

Medicamentul Revlimid

Comunicare directă către
profesioniștii din domeniul sănătății

Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății

Conținutul acestei comunicări a fost stabilit de comun acord cu Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) și cu Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

24 martie 2007
Revizuit 080530
Revizuit 29 iunie 2009
Revizuit 28 octombrie 2009
Revizuit 09 noiembrie 2009
Revizuit 06 ianuarie
2010
Revizuit 13 octombrie 2010
Revizuit 12 septembrie 2012
Revizuit 25 aprilie 2013

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană a Medicamentului și cu Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, compania Celgene Europe Ltd. dorește să vă informeze cu privire la unele aspecte importante ale utilizării medicamentului Revlimid (lenalidomidă), recent autorizat pentru:

- tratamentul pacienților cu anemie dependentă de transfuzie din cauza sindroamelor mielodisplazice cu risc scăzut sau intermediar -1, asociate cu o anomalie citogenetică prin deleția 5q izolată, în situația în care alte opțiuni terapeutice sunt insuficiente sau inadecvate.

Medicamentul Revlimid (lenalidomidă) este autorizat, și pentru:

- tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior, în asociere cu dexametazonă.

Planul de management al riscului

Din cauza riscului teratogen al medicamentului Revlimid și a profilului său de siguranță (mielosupresie, evenimente tromboembolice, risc de progresie către LMA), autoritățile din domeniul sănătății au solicitat adoptarea unor măsuri de reducere la minimum a riscului, aflate în desfășurare. Printre acestea se numără în special un plan de prevenire a sarcinii, activități de monitorizare a riscurilor asociate cu administrarea medicamentului Revlimid și distribuirea de informații și materiale educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății (PDS) și pentru pacienți.

Progresia către leucemia mieloidă acută în sindromul mielodisplazic (SMD) cu risc scăzut sau intermediar-1

- în cadrul unui studiu clinic s-a constatat existența unui risc crescut de progresie către LMA la pacienții dependenți de transfuzii și cu citogenetică complexă la momentul inițial, comparativ cu pacienții cu anomalie Del (5q) izolată. Riscul cumulativ de progresie către LMA estimat la 2 ani a fost de 13,8% la pacienții cu anomalie izolată Del (5q), comparativ cu 17,3% pentru pacienții cu Del (5q) și o anomalie citogenetică suplimentară și de 38,6% pentru pacienții cu cariotip complex. Nu se cunoaște raportul beneficiu/risc al medicamentului Revlimid în situația asocierii SMD cu Del (5q) și citogenetică complexă. Prin urmare, tratamentul cu medicamentul Revlimid este limitat la pacienți cu anomalie citogenetică cu deleție izolată 5q fără anomalii citogenetice suplimentare, despre care se consideră că prezintă un risc mai scăzut de progresie către LMA.
- De comun acord cu CHMP, în vederea colectării de date privind siguranța administrării medicamentului Revlimid la pacienții cu SMD s-a stabilit efectuarea unui studiu privind siguranța postautorizare (SSPA). Printre preocupările specifice privind siguranța se numără progresia către LMA și factorii de risc asociați cu această progresie. Înrolarea în SSPA trebuie finalizată în paralel cu prima prescriere a lenalidomidei în tratamentul SMD.

Programul de prevenire a sarcinii

Lenalidomida este asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida, o substanță activă cu efecte teratogene cunoscute la om. Într-un studiu privind dezvoltarea embriofetală la animale s-a constatat faptul că lenalidomida a produs malformații (membre scurte, degete, încheieturi și/sau cozi curbate, degete supranumerare sau absente) la puii femelelor de maimuță cărora li s-a administrat medicamentul în timpul gestației. În același studiu, talidomida a produs tipuri similare de malformații. Aceste rezultate demonstrează similaritatea efectelor teratogene ale lenalidomidei și talidomidei la animale, ceea ce conduce la presupunerea unui efect teratogen și la om.

Prin urmare, administrarea lenalidomidei este contraindicată în timpul sarcinii. Medicamentul este contraindicat și la femeile aflate în perioada fertilă, cu excepția cazului în care se respectă toate condițiile din Programul de prevenire a sarcinii.

Dorim să atragem atenția asupra condițiilor din Programul de prevenire a sarcinii, care trebuie respectate la această grupă specifică de pacienți.

