

APROVADO EM
09-01-2021
INFARMED

FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Pemetrexedo Ebewe 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão
pemetrexedo

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

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

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

Pemetrexedo Ebewe é um medicamento usado no tratamento do cancro.

Pemetrexedo Ebewe é administrado em combinação com cisplatina, outro medicamento antineoplásico, para o tratamento do mesotelioma pleural maligno, uma forma de cancro que afeta o revestimento do pulmão, a doentes que nunca fizeram quimioterapia.

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

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

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

Este medicamento é apenas para uso em adultos.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Pemetrexedo Ebewe

Não utilize Pemetrexedo Ebewe

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico hospitalar antes de utilizar Pemetrexedo Ebewe.

Se tiver ou tiver tido problemas renais fale com o seu médico ou farmacêutico hospitalar pois pode não ser possível receber Pemetrexedo Ebewe.

Antes de cada perfusão ser-lhe-á feita uma colheita de sangue para verificar se tem uma função renal e hepática suficiente e se tem células sanguíneas em número suficiente para lhe poder ser administrado Pemetrexedo Ebewe. O seu médico pode decidir alterar a dose ou adiar o tratamento dependendo do seu estado geral e se a contagem das suas células sanguíneas se revelar demasiado baixa. Se estiver também a receber cisplatina, o seu médico certificar-se-á de que o nível de hidratação é adequado e de que recebeu tratamento apropriado, antes e depois da administração de cisplatina, para evitar o vômito.

Informe o seu médico se tiver feito ou for fazer radioterapia, pois pode haver uma reação à radiação no início ou no final do tratamento com Pemetrexedo Ebewe.

Se tiver sido recentemente vacinado, por favor informe o seu médico, pois isso pode ter efeitos nocivos com Pemetrexedo Ebewe.

Se tiver doença cardíaca ou história de doença cardíaca, informe o seu médico.

Se tiver uma acumulação de líquido à volta dos pulmões, o seu médico pode decidir removê-lo antes de lhe administrar Pemetrexedo Ebewe.

Crianças e adolescentes

Não existe uma utilização relevante de Pemetrexedo Ebewe na população pediátrica.

Outros medicamentos e Pemetrexedo Ebewe

Por favor informe o seu médico se está a tomar algum medicamento para as dores ou inflamação (edema), tais como medicamentos denominados “anti-inflamatórios não-esteroides” (AINEs), incluindo medicamentos comprados sem receita médica (como o ibuprofeno). Existem muitas espécies de AINEs com diferentes durações de ação. Com base na data da sua perfusão de Pemetrexedo Ebewe e/ou no estado da sua função renal, o seu médico aconselhá-lo-á sobre que medicamentos pode tomar e quando os pode tomar. Em caso de dúvida, pergunte ao seu médico ou farmacêutico se algum dos medicamentos que está a tomar são AINEs.

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

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, informe o seu médico. O uso de Pemetrexedo Ebewe deve ser evitado durante a gravidez. O seu médico irá discutir consigo o risco potencial da administração de Pemetrexedo Ebewe durante a gravidez.

As mulheres deverão utilizar uma contraceção eficaz durante o tratamento com Pemetrexedo Ebewe.

Amamentação

Se está a amamentar, informe o seu médico.

Deve parar de amamentar durante o tratamento com Pemetrexedo Ebewe.

Fertilidade

Aconselha-se aos homens a não terem filhos durante o tratamento e até 6 meses após o tratamento com Pemetrexedo Ebewe, devendo por isso utilizar meios contraceptivos eficazes durante o tratamento com Pemetrexedo Ebewe e durante os 6 meses a seguir ao tratamento. Se quiser ter um filho durante o tratamento ou nos 6 meses a seguir ao tratamento, aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico. Poderá querer procurar aconselhamento sobre a conservação de esperma antes de começar a terapêutica.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pemetrexedo Ebewe pode fazê-lo sentir-se cansado. Seja cuidadoso quando conduzir ou utilizar máquinas.

