

Pemtryx Accord
Farmacêutica Ltda
Pó liófilo para solução injetável
100 e 500 mg

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**Pemtryx****Medicamento Genérico – Lei nº. 9.787, de 1999.****FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES**

O Pemtryx é apresentado na forma de pó estéril liofilizado para uso intravenoso, em frascos de vidro incolor, contendo Pemtryx hemi-pentaidratado, equivalente a 100 mg e a 500 mg de Pemtryx.

EXCLUSIVAMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA**USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco de 100 mg contém:

Pemtryx hemipentaidratado 121 mg*

*(equivalente a 100mg de Pemtryx)

Excipientes: manitol, ácido clorídrico e hidróxido de sódio podem ser adicionados para ajuste de pH; água para injeção e nitrogênio.

Cada frasco de 500 mg contém:

Pemtryx hemipentaidratado 604 mg*

*(equivalente a 500mg de Pemtryx)

Excipientes: manitol, ácido clorídrico e hidróxido de sódio podem ser adicionados para ajuste de pH; água para injeção e nitrogênio.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

O Pemtryx, em combinação com a cisplatina, é indicado para o tratamento de pacientes com mesotelioma pleural maligno irressecável ou não passível de cirurgia curativa.

O Pemtryx, 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.

O Pemtryx, 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 a base de platina.

O Pemtryx, 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.

PEMTRYX, 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 Pemtryx no tratamento de Mesotelioma Pleural Maligno: a segurança e eficácia de Pemtryx, 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 Pemtryx em combinação à cisplatina com a sobrevida de pacientes recebendo cisplatina isolada. O Pemtryx 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 Pemtryx. 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 Pemtryx (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	
	Pemtryx/cisplatina (N=226)	Cisplatina (N=222)	Pemtryx/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)
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
Estádio 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)

Características dos pacientes	Pacientes randomizados e tratados		Pacientes suplementados durante todo o tratamento	
	Pemtryx dissódico/cisplatina (N=226)	Cisplatina (N=222)	Pemtryx dissódico/cisplatina (N=168)	Cisplatina (N=163)
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 Pemtryx mais cisplatina vs. cisplatina para Mesotelioma Pleural Maligno

Parâmetro de eficácia	Pacientes randomizados e tratados		Pacientes suplementados durante todo o tratamento	
	Pemtryx/cisplatina (N=226)	Cisplatina (N=222)	Pemtryx/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)
Coefficiente 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 Pemtryx mais cisplatina foi maior do que a taxa obtida com a cisplatina isolada. Houve também melhora da função pulmonar no grupo de Pemtryx 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 Pemtryx/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 Pemtryx/cisplatina e cisplatina, respectivamente). Pacientes recebendo Pemtryx

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 Pemtryx) receberam 94% da intensidade da dose planejada. Pacientes tratados com cisplatina isolada receberam intensidade de dose de 96%.

Pemtryxem 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 Pemtryx, 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 Pemtryx em combinação com cisplatina (AC) *versus* gencitabina mais cisplatina (GC). Pemtryx 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 Pemtryx 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	Pemtryx 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%)
Estádio 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%

Característica do paciente	Pemtryxmais cisplatina (AC) (N=862)	Gencitabina mais cisplatina (GC) (N=863)
Histórico de tabagismo^c		
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.*

^d Não foi reportado ECOG PS para todos os pacientes randomizados. As porcentagens são representativas de um N=861 para o braço de Pemtryxmais 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 Pemtryx 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 Pemtryxmais cisplatina receberam 94,8% da intensidade da dose relativa de Pemtryx 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 Pemtryx 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 Pemtryxmais cisplatina vs. gencitabina mais cisplatina no Tratamento de Primeira Linha para CPCNP – População ITT

	Pemtryxmais 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 Pemtryx 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 Pemtryx, 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 Pemtryx 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} (95% IC)
	Pemtryx mais cisplatina	dissódico	Gencitabina cisplatina	mais		
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 Pemtryx 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, estágio da doença e base para diagnóstico patológico (histopatológico/citopatológico).

