

Брошюра для работников системы здравоохранения

**Малидоликс[®], капсулы 1 мг, 3 мг, 4 мг
(МНН: помалидомид)**

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ РАБОТНИКОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Брошюра

ВВЕДЕНИЕ

В данной брошюре содержатся сведения, необходимые для назначения и отпуска лекарственного препарата Малидоликс[®], капсулы 1 мг, 3 мг, 4 мг (МНН: помалидомид), включая информацию о программе предохранения от беременности (ППБ). Для получения дополнительной информации, пожалуйста, ознакомьтесь с общей характеристикой лекарственного препарата (ОХЛП). Последняя версия утвержденной ОХЛП представлена на сайте www.grls.rosminzdrav.ru.

Лекарственный препарат Малидоликс[®], капсулы 1 мг, 3 мг, 4 мг (МНН: помалидомид) одобрен по следующему показанию:

- в комбинации с дексаметазоном у взрослых пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, получивших не менее двух предшествующих курсов лечения, включавших как леналидомид, так и бортезомиб, и у которых отмечалось прогрессирование заболевания на фоне последнего лечения.

Лечение препаратом необходимо начинать и проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении множественной миеломы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Рекомендуемая начальная доза помалидомида составляет 4 мг внутрь 1 раз в день с 1 по 21 день повторных 28-дневных циклов.

Рекомендуемая доза дексаметазона составляет 40 мг внутрь 1 раз в день в 1, 8, 15 и 22 день каждого 28-дневного цикла.

Режим дозирования сохраняется или изменяется в зависимости от клинических и лабораторных данных. Лечение следует продолжать до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Пошаговое снижение дозы описано в ОХЛП.

Способ применения

Для приема внутрь.

Твердые капсулы препарата Малидоликс[®] следует принимать внутрь каждый день в одно и то же время. Капсулы нельзя открывать, разламывать или разжевывать. Капсулы препарата Малидоликс[®] следует проглатывать целиком, запивая водой, вне зависимости от приема пищи.

РИСКИ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИЕМОМ препарата Малидоликс[®], капсулы 1 мг, 3 мг, 4 мг

В следующем разделе содержатся рекомендации для работников системы здравоохранения о том, как свести к минимуму основные риски, связанные с применением помалидомида. См. также ОХЛП.

Гематологические осложнения

У пациентов с рецидивирующей/резистентной множественной миеломой в группе нежелательных явлений 3 или 4 степени тяжести наиболее часто регистрируется нейтропения; следующие по частоте – анемия и тромбоцитопения. У пациентов необходимо мониторировать нежелательные гематологические реакции, особенно нейтропению. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости своевременно

сообщать о повышении температуры. Врачи должны наблюдать за пациентами в отношении симптомов повышенной кровоточивости, включая носовые кровотечения, особенно при сопутствующей терапии препаратами, повышающими риск кровотечений (см. раздел 4.8.). Полный анализ крови необходимо выполнить до начала лечения, затем еженедельно – в течение первых 8 недель, далее – 1 раз в месяц. Может потребоваться изменение дозы препарата Малидоликс® (см. раздел 4.2.), применение кровезаменителей и/или препаратов фактора роста.

Тромбоэмболические осложнения

У пациентов при лечении помалидомидом в комбинации с дексаметазоном развивались венозные тромбоэмболические нарушения (в основном тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии – ТЭЛА) и артериальные тромботические нарушения (инфаркт миокарда и инсульт). Пациенты с наличием факторов риска тромбоэмболии, включая предшествующие тромбозы, должны находиться под тщательным наблюдением. Необходимо предпринять все возможные меры для минимизации факторов риска (например, курение, гипертензия, гиперлипидемия). Пациенты и врачи должны следить за признаками и симптомами тромбоэмболий. Пациентов необходимо предупредить, что им следует обратиться за медицинской помощью при появлении таких симптомов, как одышка, боли в груди, отеки рук и ног. При отсутствии противопоказаний рекомендуется лечение антикоагулянтами (такими как ацетилсалициловая кислота, варфарин, гепарин или клопидогрел), особенно у пациентов с дополнительными факторами риска тромбоза.

Решение о проведении профилактических мероприятий принимается после тщательной оценки факторов риска у каждого пациента. В клинических исследованиях пациенты профилактически получали ацетилсалициловую кислоту или другую противотромботическую терапию. Применение эритропоэтических средств сопровождается риском тромботических осложнений, включая тромбоэмболии. Следовательно, эритропоэтические препараты, а также другие средства, которые могут повышать риск тромбоэмболий, должны применяться с осторожностью.