Pemetrexedo Ebewe contém sódio e propilenoglicol

Pemetrexedo Ebewe 100 mg (frasco para injetáveis de 4 ml)

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente "isento de sódio". Este medicamento contém 200 mg de propilenoglicol em cada frasco para injetáveis.

Pemetrexedo Ebewe 500 mg (frasco para injetáveis de 20 ml)

Este medicamento contém 55,6 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 3% da ingestão diária máxima recomendada na dieta para um adulto. Este medicamento contém 1000 mg de propilenoglicol em cada frasco para injetáveis.

Pemetrexedo Ebewe 1000 mg (frasco para injetáveis de 40 ml)

Este medicamento contém 111,2 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 6% da ingestão diária máxima recomendada na dieta para um adulto. Este medicamento contém 2000 mg de propilenoglicol em cada frasco para injetáveis.

3. Como utilizar Pemetrexedo Ebewe

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

A dose de Pemetrexedo Ebewe é 500 mg por cada metro quadrado de área do seu corpo. A sua altura e peso são medidos para determinar a sua superfície corporal. O seu médico utilizará esta superfície corporal para determinar a dose correta para si. Esta dose pode ser ajustada, ou o tratamento pode ser adiado dependendo da contagem das suas células sanguíneas e do seu estado geral. Um farmacêutico hospitalar, enfermeira ou médico farão a mistura do pó de Pemetrexedo

Ebewe com uma solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose 50 mg/ml (5%) antes da administração.

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

Quando Pemetrexedo Ebewe for usado em combinação com a cisplatina:

O médico ou farmacêutico hospitalar irá determinar a dose que precisa com base na sua altura e peso.

A cisplatina é também administrada por perfusão intravenosa, aproximadamente 30 minutos após a perfusão de Pemetrexedo Ebewe ter terminado. A perfusão de cisplatina irá ter a duração aproximada de 2 horas.

Irá habitualmente fazer a perfusão uma vez em cada 3 semanas.

Medicação adicional:

Corticosteroides: o seu médico receitar-lhe-á comprimidos esteroides (em dose equivalente a 4 miligramas de dexametasona duas vezes ao dia) que terá que tomar no dia anterior, no próprio dia e no dia seguinte ao tratamento com Pemetrexedo Ebewe. Este medicamento é-lhe dado para diminuir a frequência e gravidade das reações cutâneas que podem surgir durante o tratamento antineoplásico.

Suplemento vitamínico: o seu médico receitar-lhe-á ácido fólico oral (vitamina) ou um multivitamínico contendo ácido fólico (350 a 1000 microgramas) que terá que tomar uma vez ao dia enquanto estiver a ser tratado com Pemetrexedo Ebewe. Deve tomar pelo menos cinco doses de ácido fólico durante os sete dias anteriores à primeira dose de Pemetrexedo Ebewe, e deverá manter esta toma diária até 21 dias após a última dose de Pemetrexedo Ebewe. Também irá receber uma injeção de vitamina B₁₂ (1000 microgramas) na semana anterior à primeira dose de Pemetrexedo Ebewe e de seguida, aproximadamente, a cada 9 semanas (correspondente a 3 ciclos de tratamento com Pemetrexedo Ebewe). A vitamina B₁₂ e o ácido fólico são-lhe dados para diminuir os possíveis efeitos tóxicos do tratamento antineoplásico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Deve contactar de imediato o seu médico se detetar algum dos seguintes efeitos:

- Febre ou infeção (frequentes): se tiver temperatura igual ou superior a 38° C, transpiração ou outros sinais de infeção (uma vez que pode ter menos glóbulos brancos do que é normal, o que é muito frequente). A infeção (septicemia) pode ser grave e pode levar à morte.
- Se começar a sentir dor no peito (frequente) ou frequência cardíaca aumentada (pouco frequente).
- Se tiver dor, vermelhidão, inflamação ou úlceras na boca (muito frequente).