^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.

Pemtryx 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 a base de platina: a segurança e a eficácia de Pemtryx foram avaliadas em pacientes com Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas com Histologia de Células Não Escamosas estágio IIIb/IV em que não houve progressão da doença após 4 ciclos de quimioterapia a base de platina.

Estudo randomizado: um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado foi conduzido com 663 pacientes com CPCNP estágio IIIb/IV em que não houve progressão da doença após 4 ciclos de quimioterapia a base de platina. Pacientes cuja doença não progrediu foram randomizados na forma 2:1 para receber Pemtryx ou placebo imediatamente após a quimioterapia a base de platina. Pemtryx 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 Pemtryx 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	Pemtryx (N=441)	Placebo (N=222)
Idade (anos)		
Mediana (intervalo)	60,0 (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%)
Estádio 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^e		
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 estágio à admissão não foi relatado para todos os pacientes randomizados. As porcentagens são representativas de um N=440 para o braço Pemtryx 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 Pemtryx e N=222 para o braço placebo.

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

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

Na população global do estudo, Pemtryx 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 Pemtryx 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, Pemtryx 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 Pemtryx 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 Pemtryx vs. Placebo em CPCNP – População ITT

Parâmetro de eficácia ^{a,b}	Pemtryx(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 ^c (HR) (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 a base de platina.

^b Os valores fornecidos para SLP, baseados em revisão independente (Pemtryx 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 Pemtryx 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	
	Pemtryx Mediana (meses)	Placebo Mediana (meses)	Pemtryx Mediana (meses)	Placebo Mediana (meses)
	HR ^c (IC 95%)		HR ^c (IC 95%)	
CPCNP não escamosas ^d 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 ^c N=133	11,3	7,7	4,1	1,6
	0,61 (0,40-0,94)		0,44 (0,28-0,68)	
Células escamosas N=182	9,9	10,8	2,4	2,5
	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 (Pemtryx 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 Pemtryx do que no braço placebo do estudo. Um HR > 1,0 indica que o resultado é melhor no braço placebo do que no braço Pemtryx 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.

Pemtryx 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 Pemtryx 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 (estágios os 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 Pemtryx *versus* docetaxel. Pemtryx 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 Pemtryx receberam suplementação com ácido fólico e vitamina B₁₂. O estudo foi desenhado para demonstrar sobrevida global superior ou não inferioridade de Pemtryx 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	Pemtryx(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 Pemtryx 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 Pemtryxe 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 Pemtryx.

Tabela 10: Eficácia de Pemtryxvs. docetaxel para CPCNP – População ITT

	Pemtryx(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 Pemtryx 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 Pemtryx 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)
	Pemtryx	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 Pemtryx 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 Pemtryx.

^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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PEMTRYX 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 Pemtryx e quimioterapia com platina foi investigada em um estudo multicêntrico, randomizado, controlado e duplo cego – KEYNOTE189. 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 gênicas 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 PEMTRYX500 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 PEMTRYX500 mg/m² intravenoso a cada 3 semanas.

- Placebo com PEMTRYX500 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 PEMTRYX500 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 Pemtryx 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 sequencia, 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, Pemtryx e quimioterapia à base de platina em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) não escamoso no KEYNOTE-189		
Desfecho	Pembrolizumabe + ALIMTA + Quimioterapia com platina n=410	Placebo + ALIMTA + 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)

