
RISKINHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

PEMETREXED ORION

ORION CORPORATION

PÄIVÄMÄÄRÄ: 18.1.2016, VERSIO 1.1

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Keuhkopussin pahanlaatuinen mesoteliooma

Mesoteliooma on syöpä, joka ilmenee mesoteelin soluissa. Nämä solut muodostavat mesoteeliksi kutsutun kerroksen monien kehon elinten pinnoille. Mesoteliooma kehittyy tavallisesti keuhkoja verhoaviin keuhkopusseiksi kutsuttuihin kudoseränteisiin. Tämä sairaus tunnetaan keuhkopussin mesotelioomana. Syöpä kuvataan pahanlaatuiseksi, jos se kykenee leviämään ympäröiviin kudoksiin tai muihin kehonosiin. Keuhkopussin pahanlaatuisen mesoteliooman oireita ovat hengenahdistus, rintakipu ja nesteen kertyminen keuhkoihin. Myös väsymystä, painonlaskua, hikoilua ja nielemisvaikeuksia voi esiintyä.

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

Keuhkosityöpät jaotellaan kahteen päätyyppiin sen perusteella, mitä mikroskooppihavainnot osoittavat: piensoluinen keuhkosityöpä ja ei-pienisoluinen keuhkosityöpä. Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä on tavallisin keuhkosityöpätyyppi. Yleensä se kasvaa ja leviää hitaammin kuin piensoluinen keuhkosityöpä. Ei-pienisoluista keuhkosityöpää on kolmea tyyppiä. Adenokarsinoomat sijaitsevat usein keuhkojen ulommissa osissa. Suurisoluiset karsinoomat voivat ilmetä missä tahansa keuhkojen osassa. Kolmanteen tyyppiin eli levyepiteelikarsinoomaan pemetreksedihoito ei sovi. Varhaisvaiheen keuhkosityöpä ei välttämättä aiheuta lainkaan oireita. Oireisiin kuuluvat rintakipu, pitkittyvä yskä, veriyskökset, väsymys, ruokahaluttomuus, painonlasku ilman syytä, hengenahdistus ja hengityksen vinkuminen. Muita oireita, joita voi esiintyä sairauden myöhemmissä vaiheissa, ovat luukipu tai luiden arkuus, käheys tai äänimuutokset, nivelkipu, nielemisvaikeudet, kasvojen turvotus, heikkous ja olkakipu.

VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä

Pemetreksedi on syöpälääke. Se tehoaa vaikuttamalla syöpäsolujen kasvuun ja jakautumiseen tarvitseman entsyymin toimintaan.

Pemetreksedi annetaan yhdessä sisplatiinin (toinen syöpälääke) kanssa pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman hoitoon potilaille, jotka eivät ole saaneet aiempaa kemoterapiahoitoa.

Pemetreksediä suositellaan pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman hoitoon potilailla, joiden sairaus on edennyt eikä leikkaushoito ole mahdollinen.

Pemetreksediä annetaan myös yhdessä sisplatiinilääkkeen kanssa pitkälle edennyttä keuhkosityöpää sairastavien potilaiden alkuhoidoksi. Pemetreksediä voidaan käyttää, jos sairaus on vastannut hoitoon tai sairaudentila on pääosin muuttumaton ensilinjan kemoterapian jälkeen. Pemetreksedi on tarkoitettu myös pitkälle edennyttä keuhkosityöpää sairastaville potilaille, joiden sairaus on edennyt muun ensilinjan kemoterapian jälkeen.

Pemetreksedin ja sisplatiinin tehoa verrattiin pelkkään sisplatiiniin 779 pahanlaatuista keuhkopussin mesotelioomaa sairastavalla potilaalla. Pemetreksedillä ja sisplatiinilla hoidetut potilaat elivät kauemmin, mesoteliooman oireet (kipu ja hengenahdistus) lievittyivät paremmin ja keuhkojen toiminta parani enemmän.

