

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Pemetrexed Zentiva, przygotowane do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Produkt leczniczy Pemetrexed Zentiva jest stosowany w leczeniu dwóch typów nowotworów złośliwych płuca:

- Złośliwy międzybłoniak opłucnej, nowotwór złośliwy błony pokrywającej płuca, który w większości przypadków spowodowany jest narażeniem na azbest²; Osoby mające kontakt z azbestem podczas pracy są w grupie ryzyka zachorowania na nowotwór płuca z prawdopodobieństwem wynoszącym 1 na 10 przypadków⁴. Międzybłoniak rozwija się średnio 30 lat po narażeniu na azbest⁴. Jest on nieuleczalnym nowotworem złośliwym, a czas przeżycia wynosi zazwyczaj 9-12 miesięcy od postawienia diagnozy. Leczenie (chirurgiczne, radioterapeutyczne, chemioterapeutyczne lub inne) ma na celu zmniejszenie bólu pacjenta oraz innych objawów⁴;
- Zaawansowany „niedrobnokomórkowy” rak płuca, typu określanego jako „niepłaskonabłonkowy”², nowotwór złośliwy płuca w około 85% przypadków spowodowany paleniem papierosów³. Leczenie różni się w zależności od stopnia agresywności nowotworu, które odzwierciedla stadium zaawansowania choroby (II, III, IV, z odpowiednio wzrastającą agresywnością)³. Pacjenci, u których występuje nowotwór bez przerzutów (rozprzestrzenianie się fragmentów guza do innych części ciała) lub z przerzutami tylko do węzłów chłonnych (stadium II lub III), mogą być leczeni chirurgicznie, radioterapeutycznie, chemioterapeutycznie lub z zastosowaniem tych metod leczenia w skojarzeniu³. U pacjentów z przerzutami do innych części ciała (stadium IV), leczenie ma na celu złagodzenie objawów i poprawę jakości życia³. Po pięciu latach od postawienia diagnozy przeżywalność wynosi 39-55% w przypadku pacjentów w stadium II oraz 5-25% wśród pacjentów w stadium III³. W przypadku pacjentów znajdujących się w IV stadium nowotworu niepoddawanych leczeniu czas przeżycia wynosi około sześciu miesięcy, natomiast wśród pacjentów, u których zastosowano leczenie przeżywalność po jednym roku od postawienia diagnozy wynosi mniej niż 25%, a po pięciu latach mniej niż 1%³.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Pemetreksed może być stosowany w połączeniu z cisplatyną, innym lekiem przeciwnowotworowym, jako leczenie złośliwego międzybłoniaka opłucnej u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii¹.

- W przypadku leczenia złośliwego międzybłoniaka opłucnej pemetreksed stosowany w połączeniu z cisplatyną był porównywany z cisplatyną stosowaną w monoterapii w jednym głównym badaniu z udziałem 456 pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii². Czas przeżycia w przypadku pacjentów przyjmujących pemetreksed w połączeniu z cisplatyną wynosił średnio 12,1 miesiące, około trzech miesięcy dłużej niż wśród pacjentów przyjmujących cisplatynę w monoterapii².

U pacjentów w zaawansowanym stadium raka płuca, pemetreksed może być stosowany zarówno w połączeniu z cisplatyną jako leczenie początkowe lub, jeśli wcześniej inna chemioterapia została zastosowana jako leczenie początkowe, w monoterapii jako leczenie drugiego rzutu¹.

- W przypadku leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, pemetreksed był porównywany z gemcytabiną (inny lek przeciwnowotworowy), w połączeniu z cisplatyną, w badaniu z udziałem 1725 pacjentów nieotrzymujących wcześniej chemioterapii². Pemetreksed był również porównywany z docetakselem (inny lek przeciwnowotworowy) w jednym badaniu z udziałem 571 pacjentów, którzy w przeszłości otrzymali chemioterapię. Skuteczność pemetreksedu była taka, jak leków porównawczych (tj. gemcytabiny lub docetakselu), z okresem przeżycia wynoszącym około 10,3 miesiąca u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii oraz około 8,1 miesiąca u tych, którzy w przeszłości otrzymali chemioterapię².

- Pemetreksed był także porównywany z placebo (podanie produktu bez substancji czynnej, leczenie obojętne) w dwóch głównych badaniach z udziałem 1202 pacjentów, u których nowotwór nie uległ progresji podczas poprzedniej chemioterapii². W jednym z tych badań, w przypadku pacjentów przyjmujących pemetreksed, czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej wynosił 4,3 miesiąca, w porównaniu do 2,6 miesiąca w przypadku pacjentów przyjmujących placebo; w drugim badaniu, dane liczbowe dotyczące czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej wynosiły 4,1 miesiąca w grupie leczonej pemetreksedem oraz 2,8 miesiąca w grupie, która przyjmowała placebo².

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania pemetreksedu u dzieci i młodzieży, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Zaburzenia krwi wynikające z mniejszej niż normalnie produkcji komórek krwi przez szpik kostny (zahamowanie czynności szpiku kostnego).	Więcej niż jeden na 10 pacjentów leczonych pemetreksedem może mieć mniejszą niż prawidłowa liczbę komórek krwi (takich jak krwinki białe, krwinki czerwone, płytki krwi)	Lekarz powinien monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia tych zaburzeń. U pacjentów z za małą liczbą białych krwinek lub płytek krwi nie należy stosować pemetreksedu do momentu podwyższenia wartości tych parametrów do minimalnych wartości prawidłowych.
Ciężkie zaburzenia skóry (pęcherzowe choroby skórne, w tym Zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka)	U mniej niż 1 na 1000 pacjentów leczonych pemetreksedem wystąpiły ciężkie zaburzenia skóry (takie jak zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).	Leczenie pacjentów kortykosteroidami (np. deksametazonem) poprzedzające zastosowanie pemetreksedu może zmniejszyć częstość oraz ciężkość reakcji skórnych.
Bliznowacenie pęcherzyków płucnych (śródmiąższowe zapalenie płuc)	Podczas badań klinicznych, u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych pemetreksedem wystąpiło śródmiąższowe zapalenie płuc oraz brak możliwości prawidłowego oddychania (niewydolność oddechowa).	Brak możliwości zapobiegania.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
<p>Działania niepożądane dotyczące krwi oraz żołądka, które są związane z brakiem przyjmowania kwasu foliowego oraz witaminy B₁₂ podczas leczenia pemetrekselem (nieprzestrzeganie schematów stosowania kwasu foliowego oraz witaminy B₁₂, objawiające się głównie jako toksyczność hematologiczna i żołądka i jelit)</p>	<p>U więcej niż 1 na 10 pacjentów leczonych pemetrekselem występowały działania niepożądane dotyczące żołądka i krwi. W przypadku leczenia z zastosowaniem kwasu foliowego oraz witaminy B₁₂ zgłaszano zmniejszenie występowania ciężkich działań niepożądanych dotyczących krwi oraz żołądka, w tym małej liczby białych krwinek, małego stężenia hemoglobiny (anemia), małej liczby płytek krwi oraz biegunki.</p>	<p>Aby zmniejszyć występowanie wymienionych działań niepożądanych, pacjenci leczeni pemetrekselem muszą:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) codziennie przyjmować doustnie kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek (od 350 do 1000 mikrogramów). W ciągu siedmiu dni poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu pacjent powinien przyjąć co najmniej pięć dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy także podawać przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu; 2) w tygodniu poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki pemetreksedu, a następnie co trzy cykle leczenia otrzymywać domięśniowo witaminę B₁₂ (1000 mikrogramów). Kolejne wstrzyknięcia witaminy B₁₂ można podawać w dniu podania pemetreksedu.
<p>Bliznowacenie pęcherzyków płucnych związane z radioterapią (popromienne zapalenie płuc)</p>	<p>U mniej niż 1 na 100 pacjentów, którzy byli poddawani radioterapii bezpośrednio przed, w trakcie lub po zakończeniu leczenia pemetrekselem, wystąpiło popromienne zapalenie płuc.</p>	<p>Ryzyko wystąpienia popromiennego zapalenia płuc może zostać zmniejszone, jeśli lekarz zwróci szczególną uwagę na pacjentów niemal równoległe przyjmujących pemetrekselem oraz poddawanych radioterapii.</p>
<p>Wysypka skórna przypominająca ciężkie oparzenie słoneczne związana z radioterapią (nawrót objawów popromiennych)</p>	<p>U mniej niż 1 na 1000 pacjentów, którzy byli poddawani radioterapii tygodnie lub lata przed rozpoczęciem leczenia pemetrekselem, wystąpił nawrót objawów popromiennych.</p>	<p>Nawrotom objawów popromiennych nie można zapobiec.</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Ciężkie zakażenie (posocznica)	Podczas badań klinicznych u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów wystąpiła posocznica, w niektórych przypadkach prowadząca do zgonu.	Brak możliwości zapobiegania. Niemniej, ryzyko wystąpienia zakażenia może zostać zmniejszone, jeśli pacjenci przyjmują kwas foliowy oraz witaminę B ₁₂ przed rozpoczęciem leczenia pemetreksedem.
Zaburzenia jelit (zaburzenia żołądka i jelit)	Zaburzenia żołądka i jelit mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów przyjmujących pemetreksed. Zaburzenia te obejmują utratę apetytu, nudności, wymioty, biegunkę, zaparcie, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, przełyku oraz jelita grubego (czasami z krwawieniem). Pemetreksed przyjmowany z cisplatyną może powodować działania niepożądane żołądka i jelit, co może prowadzić do utraty płynów ustrojowych (odwodnienia). Pemetreksed przyjmowany z lekami nazywanymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), np. ibuprofenem, piroksykamem, rofekoksybem, może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych żołądka i jelit.	Nie zawsze istnieje możliwość zapobiegania. Lekarz powinien zapewnić pacjentowi odpowiednią ilość płynów oraz leki przeciwwymiotne przed i (lub) po zakończeniu przyjmowania pemetreksedu. Nie należy stosować ibuprofenu na dwa dni przed podaniem, w dniu podania i przez dwa dni po podaniu pemetreksedu. Nie należy stosować piroksykamu lub rofekoksybu co najmniej pięć dni przed podaniem, w dniu podania oraz co najmniej dwa dni po podaniu pemetreksedu.
Zaburzenia czynności nerek (choroby nerek)	Podczas badań klinicznych, u niektórych pacjentów leczonych pemetreksedem w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, występowały zaburzenia czynności nerek. U mniej niż 1 na 100 pacjentów wystąpiły nagle zaburzenia czynności nerek uniemożliwiające ich prawidłowe funkcjonowanie (ostra niewydolność nerek). U wielu spośród tych pacjentów obciążenie czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek np. odwodnienie, wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie) lub	W celu zmniejszenia odwodnienia, lekarz powinien zapewnić pacjentowi otrzymanie odpowiedniej ilości płynów oraz leki przeciwwymiotne przed i (lub) po przyjmowaniu pemetreksedu. Innym zaburzeniom czynności nerek nie można zapobiec.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	cukrzyca, zostało stwierdzone przed rozpoczęciem leczenia.	

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Brak	Nie dotyczy

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Brak	Nie dotyczy.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Nie zaproponowano dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko.

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

Plan rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu nie jest przewidywany.

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

Nie dotyczy.

Bibliografia

1. Eli Lilly Nederland B.V. Alimta: EPAR – Informacja o produkcie (data ostatniej aktualizacji: 10.03.2014). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf. Dostęp do strony internetowej dn.: 13.10.2014.
2. Eli Lilly Nederland B.V. Alimta: Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa (data ostatniej aktualizacji: 09.12.2011). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000564/WC500025604.pdf. Dostęp do strony internetowej dn.: 13.10.2014.
3. Merck Manual Professional. Rak płuca (data ostatniej aktualizacji: listopad 2013). http://www.merckmanuals.com/professional/pulmonary_disorders/tumors_of_the_lungs/lung_carcinoma.html. Dostęp do strony internetowej dn.: 14.10.2014.

4. Merck Manual Professional. Międzybłoniak (data ostatniej aktualizacji: maj 2014). http://www.merckmanuals.com/professional/pulmonary_disorders/environmental_pulmonary_diseases/mesothelioma.html. Dostęp do strony internetowej dn.: 14.10.2014.