

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ПЕМЕТРЕКСЕД - ВІСТА СОЛЮТ, концентрат для приготування розчину для інфузій 25мг/мл (Пеметрексед)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Злоякісна мезотеліома плеври.

Злоякісна мезотеліома плеври – повільно прогресуючий рак оболонки легень, 80% випадків викликано впливом азбесту, також доведена роль опромінення, вірусів та інших хімічних канцерогенів. Зустрічається рідко, в 2013 році захворюваність серед населення 50 країн займала 27 місце в рейтингу злоякісних новоутворень.

В Україні за період 2001-2011 було зареєстровано 2645 випадків ЗМ плеври та очеревини (середньорічна кількість випадків $240,5 \pm 29$) чол. на рік.

У 2021 році зафіксовано 6145 випадків захворювання на ЗМ.

Абсолютна кількість виявлених випадків ЗМ за період 1990-2013 збільшилась майже в 2 рази (з 17,0 до 33,7 тис випадків на рік), а до 2022 року в 2,4 рази [1].

Захворюваність і смертність від ЗМ складає 0,5 (0,4-0,8) на 100 тис. всього населення; по кількості випадків ЗМ складає 0,23% від усіх злоякісних новоутворень (34,0 тис з 14,9 млн випадків захворювання на рік).

В Україні найбільша кількість випадків на рік в 2011 році була в Дніпропетровській (28), Кіровоградській (43) та Вінницькій (24) областях, а в 2021 році найбільша кількість випадків була в Вінницькій (19,9), Волинській (15,8), Дніпропетровській (15,3) [1].

Темпи приросту рівня захворюваності ЗМ як серед чоловічого (+3,6%-рік), так і серед жіночого (+6,2%-рік) населення України є помірними, але дещо вищими, ніж в країнах європейського регіону ВООЗ (+3,0 та + 3,1%-рік відповідно).

Недрібноклітинний рак легенів.

Рак легень – загальна назва групи злоякісних пухлин, які виникають з епітелію бронхів або легенів. Недрібноклітинний тип розвивається при множинних змінах ДНК епітеліальних клітин, внаслідок чого запускається безконтрольний клітинний поділ, втрачається здатність клітини до апоптозу.

У світі рак легені є одним із злоякісних новоутворень, що найчастіше зустрічається.

За даними Національного канцер-реєстру захворюваність на рак легені в Україні у 2016 році дорівнювала 33,2 випадки на 100 тис населення, з них 12,6 на 100 тис. жіночого населення і 56,9 на 100 тис. чоловічого населення. Загальна кількість випадків раку легенів за даними Національного канцер-реєстру захворюваність на рак легені в Україні у 2021 році становить 10 432 випадки, серед яких 7637 випадків були летальними. Порівняно з 2020 роком у 2021 році показник захворюваності виріс на 1,2%. 53,8 % не прожили 1-го року з числа вперше виявлених в 2021 р.

Більшість випадків раку легені (85%) класифікуються як недрібноклітинний рак легені [1].

В 2016 році в Україні зареєстровано 542 нових випадки захворювання на рак легені. Загальна кількість випадків раку легенів за даними Національного канцер-реєстру захворюваність на рак легені в Україні у 2021 році становить 10 432 випадки, серед яких 7637 випадків були летальними. Порівняно з 2020 роком у 2021 році показник захворюваності виріс на 1,2%. 53,8 % не прожили 1-го року з числа вперше виявлених в 2021 р. За даними канцер реєстру у 2022 році зареєстровано 5 678 випадків раку легені., із них 45,6% IV стадії. Рак легенів посідає перше місце в онкозахворюваності чоловіків у віці від 50 до 80 років.

1. Федоренко З.П., Сумкіна О.В., Горох Є.Л., Гулак Л.О., Національний інститут раку, Рак в Україні 2020-2021, захворюваність, смертність, показники діяльності

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Пеметрексед призначають в комбінації з цисплатином та іншими протираковими препаратами для лікування злоякісної мезотеліоми плеври в пацієнтів, які раніше не отримували хіміотерапію.

Пеметрексед показаний для лікування хворих з поширеним раком легенів з метастазами та в комбінації з цисплатином для початкового лікування поширеного раку легенів.

