

Revlimid®

Tiesioginis pranešimas sveikatos
prižiūros specialistams

Tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams

Šio pranešimo turinys suderintas su Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetu (CHMP) ir Valstybine vaistų kontrolės tarnyba.

2007 m. kovo mėn. 24 d.
Peržiūrėta 2008 m. gegužės mėn. 30 d.
Peržiūrėta 2009 m. birželio mėn. 29 d.
Peržiūrėta 2009 m. spalio mėn. 28 d.
Peržiūrėta 2009 m. lapkričio mėn. 9 d.
Peržiūrėta 2010 m. sausio mėn. 6 d.
Peržiūrėta 2010 m. spalio mėn. 13 d.
Peržiūrėta 2012 m. rugsėjo mėn. 12 d.
Peržiūrėta 2013 m. balandžio mėn. 25 d.

Gerb. sveikatos priežiūros specialiste,

Suderinusi su Europos vaistų agentūra ir Valstybine vaistų kontrolės tarnyba, „Celgene Europe Limited“ norėtų Jus informuoti apie svarbius Revlimid® (lenalidomido) klinikinio vartojimo indikacijai, kuriai preparatas neseniai buvo patvirtintas, aspektus:

- pacientams, kuriems nustatyta nuo transfuzijos priklausoma anemija dėl mažos ar vidutinės 1 laipsnio rizikos mielodisplazinių sindromų (MDS), susijusių su izoliuota 5q delecijos citogenetine anomalija, kai kiti gydymo variantai nėra pakankamai veiksmingi ar tinkami.

Revlimid® (lenalidomidas) taip pat patvirtintas:

- kartu su deksametazonu pacientų su daugine mieloma, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai vieną gydymo kursą, gydymui.

Rizikos valdymo planas

Atsižvelgiant į teratogeninio Revlimid poveikio riziką ir jo saugumo savybes (pvz., mielosupresija, tromboemboliniai reiškiniai, progresavimo į ŪML rizika), sveikatos priežiūros institucijos pareikalavo imtis rizikos mažinimo priemonių, jos tebėra taikomos. Į šias priemones įeina neštumo prevencijos planas, su Revlimid® susijusios rizikos stebėjimo veikla ir informacijos bei mokomosios medžiagos platinimas sveikatos priežiūros specialistams (SPC) ir pacientams.

Progresavimas į ūminę mieloidinę leukemiją sergantiesiems mažos ir vidutinės 1 laipsnio rizikos MDS

- Klinikiniai tyrimai parodė padidėjusią progresavimo į ŪML riziką pacientams, kurie yra priklausomi nuo transfuzijos ir kuriems pradinio įvertinimo metu nustatyta sudėtinga citogenetika, palyginti su pacientais, kurie turėjo Del (5q) anomaliją. Nustatyta 2 metų progresavimo į ŪML rizika pacientams su izoliuota Del (5q) anomalija buvo 13,8 %, palyginti su 17,3 % pacientams su Del (5q) ir viena papildoma citogenetine anomalija bei 38,6 % pacientams su sudėtingu kariotipu. Gydymo Revlimid naudos ir rizikos santykis, kai MDS susijęs su Del

(5q) ir sudėtinga citogenetika, nežinomas. Todėl gydymas Revlimid taikomas tik pacientams su izoliuota 5q delecijos citogenetine anomalija be papildomų citogenetinių anomalijų, kuriems, manoma, yra mažesnė progresavimo į ŪML rizika.

Nėštumo prevencijos programa

Lenalidomido struktūra panaši į talidomidą. Talidomidas yra žinoma teratogeninė veiklioji medžiaga žmogui. Embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimo duomenimis vaikingoms beždžionių patelėms duodant lenalidomido, vaistinis preparatas sukėlė jaunikių apsigimimų (trumpos galūnės, lenkti pirštai, riešas ir (arba) uodega, papildomi pirštai arba pirštų nebuvimas). Lenalidomidą to paties tyrimo metu sukėlė panašių apsigimimų. Šie rezultatai rodo, kad lenalidomidą turi teratogeninį poveikį gyvūnams, panašiai kaip talidomidą, ir galimas teratogeninis lenalidomido poveikis žmonėms.

