

Revlimid®

Tiedote terveydenhuollon ammattilaisille

Suora tiedote terveydenhuollon ammattilaisille

Tämän tiedotteen sisällöstä on sovittu yhdessä Lääkevalmistekomitean (CHMP) ja Fimean kanssa

24. maaliskuuta 2007
Tarkistettu 080530
Tarkistettu 29. kesäkuuta 2009
Tarkistettu 28. lokakuuta 2009
Tarkistettu 9. marraskuuta 2009
Tarkistettu 6. tammikuuta 2010
Tarkistettu 13. lokakuuta 2010
Tarkistettu 12. syyskuuta 2012
Tarkistettu 25. huhtikuuta 2013

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen,

Yhteissopimuksesta Euroopan lääkeviraston ja Fimean kanssa, Celgene Europe Ltd. ilmoittaa teille tärkeistä seikoista liittyen Revlimid[®]:in (lenalidomidin) kliniseen käyttöön joka on äskettäin hyväksytty seuraavissa käyttöaiheissa:

- sellaisten potilaiden hoito, joilla on verensierrosta riippuvainen anemia pienen tai keskisuuren riskin (riskitaso 1) myelodysplastisen oireyhtymän seurauksena, mihin liittyy 5q-deleetiosta aiheutuva yksittäinen sytogeneettinen poikkeavuus, kun muut hoitovaihtoehdot ovat riittämättömiä tai eivät sovi potilaan hoitoon

Revlimid[®] (lenalidomidi) on myös hyväksytty seuraavissa käyttöaiheissa:

- deksametasoniin yhdistettynä sellaisten multippelia myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa

Riskinhallintasuunnitelma

Revlimidin teratogeeninen riski ja turvallisuusprofiili huomioon ottaen (so. luuydinsuppressio, tromboemboliset tapahtumat, riski taudin etenemisestä AML:ksi) terveysviranomaiset pyysivät riskin minimointitoimenpiteitä, joihin on ryhdytty. Näitä ovat erityisesti raskaudenehkäisyohjelma, toimenpiteet Revlimidiin liittyvien riskien tarkkailemiseksi ja tiedotus- ja koulutusmateriaalin jakaminen terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille.

Pienen ja keskisuuren (riskitason 1) riskin myelodysplastisen oireyhtymän (MDS) eteneminen akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi (AML)

- Kliinisessä tutkimuksessa osoitettiin myelooiseksi leukemiaksi (AML) kehittymisen riskin lisääntymistä potilailla, jotka ovat riippuvaisia verensierrosta ja joilla oli kompleksinen sytogenetiikka lähtötilanteessa, verrattuna potilaisiin, joilla oli yksittäiseen deleetioon (5q) liittyvä poikkeavuus. Arvioitu 2 vuoden kumulatiivinen riski etenemisestä AML:ksi oli 13,8 % potilailla, joilla oli yksittäiseen deleetioon (5q) liittyvä poikkeavuus verrattuna 17,3 %:iin potilailla, joilla oli deleetio (5q) ja lisäksi yksi sytogeneettinen poikkeavuus ja 38,6 %:iin potilailla, joilla oli kompleksinen karyotyyppi. Revlimidin hyöty-riskisuhdetta ei tiedetä, kun MDS:ään liittyy deleetio (5q) ja kompleksinen sytogenetiikka. Revlimid-hoito on sen vuoksi rajoitettu potilaisiin, joilla on yksittäinen deleetioon 5q liittyvä sytogeneettinen poikkeavuus ilman sytogeneettisiä lisäpoikkeavuuksia, ja joilla siten katsotaan olevan pienempi riski taudin kehittymisestä akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi (AML).

- Turvallisuustietojen keräämiseksi Revlimid®:in käytöstä MDS-potilaille on sovittu myyntiluvan saamisen jälkeisen, valmisteen turvallisuutta selvittävän tutkimuksen (PASS) toteuttamisesta CHMP:n kanssa. Erityisiä turvallisuutta koskevia huolenaiheita ovat taudin eteneminen AML:ksi ja tähän etenemiseen liittyvät riskitekijät. MDS-potilas on rekisteröitävä PASS:iin samanaikaisesti lenalidomidin ensimmäisen lääkemääräyksen yhteydessä.

