamento com Atred devem ter cuidado ao operar máquinas perigosas, incluindo automóveis.

**Uso pediátrico:** Atred não é recomendado para uso em crianças, pois a segurança e a eficácia não foram estabelecidas para esse grupo de pacientes.

**Gravidez e lactação:** Categoría de risco na gravidez: D. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. O médico deve ser imediatamente informado em caso de suspeita de gravidez.** Deve ser evitado o uso do pemetrexede 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 se sabe se o pemetrexede ou seus metabólitos

são excretados no leite humano. Pelo fato de alguns fármacos serem excretados no leite humano e devido ao potencial de reações adversas graves de pemetrexede em lactentes, é recomendado a descontinuação da amamentação se a mãe estiver sob tratamento com pemetrexede.

#### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O pemetrexede 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 coadministração com fármacos e/ou substâncias nefrotóxicas secretadas pelos túbulos poderia resultar no retardamento do *clearance* do pemetrexede.

Resultados de estudos *in vitro* com microsomas hepáticos humanos sugerem que o pemetrexede não causa interações clinicamente significantes com fármacos metabolizados pelas isoenzimas CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 e CYP1A2.

Sua farmacocinética não é influenciada pela suplementação de ácido fólico oral ou vitamina B<sub>12</sub> intramuscular ou pela administração concomitante de cisplatina. O *clearance* total de platina não é afetado pela administração de pemetrexede.

Embora anti-inflamatórios não esteroides (AINES) em doses moderadas possam ser coadministrados com pemetrexede em pacientes com função renal normal (*clearance* de creatinina ≥ 80 mL/min), deve-se ter cuidado quando desta coadministração 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 dois dias anteriores, no dia e dois dias após à administração do pemetrexede.

Na ausência de dados sobre a potencial interação entre pemetrexede e AINES com meia-vida longa, em pacientes com insuficiência renal leve a moderada que estiverem em tratamento com AINES devem interromper a dose por pelo menos cinco dias anteriores ao tratamento, no dia, e dois dias após a administração do pemetrexede. Se for necessária a coadministração com AINES, os pacientes devem ser estritamente monitorados quanto à toxicidade (especialmente mielosupressão e toxicidade gastrintestinal).

A coadministração com ácido acetilsalicílico em doses baixas a moderadas (325 mg a cada seis horas) não afeta a farmacocinética do pemetrexede. Não é conhecido o efeito de doses maiores de ácido acetilsalicílico sobre a farmacocinética do pemetrexede.

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

Não é esperada interação com alimento, uma vez que o pemetrexede é administrado via intravenosa.

#### **CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Os frascos-ampola de Atred são estáveis até a data de validade indicada na embalagem se mantidos em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Atred não é sensível à luz.

**Após preparo, manter as soluções (reconstituída e/ou diluída) à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) por até 24 horas.**

**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.**

Atred é um pó estéril liofilizado na forma de pastilha, de cor branca a amarelada. A solução reconstituída deve ser límpida, de cor levemente amarelada ou verde amarelada e isenta de partículas.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### **POSOLOGIA E MODO DE USAR**

##### **POSOLOGIA**

###### **– Mesotelioma Pleural Maligno (MPM)**

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

###### **– Câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) com histologia de células não escamosas localmente avançado ou metastático**

**Uso combinado com cisplatina:** a dose recomendada de Atred é de 500 mg/m<sup>2</sup> administrada por infusão intravenosa em dez minutos, no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias. A dose recomendada de cisplatina é de 75 mg/m<sup>2</sup> por infusão, iniciando aproximadamente 30 minutos após o final de administração de Atred no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias. Os pacientes devem receber hidratação apropriada antes e/ou após a cisplatina. O tratamento de Atred deve ser continuado até a progressão da doença de base.

**Agente isolado:** a dose recomendada de Atred é de 500 mg/m<sup>2</sup> administrada por infusão intravenosa em dez minutos, no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias. O tratamento com Atred deve ser continuado até a progressão da doença de base.

