

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu Pemetreksed Adamed przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Pemetreksed jest stosowany w leczeniu dwóch typów nowotworów płuc:

- Złośliwego międzybłoniaka opłucnej - nowotworu wyściółki płuc, który zazwyczaj spowodowany jest przez narażenie na azbest (2); u pracowników mających kontakt z azbestem istnieje 10% prawdopodobieństwo zachorowania na złośliwego międzybłoniaka opłucnej w trakcie ich życia (4). Międzybłoniak rozwija się średnio 30 lat po ekspozycji na azbest (4). Międzybłoniak jest nieuleczalnym nowotworem; pacjenci przeżywają zazwyczaj od 9 do 12 miesięcy po diagnozie. Leczenie (chirurgia, radioterapia, chemioterapia lub inne) ma na celu zmniejszenie bólu i innych objawów (4).
- Zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, zaliczającego się do rodzaju niepłaskonabłonkowego (2), którego wystąpienie spowodowane jest w 85% przypadków paleniem papierosów (3). Leczenie różni się w zależności od agresywności nowotworu, która jest określana w stopniach (II, III, IV; od mniej do bardziej agresywnego) (3). Pacjenci bez przerzutów (rozprzestrzeniania się guza do innych części organizmu) lub z przerzutami tylko w węzłach limfatycznych (stopień II lub III), mogą być poddani leczeniu chirurgicznemu, radioterapii, chemioterapii lub terapii skojarzonej (3). U pacjentów z przerzutami do innych części ciała (stopień IV), zabiegi mają na celu złagodzenie objawów i poprawę jakości życia (3). Pięć lat po postawieniu diagnozy przeżywa 39-55% chorych z nowotworem II stopnia i 5-25% chorych z nowotworem III stopnia (3). Nieleczeni pacjenci z nowotworem IV stopnia przeżywają okres około sześciu miesięcy; natomiast leczeni - mniej niż 25% pacjentów przeżyje rok po diagnozie i mniej niż 1% pacjentów - pięć lat (3).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Pemetreksed można podawać w połączeniu z cisplatyną, innym lekiem przeciwnowotworowym, w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej u pacjentów nie poddanych wcześniej chemioterapii (1).

- W leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej, pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną porównano z cisplatyną w monoterapii w jednym badaniu głównym z udziałem 456 pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii (2). Pacjenci otrzymujący pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną przeżywali średnio 12,1 miesiąca; około trzy miesiące dłużej niż pacjenci otrzymujący cisplatynę w monoterapii (2).

U pacjentów w zaawansowanym stadium raka płuca, pemetreksed może być podawany albo w połączeniu z cisplatyną jako leczenie inicjujące, albo, jeśli terapia innym lekiem została wcześniej zastosowana - pemetreksed w monoterapii jako lek drugiego rzutu (1).

- W leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, pemetreksed porównywano z gemcytabiną (innym lekiem przeciwnowotworowym); w obu przypadkach w połączeniu z cisplatyną, w badaniu z udziałem 1725 pacjentów, którzy w przeszłości nie byli poddani chemioterapii (2). Pemetreksed porównywano także z docetakselem (innym lekiem przeciwnowotworowym) w jednym badaniu z udziałem 571 pacjentów, którzy otrzymali w przeszłości chemioterapię. Pemetreksed był tak samo skuteczny jak leki porównawcze (tj. gemcytabina lub docetaksel); u pacjentów niepoddawanych w przeszłości chemioterapii średni czas przeżycia wynosił 10,3 miesiąca, a u pacjentów poddanych w przeszłości chemioterapii - średnio 8,1 miesiąca (2).
- Pemetreksed był również porównywany z placebo (leczenie obojętne) w dwóch głównych badaniach z udziałem 1202 pacjentów, u których choroba nowotworowa nie nasiliła się podczas poprzedniej chemioterapii (2). W jednym z tych badań, pacjenci otrzymujący pemetreksed przeżywali kolejne 4,3 miesiąca bez nasilania się choroby nowotworowej, w porównaniu z 2,6 miesiąca w grupie placebo; w drugim badaniu, liczby wynosiły odpowiednio 4,1 miesiąca w grupie osób otrzymujących pemetreksed i 2,8 miesiąca w grupie osób otrzymujących placebo (2).

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczeniem

Brak wystarczających informacji dotyczących zastosowania pemetreksedu u dzieci i młodzieży, u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby oraz u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyka

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Zaburzenia krwi, w których szpik kostny wytwarza mniej komórek krwi niż normalnie (zahamowanie czynności szpiku kostnego)	Więcej niż jeden na dziesięciu pacjentów leczonych pemetreksedem ma mniejszą niż normalna ilość komórek krwi (takich jak krwinki białe, czerwone i płytki krwi).	Lekarze powinni monitorować pacjentów pod kątem tych zaburzeń. Pacjenci ze zbyt małą ilością krwinek białych lub płytek krwi nie powinni być poddani leczeniu pemetreksedem dopóki ich wartość nie wzrośnie ponownie do wartości minimalnej.
Ciężkie zaburzenia skóry (pęcherzowa reakcja skóry w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka)	Mniej niż 1 na 1 000 pacjentów leczonych pemetreksedem doświadczyło ciężkich zaburzeń skóry (jak zespół Stevensa-Johnsona i toksycznej martwicy naskórka)	Częstość i ciężkość zaburzeń skóry można zredukować poprzez zastosowanie kortykosteroidów (np. deksametazonu) w pierwszym rzucie leczenia ;następnie należy rozpocząć leczenie pemetreksedem.
Bliznowacenie pęcherzyków płuc (śródmiąższowe zapalenie płuc)	Podczas badań klinicznych u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych pemetreksedem wystąpiło śródmiąższowe zapalenie płuc co zaburzyło prawidłowe oddychanie (niewydolność oddechowa).	Nie do uniknięcia.
Działania niepożądane wpływające na krew i żołądek będące rezultatem braku suplementacji kwasem foliowym i witaminą B ₁₂ (niestosowanie kwasu foliowego i witaminy B ₁₂ zgodnie ze schematem dawkowania objawia się głównie toksycznością hematologiczną i toksycznym wpływem na przewód	Więcej niż 1 na 10 pacjentów leczonych pemetreksedem doświadczyło działań niepożądanych wpływających na żołądek i krew. Redukcja tych ciężkich działań niepożądanych, w tym zmniejszonej liczby białych krwinek, niskiego poziomu hemoglobiny (niedokrwistości), zmniejszonej liczby płytek krwi i biegunki nastąpiła po wcześniejszej suplementacji	Aby zredukować działania niepożądane, pacjenci leczeni pemetreksedem powinni: 1) powinni codziennie zażywać kwas foliowy lub preparat multiwitaminowy zawierający kwas foliowy (od 300 do 1 000 mikrogramów). Co najmniej 5 dawek kwasu foliowego powinno zostać przyjęte w ciągu siedmiu dni poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu;