Raskaudenehkäisyohjelma

Lenalidomidi muistuttaa rakenteeltaan talidomidia, joka on ihmiselle tunnetusti teratogeeninen vaikuttava aine. Alkion ja sikiön kehitykseen liittyvä eläinkoe osoitti lenalidomidin aiheuttavan epämuodostumia (raajojen lyhyys, raajojen jonkin osan ja/tai hännän taipuminen, olygo- ja/tai polydaktylia) lääkettä raskauden aikana saaneiden naaraspuolisten apinoiden jälkeläisissä. Talidomidi aiheutti samantyyppisiä epämuodostumia samassa tutkimuksessa. Nämä tulokset osoittavat, että lenalidomidi on teratogeeninen eläimillä samaan tapaan kuin talidomidi ja sen odotetaan olevan teratogeeninen ihmisillä.

Lenalidomidi on sen vuoksi vasta-aiheinen raskauden aikana.

Se on myös vasta-aiheinen naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, ellei lenalidomidin raskaudenehkäisyohjelman kaikkia ehtoja täytetä.

Haluamme kiinnittää huomionne raskaudenehkäisyohjelman ehtoihin, jotka on täytettävä kokonaisuudessaan tässä erityisessä potilasväestössä.

Kaikkien naisten, jotka voivat tulla raskaaksi:

- on saatava neuvontaa liittyen lenalidomidin odotettavissa olevaan teratogeenisuuteen ja raskauden välttämisen tarpeellisuuteen
- on käytettävä yhtä tehokasta ehkäisymenetelmää 4 viikon ajan ennen hoitoa, hoidon aikana ja minkä tahansa annoksen keskeytyksen aikana sekä 4 viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen, ellei nainen sitoudu ehdottomaan ja jatkuvaan yhdynnästä pidättäytymiseen, joka varmistetaan kuukausittain.
- on suostuttava lääketieteellisesti valvottavaan raskaustestiin negatiivisin tuloksin sen jälkeen kun ehkäisy on aloitettu ja jatkunut 4 viikon ajan, 4 viikon välein hoidon aikana ja 4 viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Tämä vaatimus koskee naisia, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka noudattavat ehdotonta ja jatkuvaa yhdynnästä pidättäytymistä.
- Seuraavassa on esimerkkejä tehokkaista ehkäisymenetelmistä:
 - implantti
 - levonorgestreeliä vapauttava kohdunsisäinen ehkäisin (Intrauterine System, IUS)
 - medroksiprogesteroniasetaattia sisältävä depotvalmiste
 - munanjohdinsterilisaatio
 - sukupuoliyhdyntä ainoastaan vasektomialla steriloitujen miespuolisten kumppaneiden kanssa; vasektomia on vahvistettava kahdella negatiivisella siemennestetutkimuksella
 - ovulaation estävät pelkkää progestiinia sisältävät ehkäisytabletit (eli desogestreeli).

Lenalidomidia ja deksametasonia käyttävien multipplelia myeloomaa sairastavien potilaiden suurentuneen laskimotromboemboliariskin vuoksi **suun kautta otettavia yhdistelmäehkäisytabletteja ei suositella.**

Raskaustestin, lääkkeen määräämisen ja lääkkeen annon tulisi tapahtua mieluiten samana päivänä. **Lenalidomidi tulisi antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, seitsemän vuorokauden kuluessa lääkkeen määräämisestä**

Oheisen valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4 on lisätietoja siitä, milloin naisen katsotaan voivan tulla raskaaksi, neuvonnasta, tehokkaasta ehkäisystä ja raskaustestistä.

Raskaudenehkäisyohjelma:

- Algoritmi raskaudenehkäisyohjelmaa varten
- Tarkastuslista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi
- Tarkastuslista naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi
- Tarkastuslista miehille
- Ilmoituslomake raskaudesta
- Potilaskortti, joka säilytetään potilaskertomuksessa
- Potilasesite
- Tietoa terveydenhuollon henkilöstölle
- Haittavaikutusten raportointilomake
- Valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste

Celgene Oy toimittaa koulutuspakkauksen terveydenhuollon ammattilaisille, jotka hoitavat Revlimid®-valmistetta saavia potilaita.

Jos potilaasi tulee raskaaksi lenalidomidia saadessaan, hoito pitää lopettaa ja potilaalle on annettava lähete teratologiaan perehtyneen erikoislääkärin luo arviointia ja ohjeita varten. Sinua pyydetään myös ilmoittamaan Celgenelle. Celgene Drug Safety Nordic seuraa tilannetta myös ilmoituksen saamisen jälkeen.