Pemetreksediä verrattiin dosetakseliin 571 paikallisesti edennyttä tai levinnyttä ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavalla potilaalla, jotka olivat aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa. Tutkimus osoitti, että hoidon teho kokonaisuudessaan oli parempi pemetreksedillä kuin dosetakselilla.

Pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmää tutkittiin 862 potilaalla ja gemitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmää 863 potilaalla, jotka sairastivat paikallisesti edennyttä tai levinnyttä ei-pienisoluisista keuhkosityöpää. Molemmilla hoidoilla oli samankaltainen kliininen teho. Elossaolossa oli kuitenkin ei-pienisoluisen keuhkosityövän tyypistä riippuvia kliinisesti merkittäviä eroja. Pemetreksedillä ja sisplatiinilla hoidetut potilaat tarvitsivat vähemmän verensiirtoja ja hoitoa anemiaan.

Ylläpitohoitoa pemetreksedillä tai lumelääkkeellä verrattiin paikallisesti edennyttä tai levinnyttä ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa. Molemmat ryhmät saivat parasta tukihoidon ja hoitoa jatkettiin sairauden etenemiseen saakka. Tutkimus osoitti, että pemetreksedillä hoidettujen potilaiden (441 potilasta) etenemisvapaa elossaoloaika oli merkittävästi parempi kuin lumelääkkeellä hoidettujen (222 potilasta).

Jatko-ylläpitohoitoa pemetreksedin ja parhaan tukihoidon yhdistelmällä (359 potilasta) verrattiin lumelääkkeeseen ja parhaan tukihoidon yhdistelmään (180 potilasta). Potilailla oli paikallisesti edennyt tai levinnyt ei-pienisoluisen keuhkosityöpä. Voitiin osoittaa, että jatko-ylläpitohoitoa pemetreksedillä saaneiden potilaiden etenemisvapaa elossaoloaika oli merkittävästi parempi ja kokonaisuudessaan tilastollisesti merkittävästi pidempi kuin lumelääkehoitoa saaneiden potilaiden.

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Pediatriset potilaat

Pemetrexed Orion -lääkkeen käyttö lapsille pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon ei ole tarkoituksenmukaista.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Pemetreksedin käytöstä potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on pieni, ei ole riittävästi tietoa, jonka vuoksi pemetreksedin käyttöä ei suositella näille potilaille.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Maksan toiminnan ja pemetreksedin farmakokinetiikan välillä ei havaittu yhteyttä. Potilaita, joilla on maksan vajaatoiminta ja joilla ei ole maksametastaaseja tai joilla on maksametastaaseja, ei kuitenkaan ole erityisesti tutkittu.

Potilaat, joilla on nestettä kolmannessa tilassa, esim. nestettä keuhkopussissa (pleuraeffuusio) tai vatsaontelossa (askites)

Vaikutusta pemetreksedihoitoon ei ole täysin selvitetty. Kliinisessä tutkimuksessa pemetreksedin annoksen suhteen normalisoiduissa pitoisuuksissa plasmassa tai puhdistumassa ei havaittu eroja verrattuna niihin potilaisiin, joilla ei ollut nestekertymiä kolmannessa tilassa. Näin ollen kolmannen tilan nesteen poistamista ennen pemetreksedihoitoa pitää harkita, mutta se ei ehkä ole välttämätöntä.

VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Vitamiinilisän ottamatta jättäminen, ilmenee pääasiassa veren kuvan häiriönä ja ruoansulatuskanavan (mahan ja suoliston) häiriönä.	Pemetreksedihoitoon liittyy veren kuvan muutoksia, kuten neutropeniaa (matalat neutrofiiliarvot, neutrofiilit ovat valkoisia verisoluja, jotka taistelevat bakteeri-infektioita vastaan), kuumeista neutropeniaa (febriili neutropenia), ja infektioita, joihin liittyy vaikeaa neutropeniaa, ja ruoansulatuskanavan häiriöitä, kuten pahoinvointia tai oksentelua ja ripulia (hoitoon liittyvää toksisuutta). Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka saivat esilääkityksenä foolihappoa ja B ₁₂ -vitamiinia, oli vähemmän toksisuutta ja vaikeaa toksisuutta.	Pemetreksedihoitoon liittyvien veri- ja suolistohaittavaikutuksien ilmenemisen vähentämiseksi kaikkien pemetreksedillä hoidettavien potilaiden on otettava foolihappoa ja B ₁₂ -vitamiinia.
Vakavat munuaisongelmat (vakavat munuaisiin kohdistuvat tapahtumat)	Vakavia munuaisongelmia, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, on ilmoitettu liittyneen pemetreksedihoitoon sekä käytettäessä sitä ainoana lääkkeenä että yhdistettynä muihin solunsalpaajiin. Monilla potilailla, joille ilmeni näitä haittavaikutuksia, oli muita munuaishaittoille altistavia vaaratekijöitä, kuten kuivuminen tai todettu korkea verenpaine tai diabetes.	Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava ennen pemetreksedihoitoa ja/tai sen jälkeen. Potilaiden pitää kertoa välittömästi lääkärille, jos heille kehittyi munuaisongelmien merkkejä, kuten muutoksia virtsaamisessa, turvotusta, kipua jaloissa, selässä ja kyljissä, epänormaali verikoetulokset. Potilaiden munuaisten toimintaa pitää seurata tarkasti jokaisella sairaalakäynnillä.
Vakavat mahan ja suoliston häiriöt (vakavat ruoansulatuskanavan häiriöt)	Kun pemetreksediä annetaan yhdistelmänä sisplatiinin kanssa, voi esiintyä mahan ja suoliston tulehdusta tai ärsytystä; näillä potilailla on havaittu vaikeaa nestevajausta. Oireina voivat olla esim. pahoinvointi tai oksentelu, ripuli, ummetus, vatsanväänneet ja närästys.	Potilaiden pitää saada riittävää hoitoa ja asianmukaista nesteytystä ennen pemetreksedihoitoa ja/tai sen jälkeen. Potilaiden pitää kertoa lääkärille välittömästi, jos heille kehittyi mahan tulehduksen tai ärsytyksen merkkejä.

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Keuhkosairaus, joka aiheuttaa etenevää keuhkorakkuloiden arpeutumista (interstitiaalinen pneumoniitti)	Kliinisissä tutkimuksissa pemtreksedillä hoidetuilla potilailla on ilmoitettu keuhkosairautapauksia, joihin on liittynyt hengitysvajausta ja jotka ovat joskus johtaneet kuolemaan.	Pemtreksedihoitoa saavien potilaiden keuhkosairautta ennustavia riskitekijöitä ei ole tunnistettu. Potilaiden pitää kertoa välittömästi lääkärille, jos heille kehittyy hengenahdistuksen merkkejä, kovaa rintakipua tai yskää, johon liittyy verisiä ysköksiä. Nämä voivat olla keuhkoveritulpan oireita.
Sädehoitoon liittyvä keuhkorakkuloiden arpeutuminen (sädepneumoniitti)	Potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa ennen pemtreksedihoitoa, sen aikana tai sen jälkeen, on ilmoitettu sädepneumoniittitapauksia (keuhkorakkuloiden arpeutumista, joka liittyy sädehoitoon)	Potilaiden pitää kertoa lääkärille, jos he ovat saaneet tai jos heidän on tarkoitus saada sädehoitoa, sillä pemtreksedihoitoon voi liittyä varhainen tai viivästynyt sädereaktio.
Tulehduksellinen ihoreaktio, joka joskus ilmenee henkilöillä, jotka saavat solunsalpaajahoitoa sädehoidon jälkeen (radiation recall -ilmiö)	Solunsalpaajahoitoa (myös pemtreksedihoitoa) viikkoja tai vuosia sädehoidon jälkeen saaneilla potilailla on raportoitu harvinaisia vaikeita ihoreaktiotapauksia.	Pemtreksedihoitoon liittyvä radiation recall -ilmiö on harvinainen reaktio, jota ei voida ennustaa. Potilaiden pitää kertoa lääkärille niin pian kuin mahdollista, jos heille tulee haittavaikutuksia, kuten ihottumaa, vaikeita auringonpolttamia, pistelyn tunnetta tai kuumetta.
Vaikea veri-infektio (sepsis)	Vaikeaa veri-infektiota (sepsis), joskus jopa kuolemaan johtavia tapauksia, on raportoitu pemtreksedillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.	Sepsis on tärkeä pemtreksedin käyttöön liittyvä riski. Yksi sepsiksen riskitekijöistä on neutrofiilien hyvin pieni määrä (vaikea neutropenia). Neutrofiilit ovat veren valkosoluja, jotka taistelevat bakteeri-infektioita vastaan. Sepsiksen ehkäisy liittyy siten suurella määrällä vaikean neutropenian ilmenemiseen ja ehkäisyyn. Potilaiden tulee kertoa lääkärille välittömästi, jos heillä on 38 °C tai enemmän kuumetta, hikoilua tai muita infektion merkkejä, sillä kyseessä voi olla neutropenia. Sepsis saattaa olla vaikea ja voi johtaa kuolemaan.