Заболевания щитовидной железы

Сообщалось о случаях гипотиреоза. Перед началом лечения необходимо проводить контроль сопутствующих заболеваний, способных влиять на функцию щитовидной железы. Рекомендуется проводить оценку функции щитовидной железы перед началом лечения и регулярный контроль функции щитовидной железы во время лечения.

Периферическая нейропатия

Пациентов с периферической нейропатией ≥ 2 степени тяжести не включали в клинические исследования помалидомида. При решении вопроса о назначении лечения препаратом Малидоликс таким пациентам нужно проявлять осторожность.

Выраженное нарушение функции сердца

Пациентов с выраженными нарушениями функции сердца (застойная сердечная недостаточность [Класс III или IV по NYHA]; инфаркт миокарда в течение 12 месяцев до начала исследования; нестабильная или плохо контролируемая стенокардия) не включали в клинические исследования помалидомида. Осложнения в виде сердечной недостаточности, включая застойную сердечную недостаточность и отек легких (см. раздел 4.8.) отмечали, в основном, у пациентов с уже существующей сердечной недостаточностью или факторами риска заболеваний сердца. При решении вопроса о назначении лечения препаратом Малидоликс® таким пациентам нужно проявлять осторожность, включая регулярные осмотры для выявления симптомов сердечной недостаточности.

Синдром лизиса опухоли

Наибольший риск синдрома лизиса опухоли имеется у пациентов с большой опухолевой нагрузкой на момент начала лечения. За этими пациентами должно быть организовано тщательное наблюдение с применением соответствующих профилактических мер.

Первичные опухоли другой локализации

Образование первичных злокачественных опухолей другой локализации, таких как немеланоцитарный рак кожи, зарегистрировано у пациентов, получавших помалидомид (см. раздел 4.8.). Врач должен тщательно обследовать пациентов до и во время лечения с помощью стандартных методов скрининга новообразований для выявления первичной опухоли другой локализации, и, при необходимости, назначить соответствующее лечение.

Аллергические реакции и тяжелые кожные реакции

На фоне применения помалидомида были зарегистрированы ангионевротический отек, анафилактическая реакция и тяжелые кожные реакции, включая ССД, ТЭН и DRESS синдром (см. раздел 4.8.). Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах этих реакций и предупреждены о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью при появлении подобных симптомов. Лечение препаратом Малидоликс следует прекратить при развитии эксфолиативной или буллезной сыпи или при подозрении на ССД, ТЭН и DRESS. Лечение не должно возобновляться после разрешения вышеуказанных реакций. Пациентов с серьезными аллергическими реакциями на талидомид или леналидомид в анамнезе не включали в клинические исследования помалидомида. Такие пациенты могут иметь повышенный риск развития реакций гиперчувствительности и не должны получать препарат Малидоликс®. Следует рассмотреть возможность прерывания или прекращения лечения препаратом Малидоликс® в случае кожной сыпи 2–3 степени тяжести. При развитии ангионевротического отека и анафилактической реакции препарат Малидоликс® должен быть отменен.

Головокружение и спутанность сознания

Имеются сообщения о возникновении головокружений и спутанности сознания на фоне лечения помалидомидом. Пациентам следует избегать ситуаций, когда головокружение и спутанность сознания могут представлять проблему, и не принимать другие лекарственные средства, которые могут вызывать такие же нарушения, без предварительной медицинской консультации.

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)

ИЗЛ и другие сходные явления, включая случаи пневмонита, наблюдались на фоне лечения помалидомидом. Пациентам с острыми симптомами или необъяснимым ухудшением легочной симптоматики следует провести тщательное обследование для исключения ИЗЛ. В ходе этого обследования лечение помалидомидом должно быть приостановлено, а при подтверждении диагноза ИЗЛ назначена соответствующая терапия. Лечение помалидомидом может быть возобновлено только после тщательной оценки пользы и риска.

Заболевания печени

Выраженное повышение активности аланинаминотрансферазы и концентрации билирубина отмечали у пациентов, принимавших помалидомид (см. раздел 4.8.). Зарегистрированы также случаи гепатита, которые привели к прекращению лечения помалидомидом. Регулярный контроль функции печени рекомендуется в течение первых 6 месяцев терапии помалидомидом, а в последующем по клиническим показаниям.

