

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

ПОМАЛІД,
капсули тверді
(помалідомід)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Мієлома (інші назви - множинна мієлома, мієломна хвороба, рецидивуюча та рефрактерна множинна мієлома) - це захворювання кровотворної системи, що виникає з плазматичних клітин. Плазматичні клітини - це тип лейкоцитів, які утворюються в кістковому мозку і є частиною імунної системи. Нормальні плазматичні клітини виробляють антитіла, які називаються імуноглобулінами, допомагаючи організму боротися з інфекцією. Якщо ДНК плазматичної клітини пошкоджується під час розвитку, це стає першим кроком до появи мієломи. Пошкоджені клітини починають неконтрольовано розмножуватися і поширюватися в кістковому мозку. Аномальні плазматичні клітини виробляють велику кількість парапротеїна - білка, який не несе корисних функцій.

На відміну від багатьох інших видів раку, мієлома - не окрема пухлина, а хвороба, що виявляється накопиченням аномальних плазматичних клітин в кістковому мозку і наявністю парапротеїна в організмі.

Захворюваність на множинну мієлому в Європі становить близько 6 випадків на 100 000 населення, в Україні в 2012 р. склав 1,7 випадка на 100 000 населення. Щорічно реєструється приблизно 10 000–15 000 нових випадків захворювання, летальність — 4,1 на 100 000 населення на рік. Переважно хворіють особи похилого віку, середній вік у момент встановлення діагнозу — 65 років, 75% хворих — віком старше 70 років, лише 3–5% пацієнтів — віком молодше 40 років. Захворюваність чоловічого та жіночого населення суттєво не відрізняється.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Дослідження NIMBUS, фаза III, що порівнювала ефективність та безпеку помалідоміду та низьких доз дексаметазону проти високих доз дексаметазону у пацієнтів з подвійною рефрактерною множинною мієломою. У цьому дослідженні усього 455 пацієнтів були рандомізовані 2:1 для отримання помалідоміду та низьких доз дексаметазону (група А) або високих доз дексаметазону самостійно (група Б), відповідно. Група А отримала 4 мг помалідоміду на 1–21 день і 40 мг дексаметазону на 1, 8, 15 і 22 день 28-денного циклу. Лікування високими дозами дексаметазону в групі Б складалося з 40 мг дексаметазону на 1–4 дні, 9–12 і 17–20 28-денного циклу. Первинною кінцевою точкою було виживання без прогресування захворювання із середнім часом спостереження 18 місяців. Виживання без прогресування захворювання для помалідоміду та низьких доз дексаметазону повідомлялося як 15,7 тижнів, що суттєво перевершило поліпшення виживаності без прогресування 8 тижнів при лікуванні високими дозами дексаметазону (HR 0, 45, P <0, 001). Таким чином, завдяки дії нових лікарських засобів, зокрема помалідоміду, продовжений прогрес в лікуванні мієломи на останній стадії, коли вичерпані інші терапевтичні можливості.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

На сьогоднішній день в Україні профіль безпеки помалідоміду (діюча речовина препарату) є добре вивченим.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності застосування препарату за даних умов. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
1.Тератогенність (розвиток вроджених вад)	Помалідомід не слід приймати під час вагітності, оскільки він виявляє тератогенний ефект. Помалідомід структурно пов'язаний із талідомідом. Талідомід - відомий лікарський засіб із тератогенним для людини впливом, який спричиняє тяжкі вроджені вади. Було встановлено, що помалідомід є тератогенним при введенні у період основного органогенезу як для щурів, так і для кроликів.	Умови Програми профілактики вагітності повинні бути виконані для всіх пацієнтів, якщо немає надійних доказів того, що пацієнт не має репродуктивного потенціалу. Помалідомід протипоказаний до застосування під час вагітності та жінкам репродуктивного віку, за винятком випадків, коли всі умови для запобігання вагітності виконані. Пацієнти, які в даний час приймають будь-які ліки, повинні проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати ЛЗ. Інформаційний лист-звернення до спеціалістів системи охорони здоров'я (DHPC)
2.Важка інфекція внаслідок нейтропенії (мала концентрація нейтрофілів (одного з типів клітин білої крові) в крові) та панцитопенії(дефіциті усіх її формених елементів (клітин крові))	Найчастіше у пацієнтів спостерігається нейтропенія, гематологічна побічна реакція 3-го або 4-го ступеня з рецидивуючою/рефрактерною множинною мієломою та панцитопенія.	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ. Пацієнтів слід контролювати на наявність гематологічних побічних реакцій, особливо на виникнення нейтропенії.
3.Тромбоцитопенія (зниження кількості тромбоцитів) та кровотеча	У пацієнтів, які отримували комбіновану терапію помалідомідом під час клінічних досліджень, тромбоцитопенія виникла у 27,0-36,7 % пацієнтів. Тромбоцитопенія 3-го або 4-го ступеня виникла у 20,7-27,3 % пацієнтів, що призвело до переривання терапії помалідомідом у 0,7 % пацієнтів та вважалася серйозною у 0,4-1,7 %.	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ. Лікарі повинні спостерігати за пацієнтами на предмет виникнення кровотеч, включаючи кровотечі з носа, особливо при застосуванні супутніх лікарських засобів, які, як відомо, підвищують ризик виникнення кровотеч.