Дослідження підтвердили ефективність пеметрекседу в якості першої лінії в хворих III та IV стадіями недрібноклітинним раком легень. Загальна ефективність складала 21,2 %, медіана виживання склала 3,8 міс. В іншому дослідженні отримали ефект в 16 % хворих. Медіана виживання склала 8,4 міс., медіана часу до рецидиву - 5,6 мес. Також підтверджено більшу ефективність комбінацій цисплатин/пеметрексед, винорельбін/пеметрексед при лікуванні недрібноклітинного раку легень, при цьому загальна ефективність складала 39 % і 45 %; 37,1 % при медіані виживання 10,9 міс., 8,9 міс. і 3,8 міс. (медіана часу до прогресування) відповідно [2].

Доведено більшу ефективність комбінації пеметрексед/цисплатин в 456 пацієнтів із злоякісною мезотеліомою плеври порівняно з цисплатином. Лікування комбінацією пеметрексед/цисплатин було ефективнішим (середній час виживання 12,1 місяця проти 9,3 місяця в групі цисплатину, рівень ризику смерті пацієнтів у групі пеметрексед/цисплатин порівняно з контрольною групою становив 0,77; середній час прогресування був значно довшим у групі пеметрексед/цисплатин: 5,7 місяців проти 3,9 місяця, частота відповіді в групі пеметрексед/цисплатин була 41,3 % у порівнянні з 16,7 % у контрольній групі) [3].

Amakusa Y. та співавтори повідомляють про клінічний випадок лікування злоякісної мезотеліоми плеври пеметрекседом з цисплатином. Комбінована терапія цисплатин + пеметрексед призвела до повної ремісії злоякісної мезотеліоми плеври [4].

Дані відкритого рандомізованого дослідження фази 3 показали, що загальна виживаність була значно довшою при застосуванні пембролізумабу разом з пеметрекседом (середня загальна виживаність 17,3 місяці [95% ДІ 14,4-21,3] ніж при застосуванні лише хіміотерапії [13,1-18,2], коефіцієнт ризику смерті 0,79; двосторонній $p=0,0324$). 3-річна загальна виживаність становила 25% (95% ДІ 20-33%) при лікуванні пембролізумабом разом з пеметрекседом і 17% (13-24%) при застосуванні лише хіміотерапії [5].

При поширеному недрібноклітинному раку легень цисплатин/пеметрексед забезпечує аналогічну ефективність із кращою переносимістю та зручнішим застосуванням, ніж цисплатин/гемцитабін. Це перше проспективне дослідження III фази недрібноклітинного раку легень, яке демонструє різницю у виживаності залежно від гістологічного типу. Загальна виживаність була статистично кращою для цисплатину/пеметрекседу порівняно з цисплатином/гемцитабіном ($n = 847$; 12,6 проти 10,9 місяців відповідно) та гістологією великоклітинного раку ($n = 153$; 10,4 проти 6,7 місяців відповідно) [6].

2. *Маренич А.Ф., Горбунова В.А., Феденко А.А., Колесник А.А., Родникова Е.Г., Алимта (пеметрексед) в лечении немелкоклеточного рака легкого II-IV стадии, журнал «Эффективная фармакотерапия», №1, февраль 2007*
3. *Vogelzang N.J., Rusthoven J.J., Symanowski J., Denham C., Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C, Paoletti P. J, Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma, Clin Oncol. 2003 Jul 15;21(14):2636-44.*

4. Amakusa Y. , Suzuki T., Hikosaka Y., Takemura M., Oguri T. Successful treatment of simultaneous malignant pleural mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma: A case report .- 2024 Feb 15;27(4):155
5. Chu Q., Perrone F., Greillier L., Tu W., Maria Carmela Piccirillo Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: a phase 3, open-label, randomised controlled trial.- 2023 Dec 16;402(10419):2295-2306
6. Scagliotti G.V., Parikh Purvish , Joachim von Pawel, Bonne Biesma, Johan Vansteenkiste, Christian Manegold, Piotr Serwatowski, Ulrich Gatzemeier, Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer.- Clin Oncol. 2023 May 10;41(14):2458-2466

