

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Pemetrexed Glenmark przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Pemetrexed Glenmark jest generyczną wersją preparatu Alimta®, stosowaną w leczeniu dwóch typów nowotworów płuc:

- złośliwego międzybłoniaka opłucnej (nowotworu wyściółki płuc, który zazwyczaj jest spowodowany ekspozycją na azbest) – w połączeniu z cisplatyną u pacjentów, którzy nie zostali wcześniej poddani chemioterapii i których nowotwór nie może być usunięty chirurgicznie;
- zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rodzaju znanego jako „niepłaskonabłonkowy” - w połączeniu z cisplatyną u wcześniej nieleczonych pacjentów lub w monoterapii u pacjentów, którym wcześniej podawano leki przeciwnowotworowe. Lek można również stosować jako leczenie podtrzymujące u pacjentów, którzy zostali poddani chemioterapii opartej na związkach platyny.

Międzybłoniak jest nowotworem stosunkowo rzadkim. Wskaźnik zachorowalności jest różny w różnych krajach, od niskiego, poniżej 1 na 1000000 osób w Tunezji i Maroko, po najwyższy w Wielkiej Brytanii, Australii i Belgii wynoszący średnio 30 na 1000000 osób rocznie. Międzybłoniak występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet, a ryzyko zachorowalności wzrasta wraz z wiekiem, przy czym choroba ta może pojawić się zarówno u mężczyzn jak i u kobiet w różnym wieku. Długość życia jest zazwyczaj skrócona przy tej chorobie.

Rak płuca jest najczęściej spotykanym nowotworem wśród mężczyzn pod względem zachorowalności i zgonów. W 2012 roku zachorowania na raka płuca stanowiły 1,82 milionów nowych przypadków na całym świecie oraz 1,56 milionów zgonów. Rak niedrobnokomórkowy z rodzaju nadającego się do leczenia pemetreksedem stanowi około połowy wszystkich raków płuca.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

W leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej lek pemetreksed w połączeniu z cisplatyną porównano z cisplatyną w monoterapii w jednym badaniu głównym z udziałem 456 pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii.

W leczeniu miejscowo zaawansowanego lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami pemetreksed porównywano z gemcytabiną (innym lekiem

przeciwnowotworowym), w połączeniu z cisplatyną, w badaniu z udziałem 1725 pacjentów, którzy w przeszłości nie byli poddani chemioterapii.

Pemetreksed porównywano także z docetakselem (innym lekiem przeciwnowotworowym) w jednym badaniu z udziałem 571 pacjentów, którzy otrzymali w przeszłości chemioterapię. W leczeniu podtrzymującym, lek pemetreksed porównywano z placebo (leczenie obojętne) w dwóch badaniach głównych z udziałem 1202 pacjentów, u których choroba nowotworowa nie nasiliła się podczas chemioterapii związkami platyny.

Głównymi kryteriami skuteczności były czas przeżycia pacjentów i czas do nasilenia choroby nowotworowej.

Pemetreksed wydłużał okres przeżycia pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej. Pacjenci otrzymujący lek pemetreksed i cisplatynę przeżywali średnio 12,1 miesiąca, podczas gdy pacjenci otrzymujący samą cisplatynę – średnio 9,3 miesiąca.

W leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, pemetreksed okazał się równie skuteczny jak leki porównawcze: u pacjentów nie poddawanych w przeszłości chemioterapii średni czas przeżycia wynosił 10,3 miesiąca, zaś u pacjentów poddanych w przeszłości chemioterapii – średnio 8,1 miesiąca.

W jednym badaniu nad leczeniem podtrzymującym pacjenci otrzymujący pemetreksed przeżywali kolejne 4,3 miesiąca od momentu rozpoczęcia leczenia podtrzymującego bez nasilenia objawów choroby nowotworowej, w porównaniu z 2,6 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących placebo. W drugim badaniu podtrzymującym, czas przeżycia wynosił 4,1 miesiąca dla pemetreksedu i 2,8 miesiąca w grupie placebo.

Jedynie u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, zaliczającym się do rodzaju niepłaskonabłonkowego, wystąpił wydłużony czas przeżycia po zastosowaniu leku pemetreksed.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie określono żadnej specyficznej podrupy pacjentów, która nie mogłaby odnieść korzyści ze stosowania pemetreksedu.

Chociaż nie prowadzono badań u pacjentów pediatrycznych, stosowanie pemetreksedu u tej grupy pacjentów nie jest właściwe zarówno w leczeniu międzybłoniaka, jak i niedrobnokomórkowego raka płuca.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Nie przyjmowanie suplementacji witamin, mające szkodliwy wpływ na krew, narządy układu pokarmowego i inne narządy ciała. <i>(Nieprzestrzeganie schematu suplementacji kwasu foliowego i witaminy B12, objawiające się głównie toksycznością hematologiczną oraz żołądkowo-jelitową)</i>	Przyjmowanie kwasu foliowego i witaminy B12 przed okresem leczenia, może ograniczyć objawy toksyczności w obrębie krwi, układu pokarmowego i innych narządów ciała.	Przestrzeganie instrukcji dotyczących stosowania witamin podczas leczenia pemetreksedem.
Poważny szkodliwy wpływ na nerki <i>(Ciężkie zaburzenia czynności nerek)</i>	Leczenie pemetreksedem jest często związane z wystąpieniem zaburzeń czynności nerek. Po podaniu pemetreksedu w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi niezbyt często zgłaszano wystąpienie ciężkich zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek. U większości pacjentów, u których pojawiły się te zaburzenia, stwierdzono obecność czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek, w tym odwodnienie, wcześniej rozpoznane nadciśnienie lub cukrzycę.	Należy monitorować pacjentów z czynnikami ryzyka. Zaleca się leczenie zaburzeń układu pokarmowego w celu zminimalizowania odwodnienia.
Poważny szkodliwy wpływ na jelita i układ pokarmowy <i>(Ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe)</i>	Leczenie pemetreksedem, zarówno w monoterapii jak i w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, jest często związane z wystąpieniem zaburzeń jelitowych. Należą do nich ostre zapalenie jelit (zapalenie okrężnicy) oraz pęknięcie ściany jelita (perforacja). Ostra biegunka może doprowadzić do odwodnienia, a w konsekwencji do zaburzeń czynności nerek, niekiedy prowadzących do zgonu.	W przypadku wystąpienia objawów należy zmodyfikować dawkę pemetreksedu. Podobnie jak w przypadku innych objawów toksyczności, przyjmowanie kwasu foliowego i witaminy B12 przed okresem leczenia może je ograniczyć.