Toate femeile aflate în perioada fertilă trebuie:

- să primească recomandări cu privire la teratogenitatea prevăzută a lenalidomidei și necesitatea evitării sarcinii;
- să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă timp de 4 săptămâni înainte de tratament, pe durata tratamentului, în timpul întreruperilor tratamentului și timp de 4 săptămâni după terminarea tratamentului, cu excepția cazului în care pacienta se angajează la abținerea totală și continuă, confirmată lunar;
- să obțină rezultat negativ la testul de sarcină sub supraveghere medicală, în condițiile utilizării unei metode de contracepție timp de 4 săptămâni, la intervale de 4 săptămâni

în timpul tratamentului și la 4 săptămâni după terminarea tratamentului. Această cerință se aplică și femeilor aflate în perioada fertilă, care practică abținere totală și continuă.

Următoarele exemple pot fi considerate metode contraceptive adecvate:

- implantul;
- dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel (DIU);
- acetatul de medroxiprogesteron, preparat retard;
- sterilizarea tubară;
- raport sexual numai cu un partener vasectomizat; vasectomia trebuind confirmată prin două analize ale spermei, finalizate cu rezultate negative;
- anticoncepționale care inhibă ovulația și care conțin numai progesteron (desogestrel).

Din cauza faptului că pacientele cu mielom multiplu, cărora li se administrează lenalidomidă și dexametazonă, prezintă un risc crescut de apariție a tromboemboliei venoase, **acestor paciente nu li se recomandă administrarea de contraceptive orale combinate.**

În mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripției medicale și eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeași zi. **Lenalidomida trebuie eliberată în maximum 7 zile de la data emiterii prescripției medicale.**

Punctul 4.4 al RCP-ului anexat prezintă recomandări suplimentare privind definiția femeii aflate în perioada fertilă, consilierea, contracepția eficientă și testele de sarcină.

Programul de prevenire a sarcinii este impulsionat la nivel local prin planul de reducere la minimum al riscului și prin controlul distribuției. Scopul/rolul controlului sistemului de distribuție a lenalidomidei este acela de a garanta că în momentul eliberării medicamentului către pacient au fost luate toate măsurile de prevenire a sarcinii.

Controlul distribuției lenalidomidei se efectuează pe baza Formularului de validare (Revlimid- Formular de validare), care solicită prescriptorului să confirme faptul că au fost respectate/verificate măsurile de prevenire a sarcinii.

Numai medicii și farmaciștii instruiți pot prescrie, respectiv elibera Revlimid. Medicamentul este distribuit numai de distribuitorul autorizat doar într-un singur lanț de farmacie care a fost inclus în Planul de reducere la minimum al riscului. De asemenea, în cadrul Planului de reducere la minimum al riscului, atât medicii cât și pacienții au primit materiale educaționale aprobate de ANMDM. Mapa cu materialele educaționale care a fost înmănată medicilor conține următoarele documente:

- Algoritm pentru implementarea PPS,
- Chestionar pentru inițierea tratamentului cu Revlimid la Femeile aflate în perioada fertilă ,
- Chestionar pentru inițierea tratamentului cu Revlimid la Femeile care nu se află în perioada fertilă ,
- Chestionar pentru inițierea tratamentului cu Revlimid la bărbați,
- Formular pentru raportarea cazurilor de sarcină,
- Carnetul Pacientului,
- Broșuri educaționale pentru pacient,

- *Formular pentru raportarea reacțiilor adverse,*
- *Revlimid- Formular de validare .*

Dacă o pacientă rămâne gravidă în timpul tratamentului cu lenalidomidă, tratamentul trebuie oprit iar pacienta trebuie să se adreseze unui medic specialist sau cu experiență în teratologie, în scop de evaluare și recomandări. Totodată, aveți obligația să anunțați compania *Genesis Pharma Romania* cu privire la toate aceste evenimente. **În eventualitatea unei sarcini:**

- informați compania Genesis Pharma SA – Reprezentanța din România
- Genesis Pharma SA- Reprezentanța din România, Calea 13 Septembrie Nr. 90, Tronson 1, ET.4, Sector 5 București, România Tel. 0040214034075, dorește să monitorizeze împreună cu dumneavoastră toate cazurile de sarcină.
 - Cazurile de sarcină se vor raporta, de asemenea, Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale - Serviciul de Farmacovigilență și Managementul Riscului) conform procedurilor standard de raportare a reacțiilor adverse (a se vedea: Formular pentru raportarea reacțiilor adverse).

Accesul la Formularul pentru raportarea cazurilor de sarcina

- În mapa pentru instruirea personalului medical
- În cadrul întâlnirilor/conferințelor la care participă compania Genesis Pharma S.A- Reprezentanța din România.
- disponibil la cerere la **Genesis Pharma S.A. Reprezentanța din România**
Calea 13, Septembrie Nr.90,
Tronson 1, ET.4, Sector 5
București, România
Tel. 00402 14034075

Bărbați

Lenalidomida se excretă în spermă. **Prin urmare**, în situația în care partenerii acestora sunt gravide sau se află în perioada fertilă și nu utilizează metode contraceptive, **toți pacienții de sex masculin** (chiar dacă sunt vasectomizați) **trebuie să utilizeze prezervative** pe întreaga durată a tratamentului, în timpul întreruperii temporare a tratamentului și timp de o săptămână după întreruperea definitivă a acestuia.

Dacă partenera unui pacient de sex masculin aflat în tratament cu lenalidomidă rămâne gravidă, acesteia i se recomandă să se adreseze unui medic specialist sau cu experiență în teratologie, în scop de evaluare și recomandări. Totodată, aveți obligația să anunțați compania *Genesis Pharma Romania* despre orice posibile sarcini. **În eventualitatea unei sarcini:**

- informați compania Genesis Pharma SA - Reprezentanța din România
- Genesis Pharma SA- Reprezentanța din România, Calea 13 Septembrie Nr. 90, Tronson 1, ET.4, Sector 5 București, România Tel. 0040214034075, dorește să monitorizeze împreună cu dumneavoastră toate cazurile de sarcină.

- Cazurile de sarcină se vor raporta, de asemenea, Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale - Serviciul de Farmacovigilență și Managementul Riscului) conform procedurilor standard de raportare a reacțiilor adverse (a se vedea: Formular pentru raportarea reacțiilor adverse).

Accesul la Formularul pentru raportarea cazurilor de sarcina

- În mapa pentru instruirea personalului medical
- În cadrul întâlnirilor/conferințelor la care participă compania Genesis Pharma S.A- Reprezentanța din România .
- disponibil la cerere la **Genesis Pharma S.A. Reprezentanța din România**
Calea 13, Septembrie Nr.90,
Tronson 1, ET.4, Sector 5
București, România
Tel. 00402 14034075

Toți pacienții

Pacienții trebuie instruiți să nu dea niciodată acest medicament altei persoane și să restituie farmacistului toate capsulele rămase neutilizate.

Pacienții nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului și timp de o săptămână după întreruperea tratamentului cu lenalidomidă.

Mielosupresie

Efectele toxice principale care limitează doza de lenalidomidă sunt neutropenia și trombocitopenia.

La inițierea tratamentului, săptămânal în decursul primelor 8 săptămâni de tratament și ulterior lunar, trebuie efectuată o hemoleucogramă completă, inclusiv determinarea numărului de leucocite și formula leucocitară, determinarea numărului de trombocite, a hemoglobinei și a hematocritului.

Recomandările privind reducerea dozei sunt prevăzute la pct. 4.2 din RCP-ul anexat.

În cazul apariției neutropeniei, pentru tratamentul pacienților medicul trebuie să aibă în vedere posibilitatea utilizării factorilor de creștere.

Se recomandă prudență în cazul administrării de lenalidomidă în asocieră cu alte medicamente mielosupresive.

La pacienții cu mielom multiplu

În cadrul studiilor pivot de fază III, neutropenia de gradul 4 a apărut la 5,1% dintre pacienții din grupul cu lenalidomidă/dexametazonă, comparativ cu 0,6% dintre pacienții din grupul cu placebo/dexametazonă.

Cu toate acestea, episoadele de neutropenie febrilă de gradul 4 au fost mai puțin frecvente (0,6% dintre pacienții din grupul cu lenalidomidă/dexametazonă, comparativ cu 0,0% dintre pacienții din grupul cu placebo/dexametazonă).

Trombocitopenia de gradul 3 și 4 a apărut la 9,9% și, respectiv, la 1,4% dintre pacienții tratați cu lenalidomidă/dexametazonă, comparativ cu 2,3% și 0,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo/dexametazonă.

La pacienții cu sindroame mielodisplazice

În cadrul unui studiu clinic de fază III la pacienți cu SMD, lenalidomida s-a asociat cu o incidență mai mare de apariție a neutropeniei de gradul 3 sau 4, comparativ cu placebo (74,6% dintre pacienții tratați cu lenalidomidă, comparativ cu 14,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo).

Apariția de episoade de neutropenie febrilă de gradul 3 sau 4 s-a observat la 2,2% dintre pacienții tratați cu lenalidomidă, comparativ cu 0,0% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Lenalidomida este asociată cu o incidență mai mare de apariție a trombocitopeniei de gradul 3 sau 4 (37% dintre pacienții tratați cu lenalidomidă, comparativ cu 1,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo).