Miehet

Lenalidomidi erittyy ihmisen siemennesteeseen. **Miespotilaiden on sen vuoksi käytettävä kondomia** (vaikka miehelle olisikin tehty vasektomia) koko hoidon ajan, annoksen keskeytyksen ajan ja 1 viikon ajan hoidon lopettamisesta, jos miehen kumppani on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta ehkäisyä.

Jos lenalidomidia ottavan miehen kumppani tulee raskaaksi, on suositeltavaa antaa naispuoliselle kumppanille lähete teratologiaan erikoistuneen tai perehtyneen erikoislääkärin luo arviointia ja ohjeita varten. Sinua pyydetään myös ilmoittamaan Celgenelle. Celgene Drug Safety Nordic seuraa tilannetta myös ilmoituksen saamisen jälkeen.

Kaikki potilaat

Potilaita on neuvottava, ettei tätä lääkevalmistetta saa koskaan antaa toiselle henkilölle ja että käyttämättömät kapselit on palautettava apteekkiin hoidon päätyttyä.

Potilaat eivät saa luovuttaa verta hoidon aikana eikä lenalidomidihoidon päättymistä seuraavan yhden viikon aikana.

Luuydinsuppressio

Lenalidomidin suurimmat annosta rajoittavat toksisuudet ovat neutropenia ja trombosytopenia.

Täydellinen verenkuva, valkosolujen erittelylaskenta, trombosyyttilaskenta ja hemoglobiini mukaan lukien, sekä hematokriitti on tehtävä ennen hoidon alkua, joka viikko hoidon kahdeksan ensimmäisen viikon aikana ja kuukausittain sen jälkeen. Ohjeet annoksen pienentämisestä on annettu oheisen valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2.

Neutropenian yhteydessä lääkärin on harkittava kasvutekijöiden käyttöä hoidossa.

Lenalidomidin annostelun yhdessä muiden luuydinsuppressiota aiheuttavien lääkkeiden kanssa tulee tapahtua varoen.

Multippelia myeloomaa sairastavat potilaat

Keskeisissä Faasin III tutkimuksissa esiintyi asteen 4 neutropeniaa 5,1 %:lla potilaista lenalidomidi/deksametasoni –ryhmässä verrattuna 0,6 %:iin potilaista lumelääke/deksametasoni –ryhmässä.

Asteen 4 kuumeisen neutropenian tapahtumia havaittiin kuitenkin harvoin (0,6 % lenalidomidi/deksametasoni –ryhmässä verrattuna 0,0 %:iin lumelääke/deksametasoni -ryhmässä).

Asteen 3 trombosytopeniaa esiintyi 9,9 %:lla ja asteen 4 trombosytopeniaa 1,4 %:lla lenalidomidia/deksametasonia saaneista potilaista verrattuna 2,3 %:iin ja 0,0 %:iin lumelääke/deksametasoni –ryhmässä.

Myelodysplastisia oireyhtymiä sairastavat potilaat

Faasin III kliinisissä tutkimuksissa MDS-potilailla lenalidomidiin liittyi asteen 3 ja 4 neutropeniaa useammin kuin lumelääkkeeseen (74,6 %:lla lenalidomidia saaneista potilaista verrattuna 14,9 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista).

Asteen 3 tai 4 kuumeisia neutropeniatapahtumia havaittiin 2,2 %:lla lenalidomidia saaneista potilaista verrattuna 0,0 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. Lenalidomidiin liittyy asteen 3 tai 4 trombosytopenian suurempi esiintyminen (37 %:lla lenalidomidihoitoa saaneista potilaista verrattuna 1,5 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista).

Laskimo- ja valtimotromboemboliset tapahtumat

Multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmään liittyy laskimo- ja valtimotromboembolian lisääntynyt riski (pääasiassa syvät laskimotromboosit, keuhkoembolia, sydäninfarkti ja aivoverisuonitapahtuma).

Celgene Pharmacovigilance –tietokannan valtimotromboembolisten tapahtumien (ATEE) katsaus ennen 26. joulukuuta 2009 sisälsi yhteensä 493 ilmoitusta lääketieteellisesti vahvistetusta valtimotromboembolisesta tapahtumasta. Valtimotromboembolisten tapahtumien ilmoitusten kokonaismäärä oli 0,5 %, joista useimmat koskivat sydäntapahtumia (65,7 %, pääasiassa sydäninfarkteja, joista oli 319 ilmoitusta). Syy-yhteyttä lenalidomidin ja valtimotromboembolisten tapahtumien välillä ei siksi voida sulkea pois. Mahdolliset syyt ja altistavat tekijät on kuitenkin vielä varmistettava, ja sydäninfarktien fysiopatologiaan liittyviä mekanismeja ei tunneta.

Tromboosiprofylaksian käyttöä ei ole dokumentoitu useimmissa ATEE-potilaiden tapauksissa (>60 %) ja laskimo-TEE-tapauksissa (>80 %), mutta riskitekijät tunnistettiin useimmilla potilailla, joilla oli lääketieteellisesti vahvistettu tromboembolinen tapahtuma.

Myelodysplastisia oireyhtymiä sairastavien potilaiden lenalidomidimonoterapiaan liittyy myös laskimotromboemolian (pääasiassa syvien laskimotromboosien ja keuhkoemolian) **riski**, mutta vähemmässä määrin kuin multipelii myeloomaa sairastavilla potilailla.

Profylaktisia antitromboottisia valmisteita tulisi suositella erityisesti potilaille, joilla on erityinen veritulppavaara. **Jos potilaalla ilmenee mitä tahansa tromboembolisia tapahtumia, hoito täytyy keskeyttää ja standardihoito verenohennuslääkkeillä on aloitettava.** Kun potilaan tila on saatu vakaaksi verenohennushoidolla ja kaikki tromboemboliseen tapahtumaan liittyvät komplikaatiot on hoidettu, voidaan lenalidomidihoidoa jatkaa alkuperäisellä annoksella hyöty-/riskiarviosta riippuen. Potilaan tulee jatkaa verenohennuslääkitystä lenalidomidihoidoa saadessaan.

Oheisen valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4 on lisätietoa lenalidomidiin liittyvistä erityisistä lisäriskeistä.

Aloitusannos munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

Lenalidomidi erittyy pääasiallisesti munuaisten kautta.

Aloitusannosta pitää pienentää potilailla, joilla kreatiniinin puhdistuma on alle 50 ml/min.

Oheisen valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2 on annettu ohjeet aloitusannoksesta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Kilpirauhasen vajaatoiminta

Kilpirauhasen vajaatoimintatapauksia on ilmoitettu, ja **kilpirauhasen toiminnan seuranta on harkittava.**

Perifeerinen neuropatia

Lenalidomidi muistuttaa rakenteeltaan talidomidia, jonka tiedetään aiheuttavan vaikeaa perifeeristä neuropatiaa. Tällä hetkellä lenalidomidin neurotoksista vaikutusta liittyen pitkäaikaiseen käyttöön ei voida sulkea pois.

Tuumorilyysioireyhtymä

Koska lenalidomidilla on antineoplastisia ominaisuuksia, tuumorilyysioireyhtymän komplikaatioita saattaa esiintyä. **Tuumorilyysioireyhtymän vaara on potilailla, joiden kasvainsolumassa on ollut suuri ennen hoitoa. Näiden potilaiden tilaa tulee seurata tarkoin ja asianmukaisia varotoimenpiteitä on noudatettava.**

Allergiset reaktiot

Allergisten/yliherkkyysoireyhtymien tapauksia on raportoitu. **Aikaisemmin talidomidihoidon aikana allergisia reaktioita saaneita potilaita on tarkkailtava huolellisesti**, sillä lenalidomidin ja talidomidin välisestä mahdollisesta ristireaktiosta on raportoitu lääketieteellisessä kirjallisuudessa.

Vakavat ihoreaktiot

Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä on raportoitu. **Lenalidomidin käyttö on lopetettava, jos eksfoliativista tai suurirakkulaista ihottumaa ilmenee tai jos epäillään Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä, eikä hoitoa saa aloittaa uudelleen, jos se on lopetettu näiden reaktioiden**

vuoksi. Lenalidomidin käytön keskeyttämistä tai lopettamista tulee harkita muissa ihoreaktioissa vakavuusasteesta riippuen. Potilaille, joilla on aikaisemman talidomidihoidon yhteydessä esiintynyt vakavaa ihottumaa, ei pidä antaa lenalidomidia.