Todėl lenalidomido nėštumo metu vartoti negalima.

Vaisingai moteriai gydymas lenalidomidu kontraindikuotinas, kol neįgyvendintos visos Nėštumo prevencijos programos sąlygos.

Norime atkreipti Jūsų dėmesį į Nėštumo prevencijos programos sąlygas, kurių turi laikytis ši specifinė pacientų populiacija.

Visos vaisingos moterys turi:

- Būti informuojamos apie galimą teratogeninį lenalidomido poveikį ir būtinybę išvengti nėštumo.
- Turi naudotis vienu veiksmingu kontracepcijos metodu 4 savaites prieš pradėdamas gydymą, gydymosi metu, laikinai nutraukus gydymą ir 4 savaites po gydymosi lenalidomidu, išskyrus tuos atvejus, kai pacientė visiškai ir nuolatos susilaiko nuo lytinių santykių, tai patvirtinant kas mėnesį.
- Turi būti gautas medikų prižiūrimo neigiamas nėštumo testo rezultatas pacientei pastarąsias 4 savaites vartojus kontracepciją, kas 4 savaites gydymo metu ir 4 savaites po gydymo nutraukimo. Šis reikalavimas taikomas ir toms vaisingoms moterims, kurios praktikuoja visišką ir nuolatinį susilaikymą nuo lytinių santykių.
- Gali būti apsvarstomi šie veiksmingi kontracepcijos metodų pavyzdžiai:
 - Implantas
 - Levonorgestrelį atpalaiduojanti vartojimo į gimdą sistema (VGS)
 - Medroksiprogesterono acetato depo injekcija
 - Kiaušintakių sterilizacija
 - Lytiniai santykiai tik su vyru, kuriam atlikta vazektomija, kuri patvirtinta dviem neigiamais ejakulato tyrimais
 - Ovuliaciją slopinančios tik progestogeno turinčios kontraceptinės tabletės (t.y. desogestrelis)

Dėl padidėjusios venų trombozijos rizikos daugine mieloma sergančioms ir lenalidomidą bei deksametazoną vartojančioms pacientėms **nerekomenduojama vartoti sudėtinės geriamosios kontracepcijos tablečių.**

Idealiu atveju nėštumo testas turi būti atliktas ir vaistas turi būti paskirtas ir išduotas tą pačią dieną. **Lenalidomidą turi būti išduotas per ne daugiau kaip 7 dienas po jo išrašymo.**

Pridėtos PCS 4.4 skyriuje pateikiama daugiau informacijos apie vaisingos moters apibrėžimą, patarimus, veiksmingą kontracepciją ir nėštumo testus.

Sveikatos priežiūros specialisto rinkinys gydytojams ir vaistininkams bus pateiktas prieš lenalidomido išrašymą ar išdavimą. Šiame rinkinyje bus pateikta svarbiausios informacijos apie lenalidomido saugumą bei detalių apie Nėštumo prevencijos programą Lietuvoje. Daugiau kopijų galima gauti:

Celgene Global Drug Safety and Risk Management–Europe

- **Faksas:** +41 32 729 8409
- **Telefonas:** + 41 (0) 32 729 8476
- **El. paštas:** drugsafetyeurope@celgene.com

Arba paskambinus vietinio atstovo telefonu: +370 652 79710

Celgene sukūrė kontroliuojamą paskirstymo sistemą tam, kad būtų užtikrinta lenalidomido ekspozicijos vaisiaus organizme prevencija. Prieš pradėdant paciento gydymą lenalidomidu gydantis gydytojas privalo pasirašyti Gydymo pradėjimo formą, taip patvirtindamas, jog pacientui buvo paaiškinta apie gydymo lenalidomidu naudą ir riziką, kad ligonis šią informaciją suprato ir kad bus vykdomi Nėštumo prevencijos programos reikalavimai. Viena šios formos kopija turi būti duota pacientui, kita turi likti ligonio byloje.

