
OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

PEMETREXED ORION

ORION CORPORATION

DATUM: 18.01.2016, VERSION 1.1

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Malignt pleuralmesoteliom

Mesoteliom är en typ av cancer i mesotelialcellerna. Dessa celler bildar ett hölje, s.k. mesotel, på ytan av många organ i kroppen. Mesoteliom uppstår vanligtvis i vävnaden som täcker lungorna (den s.k. lungsäcken). Detta kallas pleuramesoteliom. Cancern sägs vara elakartad (malign) om den kan sprida sig till omkringliggande vävnad eller andra delar av kroppen. Symtomen på malignt pleuralmesoteliom innefattar andnöd, bröstsmärta och vätska i lungorna. Personerna kan också uppleva trötthet, viktnedgång, svettning och svårigheter att svälja.

Icke-småcellig lungcancer

Cancer i lungorna indelas i två huvudtyper beroende på hur de ser ut under mikroskop: småcellig lungcancer och icke-småcellig lungcancer. Icke-småcellig lungcancer är den vanligaste typen av lungcancer. Den växer och sprider sig i allmänhet långsammare än småcellig-lungcancer. Det finns tre typer av icke-småcellig lungcancer. Adenokarcinom hittas ofta på lungornas yttre delar. Storcellig karcinom kan förekomma i alla delar av lungorna. Pemetrexed är inte indicerat för behandling av den tredje typen, spinocellulär karcinom. Tidig lungcancer orsakar eventuellt inte symtom. Symtomen innefattar bröstsmärta, hosta som inte försvinner, blod i upphostningarna, trötthet, aptitlöshet, viktnedgång utan försök till det, andnöd och pipande andning. Andra symtom, ofta i senare stadier, är smärta eller ömhet i benen, heshet eller röstförändringar, ledsmärta, svårigheter att svälja, svullnad i ansiktet, svaghet och smärta i axlarna.

VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsnyttan

Pemetrexed är ett cancerläkemedel. Det verkar genom att hindra ett enzym som cancercellerna behöver för att överleva och föröka sig.

Pemetrexed ges tillsammans med cisplatin (ett annat cancerläkemedel) som behandling av malignt pleuralmesoteliom hos patienter som inte tidigare fått kemoterapi.

Pemetrexed rekommenderas för behandling av malignt pleuralmesoteliom hos patienter med långt framskriden sjukdom som inte lämpar sig för operation.

Pemetrexed ges också i kombination med cisplatin som inledande behandling av patienter med långt framskriden lungcancer. Pemetrexed kan användas om sjukdomen har svarat på behandling eller om den i stort sett är oförändrad efter inledande kemoterapi. Pemetrexed är också en behandling för patienter med långt framskriden lungcancer vars sjukdom har framskridit efter användning av annan inledande kemoterapi.

Effekten av pemetrexed och cisplatin jämfördes med enbart cisplatin hos 779 patienter med malignt pleuralmesoteliom. Patienterna som behandlades med pemetrexed och cisplatin överlevde längre och förbättringen av symtomen som förknippas med mesoteliom (smärta och andnöd) samt lungfunktionen var bättre.

Pemetrexed jämfördes med docetaxel hos 571 patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som tidigare fått kemoterapi. Studien visade att behandlingens effekt avseende total överlevnad var bättre med pemetrexed än med docetaxel.

Pemetrexed tillsammans med cisplatin studerades hos 862 patienter och gemcitabin tillsammans med cisplatin hos 863 patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer. Båda behandlingarna visade liknande klinisk effekt. Det fanns ändå kliniskt relevanta skillnader beträffande överlevnad beroende på typen av icke-småcellig lungcancer. Patienterna som behandlades med pemetrexed och cisplatin behövde färre blodtransfusioner och mindre behandling för anemi.

Underhållsbehandling med pemetrexed eller placebo studerades hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som tidigare fått kemoterapi. Båda grupperna fick bästa understödande vård och behandlades tills sjukdomen framskred. Studien visade en betydande förbättring i progressionsfri överlevnad för patienter som fick pemetrexed (441 patienter) jämfört med placebo (222 patienter).