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Діти

Не існує належних даних застосування пеметрекседу в педіатричній популяції при злоякісній мезотеліомі плеври та недрібноклітинному раку легенів.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Гематологічна та шлунково-кишкова токсичність внаслідок недотримання схем лікування фолієвою кислотою та вітаміном В12	Лікування пеметрекседом пов'язане з такими токсичними впливами, як порушення з боку крові (нейтропенія (низький рівень нейтрофілів - білих кров'яних клітин, які борються з бактеріальною інфекцією), нейтропенія з лихоманкою (фебрильна нейтропенія), інфекція з важкою нейтропенією) та розлади шлунково-кишкового тракту (блювота, діарея). У клінічних випробуваннях пацієнти, які отримували попередню терапію фолієвою кислотою та вітаміном В12, мали меншу токсичність.	Всі пацієнти, які отримують пеметрексед, повинні приймати фолієву кислоту та вітамін В12, щоб зменшити ймовірність побічних реакцій з боку крові та шлунково-кишкового тракту, пов'язаних із лікуванням пеметрекседом.
Пригнічення функції кісткового мозку	Пеметрексед може пригнічувати функцію кісткового мозку, що проявляється у вигляді нейтропенії, тромбоцитопенії, анемії (або панцитопенії); мієлосупресія зазвичай є токсичністю, яка лімітує дозу.	Пеметрексед не слід застосовувати пацієнтам до повернення абсолютної кількості нейтрофілів (АКН) до значення $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, а кількості тромбоцитів – до значення $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$. Мієлосупресію у пацієнтів потрібно контролювати протягом лікування.
Шлунково-кишкові розлади	Відомо про випадки серйозного зневоднення при комбінованому лікуванні	Пацієнти повинні отримувати адекватне лікування та відповідну гідратацію за необхідності до/або

	<p>пеметрекседом та дисплатином. В пацієнтів можуть спостерігатись втрата апетиту, нудота, блювання, діарея, сильне зневоднення, запор, езофагіт, випадки колітів (включаючи кишкові та ректальні кровотечі, іноді летальні, кишкові перфорації, кишкові некрози та запалення сліпої кишки), стоматит, фарингіт, мукозит, диспепсія/печія,</p>	<p>після прийому препарату, адекватну протиблювотну терапію.</p> <p>Якщо супутнє застосування НПЗП необхідне, слід ретельно контролювати стан пацієнта щодо явищ токсичності, особливо міелосупресії та шлунково-кишкової токсичності.</p> <p>Пацієнти повинні негайно повідомити свого лікаря про розвиток побічних реакцій. Всі пацієнти, які приймають пеметрексед повинні приймати фолієву кислоту та вітамін B12, щоб запобігти розвитку побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту.</p>
Порушення функції нирок	<p>Були повідомлення про серйозні порушення нирок, включаючи підвищення креатиніну, зниження кліренсу креатиніну гостру ниркову недостатність при застосуванні лише пеметрекседа або в комбінації з іншими хімотерапевтичними препаратами. Більшість пацієнтів, у яких виникали такі побічні реакції, мали фактори ризику виникнення ниркових розладів, у тому числі зневоднення, артеріальну гіпертензію або діабет.</p>	<p>Пацієнти повинні отримувати адекватну гідратацію до і після лікування пеметрекседом. Застосування пеметрекседу пацієнтам, у яких кліренс креатиніну < 45 мл/хв, не рекомендується. Пацієнти повинні негайно повідомити свого лікаря при розвитку наступних симптомів: проблеми сечовипускання, набряки, біль у ногах, спині та попереку, відхилення в аналізах крові. Лікарю необхідно контролювати функцію нирок при кожному візиті пацієнта.</p>
Сепсис	<p>У ході клінічних досліджень пеметрекседу часто були повідомлення про випадки сепсису, іноді смертельні.</p>	<p>Сепсис є важливим ризиком застосування пеметрекседу. Одним із факторів ризику сепсису є зниження рівня нейтрофілів (важка нейтропенія) - білих кров'яних клітин, що протидіють бактеріальній інфекції. Тому запобігання сепсису в значній мірі пов'язане з виникненням та профілактикою важкої нейтропенії.</p> <p>Хворі повинні негайно повідомити свого лікаря про підвищення температури до 38°C або вище, пітливість або інші ознаки інфекції, оскільки вони можуть мати нейтропенію. Сепсис може бути серйозним і може призвести до</p>

		смерті.
Шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса –Джонсона та токсичний епідермальний некроліз	Були повідомлення про реакції шкіри при застосуванні пеметрекседу в пацієнтів, які не отримали попереднього лікування кортикостероїдними (протизапальними) лікарськими засобами. В окремих випадках були смертельно небезпечні випадки важких шкірних реакцій, включаючи синдром Стівена-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.	Пацієнти повинні негайно повідомити свого лікаря, якщо у них виникли висипання, свербіж або пухирі. Попереднє лікування дексаметазоном (або іншим гормональним препаратом) може знизити частоту та тяжкість шкірних реакцій. Якщо в минулому в пацієнта були серйозні шкірні реакції, то слід уникати подальшого впливу пеметрекседу.
Інтерстиціальний пневмоніт	В клінічних випробуваннях в пацієнтів, які отримували пеметрексед були зареєстровані випадки захворювання легенів з дихальною недостатністю, іноді смертельні.	Не було виявлено факторів ризику, які би сприяли захворюванню легенів в пацієнтів, які отримували пеметрексед. Пацієнти повинні негайно повідомити свого лікаря при виникненні задишки, сильного болю в грудях або кашлю з кривавою мокротою, що може свідчити про утворення згустка крові в судинах легенів.
Радіаційний пневмоніт	Відомі випадки радіаційного пневмоніту (захворювання легенів, пов'язане з променевою терапією) у пацієнтів, які отримували опромінення до, під час або після лікування пеметрекседом.	Пацієнти повинні повідомити свого лікаря, якщо вони отримують променеву терапію або планується променева терапія, оскільки може бути рання або пізня реакція при застосуванні пеметрекседу.
Радіаційна пам'ять	В пацієнтів, які в минулому отримували хіміотерапію (включаючи лікування пеметрекседом) на протязі декількох тижнів або років, мали рідкісні випадки серйозних реакцій з боку шкіри.	Радіаційна пам'ять є рідкісною реакцією, яку неможливо передбачити. Пацієнти повинні негайно повідомити про розвиток побічних реакцій (висипання, сильний сонячний опік, відчуття набряку або лихоманка).

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
-	-

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
-	-

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для всіх лікарських засобів є інструкції для медичного застосування, що містять детальну інформацію про застосування лікарського засобу, ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Даний лікарський засіб не має додаткових заходів з мінімізації ризику.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Не застосовано.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар								
01	06.08.2019	-	Перший ПУР, змін не було.								
1.0	27.05.2024	<p>МОДУЛЬ CVIII. РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ</p> <p>Зведена таблиця проблем безпеки (діюча в версії 01 RMP-2019140 v 01 від 06.08.2019)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Основні проблеми безпеки*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Важливі ідентифіковані ризики</td> <td>Гематологічна та шлунково-кишкова токсичність внаслідок недотримання схем лікування фолієвою кислотою та вітаміном B12 Шлунково-кишкові розлади Порушення функції нирок Сепсис Шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз Інтерстиціальний пневмоніт Радіаційний пневмоніт Радіаційна пам'ять</td> </tr> <tr> <td>Важливі потенційні ризики</td> <td>Серйозні кардіоваскулярні випадки Захворювання периферичних судин Втрата слуху</td> </tr> <tr> <td>Відсут</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Основні проблеми безпеки*		Важливі ідентифіковані ризики	Гематологічна та шлунково-кишкова токсичність внаслідок недотримання схем лікування фолієвою кислотою та вітаміном B12 Шлунково-кишкові розлади Порушення функції нирок Сепсис Шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз Інтерстиціальний пневмоніт Радіаційний пневмоніт Радіаційна пам'ять	Важливі потенційні ризики	Серйозні кардіоваскулярні випадки Захворювання периферичних судин Втрата слуху	Відсут	-	
Основні проблеми безпеки*											
Важливі ідентифіковані ризики	Гематологічна та шлунково-кишкова токсичність внаслідок недотримання схем лікування фолієвою кислотою та вітаміном B12 Шлунково-кишкові розлади Порушення функції нирок Сепсис Шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз Інтерстиціальний пневмоніт Радіаційний пневмоніт Радіаційна пам'ять										
Важливі потенційні ризики	Серйозні кардіоваскулярні випадки Захворювання периферичних судин Втрата слуху										
Відсут	-										