Sveikatos priežiūros specialistų rinkinyje yra paciento kortelių. Kiekvienai pacientų grupei, t. y. vaisingoms moterims, nevaisingoms moterims ir vyrams, yra parengtos specifinės kortelės. Paciento kortelė turi būti užpildyta ir įdėta į ligonio bylą. Vaisingoms moterims turi būti naudojama atitinkama paciento kortelė tam, kad būtų dokumentuojama kas mėnesį atliekamo nėštumo testo data (šis testas turi būti neigiamas).

Vaisingoms moterims šio vaistinio preparato gali būti išrašoma tik vienam mėnesiui. Tam, kad laikotarpis tarp neigiamo nėštumo testo atlikimo ir gydymo pradžios būtų kuo trumpesnis, ligonei būtina patarti vaistininkui receptą pateikti per vieną darbo dieną nuo jo išrašymo.

Jei lenalidomido vartojanti pacientė pastoja, būtina nutraukti gydymą ir ligonę nusiųsti pas gydytoją, kuris specializuojasi teratologijoje ar turi patirties šioje srityje, kad būtų iširta pacientės būklė ir duota patarimų. Jei pastoja lenalidomido vartojančio vyro partnerė, ją rekomenduojama nusiųsti pas gydytoją, kuris specializuojasi teratologijoje ar turi patirties šioje srityje, kad būtų iširta moters būklė ir duota patarimų.

Apie nepageidaujamą lenalidomido poveikį būtina pranešti pagal Lietuvoje galiojančią pranešimų apie nepageidaujamą reakcijas tvarką Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai, nemokamu faksu 8-800-201-31, el. paštu NepageidaujamaR@vvkt.lt arba paštu VVKT prie LR SAM, Žirmūnų g.139A, LT- 09120, Vilnius, o taip pat gydytojams primenama registruoti vaistinio preparato serijos numerius paciento ligos dokumentuose

Vyrai

Lenalidomidas išsiskiria su sperma. **Todėl pacientai vyrai turi naudotis prezervatyvais** (net jeigu vyrui buvo atlikta vazektomija) gydymo metu, praleidus dozę ir 1 savaitę po gydymo nutraukimo, jei partnerė yra nėščia arba vaisinga ir nevartoja veiksmingos kontracepcijos.

Visi pacientai

Pacientas turi būti įspėtas niekuomet neduoti lenalidomido kitam asmeniui ir pabaigus gydymą grąžinti visas nesuvalytas kapsules vaistininkui.

Gydymo metu ir 1 savaitę po gydymo lenalidomidu nutraukimo pacientas negali būti kraujo donoru.

Mielosupresija

Pagrindiniai lenalidomido dozę ribojantys toksiniai vaisto poveikiai – neutropenija ir trombocitopenija.

Gydymo pradžioje, per pirmąsias 8 gydymo lenalidomidu savaites kiekvieną savaitę, vėliau – kiekvieną mėnesį, turi būti atliekamas pilnas kraujo tyrimas, įskaitant leukocitų skaičių su leukograma, trombocitų skaičių, hemoglobino koncentraciją ir hematokritą.

Dozės mažinimo rekomendacijos pateikiamos pridėtos PCS 4.2 skyriuje.

Neutropenijos atveju gydytojas turėtų spręsti dėl augimo faktorių skyrimo.

Lenalidomido ir kitų mielosupresinių vaistų derinys turi būti skiriamas atsargiai.