Fortsatt underhållsbehandling med pemetrexed tillsammans med bästa understödande vård (359 patienter) jämfördes med placebo tillsammans med bästa understödande vård (180 patienter). Patienterna hade lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer. Fortsatt underhållsbehandling med pemetrexed visade en betydande förbättring i progressionsfri överlevnad och en statistiskt högre total överlevnad jämfört med placebo.

VI.2.3 Okänt gällande behandlingsnyttan

Pediatrik population

Användning av pemetrexed för behandling av malignt pleuralmesoteliom och icke-småcellig lungcancer hos barn är inte ändamålsenligt.

Patienter med försämrad njurfunktion

Data för användning av pemetrexed till patienter med lågt kreatininclearance är otillräckliga. Användning av pemetrexed till dessa patienter rekommenderas därför inte.

Patienter med försämrad leverfunktion

Något samband mellan leverfunktion och farmakokinetiken för pemetrexed har inte fastställts. Patienter med försämrad leverfunktion, både i frånvaro av levermetastaser och vid levermetastaser, har dock inte specifikt studerats.

Patienter med vätskeansamling såsom vätska i lungsäcken (pleuralvätskeutgjutning) eller i buken (ascites)

Effekten av pemetrexed är inte helt fastställd. En klinisk studie visade ingen skillnad i normaliserade plasmakoncentrationer för pemetrexeddosen eller clearance jämfört med patienter utan vätskeansamlingar. Dränering av vätskeansamling bör därmed övervägas före behandling med pemetrexed, men är inte nödvändig.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Försummande av vitamintillskott, visar sig huvudsakligen som blodstörningar och gastrointestinala (mage och tarm) störningar	Behandling med pemetrexed förknippas med blodstörningar såsom neutropeni (lågt antal neutrofiler, de vita blodkroppar som bekämpar bakterieinfektion), neutropeni med feber (febril neutropeni) och infektion med svår neutropeni och gastrointestinala störningar såsom illamående eller kräkningar och diarré (behandlingsrelaterad toxicitet). I kliniska studier upplevde patienter som förbehandlats med folsyra och vitamin B12 mindre toxicitet och mindre svår toxicitet.	Alla patienter som behandlas med pemetrexed ska ta folsyra och vitamin B12 för att minska förekomsten av biverkningar i blodet och tarmen i samband med behandling med pemetrexed.
Allvarliga njurproblem (svåra renala händelser)	Allvarliga njurproblem, inklusive akut njursvikt har rapporterats med enbart pemetrexed eller i kombination med andra läkemedel för kemoterapi. Många av de patienter där dessa biverkningar förekom hade underliggande riskfaktorer för att utveckla njurproblem, inklusive vätskebrist (dehydrering) eller förekommande hypertension (högt blodtryck) eller diabetes.	Patienterna ska få tillräckligt med vätska före och/eller efter behandling med pemetrexed. Patienterna ska omedelbart informera läkaren om de utvecklar tecken på njurproblem såsom förändringar i urineringen, svullnad, smärta i benen, ryggen och sidorna, onormala blodvärden. Patienternas njurfunktion ska kontrolleras noggrant vid varje sjukhusbesök.
Allvarliga mag- och tarmstörningar (allvarliga gastrointestinala störningar)	När pemetrexed ges tillsammans med cisplatin kan infektioner eller irritation i magen och tarmen förekomma; svår dehydrering har observerats hos dessa patienter. Symtomen kan vara t.ex. illamående eller kräkningar, diarré, förstoppning, orolig mage och halsbränna.	Patienterna ska få lämplig behandling och tillräckligt med vätska före och/eller efter behandling med pemetrexed. Patienterna ska omedelbart informera läkaren om de utvecklar tecken på inflammation eller irriterad mage.