pokarmowy)	kwasem foliowym i witaminą B12.	suplementacja powinna być kontynuowana w trakcie przebiegu leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu. 2) otrzymać witaminę B12 (1 000 mikrogramów) domięśniowo w tygodniu poprzedzającym podanie pierwszej dawki pemetreksedu, a następnie co trzy cykle. Kolejne dawki witaminy B12 mogą być wstrzyknięte w dniu podawania pemetreksedu.
Bliznowacenie pęcherzyków płuc po radioterapii (popromienne zapalenie płuc)	U mniej niż 1 na 100 pacjentów poddanych radioterapii tuż przed, w trakcie lub po zakończeniu leczenia pemetreksedem wystąpiło popromienne zapalenie płuc.	Możliwość wystąpienia popromiennego zapalenia płuc może być zredukowana jeśli lekarz zwraca szczególną uwagę na pacjentów otrzymujących pemetreksed i radioterapię jednocześnie.
Zespół ogólnoustrojowego zakażenia (sepsa)	Podczas badań klinicznych u 1 na 10 pacjentów leczonych pemetreksedem rozwinęła się sepsa. Kilkoro z nich zmarło.	Nie do uniknięcia. Szansa na zakażenie może być zredukowana dzięki suplementacji kwasem foliowym i witaminą B12 poprzedzającej leczenie pemetreksedem.
Problemy jelitowe (zaburzenia żołądkowo-jelitowe)	Zburzenia żołądkowo-jelitowe mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów przyjmujących pemetreksed. Zaburzenia te obejmują utratę apetytu, nudności, wymioty, biegunkę, zaparcia, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, przelyku i jelita grubego (czasem z krwawieniem). Pemetreksed podany w połączeniu z cisplatyną może wywoływać zaburzenia żołądkowo-jelitowe prowadzące do utraty płynów ustrojowych (odwodnienie). Pemetreksed podany z NLPZ (jak np. ibuprofen, piroksykam, rofekoksyb) może zwiększyć częstość wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych.	Nie zawsze uda się zapobiec. Lekarz powinien upewnić się, że pacjenci otrzymują wystarczającą ilość płynów i biorą leki przeciwwymiotne przed i po podaniu pemetreksedu. Ibuprofen nie powinien być stosowany przez dwa dni przed, w dniu i dwa dni po podaniu pemetreksedu; piroksykam lub rofekoksyb nie powinny być stosowane przez co najmniej pięć dni przed, w dniu i co najmniej dwa dni po podaniu pemetreksedu.

Problemy z nerkami (zaburzenia czynności nerek)	Podczas badań klinicznych u części pacjentów leczonych pemetreksedem w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami wystąpiły zaburzenia czynności nerek. Mniej niż 1 na 100 pacjentów doświadczył nagłego zaburzenia normalnego funkcjonowania nerek (ostra niewydolność nerek). Jednakże wielu z tych pacjentów jeszcze przed rozpoczęciem leczenia znajdowało się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia zaburzenia czynności nerek; byli odwodnieni, części z nich miało wysokie ciśnienie krwi lub cukrzycę.	W celu ograniczenia ryzyka odwodnienia, lekarz powinien upewnić się, że pacjenci otrzymują wystarczającą ilość płynów i że podawane są leki przeciwwymiotne przed i po zastosowaniu leczenia pemetreksedem. Innym problemom z nerkami nie można zapobiec.
--	--	--

Istotne potencjalne ryzyka

Ryzyko	Dostępne informacje, włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko
Brak	Nie dotyczy

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Brak	Nie dotyczy

VI.2.5 Podsumowanie aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do poszczególnych zagrożeń

Brak dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Brak planu rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Nie dotyczy.

Referencje

1. Eli Lilly Nederland B.V. Alimta: EPAR - Product Information (Last updated on 10 Mar 2014).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf. Date of the site visited: 13-10-2014.
2. Eli Lilly Nederland B.V. Alimta: EPAR - Summary for the public (Last updated on 09 Dec 2011).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000564/WC500025604.pdf. Date of the site visited: 13-10-2014.
3. Merck Manual Professional. Lung Carcinoma (last modified Nov 2013).
http://www.merckmanuals.com/professional/pulmonary_disorders/tumors_of_the_lungs/lung_carcinoma.html. Date of the site visited: 14-10-2014.
4. Merck Manual Professional. Mesothelioma (last modified May 2014).
http://www.merckmanuals.com/professional/pulmonary_disorders/