Pacientams, sergantiems daugine mieloma

III fazės pagrindinių tyrimų metu 4-ojo laipsnio neutropenija pasireiškė 5,1 % lenalidomidu ir deksametazonu gydytų pacientų grupėje, lyginant su 0,6 % placebo ir deksametazonu gydytų pacientų.

Tačiau 4-ojo laipsnio febrilios neutropenijos epizodai buvo stebimi nedažnai (0,6 % lenalidomidu ir deksametazonu gydytų pacientų grupėje, lyginant su 0,0 % placebo ir deksametazonu gydytų pacientų).

3-ojo ir 4-ojo laipsnio trombocitopenija pasireiškė 9,9 % ir 1,4 % lenalidomidu ir deksametazonu gydytų pacientų grupėje, lyginant su 2,3 % ir 0,0 % placebo ir deksametazonu gydytų pacientų.

Pacientams, sergantiems mielodisplaziniais sindromais

III fazės klinikinio tyrimo metu MDS sergantiems pacientams lenalidomidas buvo susijęs su didesniu 3-ojo ar 4-ojo laipsnio neutropenijos pasireiškimo dažniu nei vartojant placebo (74,6 % lenalidomidu gydytiems pacientams, palyginti su 14,9 % placebo vartojusiems pacientams).

3-ojo ar 4-ojo laipsnio febrilios neutropenijos epizodai nustatyti 2,2 % lenalidomidu gydytiems pacientams, palyginti su 0,0 % placebo vartojusiems pacientams. Lenalidomidas susijęs su didesniu 3-ojo ar 4-ojo laipsnio trombocitopenijos pasireiškimo dažniu (37 % lenalidomidu gydytiems pacientams, palyginti su 1,5 % placebo vartojusiems pacientams).

Venų ir arterijų tromboemboliniai reiškiniai

Pacientams, sergantiems daugine mieloma, lenalidomido ir deksametazono derinys yra susijęs su didesne venų ir arterijų tromboembolijos (daugiausiai giliųjų venų trombozės, plaučių tromboembolijos, miokardo infarkto ir cerebrovaskulinių reiškinių) rizika.

Arterijų tromboembolinių reiškinių (ATER), įtrauktų į „Celgene“ farmakologinio budrumo duomenų bazę iki 2009 m. gruodžio mėn. 26 d., analizė parodė iš viso 493 mediciniškai patvirtintus pranešimus apie ATER. Bendras pranešimų apie ATER dažnis buvo 0,5 %, daugiausiai ATER buvo susiję su širdies reiškiniais (65,7 %, daugiausiai miokardo infarktu – 319 pranešimų). Todėl negalima atmesti priežastinio ryšio tarp lenalidomido ir ATER. Tačiau dar reikia nustatyti galimas priežastis ir riziką didinančius faktorius, taip pat kol kas nežinomi miokardo infarktų fiziopatologijoje dalyvaujantys mechanizmai.

Trombozės profilaktikos taikymas nedokumentuotas daugumai pacientų, kuriems nustatyta ATER (> 60 %) ir venų TER (> 80 %), tuo tarpu rizikos faktoriai nustatyti daugumai pacientų su mediciniškai patvirtintu tromboemboliniu reiškiniu.

Pacientams, sergantiems mielodisplaziniais sindromais, gydymas tik lenalidomidu taip pat buvo susijęs su venų tromboembolijos (daugiausiai giliųjų venų trombozės ir plaučių tromboembolijos) rizika, tačiau mažiau nei pacientams, sergantiems daugine mieloma.

Turi būti rekomenduojamas profilaktinių krešėjimą mažinančių vaistų skyrimas, ypač pacientams su papildomais trombozės rizikos faktoriais. Jei pacientui pasireiškia bet kokie tromboembolijos reiškiniai, reikia nutraukti šį gydymą ir pradėti standartinį gydymą antikoagulantais. Stabilizavus paciento būklę gydant antikoagulantais ir pašalinus tromboembolijos reiškinio komplikacijas, galima vėl pradėti gydymą lenalidomidu, skiriant pradinę dozę, priklausomai nuo naudos ir rizikos įvertinimo. Viso gydymo lenalidomidu metu pacientui turi būti toliau taikomas gydymas antikoagulantais.