- Reação alérgica: se desenvolver erupção na pele (muito frequente), sensação de queimadura ou de formigueiro (frequente) ou febre (frequente). Raramente, as reações na pele podem ser graves e podem levar à morte. Contacte o seu médico se tiver uma erupção grave na pele, comichão ou bolhas (Síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica).
- Se se sentir cansado, a desfalecer, ficar facilmente sem fôlego ou estiver pálido (uma vez que pode ter menos hemoglobina do que é normal, o que é muito frequente).
- Se sangrar das gengivas, nariz ou boca ou sangrar de forma contínua, tiver urina avermelhada ou rosada, nódoas negras inesperadas (uma vez que pode ter menos plaquetas do que é normal, o que é muito frequente).
- Se sentir uma súbita falta de ar, dor intensa no peito ou tosse com expetoração sanguinolenta (pouco frequente) (pode indicar que tem um coágulo de sangue nos vasos sanguíneos dos pulmões).

Os efeitos indesejáveis com Pemetrexedo Ebewe podem incluir:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Níveis baixos de glóbulos brancos
- Níveis baixos de hemoglobina (anemia)
- Contagem baixa de plaquetas
- Diarreia
- Vômitos
- Dor, vermelhidão, inchaço ou feridas na sua boca
- Náuseas
- Perda de apetite
- Fadiga (cansaço)
- Erupção cutânea
- Perda de cabelo
- Prisão de ventre
- Perda de sensibilidade
- Rim: testes sanguíneos anormais

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Reação alérgica: erupção na pele/ sensação de queimadura ou de formigueiro
- Infecção (incluindo septicemia)
- Febre
- Desidratação
- Insuficiência renal
- Irritação da pele e comichão
- Dor no peito
- Fraqueza muscular
- Conjuntivite (olhos inflamados)
- Perturbações no estômago
- Dor abdominal
- Alterações do paladar
- Fígado: testes sanguíneos anormais
- Olhos lacrimejantes
- Aumento da pigmentação da pele

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

- Insuficiência renal aguda
- Batimentos cardíacos rápidos
- Ocorreu inflamação do revestimento do esófago (garganta) com radioterapia e Pemetrexedo Ebewe
- Colite (inflamação do revestimento do intestino grosso, que pode ser acompanhada por hemorragia intestinal ou retal).
- Pneumonite intersticial (cicatrização dos sacos de ar dos pulmões)
- Edema (excesso de fluídos nos tecidos, provocando inchaço)
- Alguns doentes tiveram um ataque cardíaco, um acidente vascular cerebral ou “mini-acidente vascular cerebral” ao receberem Pemetrexedo Ebewe, habitualmente em combinação com outro agente antineoplásico.
- Pancitopenia – uma combinação de níveis baixos de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas.
- Pode ocorrer pneumonite por radiação (cicatrização dos sacos de ar dos pulmões associada à radioterapia) nos doentes que também são tratados com radiações antes, durante ou após a terapêutica com Pemetrexedo Ebewe.
- Foram notificadas dor, temperatura baixa e descoloração nas extremidades.
- Coágulos de sangue nos vasos sanguíneos dos pulmões (embolismo pulmonar)

Raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- Dermatite pós-irradiação (uma erupção na pele semelhante a uma queimadura solar grave), a qual pode ocorrer na pele exposta anteriormente a radioterapia, dias ou anos após a radiação.
- Bolhas (doença de bolhas na pele) incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.
- Anemia hemolítica imunomediada (destruição dos glóbulos vermelhos do sangue mediada por anticorpos)
- Hepatite (inflamação do fígado)
- Choque anafilático (reação alérgica grave)

Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- Inchaço dos membros inferiores com dor e vermelhidão
- Aumento da produção de urina
- Sede e aumento do consumo de água
- Hipernatremia – aumento dos níveis de sódio no sangue
- Inflamação da pele, principalmente do membro inferior com inchaço, dor e vermelhidão

Você pode ter algum destes sintomas e/ou condições. Deve informar o seu médico logo que possível caso comece a sentir algum destes efeitos indesejáveis.