Evenimente de tromboembolie venoasă și arterială

La pacienții cu mielom multiplu, asocierea de lenalidomidă și dexametazonă se asociază cu un risc crescut de apariție a tromboemboliei venoase și arteriale (predominant tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară, infarct miocardic și eveniment cerebrovascular).

În urma unei evaluări a evenimentelor de tromboembolie arterială (EAEA) cuprinse în baza de date a companiei Celgene privind farmacovigilența până la data de 26 decembrie 2009 s-a constatat un total de 493 raportări de EAEA, confirmate medical. Frecvența generală a raportărilor a fost de 0,5%. Evaluarea a indicat predominanța evenimentelor cardiace (65,7%, în principal, infarct miocardic, cu 319 raportări). Prin urmare, nu se poate exclude o relație cauzală între lenalidomidă și EAEA. Cu toate acestea, explicațiile posibile și factorii predispozanți rămân în continuare de stabilit, iar mecanismele implicate în fiziopatologia infarctului miocardic rămân necunoscute.

În condițiile în care, la majoritatea pacienților cu EAEA (>60%) și ETE venoase (>80%), utilizarea profilaxiei trombotice nu este dovedită cu documente, factorii de risc au fost identificați la majoritatea pacienților cu un eveniment tromboembolic confirmat medical.

La pacienții cu sindroame mielodisplazice, lenalidomida în monoterapie s-a asociat și cu risc de apariție a tromboemboliei venoase (predominant tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară), dar în măsură mai mică față de pacienții cu mielom multiplu.

În special pacienților cu factori de risc suplimentari de apariție a trombozei, **trebuie recomandate medicamente antitrombotice profilactice. În caz de apariție la pacient**

a oricărui fel de evenimente tromboembolice, tratamentul trebuie întrerupt și se inițiază terapie anticoagulantă standard. După stabilizarea stării pacientului cu tratamentul anticoagulant și tratarea oricăror complicații ale evenimentului tromboembolic, tratamentul cu lenalidomidă poate fi reluat la doza inițială, în funcție de analiza raportului beneficiu/risc. Pacientul trebuie să continue terapia anticoagulantă pe parcursul tratamentului cu lenalidomidă.

Punctul 4.4 al RCP-ului inclus oferă informații suplimentare privind riscurile specifice ale administrării de lenalidomidă.

Doza inițială la pacienții cu insuficiență renală

Lenalidomida este eliminată predominant prin excreție renală.

Doza inițială trebuie redusă la pacienții cu clearance-ul creatininei sub 50 ml/min.

Recomandările privind dozele inițiale la pacienții cu insuficiență renală sunt furnizate la pct. 4.2 al RCP-ului inclus.

Hipotiroidism

Din cauza cazurilor de hipotiroidism raportate, trebuie avută în vedere **monitorizarea funcției tiroidei.**

Neuropatie periferică

Lenalidomida este asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida, despre care se cunoaște că determină o neuropatie periferică severă. Până în prezent, nu se poate exclude existența unei posibile neurotoxicități asociate administrării de lungă durată a lenalidomidei.

Sindromul de liză tumorală

Din cauza activității sale antineoplazice, administrarea lenalidomidei poate determina apariția sindromului de liză tumorală. **Pacienții care prezintă risc de apariție a sindromului de liză tumorală sunt cei cu încărcătură tumorală mare înainte de tratament. Acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape, impunându-se adoptarea de măsuri de precauție corespunzătoare.**

Reacții alergice

S-au raportat cazuri de reacții alergice/de hipersensibilitate. **Pacienții cu antecedente de reacții alergice în timpul tratamentului cu talidomidă, trebuie strict monitorizați,** deoarece în literatura de specialitate s-a raportat o posibilă reacție încrucișată între lenalidomidă și talidomidă.

Reacții cutanate severe

S-a raportat apariția sindromului Stevens-Johnson (SSJ) și a necrolizei epidermice toxice (NET). **Tratamentul cu lenalidomidă trebuie întrerupt în cazul apariției de erupții cutanate exfoliative sau buloase, sau al suspectării SSJ sau NET și nu trebuie reluat**

după întreruperea din cauza apariției acestor reacții. Întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu lenalidomidă trebuie avută în vedere în cazul altor forme de reacții cutanate, în funcție de severitate. Pacienților cu antecedente de erupție cutanată severă asociată cu tratamentul cu talidomidă nu trebuie să li se administreze lenalidomidă.