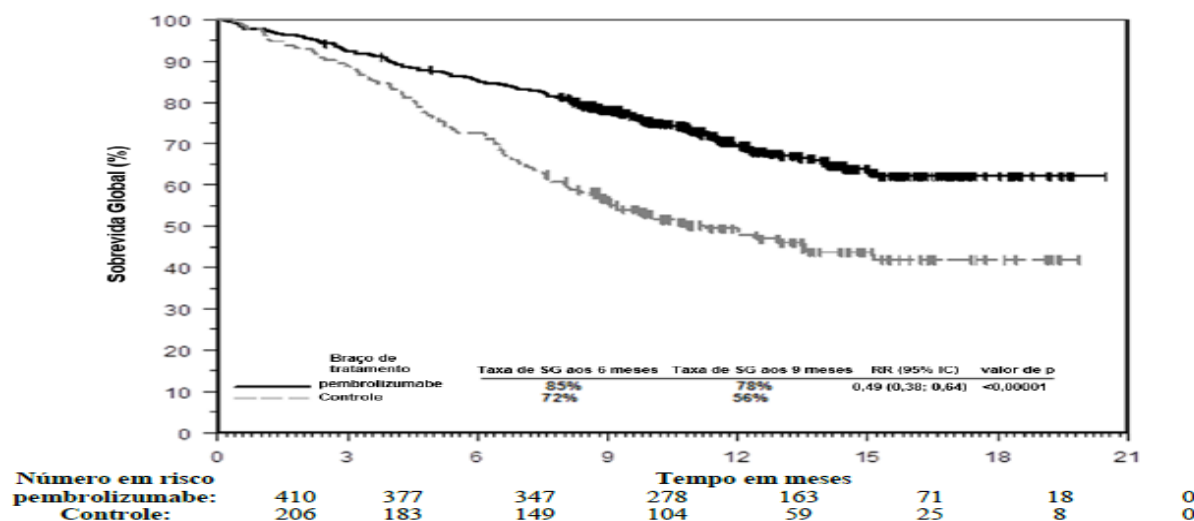
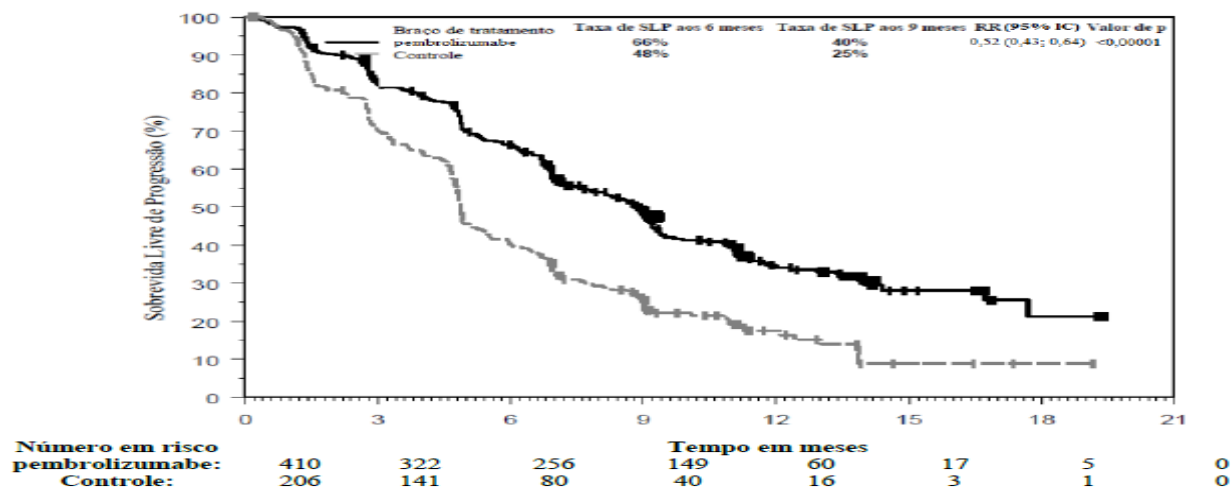


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-189 (população intenção de tratar)