###### **– Regime pré-medicação**

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

**Suplementação vitamínica:** para reduzir a toxicidade, os pacientes tratados com Atred devem ser instruídos a tomar diariamente uma dose oral baixa de ácido fólico ou polivitamínico com ácido fólico. No período de sete dias antes da primeira dose de Atred, o paciente deve receber um mínimo de cinco doses de ácido fólico (uma dose/d por cinco dias) e continuar com doses diárias de ácido fólico durante todo o tratamento, até que se completem 21 dias após a última dose de tratamento com Atred. Os pacientes devem receber também uma injeção intramuscular de vitamina B<sub>12</sub> uma semana antes da primeira dose de Atred e, então, a cada três ciclos (ou a cada nove semanas). As injeções subsequentes de vitamina B<sub>12</sub> podem coincidir com o dia da administração de Atred. 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 B<sub>12</sub> foi de 1.000 mcg. A dose oral mais comum de ácido fólico usada nos estudos clínicos foi de 400 mcg (0,4 mg).

###### **– Monitoramento laboratorial e recomendações para a redução da dose**

**Monitoramento:** é recomendada a monitoração dos pacientes através de hemograma completo, incluindo contagem diferencial e de plaquetas, antes de cada dose de Atred e a realização de exames bioquímicos periódicos para avaliação das funções hepática e renal. A contagem absoluta de neutrófilos (CAN) deve ser ≥ 1.500 células/mm<sup>3</sup> e de plaquetas ≥ 100.000 células/mm<sup>3</sup> 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. Após a recuperação, os pacientes devem continuar o tratamento, usando as diretrizes das Tabelas 12 a 14 para o uso de Atred como agente isolado ou em combinação com a cisplatina.

**Tabela 12: Alteração da dose de Atred (agente isolado ou em combinação) e de cisplatina – Toxicidades hematológicas**

Contagem celular	Ajuste de dose
Nadir de CAN < 500/mm <sup>3</sup> e nadir de plaquetas ≥ 50.000/mm <sup>3</sup>	75% da dose anterior (Atred e cisplatina)
Nadir de plaquetas < 50.000/mm <sup>3</sup> , sem sangramento independentemente da contagem de neutrófilos	75% da dose anterior (Atred e cisplatina)

Nadir de plaquetas < 50.000/mm <sup>3</sup> , com sangramento <sup>a</sup> , independentemente da contagem de neutrófilos	50% da dose anterior (Atred e cisplatina)
---	---

<sup>a</sup> Estes critérios atendem a definição da versão 2.0 do CTC (NCI 1998) de sangramento igual ou superior 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 dever ser retomado de acordo com as diretrizes da Tabela 13.

**Tabela 13: Alteração da dose de Atred (agente isolado ou em combinação) e de cisplatina – Toxicidades não hematológicas<sup>a,b</sup>**

Toxicidade	Dose de Atred (mg/m <sup>2</sup> )	Dose de cisplatina (mg/m <sup>2</sup> )
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

<sup>a</sup> Critérios comuns de toxicidade (CTC) do National Cancer Institute (NCI).

<sup>b</sup> Excluindo neurotoxicidade.

No caso de neurotoxicidade, o ajuste de dose recomendado para Atred e cisplatina está descrito na Tabela 14. A terapia deve ser descontinuada na ocorrência de neurotoxicidade graus 3 ou 4.

**Tabela 14: Modificação da dose de Atred (agente isolado ou em combinação) e de cisplatina – Neurotoxicidade**

Grau de toxicidade (CTC)	Dose de Atred (mg/m <sup>2</sup> )	Dose de cisplatina (mg/m <sup>2</sup> )
0 - 1	100% da dose anterior	100% da dose anterior
2	100% da dose anterior	50% da dose anterior

A terapia com Atred deve ser descontinuada se o paciente apresentar qualquer toxicidade hematológica ou não hematológica graus 3 ou 4 após duas reduções de dose, ou imediatamente, na ocorrência de neurotoxicidade graus 3 ou 4.