Инфекции

Сообщалось о редких случаях реактивации вируса гепатита В (НВ) у пациентов, ранее инфицированных вирусом гепатита В, при лечении помалидомидом в комбинации с дексаметазоном. В нескольких случаях отмечалось прогрессирование гепатита до острой печеночной недостаточности, в результате чего помалидомид был отменен. До начала лечения помалидомидом необходимо выполнить тест на наличие и активность вируса гепатита В. Для пациентов с положительным тестом на наличие вируса гепатита В рекомендуется консультация врача, имеющего опыт лечения пациентов с вирусным гепатитом В. Следует соблюдать осторожность при сочетанном применении помалидомида и дексаметазона у пациентов, перенесших вирусный гепатит В, включая пациентов с положительным тестом на анти-НВс антиген, но отрицательным тестом на НВс антиген. За такими пациентами необходимо установить тщательное наблюдение в течение всего курса

терапии для своевременного выявления симптомов и признаков активного заболевания, вызванного вирусом гепатита В.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Сообщалось о случаях развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у пациентов, принимавших помалидомид, включая случаи с летальным исходом. Согласно сообщениям ПМЛ развивалась в период от нескольких месяцев до нескольких лет после начала лечения помалидомидом. В основном сообщалось о случаях ПМЛ у пациентов, получавших сопутствующее лечение дексаметазоном, или ранее прошедших химиотерапию другим иммунодепрессивным препаратом. Врачам следует регулярно проводить медицинский осмотр пациентов. При составлении дифференциального диагноза у пациентов с новыми или прогрессирующими неврологическими симптомами, признаками когнитивных и поведенческих нарушений, необходимо учитывать возможность развития ПМЛ. Пациентов следует предупредить о том, что им стоит сообщить своим близким и лицам, ухаживающими за ними, о лечении, поскольку они могут заметить симптомы, о которых пациент не знает.

Диагностика ПМЛ должна включать неврологическое обследование, проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга и анализа спинномозговой жидкости на наличие ДНК вируса Джона Каннингема (вируса JC) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В качестве альтернативы ПЦР-исследованию может быть проведена биопсия головного мозга для определения вируса JC. Отрицательный результат ПЦР-исследования на вирус JC не исключает развитие ПМЛ. Необходимо обеспечить дополнительное наблюдение за пациентом и провести дополнительные исследования, если альтернативный диагноз не может быть установлен.

При наличии подозрения на развитие ПМЛ следует приостановить прием до ее исключения. В случае подтверждения ПМЛ, следует окончательно прекратить лечение препаратом Малидоликс®.

Тератогенность

- Помалидомид - структурный аналог талидомида. Талидомид - вещество, обладающее активным тератогенным эффектом и вызывающее тяжелые жизнеугрожающие пороки развития у человека.

- Хотя данных о влиянии помалидомида на беременных женщин нет, нельзя исключить тератогенный эффект препарата, равно как и при лечении другими химиотерапевтическими препаратами. По этой причине помалидомид противопоказан беременным женщинам и женщинам, способным к деторождению, за исключением случаев, когда соблюдаются условия программы предохранения от беременности (ППБ).

ПРОГРАММА ПО ПРЕДОТВРАЩЕНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ

- Одно из требований программы предохранения от беременности заключается в том, чтобы все работники здравоохранения подтвердили, что они прочли и поняли содержание данной брошюры перед назначением или отпуском лекарственного препарата помалидомида любому пациенту.
- Все мужчины и женщины, способные к деторождению, в начале лечения должны пройти консультацию о необходимости предохранения от беременности (факт проведения консультации должен быть задокументирован в Форме для начала лечения).
- Пациенты должны быть способны соблюдать требования безопасного применения лекарственного препарата помалидомид.
- Пациенты должны получить соответствующие обучающие материалы («Брошюру для пациента» и «Карманную информационную памятку для пациента»).
- В прилагаемом Алгоритме приведено описание Программы предохранения от беременности и принципы категоризации пациентов по полу и способности к деторождению.

НАЗНАЧЕНИЕ ПОМАЛИДОМИДА

Лечение лекарственным препаратом Малидоликс[®], капсулы 1 мг, 3 мг, 4 мг, необходимо начинать и проводить под наблюдением опытного гематолога или химиотерапевта.

Женщины, способные к деторождению

- Женщинам, способным к деторождению, можно назначать лечение лекарственным препаратом продолжительностью не более четырех последовательных недель в дозировке, соответствующей утвержденным показаниям (режим дозирования).
- Не следует назначать лекарственный препарат женщинам, способным к деторождению, пока не получен отрицательный результат анализа на беременность, проведенного не ранее, чем за три дня до назначения лекарственного препарата.

Все остальные пациенты

- Что касается всех остальных пациентов, назначение препарата помалидомид должно ограничиваться 12 неделями непрерывного лечения. Продолжение лечения требует повторного назначения ЛП.

Женщины

Следует определить детородный потенциал женщины.

- Женщина-пациент или женщина, сексуальный партнер мужчины-пациента, НЕ считаются способными к деторождению при наличии хотя бы одного из следующих факторов:
 - возраст ≥ 50 лет и физиологическая аменорея на протяжении ≥ 1 года (аменорея в следствие противораковой терапии или в период грудного вскармливания не исключает наличия репродуктивного потенциала).
 - ранняя недостаточность яичников, подтвержденная гинекологом.
 - двусторонняя сальпингоофорэктомия или гистерэктомия в анамнезе.
 - генотип ХУ, синдром Тернера, агенезия матки.

Если вы не уверены, соответствует ли женщина указанным критериям, рекомендуем направить пациента на консультацию гинеколога.

Рекомендации политики профессиональной практики по безопасности для женщин, способных к деторождению

Женщины, способные к деторождению, никогда не должны принимать препарат

помалидомид, если:

- они беременны;
- если они кормят грудью;
- женщина способна к зачатию ребенка, даже если она не планирует беременность, случае отсутствия выполнения всех условий программы предохранения от беременности.

С учетом возможного риска тератогенного воздействия помалидомида, следует избегать воздействия препарата на плод.

- Женщины, способные к деторождению (даже при наличии аменореи), должны:
 - использовать не менее одного эффективного способа контрацепции в течение не менее 4 недель до начала терапии, во время терапии, а также в течение не менее 4 недель после завершения терапии препаратом помалидомид и даже в случае перерыва в приеме препарата либо

- соблюдать абсолютное непрерывное воздержание, подтверждаемое ежемесячно, и
- иметь отрицательные результаты анализа на беременность, выполненного под наблюдением врача (минимальная чувствительность теста 25 мМЕ/мл), в течение не менее 4 недель после начала использования контрацепции и затем не менее одного раза каждые 4 недели в ходе лечения (включая перерывы в приеме препарата), и по меньшей мере через 4 недели после окончания лечения (за исключением случаев подтвержденной трубной стерилизации). Данное требование распространяется и на способных к деторождению женщин, придерживающихся полного и постоянного воздержания от половой жизни. Укажите здесь имеющиеся тесты на беременность, применяемые в соответствии с местной клинической практикой.

- Пациентов следует предупредить о том, что они должны сообщать о приеме препарата помалидомид врачу, назначающему контрацептивы.

- Пациентов следует предупредить о том, чтобы они сообщали вам о необходимости изменения метода контрацепции или ее прекращения, если такая необходимость возникнет.

Если пациентка не использует эффективный метод контрацепции, ее следует направить к врачу, специализирующемуся в области контрацепции, для получения соответствующих рекомендаций, которые позволят ей начать использование указанных методов.

К высокоэффективным методам контрацепции относятся:

подкожные гормональные имплантаты;

внутриматочные системы, выделяющие левоноргестрел (ВМС);

депо-препараты медроксипрогестерон ацетата;

перевязка маточных труб;

сексуальные отношения с партнером, перенесшим вазэктомию; вазэктомия подтверждается двумя отрицательными анализами семенной жидкости;

прогестерон-содержащие таблетки, ингибирующие овуляцию (например, дезогестрел).

Прием комбинированных пероральных контрацептивов не рекомендован больным множественной миеломой в связи с повышенным риском тромбоэмболических осложнений на фоне лечения помалидомидом и дексаметазоном. Если пациентка использует комбинированные пероральные контрацептивы, ее следует перевести на один из эффективных методов контрацепции, перечисленных выше. Повышенный риск развития тромбоэмболии сохраняется в течение 4–6 недель после прекращения приема комбинированных противозачаточных средств. Эффективность гормональных противозачаточных препаратов может быть снижена при одновременном назначении дексаметазона.

Подкожные гормональные импланты или внутриматочные системы, выделяющие левоноргестрел, связаны с повышенным риском инфекционных осложнений в момент их установки и с нерегулярными влагалищными кровотечениями. Пациенткам с нейтропенией, использующим эти способы контрацепции, следует профилактически

назначать антибиотики.

Использование внутриматочных систем, выделяющих медь, как правило, не рекомендуется в связи с высоким риском развития инфекционных осложнений в момент имплантации и повышенной кровопотери во время менструации, которая может усилить выраженность нейтропении или тромбоцитопении.

Вам следует предупредить пациентку о том, что, если на фоне лечения помалидомидом она забеременеет, прием препарата необходимо немедленно прекратить и сразу же проинформировать лечащего врача.

Рекомендации для мужчин в рамках программы ППБ

- С учетом возможного риска тератогенности помалидомида, следует избегать воздействия лекарственного препарата на плод.

- Проинформируйте вашего пациента о том, какие эффективные методы контрацепции может использовать его партнерша.

- Помалидомид проникает в семенную жидкость человека. Поэтому все пациенты мужского пола должны пользоваться презервативом на всем протяжении лечения, в период перерыва в приеме лекарственного препарата помалидомид и в течение не менее 7 дней после окончания лечения, если их партнерша способна к деторождению, не пользуется методами контрацепции и даже если мужчина перенес вазэктомию.

- Пациенту следует разъяснить, что, если его партнерша забеременеет в тот период, когда он принимает лекарственный препарат помалидомид или вскоре после прекращения терапии ЛП помалидомид, он должен немедленно проинформировать своего лечащего врача. Партнерша такого пациента должна немедленно проинформировать своего врача. Ее следует направить к специалисту в области тератологии для обследования и получения рекомендаций.

- Пациенты не должны сдавать сперму в качестве донора во время лечения (включая периоды прерывания терапии), а также в течение по меньшей мере 7 дней после завершения приема препарата помалидомид.

Меры предосторожности при утилизации и обращении

Капсулы нельзя раскрывать или разламывать. При попадании порошка помалидомида на кожу, ее необходимо немедленно промыть водой с мылом. При контакте помалидомида со слизистыми оболочками, их следует тщательно промыть водой.

Неиспользованный лекарственный препарат и загрязненные им материалы должны быть утилизированы в соответствии с установленными требованиями. По окончании лечения неиспользованный лекарственный препарат рекомендуется вернуть в медицинское учреждение.

Донорство крови

Пациенты не должны сдавать кровь в период терапии, а также в течение не менее 7 дней после завершения лечения препаратом помалидомид.

Требования в случае предполагаемой беременности

Прекратить лечение, если пациент - женщина.

Направить пациентку к врачу, специализирующемуся в области тератологии или имеющему соответствующий опыт, для обследования и получения рекомендаций.

Сообщить ООО «Фарм-Синтез» о таких случаях.

В данный комплект документов включена «Форма выявления беременности».

ООО «Фарм-Синтез» хотела бы отслеживать все случаи подозреваемых беременностей у пациенток, принимавших лекарственный препарат, и партнерш пациентов, принимавших лекарственный препарат.

Пожалуйста, свяжитесь с представителями ООО «Фарм-Синтез».

НЕ НАЧИНАЙТЕ ЛЕЧЕНИЕ ЖЕНЩИНЫ, СПОСОБНОЙ К ДЕТОРОЖДЕНИЮ В СЛУЧАЕ, ЕСЛИ ПАЦИЕНТКА НЕ ИСПОЛЬЗУЕТ ХОТЯ БЫ ОДИН ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД КОНТРАЦЕПЦИИ В ТЕЧЕНИЕ НЕ МЕНЕЕ 4 НЕДЕЛЬ ИЛИ НЕ ПРИДЕРЖИВАЕТСЯ ПОЛНОГО И ПОСТОЯННОГО ВОЗДЕРЖАНИЯ ОТ ПОЛОВОЙ ЖИЗНИ, ЧТО ДОЛЖНО БЫТЬ ПОДТВЕРЖДЕНО ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ РЕЗУЛЬТАТОМ ТЕСТА НА БЕРЕМЕННОСТЬ!

СООБЩЕНИЕ О СЛУЧАЯХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

Безопасное применение помалидомида является главным приоритетом. В рамках продолжающегося мониторинга безопасности ООО «Фарм-Синтез» собирает сведения о нежелательных реакциях, развившихся при лечении помалидомидом.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к местному представителю держателя регистрационного удостоверения:

Российская Федерация

ООО «Фарм-Синтез»

Адрес: 249010, Калужская обл., Боровский район, г. Боровск, ул. Московская, д. 30

Телефон: +7(4842) 92-24-10

Адрес электронной почты: info@pharm-sintez.ru

Описание Программы предотвращения беременности и Алгоритм категоризации пациентов

