

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.26.1.009>
УДК 614.2



Кучко А.М., Ефремова И.Н.✉, Федосеева И.И.

Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении, Минск, Беларусь

Программа предотвращения беременности: леналидомидсодержащие лекарственные препараты

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Кучко А.М. – сбор, анализ, обобщение и систематизация данных; Ефремова И.Н. – план написания статьи, редактирование статьи, анализ и систематизация данных; Федосеева И.И. – сбор и анализ данных литературы.

Подана: 13.01.2023

Принята: 31.01.2023

Контакты: rcpl@rceth.by

Резюме

В связи с доказанным высоким риском тератогенного действия леналидомид при применении в период беременности Министерством здравоохранения Республики Беларусь принято решение о введении дополнительных ограничений при назначении структурных аналогов талидомида в виде программы предотвращения беременности. Программа контроля применения иммуномодулирующих имидных препаратов, структурных аналогов талидомида, направлена на обеспечение соблюдения рекомендаций по их назначению женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом и мужчинам при сексуальных контактах с беременной женщиной или женщиной репродуктивного возраста.

Ключевые слова: программа предотвращения беременности, фармаконадзор, леналидомид

Kuchko A., Yefremava I.✉, Fedaseyeva I.

Center For Examinations and Tests in Health Service, Minsk, Belarus

Pregnancy Prevention Programme: Lenalidomide Containing Medicines

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kuchko A. – collection, analysis, generalization and systematization of data; Efremova I. – article writing plan article editing, data analysis and systematization; Fedoseeva I. – collection and analysis of literature data.

Submitted: 13.01.2023

Accepted: 31.01.2023

Contacts: rcpl@rceth.by

Abstract

In connection with the identified high risk of teratogenic effects of lenalidomide when used during pregnancy, the Ministry of Health of the Republic of Belarus decided to impose an additional restrictions on the use of structural analogs of thalidomide in the form of pregnancy prevention programs. The program for monitoring the use of

immunomodulatory imide medicines, structural derivatives of thalidomide, is aimed to ensuring adherence to recommendations for their administration in women able to have children and men who have sexual contacts with a pregnant women or a women of reproductive age.

Keywords: pregnancy prevention programme, pharmacovigilance, lenalidomide

Леналидомид относится к представителям нового класса противоопухолевых иммуномодулирующих лекарственных препаратов. Препарат обладает противоопухолевыми, антиангиогенными, проэритропоэтическими и иммуномодулирующими свойствами. Леналидомид был впервые одобрен для медицинского применения в США в 2005 г. [1] и включен в Список основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения [2]. На сегодняшний день в Республике Беларусь зарегистрированы леналидомидсодержащие препараты в лекарственной форме для приема внутрь (капсулы).

Противоопухолевая терапия леналидомидом назначается для лечения [1]:

- множественной миеломы (в качестве монотерапии для поддерживающего лечения после трансплантации аутологичных стволовых клеток у взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой; в качестве комбинированной терапии (с дексаметазоном, или с бортезомибом и дексаметазоном, или с мелфаланом и преднизолоном) для лечения взрослых пациентов с ранее не леченной множественной миеломой, не подлежащих трансплантации аутологичных стволовых клеток; в комбинации с дексаметазоном для лечения миеломы у взрослых пациентов, которые получили по крайней мере одну линию терапии);
- миелодиспластического синдрома (в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с трансфузионно-зависимой анемией вследствие миелодиспластического синдрома с низким или промежуточным-1 риском, связанного с цитогенетической аномалией (5q изолированной делецией), когда недостаточно других методов лечения);
- мантийноклеточной лимфомы (в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов, у которых наблюдается рецидив или прогрессирование заболевания).

Дозировку и длительность курса лечения определяет врач, на основании клинических данных и результатов лабораторных исследований показателей состояния пациента, стадии заболевания и масштабы опухолевого процесса. Леналидомид быстро всасывается после перорального приема натощак, максимальная концентрация в крови после однократного приема отмечается в интервале от 0,5 до 2 часов. Многократный прием не вызывает заметного накопления лекарственного препарата [3].