- **Uso em pacientes idosos:** conforme estudos clínicos realizados em pacientes com 65 anos de idade ou mais, não houve indícios de risco aumentado de eventos adversos quando comparados a pacientes mais jovens. Não é recomendada nenhuma redução especial de dose para essa população, diferente das recomendadas para pacientes adultos.
- **Uso em pacientes com insuficiência renal:** conforme estudos clínicos realizados, 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 com *clearance* de creatinina < 45 mL/min não devem receber Atred [usar a fórmula padrão de Crockroft e Gault ou a taxa de filtração glomerular (TFG) medida pelo método de *clearance* sérico Tc99m – DPTA].

$$\text{Homens: } [140 - \text{Idade em anos}] \times \text{peso corporal (kg)} = \text{mL/min} \quad \text{Mulheres: } \text{clearance de creatinina estimada para os homens X 0.85} \\ 72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}$$

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

## MODO DE USAR

**Todos os procedimentos para manuseio, dispensação e descarte adequado de fármacos e medicamentos antineoplásicos devem ser considerados:**

- Todo o procedimento de manuseio e dispensação devem ser realizados por pessoal altamente treinado.
- Qualquer manipulação deve ser realizada em capela de fluxo laminar, mediante material de proteção adequado como luvas, máscaras e vestimenta apropriada.
- Evitar contato acidental da preparação citotóxica com os olhos, pele ou mucosa. Se a solução de pemetrexede entrar em contato com a pele e mucosas, deve-se lavar imediatamente a pele com água e sabão ou enxaguar a mucosa com água em abundância. Atred não é vesicante. Não há um antídoto específico para o extravasamento de pemetrexede. Até o momento, houve alguns relatos de extravasamento, que não foram avaliados como graves. O extravasamento deve ser tratado conforme a prática padrão local para extravasamento de agentes não vesicantes.
- Qualquer preparação citotóxica não deve ser manipulada por funcionárias que possam estar grávidas.
- Todos os dispositivos utilizados na reconstituição (seringas, agulhas, etc.) devem ser adequada e cuidadosamente descartados.
- Em caso de derramamento acidental, o acesso ao local deve ser restrito. O líquido derramado deve ser absorvido mediante toalhas absorventes próprias e a área contaminada limpa com água, sabão e desinfetante adequado. O material utilizado deve ser descartado em contêineres e/ou sacos plásticos duplos, próprios para o descarte. O rótulo deve conter os seguintes dizeres: LIXO TÓXICO PARA INCINERAÇÃO. A incineração deve ser a 1100°C.
- 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.

**Instruções para reconstituição:** deve ser usada técnica asséptica durante a reconstituição e posterior diluição de Atred para administração intravenosa. Calcular a dose e o número de frascos necessários de Atred. Cada frasco contém 100 mg ou 500 mg de pemetrexede, além de um excesso para possibilitar a obtenção mais exata da quantidade declarada no rótulo.

- Antes da administração, o frasco de **Atred 500 mg** deve ser reconstituído com **20 mL** de solução de cloreto de sódio a 0,9% (sem conservante) resultando em uma solução contendo 25 mg/mL de pemetrexede. O frasco de **Atred 100 mg** deve ser reconstituído com **4,2 mL** de solução de cloreto de sódio a 0,9% (sem conservante) resultando em uma solução contendo 25 mg/mL de pemetrexede.
- Cada frasco deve ser suavemente girado até a dissolução completa do pó: a solução resultante deve ser clara e pode ter coloração levemente amarelada ou verde amarelada (sem afetar a qualidade do medicamento). O pH da solução reconstituída de Atred está entre 6,6 e 7,8. É **NECESSÁRIA DILUIÇÃO POSTERIOR**.

- O volume adequado da solução reconstituída de Atred deve ser diluído posteriormente para 100 mL com solução de cloreto de sódio a 0,9% (sem conservante) e administrado como infusão intravenosa em dez minutos.

**Importante:** a reconstituição e posterior diluição antes da infusão intravenosa somente são recomendadas com solução de cloreto de sódio a 0,9%, sem conservante. Atred é **fisicamente incompatível com diluentes que contenham cálcio**, incluindo solução de Ringer Lactato e solução de Ringer, que não devem ser usados. A coadministração de Atred com outros fármacos e com outros diluentes não foi estudada e, portanto, não é recomendada.

**Estabilidade e condições de armazenamento:** Atred, bem como o diluente recomendado, não contém agentes conservantes. 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 Atred foi demonstrada por até 24 horas após a reconstituição inicial, quando armazenadas à luz e à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Qualquer porção não usada deve ser descartada.

**Preparação para administração:** como regra geral, antes de sua administração, as medicações para uso parenteral devem ser inspecionadas visualmente quanto à presença de partículas em suspensão e quanto à descoloração, sempre que a solução e o recipiente permitirem. Podem ser utilizadas seringas com ajuste “Luer-Lock” e de diâmetro interno largo, a fim de minimizar a pressão e a eventual formação de aerossol. A formação de aerossol pode ser diminuída pela utilização de agulha com respiro durante a preparação.

### REAÇÕES ADVERSAS

**Tratamento de MPM em terapia combinada com cisplatina:** a tabela a seguir fornece a frequência e intensidade dos efeitos indesejáveis que foram relatados em > 5% dos pacientes (N=168) randomicamente designados para receber cisplatina + pemetrexede e os pacientes (N=163) 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 B<sub>12</sub> durante todo o tratamento.

Classe do sistema orgânico	Frequência	Evento*	pemetrexede + cisplatina N=168		cisplatina N=163	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidades graus 3 e 4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidades graus 3 e 4 (%)
Alterações dos sistemas sanguíneo e linfático	Muito comum	Neutrófilos Leucócitos Hemoglobina Plaquetas	56,0 53,0 26,2 23,2	23,2 14,9 4,2 5,4	13,5 16,6 10,4 8,6	3,1 0,6 0,0 0,0
Alterações oculares	Comum	Conjuntivite	5,4	0,0	0,6	0,0
Alterações gastrintestinais	Muito comum	Náusea Vomito Estomatite/faringite Anorexia Diarreia Constipação	82,1 56,5 23,2 20,2 16,7 11,9	11,9 10,7 3,0 1,2 3,6 0,6	76,7 49,7 6,1 14,1 8,0 7,4	5,5 4,3 0,0 0,6 0,0 0,6
		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 da creatinina**	16,1	0,6	17,8	1,8
Alterações da pele e tecidos subcutâneos	Muito comum	Erupção cutânea Alopecia	16,1 11,3	0,6 0,0***	4,9 5,5	0,0 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 de diminuição do *clearance* de creatinina.

\*\* Derivado do termo “renal/genitourinário – 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: ≥ 10%; comum > 5% e < 10% (para o objetivo desta tabela foi usado o corte de 5% para a inclusão de todos os eventos onde o relator considerou possível relação causal com pemetrexede e cisplatina).

A toxicidade clinicamente relevante relatada em ≥ 1% e ≤ 5% (comum) dos pacientes randomicamente designados para receber pemetrexede 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 e cisplatina inclui arritmia e neuropatia motora.

**Tratamento de CPCNP com histologia de células não escamosas em combinação com cisplatina:** a tabela a seguir fornece a frequência e intensidade dos efeitos indesejáveis considerados possivelmente relacionados ao fármaco em estudo relatados em > 5% dos pacientes (N=839) randomizados para receber cisplatina + pemetrexede, e os pacientes (N=830) randomizados para receber cisplatina + 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 B<sub>12</sub> durante todo o tratamento.

Classe do sistema orgânico	Frequência	Evento*	pemetrexede + cisplatina N=839		cisplatina + gencitabina N=830	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidades graus 3 e 4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidades graus 3 e 4 (%)
Alterações do sistema sanguíneo e linfático	Muito comum	Hemoglobina Neutrófilos/granulócitos Leucócitos Plaquetas	33,0 29,0 17,8 10,1	5,6 15,1 4,8 4,1	45,7 38,4 20,6 26,6	9,9 26,7 7,6 12,7

Alterações gastrintestinais	Muito comum	Náusea Vômito Anorexia Constipação Estomatite/faringite Diarreia sem colostomia	56,1 39,7 26,6 21,0 13,5 12,4	7,2 6,1 2,4 0,8 0,8 1,3	53,4 35,5 24,2 19,5 12,4 12,8	3,9 6,1 0,7 0,4 0,1 1,6
	Comum	Dispespia/azia	5,2	0,1	5,9	0,0
Alterações gerais e condições do local de administração	Muito comum	Fadiga	42,7	6,7	44,9	4,9
Alterações do sistema nervoso	Comum	Neuropatia sensitiva Disgeusia	8,5 8,1	0,0 0,0**	12,4 8,9	0,6 0,0**
Alterações do trato urinário e renal	Muito comum	Creatinina	10,1	0,8	6,9	0,5
Alterações da pele e tecidos subcutâneos	Muito comum	Alopecia	11,9	0**	21,4	0,5**
	Comum	Erução 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  $> 5\% \text{ e } < 10\%$  (para o objetivo desta tabela foi usado o corte de 5% para a inclusão de todos os eventos onde o relator considerou possível relação com pemetrexede e cisplatina).

