

Věc: Důležité aspekty klinického použití přípravku Revlimid® (lenalidomid)

Vážená paní, vážený pane,

rádi bychom vás informovali o důležitých aspektech klinického použití přípravku Revlimid® (lenalidomid), u nějž nyní bylo vydáno rozhodnutí o registraci k léčbě v kombinaci s dexamethazonem u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali přinejmenším jednu předchozí terapii.

Program prevence početí

Lenalidomid je strukturálně podobný thalidomidu. Studie na zvířatech embryofetálního vývoje ukázala, že lenalidomid způsobil závažné malformace u potomků samic opic, které dostávaly lék během březosti. Byly pozorovány následující malformace: krátké končetiny; zkřivené prsty; zápěstí či ocasy; nadpočetné nebo chybějící prsty. Tyto výsledky ukazují, že lenalidomid je teratogenní u zvířat stejným způsobem jako thalidomid a očekává se, že bude teratogenní i u lidí. Pokud je lenalidomid podáván během těhotenství, je očekáván jeho teratogenní účinek. Podávání lenalidomidu je proto kontraindikováno během těhotenství. Je také kontraindikován u žen, které mohou otěhotnět, pokud nejsou splněny všechny podmínky Programu prevence početí. Mnohočetný myelom je onemocnění postihující vesměs seniorskou populaci. Ženy, které mohou otěhotnět, však mohou onemocnět také. Rádi bychom vás upozornili na podmínky Programu prevence početí, které tato specifická skupina pacientek musí splnit.

Ženy, které mohou otěhotnět

Všechny ženy, které mohou otěhotnět, musí:

- absolvovat konzultaci s lékařem ohledně očekávaných teratogenních účinků lenalidomidu a nutnosti zamezit těhotenství,
- používat jednu účinnou metodu antikoncepce po 4 týdny před léčbou, během ní a 4 týdny po léčbě lenalidomidem, a také po dobu případného přerušování léčby, pokud se nezaváží k absolutní a trvalé pohlavní abstinenci, kterou musí každý měsíc potvrdit,
- pod lékařským dozorem absolvovat těhotenský test s negativním výsledkem po 4 týdnech praktikování antikoncepce, dále ve 4týdenních intervalech během terapie a dále 4 týdny po jejím ukončení.

Vhodné metody účinné antikoncepce jsou například:

- implantát,
- nitroděložní tělísko uvolňující levonorgestrel,
- postupně se uvolňující depozit medroxyprogesteron-acetátu,
- sterilizace podvazem vejcovodů,
- pohlavní styk pouze s mužem po vasektomii; vasektomie musí být potvrzena dvěma negativními testy semene,
- antikoncepční tablety inhibující ovulaci obsahující pouze progesteron (tj. desogestrel).

Vzhledem ke zvýšenému riziku žilní tromboembolie u pacientek s mnohočetným myelomem, užívajících lenalidomid a dexamethazon, se u těchto nemocných kombinovaná perorální antikoncepce nedoporučuje.

Ideálním postupem je provedení těhotenského testu v den předpisu a vydání lenalidomidu. Vydání lenalidomidu lze provést do 7 dní od předepsání.

Bod 4.4 příloženého Souhrnu údajů o přípravku uvádí další informace a definice žen, které mohou otěhotnět, poradenství o účinné antikoncepci a těhotenském testu.

Lékaři a lékárníci obdrží před prvním předepsáním resp. vydáním lenalidomidu tzv. balík informací pro zdravotnické pracovníky. Tyto materiály budou obsahovat základní informace o bezpečnostním profilu lenalidomidu a podrobnosti o českém Programu prevence početí.

Další výtisky lze získat od firmy Celgene International (tel. +420 241 097 601; +41 32 729 84 54; Fax: +420 241 097 600; email: eu.riskmanagement@celgene.com).

Firma Celgene zavedla kontrolovaný distribuční systém, který má zabránit expozici plodu účinkům lenalidomidu.

Před léčbou lenalidomidem je nutné, aby ošetřující lékař a pacient podepsali informovaný souhlas pacienta jako důkaz, že byl vysvětlen a pochopen jak přínos, tak i rizika této léčby a že budou dodržovány podmínky Programu prevence početí. Jednu kopii informovaného souhlasu musí dostat pacient, druhá se založí do jeho dokumentace.

Karta pacienta je součástí Vzdělávacích materiálů pro zdravotnické pracovníky. Kartu je nutno vyplnit a založit do složky pacienta. U žen, které mohou otěhotnět, je třeba také zdokumentovat data měsíčních negativních těhotenských testů.

U žen, které mohou otěhotnět, není vhodné předepisovat více léku než na jeden měsíc. Aby se minimalizovalo zpoždění mezi ohlášením negativního výsledku těhotenského testu a začátkem léčby, doporučte nemocné vyzvednutí léku do jednoho pracovního týdne od jeho předepsání.

Pokud pacientka nebo partnerka pacienta léčeného lenalidomidem přece otěhotní, léčba musí být zastavena a pacientka předána odborníkovi na teratologii, aby posoudil riziko a poskytl rady. Žádáme vás také, abyste informovali Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) a firmu Celgene International o všech takových případech, a to prostřednictvím Formuláře pro hlášení těhotenství, který je součástí balíku informací pro zdravotnické pracovníky a na CD.