Леналидомид является структурным аналогом талидомида, который для людей является доказанным тератогеном, вызывающим тяжелые угрожающие жизни врожденные пороки развития плода [3, 4]. В исследовании эмбриофетального развития обезьянам вводили леналидомид в дозах до 4 мг/кг/день. Результаты исследования показали, что леналидомид вызывал внешние пороки развития (короткие конечности, согнутые пальцы, запястья и/или хвост, лишние или отсутствующие пальцы)

у потомства самок обезьян, получавших препарат во время беременности. Талидомид вызывал аналогичные типы пороков развития в том же исследовании.

Так, в конце 1950-х гг. и в начале 1960-х гг. в 46 странах использование беременными или впоследствии забеременевшими женщинами талидомида в качестве транквилизатора и препарата для купирования утренней тошноты привело к крупнейшей медицинской катастрофе за всю историю, при которой более 10 000 детей родились с рядом тяжелых пороков развития [4]. Врожденные пороки развития плода включали аномалии скелета (амелия, отсутствие костей, фокомелия, гипоплазия костей); аномалии наружного (отсутствие или тяжелая гипоплазия наружного уха) и внутреннего уха; паралич лицевого нерва; аномалии глаз (анофтальм, микрофтальм, косоглазие); врожденные пороки сердца; пороки развития почек и мочевыводящих путей; пороки развития половых органов; пороки развития желудочно-кишечного тракта [5, 6]. Смертность при рождении или вскоре после рождения у новорожденных с аномалиями, вызванными приемом талидомида, составляла около 40% [6].

Для предотвращения риска воздействия леналидомида на эмбрион и плод в США, странах Европы, Великобритании внедрена программа предотвращения беременности, целью которой являлось информирование лиц, назначающих препараты, пациентов и фармацевтов о серьезных рисках и условиях безопасного использования леналидомида [7–9]. Необходимые дополнительные меры по минимизации риска для назначения и отпуска леналидомида в виде программы предупреждения беременности также реализуются на территории Российской Федерации [10].

На сегодняшний день в Государственном реестре лекарственных средств Республики Беларусь представлено три торговых наименования леналидомид-содержащих лекарственных препаратов: Леналидомид, капсулы 5 мг; 10 мг; 15 мг; 25 мг, держатель регистрационного удостоверения СООО «Нативита», Республика Беларусь; Леналидомид-ТФ, капсулы 5 мг; 10 мг; 15 мг; 25 мг, держатель регистрационного удостоверения СООО «Трайплфарм», Республика Беларусь; Леналидомид-Виста, капсулы 10 мг; 15 мг; 25 мг, держатель регистрационного удостоверения Mistral Capital Management Limited, Великобритания [3]. В соответствии с утвержденной общей характеристикой лекарственного препарата леналидомид противопоказан в период беременности и в период кормления грудью, у женщин репродуктивного возраста за исключением случаев, когда соблюдаются программы.

Министерством здравоохранения было принято решение (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.02.2022 № 261) о введении дополнительных ограничений при назначении структурных аналогов талидомида и внедрении в подведомственных организациях здравоохранения программы предотвращения беременности – программы контроля применения иммуномодулирующих имидных препаратов, структурных аналогов талидомида (далее – Программа) [11]. Ранее Министерством здравоохранения было принято аналогичное решение в отношении контроля применения лекарственных препаратов, содержащих вальпроевую кислоту и изотретиноин, о чем мы писали в журнале «Рецепт» ранее (№ 5, том 25, 2022 и № 6, том 25, 2022).

Программа содержит рекомендации по мерам минимизации риска тератогенного действия, которые направлены на обеспечение условий по отпуску препарата, надлежащее информирование пациентов (мужчин и женщин) о рисках и эффективной контрацепции, предотвращение и контроль беременности. Внедрение



не использующей эффективные способы контрацепции (даже если мужчине проведена вазэктомия), весь период лечения и в течение одной недели после его прекращения и/или перерыва в лечении;

- понимать, что в случае наступления беременности у сексуального партнера в период лечения леналидомидом или сразу после завершения применения леналидомида он должен немедленно проинформировать своего лечащего врача. Женщине-партнеру необходимо обратиться за консультацией к врачу-специалисту.

Согласие пациента на лечение документируется надлежащим образом (форма согласия на лечение заполняется пациентом собственноручно и подписывается) и вносится в первичную медицинскую документацию пациента.

Лечащий врач или врач-специалист по профилю заболевания в двух экземплярах заполняет и подписывает карту пациента (один экземпляр хранится у врача, второй – у пациента).

Дополнительно всем пациентам (женщинам и мужчинам) или их законным представителям должна быть предоставлена брошюра для пациента.

Правила контрацепции

Женщины репродуктивного возраста должны использовать один из высокоэффективных методов контрацепции в течение 4 недель до начала лечения леналидомидом, весь период лечения и в течение 4 недель после окончания лечения, а также в случае перерыва в лечении.

Пациентам предоставляется всесторонняя информация о предупреждении беременности и выдается направление на консультацию профильных специалистов по контрацепции, если женщиной на момент назначения не используются эффективные методы контрацепции. При обсуждении выбора метода контрацепции с участием пациента в каждом случае следует оценивать индивидуальные обстоятельства, чтобы убедиться в вовлеченности пациента и вероятности соблюдения выбранных мер. Требования по обеспечению эффективной контрацепции распространяются на женщин репродуктивного возраста с аменореей.

К высокоэффективным методам контрацепции относят:

- подкожные гормональные импланты;
- внутриматочные системы, выделяющие левоноргестрел;
- депо-препараты медроксипрогестерона ацетата;
- перевязка маточных труб;
- вазэктомия партнера (подтверждается азооспермией в двух анализах семенной жидкости);
- прогестеронсодержащие таблетки, ингибирующие овуляцию (например дезогестрел).

Прием комбинированных пероральных контрацептивов не показан пациенткам с множественной миеломой на фоне лечения леналидомидом и дексаметазоном, а также пациенткам с множественной миеломой, миелодиспластическим синдромом и мантийноклеточной лимфомой, принимающих только леналидомид, в связи с повышенным риском тромбоэмболических осложнений. Для эффективной контрацепции этим пациенткам рекомендуется использовать один из перечисленных выше методов. Повышенный риск развития тромбоэмболии сохраняется в течение 4–6 недель после прекращения приема комбинированных противозачаточных

средств. Следует отметить, что эффективность гормональных противозачаточных лекарственных средств может быть снижена при одновременном применении дексаметазона.

Пациенткам с нейтропенией, использующим в качестве контрацептива подкожные гормональные импланты или внутриматочные системы, выделяющие левоноргестрел, необходимо профилактически назначать антибиотики в связи с повышенным риском инфекционных осложнений в момент установки этих терапевтических систем.

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

Все пациенты мужского пола, принимающие леналидомид, должны использовать презервативы в течение всего периода лечения, во время перерыва приема дозы и в течение одной недели после прекращения лечения, если их партнерша беременна или потенциально может забеременеть и не прибегает к контрацепции. Пациенту необходимо сообщить, какие эффективные методы контрацепции может использовать его женщина-партнер.

Тесты на беременность

Тесты на беременность (чувствительность не менее 25 мМЕ/мл) должны выполняться в присутствии врача всем женщинам репродуктивного возраста, включая тех, которые полностью или продолжительно воздерживаются от гетеросексуальных отношений. Тесты на беременность, выдача рецепта и отпуск лекарственного средства должны осуществляться в один и тот же день. Прием леналидомида женщинами с сохраненным репродуктивным потенциалом должен быть начат в течение 7 дней после назначения.

До начала лечения

Тесты на беременность под контролем медицинского специалиста выполняются в день назначения лечения или за 3 дня до визита к врачу, если до этого пациентка использовала эффективную контрацепцию продолжительностью не менее 4 недель. Результаты теста должны подтвердить факт отсутствия беременности у пациентки на фоне лечения леналидомидом.

В карту пациента вносятся результаты каждого нового теста на беременность и отмечается факт использования контрацепции. Для женщин, не обладающих репродуктивным потенциалом, и мужчин в карте пациента делается только запись о начале лечения.

