

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Pemetrexed Mylan przeznaczone do publicznej wiadomości (*Elements for a Public Summary*)

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby (*Overview of disease epidemiology*)

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Złośliwy międzybłoniak opłucnej to nowotwór złośliwy wywodzący się z powierzchniowych komórek błony wyścielającej jamę opłucnej. Jest związany z ekspozycją na azbest: obserwacje prowadzone w Wielkiej Brytanii, Szwecji, Chorwacji, Hiszpanii oraz we Włoszech wykazały, że obszary o wysokiej liczbie zachorowań na międzybłoniaka opłucnej pokrywają się z obszarami przemysłowymi, na których w dużym stopniu wykorzystywany jest azbest. Większość pacjentów z międzybłoniakiem opłucnej zdiagnozowano pomiędzy 50. a 70. rokiem życia. Ten przedział wiekowy może być związany z dużym opóźnieniem pomiędzy ekspozycją na azbest a wystąpieniem choroby.

Występowanie międzybłoniaka opłucnej jest bardzo zróżnicowane w poszczególnych krajach. Ryzyko wystąpienia nowotworu u mężczyzn jest znacznie wyższe niż u kobiet. Dane europejskie ze 118 rejestrów nowotworów w 25 krajach wskazują na znaczne zróżnicowanie geograficzne rocznego współczynnika zachorowalności na międzybłoniaka opłucnej; u mężczyzn współczynnik ten wynosi od około 8 na 100 000 w Wielkiej Brytanii i Holandii do mniej niż 1 na 100 000 w Hiszpanii i w Polsce. U kobiet zachorowalność jest znacznie mniejsza i mniej zróżnicowana, ze współczynnikiem wynoszącym więcej niż 1 na 100 000 w Wielkiej Brytanii oraz niektórych regionach Włoch. Złośliwy międzybłoniak opłucnej może również występować u dzieci; jednak nie uważa się, aby te przypadki występowania nowotworu miały związek z ekspozycją na azbest.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Od kilkudziesięciu lat rak płuca jest najbardziej powszechnym nowotworem na świecie. Szacuje się, że w 2012 roku odnotowano 1,8 miliona nowych przypadków. Choroba ta należy do najczęściej występujących nowotworów u mężczyzn na całym świecie, z najwyższym szacunkowym, standaryzowanym (wg. wieku) współczynnikiem zachorowalności w Europie Środkowej, Wschodniej oraz Azji Wschodniej. U kobiet, współczynnik zachorowalności jest na ogół niższy oraz różni się rozmieszczeniem geograficznym, odzwierciedlającym głównie różnice historyczne w ekspozycji na palenie tytoniu. Najwyższy szacowany współczynnik zachorowalności występuje w Ameryce Północnej i Europie Północnej, stosunkowo wysoki współczynnik zachorowalności występuje w Azji Wschodniej, a najniższy współczynnik występuje w Zachodniej i Środkowej Afryce.

Rak płuc jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów na całym świecie; szacuje się, że odpowiada on za jeden na pięć zgonów. Z powodu wysokiej śmiertelności oraz braku zmienności we współczynniku przeżycia w różnych rejonach świata, rozmieszczenie geograficzne współczynnika umieralności jest bardzo zbliżone do współczynnika zachorowalności.

VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia (*Summary of treatment benefits*)

W badaniach klinicznych pemetreksed wykazywał aktywność wobec wielu typów nowotworów, w tym nowotworu płuc, piersi, okrężnicy, międzybłoniaku opłucnej, raku trzustki, żołądka, pęcherza, głowy i szyi oraz szyjki macicy.

Badanie porównawcze dotyczące stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną oraz samej cisplatyny u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej wykazało, że mediana czasu przeżycia pacjentów leczonych pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną była o 2,8 miesiąca większa (różnica mająca znaczenie kliniczne) w porównaniu do pacjentów leczonych tylko cisplatyną.

Badanie porównawcze dotyczące stosowania pemetreksedu i docetakselu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. non-small cell lung cancer, NSCLC) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii wykazało, że mediana czasu przeżycia u pacjentów leczonych pemetreksedem wynosi 8,3 miesiąca a u pacjentów leczonych docetakselem wynosi 7,9 miesiąca.