A toxicidade clinicamente relevante que foi relatada em  $\geq 1\% \text{ e } \leq 5\%$  (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 da Gama GT, dor no peito, arritmia e neuropatia motora.

**Tratamento de CPCNP com histologia de células não escamosas localmente avançado ou metastático, cuja doença não progrediu após quatro ciclos de quimioterapia à base de platina:** a tabela a seguir fornece a frequência e intensidade dos efeitos indesejáveis considerados possivelmente relacionados ao fármaco em estudo relatados em  $> 5\%$  dos pacientes (N=441) randomizados para receber apenas pemetrexede e pacientes (N=222) para receber placebo. Todos os pacientes foram diagnosticados com CPCNP estadio IIIb e 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 B<sub>12</sub> durante todo o tratamento.

Classe do sistema orgânico	Frequência	Evento*	pemetrexede N=441		Placebo N=222	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidades graus 3 e 4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidades graus 3 e 4 (%)
Alterações dos sistemas sanguíneo e linfático	Muito comum	Hemoglobina	15,2	2,7	5,4	0,5
	Comum	Leucócitos Neutrófilos	6,1 5,9	1,6 2,9	1,4 0,0	0,5 0,0
Alterações gastrintestinais	Muito comum	Náusea Anorexia	18,8 18,6	0,9 1,8	5,4 5,0	0,5 0,0
	Comum	Vômito Mucosite/estomatite Diarreia	8,6 7,0 5,2	0,2 0,7 0,5	1,4 1,8 2,7	0,0 0,0 0,0
Alterações gerais	Muito comum	Fadiga	24,5	5,0	10,4	0,5
Alterações hepatobiliares	Comum	ALT (TGP) AST (TGO)	9,5 8,2	0,2 0,0	3,6 3,6	0,0 0,0
Infecções e infestações	Comum	Infecção	5,2	1,6	1,8	0,0
Alterações do sistema nervoso	Comum	Neuropatia sensorial	8,8	0,7	4,1	0,0
Alterações da pele e tecidos subcutâneos	Muito comum	Erução cutânea/descamação	10,0	0,0	3,2	0,0

\* Referente aos critérios CTCAE versão 2.0 do National Cancer Institute (NCI) para cada grau de toxicidade.

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

A toxicidade (CTC) clinicamente relevante de qualquer grau relatada em  $\geq 1\% \text{ e } \leq 5\%$  (comum) dos pacientes randomicamente designados para receber pemetrexede 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 inclui: neutropenia febril, reação alérgica/hipersensibilidade, neuropatia motora, eritema multiforme, insuficiência renal e arritmia supraventricular.

**Tratamento do CPCNP com histologia de células não escamosas como agente isolado após quimioterapia prévia:** a tabela seguinte fornece a frequência e intensidade dos efeitos indesejáveis relatados em  $> 5\%$  dos pacientes (N=265) randomicamente designados para receber pemetrexede como agente isolado, com suplementação de ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub> e dos pacientes (N=276) 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 N=265		docetaxel N=276	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidades graus 3 e 4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidades graus 3 e 4 (%)
Alterações dos sistemas sanguíneo e linfático	Muito comum	Hemoglobina Leucócitos Neutrófilos/granulócitos	19,2 12,1 10,9	4,2 4,2 5,3	22,1 34,1 45,3	4,3 27,2 40,2
	Comum	Plaquetas	8,3	1,9	1,1	0,4
Alterações gastrintestinais	Muito comum	Náusea Anorexia Vômito Estomatite/faringite Diarreia	30,9 21,9 16,2 14,7 12,8	2,6 1,9 1,5 1,1 0,4	16,7 23,9 12,0 17,4 24,3	1,8 2,5 1,1 1,1 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) AST (TGO)	7,9 6,8	1,9 1,1	1,4 0,7	0,0 0,0
	Muito comum	Erupção cutânea/descamação	14,0	0,0	6,2	0,0
		Prurido Alopecia	6,8 6,4	0,4 0,4**	1,8 37,7	0,0 2,2**

\* 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), alopecia deve ser somente relatada como grau 1 ou 2.