Muži

V současnosti není známo, zda je lenalidomid přítomen ve spermatu. Všichni pacienti proto musí používat kondom jak po celou dobu léčby, tak během jejího přerušování a ještě týden po jejím ukončení, pokud jejich partnerka může otěhotnět a nepoužívá jinou antikoncepci.

Všichni pacienti

Pacienti musí být poučeni, aby nikdy lenalidomid nedávali jiným osobám a všechny nepoužité tobolky vrátili lékárníkovi. Pacienti nesmí darovat krev ani sperma během terapie lenalidomidem a ještě týden po jeho vysazení.

Myelosuprese

- Hlavními toxicitami limitujícími podávanou dávku lenalidomidu jsou neutropenie a trombocytopenie.
- Před léčbou je třeba stanovit úplné krevní obrazy, včetně počtu bílých krvinek a diferenciálního počtu, počtu trombocytů, množství hemoglobinu a hematokritu. Tyto testy je třeba opakovat týdně během 8 týdnů léčby, a dále jednou měsíčně.
- V pilotních studiích fáze III se neutropenie 4. stupně projevila u 5,1 % pacientů ve skupině lenalidomid/dexamethazon a 0,6 % ve skupině placebo/dexamethazon.
- Případy febrilní neutropenie 4. stupně byly pozorovány nepravidelně (0,6 % u pacientů léčených lenalidomidem/dexamethazonem oproti 0,0 % u pacientů užívajících placebo/dexamethazon).
- Trombocytopenie 3. a 4. stupně se vyskytla u 9,9 %, resp. 1,4 % pacientů léčených lenalidomidem/dexamethazonem a 2,3 %, resp. 0,9 % u skupiny placebo/dexamethazon.

Může být nutné snížit dávku.

V případě neutropenie by měl lékař k léčbě zvážit použití růstových faktorů.

Pokyny k snížení dávky lenalidomidu jsou uvedeny v bodu 4. příloženého Souhrnu údajů o přípravku.

Při současném podávání lenalidomidu s jinými myelosupresivy je třeba postupovat zvláště opatrně.

Žilní tromboembolie

- U pacientů s mnohočetným myelomem je léčba kombinací lenalidomidu s dexamethazonem spojena se zvýšeným rizikem hluboké žilní trombózy (DVT, deep vein thrombosis) a plicní embolie (PE).
- Současné podávání přípravků podporujících erytropoezu či předchozí anamnéza DVT může u těchto pacientů dále zvýšit riziko trombózy.
- Profylaktické podávání antitrombotik se doporučuje zvláště u pacientů s dalšími rizikovými trombotickými faktory. O profylaktickém nasazení antitrombotik by mělo být rozhodnuto po pečlivém zhodnocení základních rizikových faktorů u jednotlivých pacientů.

Další informace viz bod 4.4 příloženého Souhrnu údajů o přípravku.

Počáteční dávkování u pacientů se selháním ledvin

Lenalidomid je vylučován převážně ledvinami. Počáteční dávku je třeba snížit u pacientů s clearance kreatininu pod 50 ml/min. Pokyny k počátečnímu dávkování u pacientů se selháním ledvin jsou uvedeny v bodu 4.2 příloženého Souhrnu údajů o přípravku.

Hypotyreóza

Protože byly hlášeny případy hypotyreózy, je třeba v průběhu léčby lenalidomidem zvážit sledování funkce štítné žlázy.

Periferní neuropatie

Lenalidomid je strukturálně podobný thalidomidu, o němž je známo, že způsobuje těžkou periferní neuropatii.

V současné době nelze vyloučit neurotoxický potenciál lenalidomidu související s jeho dlouhodobým používáním.

Syndrom lýzy tumoru

Protože má lenalidomid antineoplastickou účinnost, může se objevit komplikace syndromu lýzy tumoru. Pacienti s rizikem syndromu lýzy tumoru jsou Ti s vysokým zatížením tumoru před léčbou. Tito pacienti by měli být pozorně monitorováni a měla by být nastavena odpovídající bezpečnostní opatření.

Hlášení nežádoucích účinků a těhotenství

- Lékaři, lékárníci a jiní specializovaní zdravotničtí pracovníci v České republice (zvláště sestry) jsou povinni hlásit SÚKL do 15 kalendářních dní:
 - jakékoli podezření na závažné nežádoucí účinky,
 - jakékoli podezření na nečekané nežádoucí účinky,
 - jiné skutečnosti významné pro zdraví léčených osob a spojené s užíváním léčivého přípravku (předávkování, neúčinnost atd.).

Jakékoli hlášení těhotenství u pacientů vystavených účinkům Revlimidu je nutno hlásit také SÚKL.

Formulář CIOMS a formulář ke hlášení těhotenství jsou součástí balíku Informací pro zdravotnické pracovníky.

Nežádoucí příhody a těhotenství hlaste také firmě Celgene.

Hlášení zasílejte na adresu:

1. Státní ústav pro kontrolu léčiv
Sekce klinického hodnocení léčiv a farmakovigilance
100 41 Praha 10, Šrobárova 48
Fax: +420 272 185 222, +420 272 185 816
E-mail: farmakovigilance@sukl.cz

2. Drug Safety Europe, Celgene
Tel: +41 32 723 8476.
Fax: +41327 298 409
Email: drugsafetyeurope@celgene.com

* Obsah tohoto sdělení byl schválen Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP) a Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL)