

Revlimid[®]
(lenalidomiid)

Ohutusalane teave tervishoiutöötajatele

Ohutusalane teave tervishoiutöötajatele

Selle teabe sisu on kooskõlastatud Euroopa Ravimiameti inimravimite komiteega (CHMP) ja Eesti Ravimiametiga.

24. märts 2007
Muudetud 30. mail 2008
Muudetud 29. juunil 2009
Muudetud 28. oktoobril 2009
Muudetud 09. novembril 2009
Muudetud 06. jaanuaril 2010
Muudetud 13. oktoobril 2010
Muudetud 12. septembril 2012
Muudetud 25. aprillil 2013

Lugupeetav tervishoiutöötaja

Kooskõlastatult Euroopa Ravimiametiga ja Eesti Ravimiametiga teavitab Celgene Europe Ltd. Teid käesolevaga ravimi Revlimid (lenalidomiid) kliinilise kasutamise tähtsatest aspektidest seoses äsja ametlikult kinnitatud uue kasutusnäidustusega:

- isoleeritud 5q deletsioonist tingitud tsütogeneetilise häirega seotud madala või 1. keskastme riskiga müelodüsplastilistest sündroomidest põhjustatud, vereülekannetest sõltuva aneemiaga patsientide ravi, kui muud ravivõimalused on ebapiisavad või sobimatud.

Revlimid (lenalidomiid) on ametlikult näidustatud ka:

- kombinatsioonis deksametasooniga hulgmüeloomiga täiskasvanud patsientide raviks, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri.

Riskijuhtimiskava

Arvestades ravimi Revlimid (lenalidomiid) teratogeensusriski ja ravimi ohutusprofiili (nt müelosupressioon, trombembooliajuhud, ägedaks müeloidleukeemiaks progresseerumise risk), nõudsid tervishoiuametnikud riski minimeerimise meetmete rakendamist, mis on jätkuvalt jõus. Nendeks meetmeteks on eelkõige raseduse ennetusprogramm, ravimi Revlimid (lenalidomiid) kasutamisega seotud riskide jälgimine ning teabe ja koolitusmaterjalide levitamine tervishoiutöötajatele ja patsientidele.

Progresseerumine ägedaks müeloidleukeemiaks madala või 1. keskastme riskiga müelodüsplastiliste sündroomide korral

- Kliinilises uuringus täheldati ägedaks müeloidleukeemiaks progresseerumise riski suurenemist vereülekannetest sõltuvatel patsientidel, kellel olid ravi algul kompleksed tsütogeneetilised muutused, võrreldes patsientidega, kellel oli isoleeritud 5q deletsioonist tingitud häire. Isoleeritud 5q deletsiooniga patsientidel oli hinnanguline 2-aastane ägedaks müeloidleukeemiaks progresseerumise risk 13,8%, võrreldes 17,3% patsientidel, kellel oli 5q deletsioon ja üks täiendav tsütogeneetiline häire, ja 38,6% kompleksse karütüübiga patsientidel. Revlimid'i (lenalidomiidi) kasu-riski suhe ei ole teada, kui müelodüsplastiline

sündroom seondub 5q deletsiooni ja komplekssete tsütogeneetiliste muutustega. Ravi Revlimid'iga (lenalidomiidiga) piirdub seetõttu patsientidega, kellel on tsütogeneetilise häirena isoleeritud 5q deletsioon ilma täiendavate tsütogeneetiliste häireteta ja ägedaks müeloidleukeemiaks progresseerumise risk on arvatavasti madalam.

- Ohutusalaste andmete kogumiseks Revlimid'i (lenalidomiidi) kasutamise kohta müelodüsplastiliste sündroomidega patsientidel lepiti inimravimite komiteega kokku müügilooajärgse ohutusuuringu läbiviimises. Konkreetset ohutusega seotud probleeme on muu hulgas ägedaks müeloidleukeemiaks progresseerumise risk ja selle progresseerumisega seotud riskitegurid. Kaasamine müügilooajärgsesse ohutusuuringusse peab toimuma paralleelselt lenalidomiidi esmase väljakirjutamisega müelodüsplastilise sündroomi raviks.

Raseduse ennetusprogramm

Lenalidomiid on struktuurilt sarnane talidomiidile, mis on teadaolevalt inimesele teratogeenne toimeaine. Embrüofetaalse arengu loomkatsed näitasid, et lenalidomiid põhjustab ravimit tiinuse ajal saanud emaste ahvide järglastel väärendeid (lühikesed jäsemed, paindunud sõrmed-varbad, ranne ja/või saba, liigsed või puuduvad sõrmed-varbad). Talidomiid põhjustas samas uuringus samalaadseid väärendeid. Need tulemused näitavad, et lenalidomiid on sarnaselt talidomiidiga loomadele teratogeenne ja on eeldatavalt teratogeenne inimestele.

Lenalidomiid on seetõttu raseduse ajal vastunäidustatud.

See on vastunäidustatud ka fertiilsetele naistele, välja arvatud juhtudel, kui on täidetud kõik lenalidomiidi raseduse ennetusprogrammi tingimused.

Soovime juhtida Teie tähelepanu raseduse ennetusprogrammi tingimustele, mida selles konkreetses patsiendipopulatsioonis tuleb täita.

Kõik rasestumisvõimelised naised peavad:

- saada nõustamist lenalidomiidi eeldatava teratogeensuse ja rasestumise vältimise vajaduse suhtes;
- kasutama ühte tõhusat kontratseptsioonimeetodit 4 ravieelse nädala jooksul, ravi kestel, ravikatkestuste ajal ja kuni 4 nädala jooksul pärast ravi lenalidomiidiga, v.a juhul, kui naispatsient hoidub täielikult ja pidevalt seksuaalvahekorra, mida kinnitatakse igal kuul;
- tegema meditsiinilise järelevalve all negatiivse tulemusega rasedustesti pärast seda, kui rakendatud kontratseptsioon on kestnud 4 nädalat, edasi ravi ajal iga 4 nädala järel ja 4 nädalat pärast ravi lõpetamist. See nõue kehtib ka rasestumisvõimeliste naiste kohta, kes hoiduvad täielikult ja pidevalt seksuaalvahekorra.
- Järgmine loetelu hõlmab näiteid sobivatest kontratseptsioonimeetoditest:
 - implantaat,
 - levonorgestreeli vabastav emakasisene vahend,
 - medroksüprogesteroonatsetaadi sisaldav depopreparaat,
 - munajuhade sulgemine,
 - seksuaalvahekord kindla meespartneriga, kellele on teostatud vasektoomia; vasektoomia peab olema kinnitatud kahe negatiivse sperma analüüsiga,
 - ovulatsiooni pärssivad ainult progestageeni sisaldavad ravimid (s.t desogestrel)

Venoosse trombembooliaohu suurenenud riski tõttu lenalidomiidi ja deksametasooniga ravitavatel hulgimüeloomiga patsientidel, **ei ole kombineeritud suukaudsed rasestumisvastased ravimid soovitatavad.**

Ideaalne peaks rasedustesti tegemine, ravimi väljakirjutamine ja väljaostmine toimuma ühel ja samal päeval. **Lenalidomiidi väljastamine apteegist peab toimuma 7 päeva jooksul pärast retsepti väljakirjutamist.**

Lisatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.4 on lisateave rasestumisvõimelise naise määratluse, nõustamise, efektiivsete rasestumisvastaste vahendite ja rasedustestide tegemise kohta.

Ravimit Revlimid (lenalidomiid) tohivad välja kirjutada ainult hematoloogid, kes on allkirjastanud kirjaliku kohustuse järgida raseduse ennetusprogrammi nõudeid, ning ravimit tohivad väljastada ainult nimetatud programmi raames kehtestatud kontrollitud jaotusahelasse kaasatud apteegid. Lisateavet programmi kohta saab Celgene'i kohalikul esindajalt ohutusküsimustes: *OÜ COVALENT; Pärnu mnt 102c, 11312 Tallinn; tel 5125501, faks 6600946, e-post covalent@covalent.ee.*

Kui Teie patsient siiski rasestub ravi ajal lenalidomiidiga, tuleb ravi katkestada ja suunata patsient hindamiseks ja nõustamiseks teratoloogiale spetsialiseerunud või selles kogemusi omava eriarsti juurde. Teil palutakse ka teatada kõikidest rasestumise juhtudest, täites vastava vormi, mille leiate raseduse ennetusprogrammi koolitusmaterjalide kaustast, ja edastades selle e-posti või faksi teel alljärgneval aadressil:

Celgene Global Drug Safety and Risk Management – Europe
(Celgene'i Üleilmne Ravimohutus- ja riskihaldusteenistus Euroopas):

Faks: +41 32 729 8409

Tel: + 41 32 729 8476

E-post: drugsafetyeurope@celgene.com

Mehed

Lenalidomiid eritub seemnevedelikku. **Seetõttu peavad meespatsiendid kasutama kondoomi**, kui nad astuvad seksuaalvahekorra raseda või rasestumisvõimelise naisega, kes ei kasuta efektiivset rasestumisvastast vahendit (isegi kui mehele on tehtud vasektoomia) ravi ajal ja 1 nädala jooksul pärast manustamise katkestamist ja/või ravi lõpetamist.

Kui lenalidomiidiga ravitava meespatsiendi naispartner rasestub, on soovitatav suunata naispartner hindamiseks ja nõustamiseks teratoloogiale spetsialiseerunud või selles kogunud arsti juurde. Teil palutakse ka teatada kõikidest rasestumise juhtudest, täites vastava vormi, mille leiate raseduse ennetusprogrammi koolitusmaterjalide kaustast, ja deastades selle e-posti või faksi teel alljärgneval aadressil:

Celgene Global Drug Safety and Risk Management – Europe
(Celgene'i Üleilmne Ravimohutus- ja riskihaldusteenistus Euroopas):

Faks: +41 32 729 8409

Tel: + 41 32 729 8476

E-post: drugsafetyeurope@celgene.com

Kõik patsiendid

Patsiente tuleb teavitada, et nad ei tohi anda lenalidomiidi ühelegi teisele isikule ning kõik kasutamata jäänud kapslid tuleb tagastada apteeki.

Patsiendid ei tohi veredoonoriks ravi ajal lenalidomiidiga ja 1 nädala jooksul pärast ravi lõppu.

Müelosupressioon

Lenalidomiidi põhilised annust piiravad toksilisused on neutropeenia ja trombotsütopeenia.

Täielik hemogramm, k.a leukotsüütide arv ja diferentsiaalloodus, trombotsüütide arv, hemoglobiin ja hematokrit tuleb teha enne ravi, esimese 8 ravinädala jooksul iga nädal ja seejärel kord kuus.

Lisatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2 on juhised annuse vähendamiseks.

Neutropeenia korral peab arst kaaluma kasvufaktorite kasutamist patsiendi ravis.

Lenalidomiidi samaaegsel kasutamisel teiste müelosupressiivsete ainetega peab olema ettevaatlik.

Hulgimüeloomiga patsiendid

Olulise tähtsusega III faasi uuringutes tekkis 4. astme neutropeenia 5,1% lenalidomiidi/deksametasooni ravirühma patsientidest, võrreldes 0,6% platseebo/deksametasooni ravirühmas.

4. astme febrilise neutropeenia episoode täheldati siiski harva (0,6% lenalidomiidi/deksametasooni ravirühmas, võrreldes 0,0% platseebo/deksametasooni ravirühmas).

3. ja 4. astme trombotsütopeenia tekkis vastavalt 9,9% ja 1,4% lenalidomiidi/deksametasooniga ravitud patsientidest, võrreldes 2,3% ja 0,0% platseebo/deksametasooniga ravitud patsientidega.

Müelodüsplastiliste sündroomidega patsiendid

Lenalidomiidi III faasi kliinilises uuringus ravitud müelodüsplastiliste sündroomidega patsientidel oli 3. ja 4. astme neutropeenia ja trombotsütopeenia tekkesagedus kõrgem kui platseebot saavatel patsientidel (74,6% lenalidomiidiga ravitud patsientidest, võrreldes 14,9% platseebot saanud patsientidest).

3. või 4. astme febrilise neutropeenia episoode täheldati 2,2% lenalidomiidiga ravitud patsientidest, võrreldes 0,0% platseebot saanud patsientidest. Lenalidomiidiga kaasneb 3. või 4. astme trombotsütopeenia esinemissageduse suurenemine (37% lenalidomiidiga ravitud patsientidest, võrreldes 1,5% platseebot saanud patsientidest).

Venoosne ja arteriaalne trombemboolia

Hulgimüeloomiga patsientide kombineeritud ravi lenalidomiidi ja deksametasooniga on seotud venoosse ja arteriaalse trombemboolia kõrge ohtuga (valdavalt süvaveenitromboos, kopsuarteri trombemboolia, müokardiinfarkt ja tserebrovaskulaarne atakk).

Kuni 26. detsembrini 2009 Celgene'i ravimiohutuse järelevalve andmebaasis registreeritud arteriaalse trombemboolia juhtude ülevaade sisaldab kokku 493 meditsiiniliselt kinnitust leidnud arteriaalse trombemboolia juhtu. Arteriaalse trombemboolia üldine esinemissagedus oli 0,5%. Ülevaade näitas valdavalt südame haigusjuhtude esinemist (65,7%, peamiselt müokardiinfarkt, 319 juhtu). Lenalidomiidi ja arteriaalse trombemboolia juhtude vahelist põhjuslikku seost ei saa välistada. Võimalikke seletusi ja soodustavaid tegureid ei ole siiski veel kindlaks määratud ning müokardiinfarkti füsiopatoloogiaga seotud mehhanismid on veel teadmata.

Enamikul arteriaalse trombemboolia juhtudega patsientidest (> 60%) ja venoosse trombemboolia juhtudega patsientidest (> 80%) ei olnud tromboosi profülaktika kasutamist registreeritud, kuid enamikul meditsiiniliselt kinnitust leidnud trombembooliajuhtudega patsientidest tuvastati ohutegurite olemasolu.

Müelodüsplastiliste sündroomidega patsientidel monoterapia lenalidomiidiga seondus samuti venoosse trombemboolia kõrgeenenud ohuga (valdavalt süvaveeni tromboos ja kopsuarteri trombemboolia), kuid vähemal määral kui hulgiüeloomiga patsientidel.

Soovitav on kasutada profülaktilisi tromboosivastaseid ravimeid, eriti täiendavate tromboosi ohuteguritega patsientidel. **Kui patsiendil tekib mistahes trombembooliajuht, tuleb ravi lenalidomiidiga katkestada ja alustada standardset hüübimisvastast ravi.** Kui patsiendi seisund on hüübimisvastase raviga stabiliseeritud ning kõik trombembooliajuhu tüsistused on kõrvaldatud, võib taasalustada ravi lenalidomiidiga esialgses annuses, sõltuvalt võimaliku kasu ja riski analüüsist. Patsient peab jätkama hüübimisvastast ravi kogu ravikuuri vältel lenalidomiidiga.

Lisatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.4 on lisateave lenalidomiidiga seotud spetsiifiliste ohtude kohta.

Algannused neerupuudulikkusega patsientidele

Lenalidomiid eritub valdavalt neerude kaudu.

Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on alla 50 ml/min, tuleb algannust vähendada.

Lisatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2 on juhiseid esialgse annustamise kohta neerupuudulikkusega patsientidel.

Hüpotüreoidism

On esinenud hüpotüreoidismi ning **peab kaaluma kilpnäärmetalitluse jälgimist.**

Perifeerne neuropaatia

Lenalidomiid on struktuurilt lähedane talidomiidile, mis kutsub teadaolevalt esile raskekujulist perifeerset neuropaatiat. Praegu ei saa välistada lenalidomiidi potentsiaalset neurotoksilisust seoses pikaajalise kasutamisega.

Tuumori lüüsi sündroom

Lenalidomiidil kasvjavastase toime tagajärjel võib tekkida tuumori lüüsi sündroom. **Tuumori lüüsi sündroomi oht on nendel patsientidel, kellel on enne ravi alustamist suur kasvajakoomus. Neid patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida ja võtta kasutusele asjakohased ettevaatusabinõud.**

Allergilised reaktsioonid

On teatatud allergilise reaktsiooni/ülitundlikkuse juhtudest. **Patsiente, kellel on varem olnud allergilisi reaktsioone ravi ajal talidomiidiga, tuleb hoolikalt jälgida**, sest kirjanduse andmeil on võimalik lenalidomiidi ja talidomiidi vahelise ristreaktsiooni tekkimine.

Masked nahareaktsioonid

On teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist ja toksilisest epidermolüüsist. **Eksfoliatiivse või bulloosse lööbe tekkimisel või Stevensi-Johnsoni sündroomi või epidermise toksilise nekrolüüsi kahtluse korral tuleb ravi lenalidomiidiga lõpetada ja seda ei tohi pärast nende reaktsioonide kadumist enam uuesti alustada. Muud liiki nahareaktsioonide tekkimisel olenevalt nende raskusastmest tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist lenalidomiidiga. Kui patsiendil on tekkinud seoses talidomiidi kasutamisega varem raskekujuline lööve, ei tohi teda ravida lenalidomiidiga.**

Maksafunktsiooni häired

Lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioonravi saanud patsientidel on teatatud maksapuudulikkusest, k.a surmaga lõppenud juhud: äge maksapuudulikkus ja kolestaas, tsütolüütiline hepatiit, tsütolüütilise ja kolestaatilise hepatiidi segavorm ja toksiline hepatiit. Ravimitest põhjustatud raskekujulise hepatotoksilisuse tekkemehhanism ei ole teada, kuigi mõnel juhul võivad riskiteguriteks olla kaasuv maksa viirusinfektsioon, maksaensüümide kõrgeenenud tase ravieelselt ja võimalik, et ka antibiootikumravi.