		<p>ня інфор мація</p>	
		<p>Оновлена зведена таблиця проблем безпеки</p>	
		<p>Основні проблеми безпеки*</p>	
<p>Важли ві іденти фікова ні ризик и</p>	<p>1. Гематологічна та шлунково-кишкова токсичність внаслідок недотримання схем лікування фолієвою кислотою та вітаміном В12 2. Пригнічення функції кісткового мозку 3. Шлунково-кишкові розлади 4. Порушення функції нирок 5. Сепсис 6. Шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз 7. Інтерстиціальний пневмоніт 8. Радіаційний пневмоніт 9. Радіаційна пам'ять</p>		
<p>Важли ві потен ційні ризик и</p>	<p>-</p>		
<p>Відсут ня інфор мація</p>	<p>-</p>		
		<p>https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/pharmacovigilance/rmp.html</p>	
		<p>-</p>	<p>Внесено зміни в розділі: ЧАСТИНА I. ЗАГАЛЬНА</p>

			<p>ІНФОРМАЦІЯ; МОДУЛЬ CV. ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНИЙ ДОСВІД, CV.2. Експозиція у післяреєстраційному періоді (за винятком досліджень);</p> <p>МОДУЛЬ CVII. ІДЕНТИФІКОВАНІ ТА ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ, CVII.1. Нещодавно виявлені проблеми з безпеки, CVII.2. Звіти про нещодавнє(і) дослідження, результати якого(их) вказують на проблеми з безпеки</p> <p>CVII.3. Детальна інформація про важливі ідентифіковані і потенційні ризики, виявлені у дореєстраційному та післяреєстраційному періодах (включаючи вперше виявлені),</p> <p>CVII.5 Ефекти, властиві фармакологічній групі лікарського засобу, що охоплений планом управління ризиками, CVII.5.1 Важливі ідентифіковані або потенційні ризики, властиві фармакологічній групі, які вже враховано</p> <p>CVII.5.2. Важливі ефекти фармакологічної групи, що не наводилися вище; ЧАСТИНА III. ПЛАН 3 ФАРМАКОНАГЛЯДУ; III.1. ПИТАННЯ БЕЗПЕКИ ТА РОЗГЛЯД ЗАПЛАНОВАНИХ ЗАХОДІВ 3 ФАРМАКОНАГЛЯДУ; III.2. ДОДАТКОВА ДІЯЛЬНІСТЬ 3 ФАРМАКОНАГЛЯДУ ДЛЯ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАХОДІВ 3 МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ; III.4. ІНФОРМАЦІЯ ПРО НЕРЕАЛІЗОВАНІ ДОДАТКОВІ ЗАХОДИ 3 ФАРМАКОНАГЛЯДУ; III.5. РЕЗЮМЕ ПЛАНУ 3 ФАРМАКОНАГЛЯДУ; ЧАСТИНА V. ЗАХОДИ 3 МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ V.3. ЗВЕДЕНА ТАБЛИЦЯ ЗАХОДІВ 3 МІНІМІЗАЦІЇ</p>
--	--	--	---

			<p>РИЗИКІВ; ЧАСТИНА VI. РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ, VI.1.4. Зведена таблиця заходів з мінімізації ризиків, VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ</p> <p>VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання</p> <p>VI.2.2. Резюме результатів лікування</p> <p>VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки, VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді).</p> <p>Додаток 2. Додаток 2.2 Затверджені (діючі) або <u>пропоновані</u> (якщо лікарський(і) засіб(оби) не зареєстровано) коротка характеристика на лікарський засіб, інструкція для медичного застосування, листок-вкладка.</p> <p>Додаток 3. Інформація про реєстрацію у світі лікарського(их) засобу(ів), на який (які) розповсюджується план управління ризиками,</p> <p>3.3. Інформація про реєстрацію в інших країнах; Додаток 12. Інші супровідні/допоміжні дані. Література.</p>
		<p>Пригнічення функції кісткового мозку</p>	<p>Внесено зміни в розділі: МОДУЛЬ CVII. ІДЕНТИФІКОВАНІ ТА ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ , ЧАСТИНА V. ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ, V.1. ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ДЛЯ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ</p> <p>V.2. НЕЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАХОДІВ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ (ЯКЩО Є).</p>
<p>1.1</p>	<p>16.08.2024</p>	<p>-</p>	<p>Оновлення відповідних розділів ПУР у зв'язку з оновленням проекту інструкції ЛЗ.</p>