		<p>Повний аналіз крові слід робити на початку терапії, щотижня протягом перших 8 тижнів терапії та надалі щомісяця. Може знадобитися зміна дози. Пацієнтам може знадобитися підтримувальна терапія препаратами крові та/або факторами росту.</p> <p>Необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнта.</p>
4.Серцева недостатність	<p>Повідомлялося про побічні реакції з боку серцевої системи, включаючи застійну серцеву недостатність, набряк легень та фібриляцію передсердь, головним чином у пацієнтів із наявними серцевими захворюваннями або серцевими факторами ризику.</p>	<p>Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ.</p> <p>Слід дотримуватися належної обережності при призначенні помалідоміду пацієнтам з серцевою недостатністю, включаючи періодичний контроль за ознаками чи симптомами серцево-судинної системи.</p> <p>Необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнта.</p> <p>Інформаційний лист-звернення до спеціалістів системи охорони здоров'я (ДНРС)</p>
5.Немеланомний рак шкіри	<p>Повідомлялося про виникнення немеланомного раку шкіри, у пацієнтів, які отримували помалідомід.</p>	<p>Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ.</p> <p>Лікарі повинні ретельно слідкувати за пацієнтами до та під час лікування, використовуючи стандартне обстеження з виявлення онкологічних захворювань та вчасно розпочати лікування.</p>
6. Венозна та артеріальна тромбоемболія(гостра закупорка кровоносної судини)	<p>У пацієнтів, які отримують помалідомід у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном або в поєднанні з дексаметазоном, можливе</p>	<p>Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ.</p>

	<p>виникнення венозної тромбоемболії (переважно тромбоз глибоких вен та легенева емболія) та артеріальних тромбоемболічних ускладнень (інфаркт міокарда та порушення мозкового кровообігу).</p>	<p>Пацієнти з відомими факторами ризику виникнення тромбоемболії, включаючи попередній тромбоз, повинні перебувати під ретельним контролем. Слід вжити заходів, щоб мінімізувати всі фактори ризику, які можна усунути (наприклад, куріння, гіпертензія та гіперліпідемія). Пацієнти та лікарі мають бути уважними до ознак та симптомів тромбоемболії. Пацієнти повинні звернутися за медичною допомогою у разі виникнення таких симптомів як задишка, біль у грудях, набряк руки або ноги. Інформаційний лист-звернення до спеціалістів системи охорони здоров'я (ДНРС)</p>
--	---	---

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
<p>1.Вторинне первинне злоякісне новоутворення</p>	<p>Повідомлялося про виникнення других первинних злоякісних новоутворень, таких як немеланомний рак шкіри, у пацієнтів, які отримували помалідомід. Лікарі повинні ретельно слідкувати за пацієнтами до та під час лікування, використовуючи стандартне обстеження з виявлення онкологічних захворювань на наявність інших первинних злоякісних новоутворень та розпочати лікування, як зазначено.</p>
<p>2.Серцева аритмія</p>	<p>Повідомлялося про побічні реакції з боку серцевої системи, включаючи серцеву аритмію, головним чином у пацієнтів із наявними серцевими захворюваннями або серцевими факторами ризику. Слід дотримуватися належної обережності при призначенні помалідоміду таким пацієнтам, включаючи періодичний контроль за ознаками чи симптомами серцево-судинної системи.</p>

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<p>відсутні</p>	

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Як і для всіх лікарських засобів, для препарату Помалід, існує затверджена Інструкція до медичного застосування – офіційна інформація про медичне застосування лікарського засобу, викладена відповідно до вимог нормативної бази України. Інструкція містить короткий опис характеристик препарату, який забезпечує ознайомлення лікарів, фармацевтів, інших фахівців в області охорони здоров'я, а також пацієнтів з докладною інформацією про те, як використовувати цей препарат, а також які можливі прояви можливих реакцій/ризиків при його застосуванні, рекомендації по їх уникненню/мінімізації. Інформація зазначена в розділах «Побічні реакції», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Передозування», «Передозування».