Sageli teatati kõrvalekalletest maksafunktsiooni laboratoorses näitajates, mis olid üldjuhul asümptomaatilised ja annustamise katkestamisel pöörduvad. **Parameetrite ravieelsete tasemete taastumisel võib kaaluda ravi väiksema annusega.**

Lenalidomiid eritub neerude kaudu. **Neerukahjustusega patsientidel on tähtis kohandada lenalidomiidi annust, et vältida kõrget kontsentratsiooni vereplasmas, mis võib suurendada raskekujulisemate hematoloogiliste kõrvatoimete või hepatotoksilisuse ohtu. Soovitav on jälgida maksatalitlust, eriti samaaegse või varasema maksa viirusinfektsiooni korral või kui lenalidomiidi kasutatakse koos ravimitega, millega teadaolevalt seonduvad maksa talitlushäired, näiteks paratsetamooliga.**

Teine primaarne pahaloomuline kasvaja

Varem ravitud müeloomiga patsientide kliinilistes uuringutes täheldati lenalidomiidi/deksametasooni rühmas teise primaarse pahaloomulise kasvaja esinemissageduse suurenemist (100 patsiendiaasta kohta 3,98 juhtu), võrreldes kontrollrühmadega (100 patsiendiaasta kohta 1,38 juhtu). Mitteinvasiivse teise primaarse pahaloomulise kasvaja juhtumid on basaal- või lamerakulised nahavähid. Enamik invasiivse teise primaarse pahaloomulise kasvaja juhtumitest olid pahaloomulised soliidtuumorid.

Äsja diagnoositud hulgimüeloomi kliinilistes uuringutes on Revlimid'iga (lenalidomiidiga) ravitavatel patsientidel täheldatud teise primaarse pahaloomulise kasvaja esinemissageduse neljakordset kasvu (7,0%), võrreldes kontrollrühmadega (1,8%). Invasiivse teise primaarse pahaloomulise kasvaja juhtumitest täheldati ägedat müeloidleukeemiat, müelodüsplastilist sündroomi ja soliidtuumoreid patsientidel, kellele manustati Revlimid'i (lenalidomiidi) koos melfalaaniga või vahetult pärast suureannuselise ravi melfalaaniga ja autoloogiliste tüvirakkude siirdamist; B-rakulise pahaloomulise kasvaja (sealhulgas Hodgkini lümfoomi) täheldati kliinilistes uuringutes, kus Revlimid'i (lenalidomiidi) manustati patsientidele pärast autoloogsete tüvirakkude siirdamist.

Teise primaarse pahaloomulise kasvaja tekkeriski tuleb enne ravi alustamist Revlimid'iga (lenalidomiidiga) arvesse võtta. Arst peab patsiente enne ravi ja ravi ajal hoolikalt hindama standardsete vähiskriinimismeetoditega teise primaarse pahaloomulise kasvaja tekkimise suhtes ja alustama ravi vastavalt ametlikult kinnitatud näidustusele.

Veredoonorlus

Ptsiendid ei tohi olla veredoonoriks ravi ajal Revlimid'iga (lenalidomiidiga) ja 1 nädala jooksul pärast ravi lõppu.

Kõrvaltoimetest teatamine

Tuletame meelde, et ravimiga Revlimid (lenalidomiid) seotud kõrvaltoimetest tuleb teavitada Ravimiametit või Celgene'i

- elektroonselt Ravimiameti kodulehel www.ravimiamet.ee või e-kirjaga aadressil pharmacovig@ravimiamet.ee, postiga Ravimiamet, Nooruse 1, 50411 Tartu või faksiga 737 4142.
- Celgene Global Drug Safety and Risk Management – Europe (Celgene'i üleilmne ravimohutus- ja riskihaldusteenistus Euroopas:

Faks: +41 32 729 8409

Tel: + 41 32 729 8476

E-post: drugsafetyeurope@celgene.com

Kontaktandmed

Kui teil on mis tahes täiendavaid küsimusi või kui soovite lisateavet, pöörduge Celgene'i kohaliku esindaja poole ohutusküsimustes: OÜ COVALENT; Pärnu mnt 102c, 11312 Tallinn; tel 5125501, faks 6600946, e-post covalent@covalent.ee.