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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: Pemtryx é um agente antineoplásico antifolato que exerce sua ação através do rompimento de processos metabólicos folato-dependentes, essenciais para a replicação da célula. O Pemtryx hemi-pentaidratado tem a denominação química de sal dissódico de N-[4-[2-(2-amino-4,7-diidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5- il) etil]benzoil]-L-ácido glutâmico hemi-pentaidratado. É um sólido branco a quase branco, com fórmula molecular $C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6 \cdot 2,5H_2O$ e peso molecular de 597,49

Propriedades farmacodinâmicas: estudos *in vitro* demonstraram que Pemtryx atua como um antifolato de múltiplos alvos, através da inibição da timidilatosintetase (TS), da diidrofloreotredutase (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, Pemtryx 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, Pemtryx 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 poliglumatados 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 Pemtryx foi combinado com a cisplatina.

Propriedades farmacocinéticas: Pemtryx 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 Pemtryx está aproximadamente 81% ligado às proteínas plasmáticas. A ligação não é afetada pelo grau de insuficiência renal. Pemtryx tem metabolismo hepático limitado. Pemtryx 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 Pemtryx 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 Pemtryx (AUC) e a concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) aumentam proporcionalmente com a dose. A farmacocinética do Pemtryx é consistente por múltiplos ciclos de tratamento.

Farmacocinética em populações especiais

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

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

Raça: a farmacocinética de Pemtryx 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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

transaminase glutâmico-pirúvica (TGP/ALT) ou da bilirrubina total na farmacocinética de Pemtryx. Entretanto, estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática não foram conduzidos.

Insuficiência renal: o *clearance* plasmático de Pemtryx 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 Pemtryx, comparado a pacientes com *clearance* de creatinina de 100 mL/min.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O Pemtryx 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 Pemtryx como medida para reduzir a toxicidade relacionada ao tratamento (ver **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

O Pemtryx 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 Pemtryx.

O efeito da presença de líquido no terceiro espaço (como derrame pleural e ascite) com o uso de Pemtryx é desconhecido. Um estudo Fase 2 de Pemtryx 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 Pemtryx 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 Pemtryx. 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 Pemtryx. Pemtryx 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 Pemtryx a camundongos prenhes resultou na diminuição do peso fetal, ossificação incompleta de algumas estruturas esqueléticas e palato em fenda. A administração de Pemtryx 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 Pemtryx na capacidade de dirigir e operar máquinas. Entretanto, foi reportado que Pemtryx pode causar fadiga. Portanto, pacientes que estiverem sob tratamento com Pemtryx devem ter cuidado ao operar máquinas perigosas, incluindo automóveis. **Pacientes pediátricos:** Pemtryx 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 Pemtryx 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 Pemtryx 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 Pemtryx em lactentes, é recomendado que a amamentação seja descontinuada se a mãe estiver sendo tratada com Pemtryx.

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 Pemtryx é eliminado primariamente pelos rins na forma inalterada, como resultado da filtração glomerular e secreção tubular. Estudos *in vitro* indicam que Pemtryx 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 Pemtryx.

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

A farmacocinética de Pemtryx 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 Pemtryx.

Embora anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) em doses moderadas possam ser administrados concomitantemente com Pemtryx em pacientes com função renal normal (*clearance* de creatinina ≥ 80 mL/min), deve-se ter cuidado quando se administrar AINES concomitantemente com Pemtryx 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 Pemtryx.

Na ausência de dados sobre a potencial interação entre Pemtryx 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 Pemtryx. Se a administração concomitante de AINES for necessária, os pacientes devem ser monitorados de perto quanto à toxicidade, especialmente mielossupressão e toxicidade gastrointestinal.

Aspirina® administrada em doses baixas a moderadas (325 mg a cada 6 horas) não afeta a farmacocinética de Pemtryx. O efeito de doses maiores de Aspirina® sobre a farmacocinética de Pemtryx é desconhecido.

Não há dados/estudos disponíveis sobre a interação entre Pemtryx e álcool, nicotina, exames laboratoriais e não laboratoriais. Uma vez que Pemtryx é de administração intravenosa, a interação com alimento é improvável.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O Pemtryx deve ser armazenado em temperatura ambiente de 15 a 30°C. O Pemtryx não é sensível à luz. O prazo de validade do Pemtryx 100 mg e 500 mg nessas condições de armazenagem é de 24 meses.

A estabilidade química e física das soluções reconstituídas e de infusão de Pemtryx foi demonstrada por até 24 horas após a reconstituição inicial, quando armazenadas à temperatura ambiente (15 a 30°C). Descartar qualquer porção não usada.

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, manter em temperatura ambiente (15 a 30°C) por até 24 horas.

O Pemtryx é apresentado em frascos de vidro incolor, contendo Pemtryx hemi-pentaidratado, equivalente a 100 mg e a 500 mg de Pemtryx.

O Pemtryx é um pó estéril liofilizado, de cor branca a amarelada clara.

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 Pemtryx 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 Pemtryx no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias. Os pacientes devem receber hidratação apropriada antes e/ou após receberem cisplatina. O tratamento com Pemtryx 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 Pemtryx 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, iniciando aproximadamente 30 minutos após o final de administração de Pemtryx no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias. Pacientes devem receber hidratação apropriada antes e/ou após receberem cisplatina. O tratamento com Pemtryx deve ser continuado até a progressão da doença de base.

Uso combinado com pembrolizumabe e quimioterapia à base de platina: a dose recomendada de PEMTRYX, 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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

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 PEMTRYX, 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 Pemtryx é de 500 mg/m², administrada por infusão intravenosa em 10 minutos, no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias. O tratamento com Pemtryx 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 Pemtryx.

Suplementação vitamínica: para reduzir a toxicidade, pacientes tratados com Pemtryx 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 Pemtryx, 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 Pemtryx. Os pacientes também devem receber uma injeção intramuscular de vitamina B₁₂ uma semana antes da primeira dose de Pemtryx 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 Pemtryx. 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 Pemtryx. 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 12 a 14 para o uso de Pemtryx como agente isolado ou em combinação com a cisplatina.

Tabela 12: Alteração da dose de Pemtryx (agente isolado ou em combinação) e cisplatina – Toxicidades Hematológicas

Nadir de CAN < 500/mm ³ e nadir de plaquetas ≥ 50.000 /mm ³	75% da dose anterior (Pemtryx e cisplatina)
Nadir de plaquetas < 50.000/mm ³ sem sangramento independentemente da contagem de neutrófilos	75% da dose anterior (Pemtryx e cisplatina)
Nadir de plaquetas < 50.000/mm ³ com sangramento independentemente da contagem de neutrófilos	50% da dose anterior (Pemtryx e cisplatina)

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 13.

Tabela 13: Alteração da dose de Pemtryx (agente isolado ou em combinação) e cisplatina – Toxicidades Não Hematológicas^{a,b}

	Dose de Pemtryx(mg/m²)	Dose de cisplatina (mg/m²)
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 Pemtryx e cisplatina está descrito na Tabela 14. Os pacientes devem descontinuar a terapia se ocorrer neurotoxicidade Graus 3 ou 4.

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

Grau de toxicidade (CTC)	Dose de Pemtryx(mg/m²)	Dose de cisplatina (mg/m²)
0-1	100% da dose anterior	100% da dose anterior
2	100% da dose anterior	50% da dose anterior

A terapia com Pemtryx 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 Pemtryx[usar a fórmula padrão de Cockcroft e Gault ou a taxa de filtração glomerular (TFG) medida pelo método de *clearance* sérico Tc99m – DPTA].

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

Mulheres: *Clearance* de creatinina estimada para homens x 0,85

Pacientes com insuficiência hepática: o Pemtryx 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: Pemtryx 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 Pemtryx devem ser feitos com precaução, na capela de fluxo laminar. O uso de luvas é recomendado. Se a solução de Pemtryx entrar em contato com a pele, lavar o local imediatamente e completamente com água e sabão. Se Pemtryx 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 Pemtryx não é vesicante. Não há um antídoto específico para o extravasamento de Pemtryx. Até o momento, houve alguns relatos de extravasamento de Pemtryx, que não foram avaliados como graves. O extravasamento de Pemtryx 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 Pemtryx para administração intravenosa.
2. Calcular a dose e o número de frascos necessários de Pemtryx. Cada frasco contém 100 mg ou 500 mg de Pemtryx, além de um excesso de Pemtryx para possibilitar a obtenção mais exata da quantidade declarada no rótulo.
3. Antes da administração, reconstituir o frasco de 500 mg de Pemtryx com 20 mL de cloreto de sódio injetável a 0,9% (sem conservante), o que resulta numa solução contendo 25 mg/mL de Pemtryx. 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 Pemtryx. Girar suavemente cada frasco até que o pó esteja completamente dissolvido. A solução resultante é clara e pode ter coloração amarelada ou verde-amarelada sem afetar a qualidade do produto. O pH da solução reconstituída de Pemtryx está entre 6,6 e 7,8.

É NECESSÁRIA DILUIÇÃO POSTERIOR.

4. O volume adequado da solução reconstituída de Pemtryx 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. O Pemtryx, bem como o diluente recomendado, não contém agentes microbianos. 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 Pemtryx 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 são recomendadas com cloreto de sódio injetável a 0,9% (sem conservante). O Pemtryx é **fisicamente incompatível com diluentes que contenham cálcio**, incluindo Ringer Lactato e Ringer, que não devem ser, portanto, usados. A coadministração de Pemtryx com outras drogas e diluentes não foi estudada e, portanto, não é recomendada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Pemtryx 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 Pemtryx 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*	PEMTRYX/CISPLATINA (N=168)		CISPLATINA (N=163)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade 3 e 4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade 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 Pemtryx e cisplatina).

A toxicidade clinicamente relevante relatada em $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$ (comum) dos pacientes randomicamente designados para receber Pemtryxe 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 Pemtryxe cisplatina inclui arritmia e neuropatia motora.

Pemtryxem 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 Pemtryx, e 830 pacientes com CPCNP randomizados para o estudo e que receberam cisplatinas 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 Escamosos localmente avançados ou metastático e paciente de ambos os grupos de tratamento receberam suplementação com ácido fólico e vitamina B₁₂ durante todo o tratamento.

CLASSE DO SISTEMA ORGÂNICO	FREQUÊNCIA	EVENTO*	PEMTRYX/CISPLATINA (N=839)		CISPLATINA (N=830)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade 3 e 4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade 3 e 4 (%)
Alterações dos Sistemas Sanguíneo e Linfático	Muito comum	Hemoglobina	33,0	5,6	45,7	9,9
		Neutrófilo/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	Comum	Dispepsia/azia	5,2	0,1	5,9	0,0
	Muito comum	Fadiga	42,7	6,7	44,9	4,9

CLASSE DO SISTEMA ORGÂNICO	FREQUÊNCIA	EVENTO*	PEMTRYX/CISPLATINA (N=839)		CISPLATINA (N=830)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade 3 e 4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade 3 e 4 (%)
Local de Administração						
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	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 Pemtryx 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 Pemtryx 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 Pemtryx inclui: aumento de Gama GT, dor no peito, arritmia e neuropatia motora.

Pemtryxno 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 a 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 Pemtryx e 222 pacientes randomizados para receber placebo. Todos os pacientes foram diagnosticados com CPCNP estágio IIIb ou IV e receberam quimioterapia prévia a 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*	PEMTRYX/CISPLATINA (N=441)		PLACEBO (N=222)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade 3 e 4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade 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	Nausea	18,8	0,9	5,4	0,5
	Comum	Anorexia	18,6	1,8	5,0	0,0
		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 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	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 Pemtryx).