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Lungsjukdom som orsakar ökande ärrbildning i lungornas luftblåsor (interstitiell pneumoni)	I kliniska prövningar har fall av lungsjukdom med andningssvikt, ibland dödlig, rapporterats hos patienter som behandlas med pemetrexed.	Inga riskfaktorer som kan förutspå lungsjukdom har identifierats hos patienter som behandlas med pemetrexed. Patienterna ska omedelbart informera läkaren om de utvecklar tecken på andnöd, intensiv bröstsmärta eller hosta med blodiga upphostningar vilket kan tyda på en propp i lungornas blodkärl.
Ärrbildning i lungans luftblåsor i samband med strålbehandling (strålningpneumoni)	Fall av strålningpneumoni (ärrbildning i lungans luftblåsor i samband med strålbehandling) har rapporterats hos patienter som fått strålbehandling antingen före, under eller efter behandling med pemetrexed.	Patienterna ska tala om för läkaren om de har fått eller kommer att få strålbehandling eftersom tidig eller sen strålningreaktion kan förekomma med pemetrexed.
Inflammatoriska hudreaktioner som ibland förekommer när personer får kemoterapi efter strålbehandling (radiation recall)	Sällsynta fall av svår hudreaktion har rapporterats hos patienter som fått kemoterapi (inklusive behandling med pemetrexed) efter att de fått strålbehandling flera veckor eller år tillbaka.	Radiation recall med pemetrexed är en sällsynt reaktion som inte kan förutspås. Patienterna ska informera läkare så fort som möjligt om de börjar uppleva biverkningar såsom hudutslag, svår solbränna, stickande känsla eller feber.
Svår blodinfektion (sepsis)	Svår blodinfektion (sepsis), ibland dödlig, har rapporterats under kliniska prövningar med pemetrexed.	Sepsis är en viktig risk med pemetrexed. En av riskfaktorerna för sepsis är mycket låga nivåer av neutrofiler, de vita blodkroppar som bekämpar bakterieinfektioner, i blodet (svår neutropeni). Att förhindra sepsis är därför i hög grad kopplat till förekomst och förebyggande av svår neutropeni. Patienterna ska omedelbart informera läkaren om de har 38 °C feber eller högre, svettas eller visar andra tecken på infektion, eftersom de kan ha neutropeni. Sepsis kan vara allvarligt och leda till döden.

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Sällsynt, svår hud- och slemhinnereaktion (inklusive Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys)	Hudreaktioner har rapporterats med pemetrexed hos patienter som inte förbehandlats med kortikosteroida (antiinflammatoriska) läkemedel. Sällsynta fall av svåra hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys, som i vissa fall var dödliga, har rapporterats med pemetrexed.	Patienterna ska omedelbart informera läkaren om de upplever svåra utslag, klåda eller blåsbildning. Förbehandling med dexametason (eller motsvarande kortikosteroid) kan minska förekomsten och svårighetsgraden av hudreaktioner. Om patienten tidigare upplevt svåra hudutslag ska fortsatt exponering för pemetrexed strängt undvikas.

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
Hjärt- och blodkärlsproblem (kardiovaskulära händelser)	Några patienter har upplevt allvarliga och livshotande kardiovaskulära effekter såsom hjärtattack, stroke eller ”mini-stroke” under behandling med pemetrexed, vanligtvis i kombination med andra cancerläkemedel. De flesta patienter, hos vilka dessa händelser observerats, hade sedan tidigare riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom.
Cirkulationsproblem där trånga artärer minskar blodflödet till armar och ben (perifer vaskulär sjukdom)	Patienter som genomgår cancerbehandling kan ha högre risk för perifer vaskulär sjukdom. Symtomen kan vara t.ex. smärta, låg kroppstemperatur och missfärgning av armar och ben. I svåra fall kan syrebrist på grund av minskat blodflöde leda till nekros.
Hörselnedsättning (hypoakusi)	För största delen av fallen av hörselnedsättning som sågs under behandling med pemetrexed fanns andra möjliga orsaker, inklusive användning av cisplatin/karboplatin, patientens höga ålder och betydande sjukdomshistoria. Med beaktande av dessa faktorer är det osannolikt att händelserna av hörselnedsättning har ett orsakssamband med pemetrexed och det är oklart vilken roll pemetrexed kan ha spelat vid dessa händelser.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipackssedeln kan hittas på Fimeas webbplats www.fimea.fi. Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Ej relevant.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Ej relevant.