Tulburări hepatice

La pacienții cărora li s-a administrat lenalidomidă în asociere cu dexametazonă s-a raportat apariția insuficienței hepatice, inclusiv a unor cazuri letale, precum și cazuri de insuficiență hepatică acută și colestază, hepatită citolitică, hepatită colestatică, hepatită mixtă citolitică/colestatică și hepatită toxică. Mecanismele hepatotoxicității severe induse medicamentos rămân necunoscute, deși, în unele cazuri, boala hepatică virală preexistentă, valorile inițiale mari ale enzimelor hepatice și, posibil, tratamentul cu antibiotice, pot fi considerate factori de risc.

Frecvent, s-au raportat valori anormale ale testelor funcției hepatice, în general, asimptomatice și reversibile după întreruperea administrării dozelor. **După revenirea parametrilor la valorile inițiale, se poate avea în vedere reluarea tratamentului cu doze mai mici.**

Lenalidomida este excretată prin rinichi. **Ajustarea dozei este importantă la pacienții cu insuficiență renală, în vederea evitării concentrațiilor plasmatice care pot crește riscul de apariție a reacțiilor adverse hematologice și hepatotoxicității cu frecvență mai mare.** În special, în cazul unei infecții hepatice virale în antecedente sau concomitente, sau în situația asocierii lenalidomidei cu medicamente despre care se cunoaște că provoacă disfuncție hepatică, **se recomandă monitorizarea funcției hepatice,**

Tumori maligne primare suplimentare

În studiile clinice la pacienții cu mielom multiplu cărora li s-a administrat anterior lenalidomidă/dexametazonă (3,98 la 100 pacient-ani), s-a observat o creștere a incidenței tumorilor maligne primare suplimentare (TMPS), comparativ cu grupele de control (1,38 la 100 pacient-ani). Printre TMPS neinvazive s-au numărat carcinoame cutanate bazocelulare sau cu celule scuamoase. Majoritatea TMPS invazive au fost tumori maligne solide.

În cadrul studiilor clinice privind cazurile nou diagnosticate de mielom multiplu, s-a observat o creștere de 4 ori a frecvenței de apariția a TMPS la pacienții cărora li s-a administrat medicamentul Revlimid (7,0%), comparativ cu grupele de control (1,8%). Dintre TMPS invazive apărute, s-au observat cazuri de leucemie mieloidă acută (LMA), sindrom mielodisplazic (SMD) și tumori solide, apărute la pacienții cărora li s-a administrat medicamentul Revlimid în asociere cu melfalan sau imediat după administrarea de doze mari de melfalan și transplant autolog de celule stem (TACS); în studiile clinice în care pacienților li s-a administrat medicamentul Revlimid după TACS, s-au observat cazuri de tumori maligne cu limfocite B (inclusiv limfom Hodgkin).

Înainte de începerea tratamentului cu medicamentul Revlimid trebuie avut în vedere riscul de apariție a TMPS. Medicii trebuie să evalueze atent pacienții înainte și în timpul tratamentului, utilizând metode standard de depistare a cazurilor de neoplazii în vederea monitorizării apariției TMPS și să instituie tratamentul indicat.

Donare de sânge

Pacienții nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului și timp de o săptămână după întreruperea tratamentului cu lenalidomidă.

Apel la raportare

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să raporteze orice reacție adversă suspectată asociată cu utilizarea medicamentului Revlimid, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, prin intermediul “Fișei pentru raportarea spontană a reacțiilor adverse la medicamente”, disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale/Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă

sau prin fax către:

Centrul Național de Farmacovigilență
Str. Aviator Sănătescu, Nr. 48, Sector 1, București, România
fax nr: +40 213 163 497

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța în România a deținătorului APP, la următoarele date de contact :

Genesis Pharma S.A. Reprezentanța România
Calea 13 Septembrie Nr.90
Tronson 1, Et.4, Sector 5
București, România
Tel. 0040214034075
Fax: 0040214034075

Informații privind persoanele de contact din cadrul companiei

Dacă aveți întrebări, doriți informații suplimentare sau să solicitați Setul cu materiale educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății privitor la medicamentul Revlimid, vă rugăm să vă adresați reprezentantului local al companiei Celgene la adresa Genesis Pharma S.A. Reprezentanța din România, Calea 13 Septembrie Nr.90, Tronson 1, Et.4, Sector 5, București, România, nr. de tel. 0040214034075, nr. de fax: 0040214034075