Se está preocupado sobre qualquer efeito indesejável, fale com o seu médico.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

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

(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Pemetrexedo Ebewe

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frasco para injetáveis não aberto

Não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Após primeira abertura

Frasco para injetáveis de 100mg

O produto deve ser utilizado de imediato. Quaisquer porções não utilizadas têm de ser eliminadas.

Frasco para injetáveis de 500mg e frasco para injetáveis de 1000mg

A estabilidade do produto foi demonstrada durante 7 dias, quando o produto é armazenado a 2-8°C protegido da luz.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado de imediato. Caso não seja usado de imediato, o tempo e condições de armazenamento anteriores ao uso, são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a 24 horas a temperaturas entre 2°C a 8°C, exceto se o manuseamento tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Após diluição

Frasco para injetáveis de 100mg

A estabilidade da solução para perfusão preparada foi demonstrada durante 3 dias, refrigerada a 2-8 °C, protegida da luz.

Frasco para injetáveis de 500mg e frasco para injetáveis de 1000mg

A estabilidade da solução para perfusão preparada foi demonstrada durante 7 dias à temperatura ambiente, quando protegida da luz e durante 14 dias refrigerada a 2-8°C, protegida da luz.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado de imediato. Caso não seja usado de imediato, o tempo e condições de armazenamento anteriores ao uso, são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a 24 horas a temperaturas entre 2°C a 8°C, exceto se a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Pemetrexedo Ebewe

A substância ativa é o pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo dissódico hemipenta-hidratado).

Cada 1 ml de concentrado para solução para perfusão contém 25 mg de pemetrexedo (sob a forma de pemetrexedo dissódico hemipenta-hidratado).

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

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

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

Os outros componentes são tiosulfato de sódio pentahidratado (E539), propilenoglicol (E1520), ácido clorídrico (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (E524) (para ajuste do pH), água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Pemetrexedo Ebewe e conteúdo da embalagem

Pemetrexedo Ebewe é um concentrado para solução para perfusão. É solução límpida, incolor a amarelada ou amarelo-esverdeada. Solução praticamente isenta de partículas.

Pemetrexedo Ebewe é acondicionado num frasco para injetáveis em vidro do tipo I com rolha de borracha de bromobutilo e cápsula de alumínio com uma tampa de plástico flip-off azul-clara.

Cada frasco para injetáveis contém 4 ml, 20 ml ou 40 ml de concentrado para solução para perfusão.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis (com manga de proteção ou sem manga de proteção).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Sandoz Farmacêutica Lda.

Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E

Taguspark

2740-255 Porto Salvo

Portugal

Fabricante:

EBEWE Pharma Ges.m.H. Nfg.KG

Mondseestrasse 11

4866 Unterach am Attersee

Austria

Este folheto foi revisto pela última vez em 06/2020.

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

Precauções especiais de eliminação e manuseamento.

As soluções de pemetrexedo destinam-se a uma única utilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais para agentes citotóxicos.

1. Use uma técnica asséptica durante a diluição do pemetrexedo para administração por perfusão intravenosa.
2. Calcule a dose e o número de frascos de Pemetrexedo Ebewe necessários. Cada frasco contém um excesso de pemetrexedo para garantir que é administrada a quantidade descrita no rótulo.
3. O volume apropriado de concentrado de pemetrexedo tem de ser diluído em 100 ml, com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg / ml (0,9%) (sem conservante) ou com solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%) (sem conservante) e administrado por perfusão intravenosa durante 10 minutos.
4. As soluções para perfusão de pemetrexedo, preparadas tal como acima indicado são compatíveis com os conjuntos e sacos de administração de polivinilcloreto e poliolefina.
5. Os medicamentos destinados a administração parentérica têm que ser visualmente inspecionados antes da administração para detetar eventuais partículas em suspensão e descoloração. Se forem detetadas partículas em suspensão não administre.