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Harvinaiset, vaikeat ihon ja pehmytkudoksen reaktiot (mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi)	Ihoreaktioita on ilmoitettu pemetreksedin käytön yhteydessä potilailla, jotka eivät saaneet kortikosteroidia (tulehdusta hillitsevä lääke) esilääkityksenä. Vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, joissakin tapauksissa kuolemaan johtavia, on ilmoitettu harvoin pemetreksedin käytön yhteydessä.	Potilaiden on heti kerrottava lääkärille, jos heille ilmaantuu vaikeaa ihottumaa, kutinaa tai rakkuloita. Deksametasoni (tai vastaava kortikosteroidi) esilääkityksenä voi pienentää ihoreaktioiden ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta. Jos potilaalla on aiemmin esiintynyt vakava ihoreaktio, uudelleen altistusta pemetreksedille on ehdottomasti vältettävä.

Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään (mukaan lukien syy, miksi seikka katsotaan mahdolliseksi riskiksi)
Sydän- ja verenkiertoelimistön ongelmat (kardiovaskulaariset tapahtumat)	Joillakin potilailla on ilmennyt vakavia ja henkeä uhkaavia sydän- ja verenkiertoelimistön tapahtumia, kuten sydänkohtauksia, aivohalvauksia tai aivoverenkierron häiriöitä pemetreksedihoitoon aikana, yleensä käytettäessä samanaikaisesti jotakin toista syöpälääkettä. Useimmilla potilailla, joilla näitä tapahtumia havaittiin, oli ennestään sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä.
Verenkiertohäiriö, jossa ahtautuneet valtimot vähentävät veren virtausta raajoihin (ääreisverisuonisairaus)	Syöpähoitoa saavilla potilailla saattaa olla suurentunut ääreisverisuonisairauden riski. Oireina voivat olla esim. kipu sekä raajojen matala lämpötila ja värinmuutos. Vaikeissa tapauksissa vähentyneen verenvirtauksen aiheuttama hapenpuutos voi johtaa kuolioon.
Kuulon heikkeneminen (hypoakuusi)	Suurimmassa osassa pemetreksedihoitoon aikana havaituista kuulon heikkenemistapauksista oli mukana myös muita mahdollisia aiheuttajia, kuten sisplatiinin/karboplatiinin käyttö, potilaiden korkea ikä ja merkittävä sairaushistoria. Nämä tekijät huomioiden on ollut epätodennäköistä, että kuulon heikkenemisellä ja pemetreksedihoitolla on syy-seuraussuhde. On epäselvää, mikä pemetreksedin merkitys näissä tapahtumissa on ollut.

VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimoitintoimia.

Lääkkeen valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta www.fimea.fi. Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Ei oleellinen.

VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Ei oleellinen.