Помалід має спеціальні умови та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику). Додаткові заходи з мінімізації ризиків включають в себе інформаційний лист-звернення до медичних працівників (ДНРС). Ці додаткові заходи з мінімізації ризику пов'язані з наступними ризиками:

Тератогенність

Заходи з мінімізації ризику - інформаційний лист-звернення до медичних працівників (ДНРС).
Ціль та обґрунтування: для кращого розуміння ризику та процедури, пов'язані з управлінням цим ризиком, щоб мінімізувати його виникнення та ступінь тяжкості.
Інформаційний лист-звернення до медичних працівників (ДНРС) містить: Інформацію, яка повинна надаватися пацієнтам перед застосуванням помалідоміду: При прийомі помалідоміду під час вагітності, очікується тератогенний ефект у людини. Тому помалідомід протипоказаний при вагітності та жінкам у дітородному віці , якщо не виконані умови Програми профілактики вагітності , описані в Інструкції до медичного застосування та в даному листі Всі чоловіки та всі жінки, які мають дітородний потенціал, повинні пройти консультації щодо необхідності уникнення вагітності.

Серцева недостатність.

Заходи з мінімізації ризику - інформаційний лист-звернення до медичних працівників (ДНРС).
Ціль та обґрунтування: для кращого розуміння ризику та процедури, пов'язані з управлінням цим ризиком, щоб мінімізувати його виникнення та ступінь тяжкості.
Інформаційний лист-звернення до медичних працівників (ДНРС) містить: Інформацію про випадки серцевої недостатності та пов'язані з нею патології, які включають застійну серцеву недостатність, гостру серцеву недостатність та гострий набряк легенів, спостерігалися переважно у пацієнтів із наявними серцевими захворюваннями або такими факторами ризику, як гіпертонічна хвороба, що виникли протягом 6 місяців після початку лікування помалідомідом. Необхідність контролю пацієнтів із серцевими захворюваннями чи факторами ризику на предмет ознак та симптомів серцевої недостатності.

Венозна та артеріальна тромбоемболія.

Заходи з мінімізації ризику - інформаційний лист-звернення до медичних працівників (ДНРС).
Ціль та обґрунтування: для кращого розуміння ризику та процедури, пов'язані з управлінням цим ризиком, щоб мінімізувати його виникнення та ступінь тяжкості.
Інформаційний лист-звернення до медичних працівників (ДНРС) містить: Інформацію про випадки венозної та артеріальної тромбоемболії

Через підвищений ризик венозної тромбоемболії у пацієнтів із множинною мієломою, які приймають помалідомід та дексаметазон, застосування пероральних комбінованих таблеток для контрацепції не рекомендується. Ризик венозної тромбоемболії зберігається протягом 4-6 тижнів після припинення застосування комбінованих оральних контрацептивів.

Попередження тромбоемболічного ускладнення

У пацієнтів, які отримують помалідомід у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном або в поєднанні з дексаметазоном, можливе виникнення венозної тромбоемболії (переважно тромбоз глибоких вен та легенева емболія) та артеріальних тромбоемболічних ускладнень (інфаркт міокарда та порушення мозкового кровообігу). Необхідність контролю пацієнтів, уважність лікарів до ознак та симптомів тромбоемболії.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Перелік досліджень в плані післяреєстраційного розвитку

Не застосовно.

Дослідження/ захід (включаючи номер дослідження)	Мета	Вивчаєма проблема безпеки / ефективності	Статус	Дата надання (проміжних) або заключного звітів

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовно.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Не застосовно (перша версія ПУР).

Версія	Дата	Проблема безпеки		Коментар
	На момент реєстрації дд/мм/рррр	Ідентифіковані ризики Потенційні ризики Відсутня інформація		
0.1	15.11.2021	Важливі ідентифіковані ризики Важливі потенційні ризики Відсутня інформація	1.Тератогенність 2.Важка інфекція внаслідок нейтропенії та панцитопенії 3.Тромбоцитопенія та кровотеча 4.Серцева недостатність 5.Немеланомний рак шкіри 6.Венозна та артеріальна тромбоемболія 1.Вторинне первинне злоякісне новоутворення 2.Серцева аритмія відсутня	
0.2	06.09.2022	Важливі ідентифіковані ризики Важливі потенційні ризики Відсутня інформація	1.Тератогенність 2.Важка інфекція внаслідок нейтропенії та панцитопенії 3.Тромбоцитопенія та кровотеча 4.Серцева недостатність 5.Немеланомний рак шкіри 6.Венозна та артеріальна тромбоемболія 1.Вторинне первинне злоякісне новоутворення 2.Серцева аритмія відсутня	Видалення дозування 1 мг