Badanie porównawcze skuteczności i bezpieczeństwa leczenia podtrzymującego z pemetreksedem stosowanym łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. best supportive care) z terapią polegającą na podawaniu placebo łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii z zastosowaniem cisplatyny lub karboplatyny w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem. Badanie wykazało statystycznie znaczącą poprawę w czasie przeżycia bez progresji (ang. PFS, progression free survival) w grupie leczonej pemetreksedem w porównaniu do grupy placebo.

Badanie porównawcze skuteczności i bezpieczeństwa kontynuacji leczenia podtrzymującego z pemetreksedem stosowanym łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym z terapią polegającą na podawaniu placebo łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym u pacjentów z

niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii z zastosowaniem pemetreksedu w połączeniu z cisplatyną. Badanie wykazało statystycznie znaczącą poprawę w czasie przeżycia bez progresji w grupie leczonej pemetreksedem w porównaniu do grupy placebo.

Badania te zostały wykonane dla produktu ALMITA® przez firmę Eli Lilly and Company, a nie przez firmę Mylan.

VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia (*Unknowns relating to treatment benefits*)

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania pemetreksedu u kobiet w ciąży. Nie wiadomo, czy pemetreksed przenika do mleka kobiecego

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania (*Summary of safety concerns*)

Tabela 21 część VI – Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko (*Important identified risks*)

Ryzyko (<i>Risk</i>)	Dostępne informacje (<i>What is known</i>)	Możliwość zapobiegania (Preventability)
Nieprzestrzeganie zasad dotyczących przyjmowania kwasu foliowego (witaminy) oraz witaminy B₁₂, objawiające się zaburzeniami krwi oraz zaburzeniami żołądka i jelit (nieprzestrzeganie zasad dotyczących przyjmowania kwasu foliowego oraz witaminy B₁₂ przejawia się głównie toksycznym działaniem na układ	W trakcie leczenia mogą wystąpić następujące działania niepożądane: - niedokrwistość (stężenie hemoglobiny we krwi poniżej normy), objawiająca się zmęczeniem, zasłabnięciem, szybko występującą zadyszką lub bladeścią skóry; - neutropenia, leukopenia (liczba białych krwinek poniżej normy), objawiająca się gorączką lub infekcją, wysoką	Pacjentom leczonym pemetreksedem zostanie przepisany kwas foliowy (witamina) do stosowania doustnego lub produkt multiwitaminowy zawierający kwas foliowy, który należy przyjmować raz dziennie. W tygodniu poprzedzającym podanie pemetreksedu, a następnie w odstępach około 9 tygodni pacjenci otrzymają także witaminę B ₁₂ we

<p>krwiotwórczy oraz układ pokarmowy)</p>	<p>temperaturą (38°C lub wyższą), poceniem się lub innymi oznakami infekcji. Zakażenie (posocznica) może być ciężkie i może prowadzić do śmierci;</p> <p>- trombocytopenia (liczba płytek krwi poniżej normy) objawiająca się krwawieniem z dziąseł, nosa lub jamy ustnej lub inne krwawienie, którego nie można zatamować, czerwone lub różowe zabarwienie moczu lub nieoczekiwane sińce;</p> <p>- toksyczne działanie na układ pokarmowy, objawiające się utratą apetytu, nudnościami, wymiotami, biegunką, zaparciami, lub zapaleniem gardła, zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej lub zapaleniem jamy ustnej (objawiające się bólem, zaczerwienieniem, obrzękiem lub owrzodzeniem w jamie ustnej)</p>	<p>wstrzyknięciach. Podawanie witaminy B₁₂ oraz kwasu foliowego ma na celu zmniejszenie możliwych działań niepożądanych leków przeciwnowotworowych. Pacjenci powinni stosować się do zaleceń lekarza odnośnie przyjmowania witaminy B₁₂ oraz kwasu foliowego.</p>
<p>Zahamowanie czynności szpiku kostnego (choroba krwi objawiająca się obniżoną liczbą czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi)</p>	<p>U pacjentów leczonych pemetreksedem może wystąpić zahamowanie czynności szpiku kostnego objawiające się spadkiem poziomu hemoglobiny poniżej normy, zmniejszoną ilością czerwonych i białych krwinek oraz płytek</p>	<p>Pacjenci, u których podczas przyjmowania pemetreksedu, wystąpiło zahamowanie czynności szpiku kostnego lub podobne objawy, lub jeśli pacjenci podejrzewają ich wystąpienie, powinni skontaktować się z lekarzem</p>