		Przed i/lub po podaniu pemetreksedu należy podać pacjentowi płyny w odpowiedniej ilości w celu uniknięcia odwodnienia związanego z ciężką biegunką.
Zapalenie płuc (<i>Śródmiąższowe zapalenie płuc</i>)	Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych pemetreksedem zgłaszano przypadki zapalenia płuc z niewydolnością oddechową, niekiedy prowadzące do zgonu.	Należy przerwać stosowanie pemetreksedu w przypadku pacjentów z objawami wskazującymi na zapalenie płuc.
Zapalenie płuc związane z radioterapią (<i>Popromienne zapalenie płuc</i>)	U pacjentów poddawanych radioterapii przed, w trakcie lub po stosowaniu pemetreksedu zgłaszano przypadki zapalenia płuc po napromienianiu.	Należy zwrócić szczególną uwagę podczas leczenia tych pacjentów oraz zachować ostrożność w przypadku stosowania innych środków uwrażliwiających na napromienianie.
Zapalenie obszaru ciała poddanego uprzednio radioterapii (<i>Nawrót objawów popromiennych</i>)	Rzadko zgłaszano objawy zwane nawrotem objawów popromiennych w związku z przyjmowaniem pemetreksedu. Pacjenci mogli być poddawani radioterapii w ciągu tygodni lub lat poprzedzających leczenie pemetreksedem.	Należy zwrócić szczególną uwagę podczas leczenia pacjentów poddawanych uprzednio radioterapii.
Ciężkie zakażenie (<i>Sepsa</i>)	W trakcie badań klinicznych odnotowywano bardzo ciężkie zakażenia, niekiedy prowadzące do zgonu.	Należy monitorować pacjentów pod względem objawów zakażenia i poddać leczeniu odpowiednimi antybiotykami.
Ciężkie reakcje skórne z pęcherzami i łuszczeniem się naskórka (<i>Zmiany pęcherzowe, w tym zespół Stevens-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka</i>)	Rzadko zgłaszano bardzo ciężkie reakcje skórne, niekiedy prowadzące do zgonu, w związku z leczeniem pemetreksedem.	Premedykacja steroidami może ograniczyć prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich reakcji skórnych. W przypadku ich wystąpienia należy rozważyć zmniejszenie dawki pemetreksedu lub przerwanie leczenia.

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Wpływ na serce i naczynia krwionośne <i>(Zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia).</i>	Ciężkie reakcje niepożądane, takie jak zawał mięśnia sercowego i udar mózgu, obserwowano niezbyt często, zwykle podczas stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. U większości pacjentów, u których wystąpiły opisywane zdarzenia niepożądane występowały wcześniej choroby serca lub naczyń krwionośnych.
Wpływ na naczynia krwionośne w kończynach górnych i dolnych, prowadzący do ograniczenia przepływu krwi <i>(Choroby naczyń obwodowych)</i>	Ograniczony przepływ krwi w kończynach górnych i dolnych powodujący uszkodzenie lub martwicę tkanki (niedokrwienie i martwica) zgłaszano niezbyt często podczas leczenia pemetreksedem.
Głuchota <i>(Utrata słuchu/Niedosłuch)</i>	Głuchota jest związana z leczeniem pemetreksedem w połączeniu z innym lekiem antynowotworowym – cisplatyną. Nie ma pewności, czy występuje w monoterapii pemetreksedem.

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

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która zawiera szczegółowe informacje na temat stosowania leku, ryzyka i zaleceń dotyczących minimalizacji ryzyka przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia. Skrócona wersja ChPL napisana w języku zrozumiałym dla pacjenta jest dostępna w formie ulotki dołączonej do opakowania. Przedstawione w tych dokumentach działania traktowane są jako standardowe środki minimalizacji ryzyka.

Charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę dla pacjenta produktu leczniczego Pemetrexed Glenmark można znaleźć na stronie Pemetrexed Glenmark EPAR.

Pemetreksed jest szeroko stosowany w praktyce klinicznej w leczeniu nowotworów, a jego profil bezpieczeństwa jest dobrze znany. Zagrożenia, które powstały dotychczas w okresie po wprowadzeniu do obrotu zostały uwzględnione poprzez oznakowanie produktu.

Nie uważa się za konieczne wdrażanie dodatkowych środków minimalizacji ryzyka poza zawarciem rutynowej informacji w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu (jeśli dotyczy)

Nie planuje się przeprowadzenia badań porejestacyjnych.

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

Nie dotyczy.