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

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

A toxicidade (CTC) clinicamente relevante relatada em < 1% (incomum) dos pacientes randomicamente designados para o tratamento com pemetrexede 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 como agente isolado (N=164) e o estudo de fase 3 com pemetrexede como agente isolado, com exceção da neutropenia (12,8% versus 5,3%, respectivamente) e elevação da alanina aminotransaminase (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.

**Tratamento do CPCNP com histologia de células não escamosas como agente isolado após quimioterapia prévia (incluindo terapia contínua com pemetrexede):** a tabela a seguir 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 na manutenção como agente isolado e 402 pacientes randomicamente designados para receber placebo. Todos os pacientes que foram diagnosticados com CPCNP com histologia de células não escamosas em estadio IIIB ou IV receberam terapia de manutenção imediatamente após quatro ciclos de tratamento a base de platina. Os pacientes de ambos os braços do estudo de tratamento receberam suplementação com ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub> durante todo o tratamento..

Classe do sistema orgânico	Frequência	Evento*	pemetrexede N=800		docetaxel N=402	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidades graus 3 e 4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidades graus 3 e 4 (%)
Alterações dos sistemas sanguíneo e linfático	Muito comum	Hemoglobina	14,6	3,5	4,7	0,5
	Comum	Leucócitos Neutrófilos/granulócitos	4,9 6,9	1,6 3,3	0,7 0,2	0,2 0,0
Alterações gastrintestinais	Muito comum	Náusea Anorexia	15,1 11,9	0,6 1,1	4,0 3,2	0,2 0,0
	Comum	Vômito Mucosite/estomatite	7,4 6,0	0,1 0,5	1,5 1,7	0,0 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) AST (TGO)	6,3 5,4	0,1 0,0	2,2 1,7	0,0 0,0
	Comum	Neuropatia sensorial	6,1	0,5	4,5	0,2
Alterações do sistema nervoso	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 às tabelas de reações adversas combinando os resultados dos estudos de manutenção com pemetrexede (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 desta tabela foi usado o corte de 5% para a inclusão de todos os eventos onde o relator considerou possível relação para pemetrexede). 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 inclui: edema, diarreia, infecção, redução das plaquetas, constipação, febre (na ausência de neutropenia), creatinina aumentada, aumento da lacrimação, alopecia, prurido/coceira, redução 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% (incomum) dos pacientes randomicamente designados para o tratamento com pemetrexede inclui: falência renal, reação alérgica/hipersensibilidade, eritema multifórmе, embolismo pulmonar e arritmias supraventriculares.

#### Dados adicionais de estudos clínicos:

Em estudos clínicos, sepse que, em alguns casos foi fatal, ocorreu em aproximadamente 1% dos pacientes. Foram relatados também casos incomuns de esofagite.

#### Dados pós-comercialização

##### Reações Raras ( $\geq 1/10.000$ e < 1/1.000):

**Sistemas sanguíneo e linfático:** raros casos de anemia hemolítica auto-imune têm sido relatados em pacientes tratados com pemetrexede.

**Gastrintestinal:** raros casos de colite têm sido relatados em pacientes tratados com pemetrexede.

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

**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.

**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 ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### SUPERDOSE

**Sintomas:** a toxicidade relacionada à superdose de pemetrexede 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:** na ocorrência de administração de superdose de Atred, medidas gerais de suporte devem ser instituídas, a critério médico. O tratamento deve levar em consideração o uso de folinato (leucovorina) de cálcio (uma dose IV de 100 mg/m<sup>2</sup> seguida por doses IV de 50 mg/m<sup>2</sup> a cada seis horas por oito dias) ou timidina. A possibilidade de Atred ser dialisado é desconhecida.

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

MS nº: 1.0033.0166

Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

Registrado por:

LIBBS FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por:

LIBBS FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu – SP

Indústria brasileira

[www.libbs.com.br](http://www.libbs.com.br)

**Uso restrito a hospitais.**

**Venda sob prescrição médica.**



0800-135044  
[libbs@libbs.com.br](mailto:libbs@libbs.com.br)

## Histórico de alteração para a bula