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

Monitorização

Os doentes tratados com pemetrexedo devem ser monitorizados antes de cada dose, com uma contagem completa de células sanguíneas, incluindo contagem diferencial de leucócitos e contagem de plaquetas. Antes de cada administração de quimioterapia devem ser realizadas análises laboratoriais hematológicas de modo a avaliar as funções renal e hepática. Antes do início de cada ciclo de quimioterapia, os doentes deverão ter: uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN) ≥ 1500 células/mm³ e uma contagem de plaquetas ≥ 100.000 células/mm³.

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

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

Ajustes posológicos

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

Tabela 1. Tabela de modificação da dose para Pemetrexedo Ebewe (em monoterapia ou em combinação) e cisplatina - Toxicidades hematológicas	
Valor mínimo CAN $< 500/\text{mm}^3$ e valor mínimo das plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$	75% da dose anterior (pemetrexedo e cisplatina)
Valor mínimo das plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ independentemente do valor mínimo de CAN	75% da dose anterior (pemetrexedo e cisplatina)
Valor mínimo das plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ com hemorragia ^a , independentemente do valor mínimo de CAN	50% da dose anterior (pemetrexedo e cisplatina)
^a Estes critérios estão de acordo com a definição de hemorragia de Grau 2 \geq CTC dos critérios de toxicidade do National Cancer Institute (CTC v2.0; NCI 1998).	

Se os doentes desenvolverem toxicidades não-hematológicas \geq Grau 3 (excluindo neurotoxicidade) o tratamento com Pemetrexedo Ebewe deve ser suspenso até à recuperação para um valor igual ou inferior ao valor observado antes do início do tratamento. O tratamento deve ser retomado de acordo com as orientações indicadas na Tabela 2.

Tabela 2. Tabela de modificação da dose para Pemetrexedo Ebewe (em monoterapia ou em combinação) e cisplatina – Toxicidades não hematológicas ^{a, b}		
	Dose de Pemetrexedo Ebewe (mg/m^2)	Dose de Cisplatina (mg/m^2)
Qualquer toxicidade de grau 3 ou 4 exceto mucosite	75% da dose anterior	75% da dose anterior
Qualquer diarreia (independentemente do grau) que exija hospitalização ou diarreia de grau 3 ou 4	75% da dose anterior	75% da dose anterior
Mucosite de grau 3 ou 4	50% da dose anterior	100% da dose anterior
^a Critérios de Toxicidade do National Cancer Institute (CTC v2.0; NCI 1998)		

^b Excluindo neurotoxicidade
--

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

Tabela 3. Tabela de modificação da dose para Pemetrexedo Ebewe (em monoterapia ou em combinação) e cisplatina - Neurotoxicidade

Grau de CTC ^a	Dose de Pemetrexedo Ebewe (mg/m ²)	Dose de Cisplatina (mg/m ²)
0-1	100% da dose anterior	100% da dose anterior
2	100% da dose anterior	50% da dose anterior

^aCritérios de Toxicidade do National Cancer Institute (CTC v2.0; NCI 1998)

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

Idosos

Em ensaios clínicos, não houve nenhuma indicação que os doentes com idade igual ou superior a 65 anos apresentem um risco aumentado de desenvolverem efeitos indesejáveis quando comparados com doentes com idade inferior a 65 anos. Não são necessárias reduções de dose diferentes para além das recomendadas para todos os outros doentes.

Doentes com compromisso renal (segundo fórmula padrão de Cockcroft e Gault ou Taxa de Filtração Glomerular medida pelo método da depuração sérica comTc99m- DPTA)

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

Doentes com compromisso hepático

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