	krwi.	<p>lub farmaceutą, ponieważ w trakcie leczenia pemetreksedem, może być konieczne monitorowanie ich pod kątem bezwzględnej liczby neutrofilów i płytek krwi.</p> <p>Na podstawie wyników morfologii krwi lekarz może zalecić zmniejszenie dawkowania w kolejnych cyklach leczenia.</p>
Ciężkie zaburzenia nerek (Zaburzenia nerek)	U pacjentów leczonych pemetreksedem mogą wystąpić różne choroby nerek lub niewydolność nerek.	Pacjenci, u których podczas przyjmowania pemetreksedu, wystąpiły zaburzenia czynności nerek, lub jeśli pacjenci podejrzewają wystąpienie takich objawów, powinni poinformować o tym lekarza lub farmaceutę ponieważ może być konieczne dokładne monitorowanie stanu ich zdrowia w trakcie leczenia.
Choroby układu pokarmowego (Zaburzenia układu pokarmowego)	U pacjentów leczonych pemetreksedem może wystąpić zaparcie, niestrawność, ból brzucha, nieprawidłowe wyniki badań krwi wskazujące na zaburzenia wątroby, zapalenie wątroby, zapalenie błony śluzowej przełyku lub zapalenie okrężnicy (zapalenie błony śluzowej jelita grubego, któremu może towarzyszyć krwawienie z jelit i odbytu)	Pacjenci, u których podczas przyjmowania pemetreksedu, wystąpiły objawy ze strony przewodu pokarmowego, lub jeśli pacjenci podejrzewają wystąpienie takich objawów, powinni poinformować o tym lekarza lub farmaceutę, ponieważ może być konieczne dokładne monitorowanie stanu ich zdrowia w trakcie leczenia.

<p>Bliznowacenie pęcherzyków płucnych (śródmiażdżowe zapalenie płuc)</p>	<p>U pacjentów leczonych pemetreksedem może wystąpić bliznowacenie pęcherzyków płucnych (niezbyt częste działanie niepożądane).</p>	<p>Pacjenci, którzy podejrzewają wystąpienie bliznowacenia pęcherzyków płucnych podczas stosowania pemetreksedu powinni poinformować o tym lekarza, ponieważ może być konieczne dokładne monitorowanie stanu ich zdrowia w trakcie leczenia.</p>
<p>Bliznowacenie pęcherzyków płucnych związane z radioterapią (popromienne zapalenie płuc)</p>	<p>Bliznowacenie pęcherzyków płucnych związane z radioterapią może wystąpić u pacjentów, którzy są poddawani radioterapii zarówno przed, w trakcie oraz po zakończeniu stosowania pemetreksedu.</p>	<p>Pacjenci, którzy byli poddawani radioterapii lub którzy mają zostać poddani radioterapii powinni poinformować lekarza, że mogą wystąpić u nich wczesne lub opóźnione reakcje popromienne w związku z przyjmowaniem pemetreksedu.</p>
<p>Wysypka podobna do ciężkiego oparzenia słonecznego (nawrót objawów popromiennych)</p>	<p>Podczas leczenia pemetreksedem, na skórze, która w ciągu poprzedzających dni lub lat była poddana naświetlaniu może wystąpić wysypka podobna do ciężkiego oparzenia słonecznego (rzadkie działanie niepożądane).</p>	<p>Pacjenci, którzy byli poddawani radioterapii lub którzy mają zostać poddani radioterapii powinni poinformować lekarza, że mogą wystąpić u nich wczesne lub opóźnione reakcje popromienne w związku z przyjmowaniem pemetreksedu.</p>
<p>Potencjalnie ciężkie i zagrażające życiu zakażenie (posocznica)</p>	<p>U pacjentów leczonych pemetreksedem może wystąpić potencjalnie ciężkie i zagrażające życiu zakażenie (częste działanie niepożądane)</p>	<p>Pacjenci, u których wystąpiły objawy posocznicy, lub jeśli podejrzewają wystąpienie tych objawów, powinni niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.</p>
<p>Powstawanie pęcherzy na skórze; (reakcja skórna objawiająca się powstawaniem pęcherzy, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywna</p>	<p>U pacjentów leczonych pemetreksedem mogą wystąpić reakcje skórne objawiające się powstawaniem pęcherzy na skórze (rzadkie działanie niepożądane). W rzadkich</p>	<p>Pacjenci, u których wystąpiły reakcje skórne objawiające się powstawaniem pęcherzy powinni niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.</p>