Maksahäiriöt

Maksan vajaatoimintaa, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu potilailla, joita hoidettiin lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmällä: akuutti maksan vajaatoiminta ja kolestaasi, sytolyyttinen hepatiitti, sekamuotoinen sytolyyttinen/kolestaattinen hepatiitti ja toksinen hepatiitti). Lääkeaineen aiheuttaman vaikea-asteisen maksatoksisuuden mekanismeja ei tunneta, mutta joissakin tapauksissa potilaan jo ennestään sairastama virusperäinen maksasairaus, kohonneet maksaentsyymiarvot lähtötilanteessa ja mahdollisesti antibioottihoito saattavat olla riskitekijöitä.

Maksan toimintakokeiden poikkeavia tuloksia raportoitiin yleisesti ja ne olivat tavallisesti oireettomia ja korjautuivat, kun lääkkeen anto keskeytettiin. **Kun toimintakoearvot ovat palautuneet lähtötilanteeseen, voidaan harkita hoitoa pienemmällä annoksella.**

Lenalidomidi erittyy munuaisten kautta. **On tärkeää säätää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta sellaisten pitoisuuksien välttämiseksi plasmassa, jotka voivat lisätä hematologisten haittojen yleistymisriskiä tai maksatoksisuuden riskiä. Maksan toiminnan seuraamista suositellaan erityisesti silloin, kun potilaalla on aikaisemmin ollut tai on samanaikaisesti virusperäinen maksan infektio tai kun lenalidomidia annetaan yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, joihin tiedetään liittyvän maksan toimintahäiriöitä.**

Uudet primaarikasvaimet

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu uusien primaarikasvainten (second primary malignancies, SPM) lisääntymistä aikaisemmin lenalidomidi/deksametasoni-hoitoa saaneilla multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla (3,98/100 potilasvuotta) verrattuna verrokkiryhmän potilaisiin (1,38/100 potilasvuotta). Ei-invasiiviset uudet primaarikasvaimet koostuvat ihon tyvisolu- tai okasolusyövistä. Useimmat invasiivisista uusista primaarikasvaimista olivat kiinteitä tuumoreita.

Äskettäin diagnosoitua multipplia myeloomaa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin invasiivisten uusien primaarikasvainten nelinkertaista lisääntymistä potilailla, jotka saivat Revlimidiä (7,0 %) kontrolliryhmän potilaisiin (1,8 %) verrattuna. Invasiivisten uusien primaarikasvainten joukossa havaittiin AML:ää, MDS:ää ja kiinteitä tuumoreita potilailla, joille annettiin Revlimidiä yhdessä melfalaanin kanssa tai välittömästi suuriannoksisen melfalaanin ja ASCT:n jälkeen. B-solujen maligniteetteja (ml. Hodgkinin lymfooma) havaittiin kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat Revlimidiä ASCT:n jälkeen.

Uusien primaarikasvainten esiintymisen riski on otettava huomioon ennen Revlimid-hoidon aloittamista. Lääkärien on arvioitava potilaat huolellisesti ennen hoitoa ja hoidon aikana käyttämällä tavanomaista syöpäseulontaa uusien primaarikasvaintapausten havaitsemiseksi ja aloitettava asianmukainen hoito.

Veren luovuttaminen

Potilaat eivät saa luovuttaa verta hoidon aikana eikä lenalidomidihoidon päättymistä seuraavan yhden viikon aikana.

Ilmoitusvelvollisuus

Haluamme muistuttaa, että Revlimidin käyttöön liitetyt haittavaikutukset tulee raportoida kansallisen spontaanin raportointijärjestelmän mukaisesti FIMEA:lle, www.fimea.fi tai.

Celgene

Nordic Drug Safety
Kista Science Tower
164 51 Kista, Sweden

Puh +46 8 703 16 00
Faksi +46 8 703 16 03
drugsafety-nordic@celgene.com

Yhtiön yhteystiedot

Jos teillä on lisää kysyttävää, tarvitsette lisätietoja tai haluaisitte tilata terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun koulutuspaketin koskien tuotetta Revlimid®, pyydämme ottamaan yhteyttä paikalliseen Celgenen edustajaanne osoitteessa:

Celgene Oy

Lentäjätie 3
01530 Vantaa

Puh: 09 77 42 15 00
medinfo.fi@celgene.com

Ystävällisin terveisin



Bengt Gustavsson, Dr Med Sci, MSc Pharm
Medical Director
Celgene Oy

Liitteet:

Revlimid®-valmisteen (lenalidomidi) valmisteyhteenveto, jossa tehdyt muutokset ovat nähtävissä