Pridėtos PCS 4.4 skyriuje pateikiama daugiau informacijos apie specifinę riziką vartojant lenalidomidą.

Pradinė dozė pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi

Lenalidomidas daugiausiai šalinamas per inkstus.

Pradinę dozę reikia mažinti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis nei 50 ml/min.

Dozės mažinimo rekomendacijos pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, pateikiamos pridėtos PCS 4.2 skyriuje.

Hipotirozė

Yra buvę pranešimų dėl vaisto sukeltos hipotirozės atvejų, **dėl to turi būti apsvarstytas skyd liaukės funkcijos stebėjimas.**

Periferinė neuropatija

Lenalidomidas struktūriškai panašus į talidomidą, kuris, kaip žinoma, gali sukelti sunkią *periferinę neuropatiją*. Šiuo metu negalima atmesti neurotoksinio lenalidomido poveikio, jį naudojant ilgą laiką.

Naviko suirimo sindromas

Kadangi lenalidomidas pasižymi antineoplastinėmis savybėmis, gali pasireikšti naviko suirimo sindromas. **Naviko suirimo sindromo rizika yra tiems pacientams, kuriems prieš gydymą navikas yra labai proliferavęs. Šiuos pacientus būtina stebėti ypač atidžiai ir imtis reikiamų atsargumo priemonių.**

Alerginės reakcijos

Nustatyta alerginių ir (arba) padidėjusio jautrumo reakcijų. **Pacientus, kuriems yra pasireiškę alerginių reakcijų vartojant talidomidą, reikia atidžiai stebėti**, nes literatūroje nurodyta galima kryžminė reakcija tarp lenalidomido ir talidomido.

Sunkios odos reakcijos

Nustatyta *Stevens-Johnson* sindromo (SJS) ir toksinės epidermio nekrolizės (TEN) atvejų. **Lenalidomido vartojimą reikia nutraukti pasireiškus eksfoliaciniam ar pūsliniam bėrimui arba įtarus SJS arba TEN; šioms reakcijoms dingus, vartojimo tęsti negalima. Gali reikėti sustabdyti ar nutraukti lenalidomido vartojimą pasireiškus kitos formos odos reakcijai, priklausomai nuo reakcijos sunkumo. Pacientams, kuriems anksčiau vartojant talidomidą pasireiškė sunkus bėrimas, lenalidomido skirti negalima.**

Kepenų sutrikimai

Lenalidomidu kartu su deksametazonu gydytiems pacientams nustatytas kepenų funkcijos nepakankamumas, įskaitant mirtinus atvejus: ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas ir cholestazė, mišrus citolizinis ir (arba) cholestazinis hepatitas bei toksinis hepatitas. Vaisto sukeliama sunkaus toksinio poveikio kepenims mechanizmai kol kas nežinomi, tačiau kai kuriais atvejais rizikos veiksniai gali būti esama virusinė kepenų liga, padidėjęs pradinis kepenų fermentų kiekis ir galbūt gydymas antibiotikais.

Dažnai nustatyti nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai, paprastai simptomų nebūdavo ir nutraukus preparato vartojimą rezultatai normalizuodavosi. **Šiems rodikliams grįžus į pradinį lygį, galima apsvarstyti gydymo mažesne doze galimybę.**

Lenalidomidas pašalinamas pro inkstus. **Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, svarbu koreguoti dozę, kad kraujo plazmoje nesusidarytų preparato koncentracija, dėl kurios gali padidėti dažnesnio hematologinio šalutinio poveikio arba toksinio poveikio kepenims rizika. Rekomenduojama stebėti kepenų funkciją, ypač jei anksčiau arba dabar pasireiškė virusinė kepenų infekcija arba jei lenalidomidas vartojamas kartu su vaistais, susijusiais su kepenų disfunkcija.**

Antrieji pirminiai navikai

Atliekant klinikinius tyrimus antrųjų pirminių navikų (APN) atvejai dažniau nustatyti mieloma sergantiems pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti lenalidomidu/deksametazonu (3,98 100 paciento metų) nei kontrolinei grupei (1,38 100 paciento metų). Neinvaziniai APN buvo bazalinių arba žvyninių ląstelių odos vėžys. Didžioji dalis invazinių APN buvo solidiniai navikai.

Atliekant klinikinius tyrimus dalyvaujant pacientams, kuriems buvo naujai diagnozuota dauginė mieloma, APN Revlimid vartojusiems pacientams nustatyti 4 kartus dažniau (7,0 %) nei kontrolinei grupei (1,8 %). Invazinių APN – ūminės mieloidinės leukemijos (ŪML), MDS ir solidinių navikų – atvejai nustatyti pacientams, vartojusiems Revlimid kartu su melfalanu arba iš karto po didelės melfalano dozės ir autologinės kamieninių ląstelių transplantacijos (AKLT); atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose pacientai vartojo Revlimid po AKLT, nustatyti B ląstelių navikų (tarp jų Hodžkino limfomos) atvejai.

I šią APN atsiradimo riziką reikia atsižvelgti prieš pradedant gydymą Revlimid. Prieš gydymą ir gydymo metu gydytojai, taikydami standartinę vėžio patikrą, turi atidžiai įvertinti, ar pacientams neatsirado antrųjų pirminių navikų ir pradėti gydymą pagal indikacijas.

Kraujo donoriai

Gydymo metu ir 1 savaitę po gydymo Revlimid nutraukimo pacientas negalite būti kraujo donoru.

Raginimas pranešti

Gydytojai, vaistininkai ir kiti susiję sveikatos priežiūros specialistai privalo Celgene pranešti apie nepageidaujamus reiškinius bei visus nėštumo atvejus. Pranešimo formų galima rasti Sveikatos priežiūros specialistams skirtos informacijos rinkinyje.

Tokie pranešimai turi būti išsiųsti:

- Celgene Global Drug Safety and Risk Management–Europe
- **Faksas:** +41 32 729 8409
 - **Telefonas:** + 41 (0) 32 729 8476
 - **El. paštas:** drugsafetysurope@celgene.com

Arba/ir

Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie LR SAM

- **Nemokamas faksas:** 8-800-201-31,
- **El. paštas:** NepageidaujamaR@vvkt.lt
- **Adresas:** VVKT prie LR SAM, Žirmūnų g.139A, LT- 09120,

* Šio kreipimosi turinį patvirtino Žmonėms skirtų vaistų komitetas (ŽSVK) ir *Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba*.

Kompanijos kontaktinis punktas

Jeigu kils daugiau klausimų, prirėkė papildomos informacijos arba norite paprašyti Revlimid® mokomosios medžiagos sveikatos priežiūros specialisto rinkinio, prašome kreiptis į vietinį „Celgene“ atstovą.

Sveikatos priežiūros specialisto rinkinys gydytojams ir vaistininkams bus pateiktas prieš lenalidomido išrašymą ar išdavimą. Šiame rinkinyje bus pateikta svarbiausios informacijos apie lenalidomido saugumą bei detalių apie Nėštumo prevencijos programą Lietuvoje. Daugiau kopijų galima gauti:

Revlimid TPSPS – galutinis variantas
2013 m. balandžio mėn. 25 d.

Celgene Global Drug Safety and Risk Management–Europe

- **Faksas:** +41 32 729 8409
- **Telefonas:** + 41 (0) 32 729 8476
- **El. paštas:** drugsafetyeurope@celgene.com

Arba paskambinus vietinio atstovo telefonu: +370 652 79710