martwica naskórka)	przypadkach reakcje skórne mogą być ciężkie i mogą prowadzić do zgonu.	
---------------------------	--	--

Istotne potencjalne zagrożenia (*Important potential risks*)

Brak

Brakujące informacje (*Missing information*)

Brak

VI.2.5. Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń (*Summary of risk minimization measures by safety concern*)

Wszystkie leki mają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom służby zdrowia szczegółowych informacji na temat stosowania leku, ryzyka i zaleceń dotyczących ich minimalizacji. Skrócona jej wersja w języku potocznym prezentowana jest w formie ulotki dołączonej do opakowania leku. Działania opisane w tych dokumentach są znane jako rutynowych środków minimalizacji ryzyka.

Brak dodatkowych metod minimalizacji ryzyka.

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu (*Planned post authorization development plan*)

Brak planowanych badań.

VI.2.7. Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznych (*Summary of changes to the Risk Management Plan over time*)

Wersja	Data	Kwestie bezpieczeństwa	Komentarz
5	03/12/2015	Część VI.2.1 została zmieniona zgodnie z komentarzami na dzień 195 ze strony Węgier (komentarze z dnia 01/12/2015)	Brak

4	23/10/2015	<p>Ryzyko „Nawrotu objawów popromiennych” zostało dodane do listy „Istotne zidentyfikowane ryzyko”, zgodnie z komentarzami ze strony Francji z dnia 22/10/2015, po złożeniu odpowiedzi na dzień 120.</p>	Brak
3	14/10/2015	<p>Następujące zmiany zostały wprowadzone w tej wersji RMP, w oparciu o projekt komentarzy raportu oceniającego RMP (wersja 2) dla pemetreksedu, z dnia 16/09/2015 (DK/H/2443/001/DC-RMS, dzień 120).</p> <p>W celu zachowania zgodności z RMP produktu referencyjnego Alimta zostały dodane następujące kwestie bezpieczeństwa:</p> <p>Istotne zidentyfikowane ryzyko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zahamowanie czynności szpiku kostnego <p>W celu zachowania zgodności z RMP produktu referencyjnego Alimta zostały usunięte następujące kwestie bezpieczeństwa:</p> <p>Istotne zidentyfikowane ryzyko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nawroty objawów popromiennych <p>Istotne potencjalne zagrożenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia układu krążenia • Choroba tętnic obwodowych • Utrata słuchu / niedosłuch <p>Brakujące informacje</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ekspozycja w trakcie karmienia piersią 	Brak

		<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie w czasie ciąży <p>Zastosowana terminologia dla następujących kwestii bezpieczeństwa została dostosowana do terminologii stosowanej w RMP produktu referencyjnego Alimta.</p> <p>Istotne zidentyfikowane ryzyko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciężkie przypadki Zaburzenia nerek • Ciężkie Zaburzenia układu pokarmowego 	
2	15/07/2015	<p>W oparciu o komentarze dotyczące RMP (wersja 1 z dnia 19/03/2015) ze wstępnego raportu oceniającego na dzień 70 (DK/H/2443/001/DC-RMS) dodano następujące kwestie bezpieczeństwa:</p> <p>Brakujące informacje</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ekspozycja w trakcie karmienia piersią • Stosowanie w czasie ciąży 	

Inne istotne zmiany wprowadzone do aktualnej wersji dokumentu:

1. Zmiany edytorskie. Usunięto terminy (PT) dla wszystkich kwestii bezpieczeństwa.
2. Dołączono zaktualizowaną ChPL oraz PIL.