Во время и после окончания лечения

Тест на беременность под контролем медицинского специалиста следует повторять не реже одного раза в 4 недели, включая период как минимум 4 недели после окончания лечения, за исключением случаев подтвержденной трубной стерилизации. Эти тесты должны выполняться в день визита или за 3 дня до визита к врачу с целью назначения леналидомида.

Требования при подозрении на беременность

- Пациенты должны быть проинформированы о необходимости незамедлительного обращения к врачу-специалисту по профилю заболевания в случае наступления беременности.
- В случае выявления беременности иными специалистами системы здравоохранения пациент направляется для выполнения незамедлительной консультации и пересмотра лечения соответствующим врачом-специалистом по профилю заболевания.
- Необходимо прекратить лечение леналидомидом женщины-пациента немедленно. Направить женщину-пациента на консультацию к соответствующему врачу-специалисту.
- При наступлении беременности у партнерши пациента мужского пола, принимающего леналидомид, рекомендуется направить ее на консультацию к соответствующему врачу-специалисту.

Дополнительные меры предосторожности

- Пациенты не должны передавать леналидомид другим лицам. Неиспользованный лекарственный препарат необходимо вернуть в медицинское учреждение.
- Пациентам запрещается сдавать кровь или сперму в качестве донора на протяжении всего лечения леналидомидом и в течение одной недели после его окончания.
- Не известно, поступает ли леналидомид в материнское молоко, поэтому кормление грудью во время терапии леналидомидом должно быть прекращено.
- Женщины с установленной или возможной беременностью не должны контактировать с капсулами леналидомидсодержащего лекарственного препарата.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение леналидомидсодержащих лекарственных препаратов женщинами во время беременности, а также мужчинами, сексуальными партнерами которых являются беременные женщины, представляет значительный риск врожденных пороков развития плода. С целью введения дополнительных ограничений при назначении леналидомидсодержащих лекарственных препаратов Министерством здравоохранения Республики Беларусь внедрена программа предотвращения беременности – программа контроля применения иммуномодулирующих имидных препаратов, структурных аналогов талидомида. Данная программа направлена на надлежащее информирование медицинскими работниками пациентов (мужчин и женщин) о рисках и эффективной контрацепции, предотвращение и контроль беременности.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wikipedia [Electronic resource]. – Mode of access: https://en.wikipedia.org/wiki/Lenalidomide#cite_note-AHFS2019-3. – Date of access: 19.01.2023.
2. World Health Organization (2019). World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. Geneva: World Health Organization. hdl:10665/325771. WHO/MVP/EMP/IAU/2019.06. – Mode of access: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. – Date of access: 19.01.2023.
3. State Register of Medicinal Products of the Republic of Belarus [Electronic resource]. – Mode of access: <https://rceth.by/Refbank/>. – Date of access: 19.01.2023.
4. Wikipedia [Electronic resource]. – Mode of access: https://en.wikipedia.org/wiki/Thalidomide_scandal. – Date of access: 19.01.2023.
5. Miller M.T. Trans Am Ophthalmol Soc., 1991;89. [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1298636/>. – Date of access: 19.01.2023.
6. Thalidomide. American Society of Health-System Pharmacists Drug Information. [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.drugs.com/monograph/thalidomide.html>. – Date of access: 19.01.2023.
7. Risk Evaluation and Mitigation Strategies. Lenalidomide. [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/rem/index.cfm?event=RemsDetails.page&REMS=410#tabs-3>. – Date of access: 19.01.2023.
8. EU-Risk Management Plan for Revlimid® (Lenalidomide). [Electronic resource]. – Mode of access: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/revlimid-epar-risk-management-plan_en.pdf. – Date of access: 19.01.2023.
9. Pregnancy Prevention Programme. Lenalidomide. [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.medicines.org.uk/emc/rmm/2358/Document>. – Date of access: 19.01.2023.
10. Revlimid® (lenalidomide). Information for healthcare workers [Electronic resource]. – Mode of access: <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2022/4/29/1651234517.55529-1-22038.pdf>. – Date of access: 19.01.2023.
11. About the approval of the Program for the control of the use of medicines immunomodulatory imide drugs, structural derivatives of thalidomide. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 261 dated 28.02.2022. Available at: <http://www.rceth.by>. (in Russian)