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

Pemtryx como agente isolado após quimioterapia prévia no tratamento do Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas com Histologia de Células Não Escamosas localmente avançadas ou metastático

A tabela seguinte fornece a frequência e intensidade dos efeitos indesejáveis relatados em $> 5\%$ dos 265 pacientes randomicamente designados para receber Pemtryx 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 avançadas ou metastáticas haviam recebido um esquema prévio de tratamento.

CLASSE DO SISTEMA ORGÂNICO	FREQUÊNCIA	EVENTO*	PEMTRYX(N=265)		DOCETAXEL (N=276)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade 3 e 4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade 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
	Comum	Diarreia	12,8	0,4	24,3	2,5
		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 tecidos subcutâneos	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 Pemtryx).

A toxicidade (CTC) clinicamente relevante relatada em $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$ (comum) dos pacientes randomicamente designados para o tratamento com Pemtryx 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 Pemtryx 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 Pemtryx como agente isolado (N=164) e o estudo de fase 3 com Pemtryx 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.

Pemtryx 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 Pemtryx)

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 Pemtryx 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 a 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*	PEMTRYX(N=800)		DOCETAXEL (N=402)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidad e 3 e 4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidad e 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
	Comum	Anorexia	11,9	1,1	3,2	0,0
		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 Pemtryx(N=663) e os estudos de continuação e manutenção com Pemtryx (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 Pemtryx. 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 Pemtryx 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 $< 1\%$ (incomum) dos pacientes randomicamente designados para o tratamento com Pemtryx inclui: falência renal, reação alérgica/hipersensibilidade, eritema multiforme, embolismo pulmonar e arritmias supraventriculares.

PEMTRYX 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 Pemtryx 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 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 Pemtryx foram relatados casos incomuns de esofagite.

Dados pós-comercialização

Reações raras ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$)

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

Gastrointestinal: raros casos de colite têm sido relatados em pacientes tratados com Pemtryx.

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

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 Pemtryx.

Pele: raros casos de condições bolhosas foram relatados, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidermal tóxicos, 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 Pemtryx 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 Pemtryx, 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 Pemtryx ser dialisado é desconhecida.

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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

DIZERES LEGAIS

MS - 1.5537.0034

Farm. Resp.: Dra. Jarsonita Alves Serafim – CRF-SP nº 51.512

Fabricado por: **Intas Pharmaceuticals Ltd.**

Plot 5,6,7 Pharmez – Dist. Ahmedabad - Índia

Importado por: **Accord Farmacêutica Ltda.**

Av. Guido Caloi, 1985 – G.01 – Santo Amaro – São Paulo/SP

CNPJ: 64.171.697/0001-46

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 11/03/2021

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente)

0800 723 9777

www.accordfarma.com.br



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
06/06/2014	0452325/14-3	10457-SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2014	0452325/14-3	10457-SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2014	Todos	VP VPS	100 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC X 10 ML 500 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC X 50 ML
28/09/2016	2332737/16-5	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2016	2332737/16-5	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2016	Atualização conforme Bula Padrão em 28/04/2016: - Cuidados de armazenamento do medicamento. - Modo de usar. - Reações adversas Alteração do Farmacêutico Responsável	VPS	100 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC X 10 ML 500 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC X 50 ML
07/08/2017	-	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	07/08/2017	-	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	07/08/2017	Identificação do medicamento	VP VPS	100 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC X 10 ML 500 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC X 50 ML
27/07/2020	-	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	- Para que este medicamento é indicado? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP VPS	100 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC X 10 ML 500 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC X 50 ML

11/03/2021	-	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N A	Atualização conforme Bula Padrão em 11/03/2020 Reações Adversas Atualização conforme RDC 406/20	VPS	100 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC X 10 ML 500 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC X 50 ML
------------	---	---	----	----	---	--------	--	-----	--