



Sadržaj pisma je odobren od strane
Agencije za lijekove i medicinska sredstva (CALIMS)

Podgorica, 27 maj 2015.

Pismo zdravstvenim radnicima o važnim aspektima kliničke upotrebe lijeka Revlimid ▼ (lenalidomid): PROGRAM PREVENCIJE TRUDNOĆE

(▼Oznaka da je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbjednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo ovog lijeka.)

Poštovani,

Evropa Lek Pharma d.o.o. (zastupnik kompanije Celgene), u saradnji sa Agencijom za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS), ovim putem želi da Vas obavijesti o važnim aspektima kliničke upotrebe lijeka **Revlimid ▼ (lenalidomid)**, koji se koristi:

- u kombinaciji sa deksametazonom za liječenje multiplog mijeloma kod pacijenata koji su već primili najmanje jednu prethodnu terapiju.
- za liječenje pacijenata sa anemijom zavisnom od transfuzija, zbog mijelodisplastičnog sindroma (MDS) niskog ili srednjeg-1 rizika, povezanog sa izolovanom citogenetskom abnormalnošću – delecijom 5q, kada su druge terapijske opcije nedovoljne ili neadekvatne.

Plan upravljanja rizikom

Imajući u vidu rizik od teratogenosti lijeka Revlimid, kao i njegov bezbjednosni profil (mijelosupresija, tromboembolijski događaji itd.), od zdravstvenih regulatornih autoriteta zahtijevano je sprovođenje mjera za minimizaciju rizika. One posebno uključuju plan prevencije trudnoće, aktivnosti za praćenje rizika u vezi sa lijekom Revlimid i distribuciju informacija i edukativnog materijala zdravstvenim radnicima i pacijentima.

Program prevencije trudnoće

Lenalidomid je strukturno sličan **talidomidu** koji je poznat kao teratogena supstanca za čovjeka. Studija embrio-fetalnog razvoja sprovedena na životinjama je pokazala da je lenalidomid doveo do malformacija (skraćeni ekstremiteti, savijeni prsti, zglobovi i/ili rep, povećan ili smanjen broj prstiju) kod potomstva ženki majmuna koje su primile lijek tokom trudnoće. Talidomid je u istoj studiji doveo do slične vrste malformacija. Ovi rezultati pokazuju da je lenalidomid teratogen za životinje, na sličan način kao talidomid, pa je očekivan i teratogeni efekat kod ljudi.

Zbog toga je primjena lenalidomida kontraindikovana tokom trudnoće.

Takođe je kontraindikovana primjena kod žena koje mogu da rađaju ako nisu ispoštovani svi uslovi navedeni u Programu prevencije trudnoće.

Želimo da Vam skrenemo pažnju na uslove Programa prevencije trudnoće koji moraju da budu ispunjeni kod ove specifične populacije pacijenata.

Sve žene koje mogu da rađaju moraju:

- da dobiju savjet o očekivanoj teratogenosti lenalidomida i potrebi da se izbjegne trudnoća
- da koriste jedan efikasan metod kontracepcije 4 nedelje prije terapije, tokom terapije, tokom bilo kakvog prekida terapije i 4 nedelje nakon završetka terapije, osim ako se žena obaveže na apsolutnu i kontinuiranu apstinenciju koja će se potvrđivati mjesečno
- da imaju negativan test za utvrđivanje trudnoće sproveden pod medicinskim nadzorom nakon što su 4 nedelje koristile efikasnu kontracepciju, na svake 4 nedelje tokom terapije i 4 nedelje nakon završetka terapije. Ovaj zahtjev se odnosi i na žene koje mogu da rađaju, a apsolutno i kontinuirano apstiniraju.

- sledeći primjeri se mogu smatrati efikasnim metodama kontracepcije:
 - implant
 - intrauterini dostavni sistem sa levonorgestrelom
 - medroksiprogesteron acetat depo
 - sterilizacija podvezivanjem jajovoda
 - seksualni odnos samo sa muškim partnerom koji je imao vazektomiju; vazektomija mora da bude potvrđena sa dvije negativne analize sperme
 - pilule za inhibiciju ovulacije koje sadrže samo progesteron (npr. dezogestrel)

Zbog povećanog rizika od venske tromboembolije, **kombinovane pilule za oralnu kontracepciju se NE preporučuju** kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su na terapiji lenalidomidom i deksametazonom.

Idealno bi bilo da test za utvrđivanje trudnoće, propisivanje recepta i izdavanje lijeka budu istog dana. **Izdavanje lenalidomida treba da bude u roku od 7 dana od propisivanja recepta.**

Odjeljak 4.4 priloženog Sažetka karakteristika lijeka (*Summary of Product Characteristics - SmPC*) sadrži dodatna uputstva o definisanju populacije žena koje mogu da rađaju, savjetovanju, efikasnoj kontracepciji i testiranju za utvrđivanje trudnoće.

Muškarci

Lenalidomid je prisutan u sjemennoj tečnosti. **Zbog toga svi pacijenti muškog pola treba da koriste kondom** (čak i ako su imali vazektomiju) tokom trajanja terapije, tokom prekida terapije i 1 nedelju nakon prestanka terapije ukoliko je njihova partnerka trudna ili može da rađa a ne koristi efikasnu kontracepciju.

Svi pacijenti

Pacijente bi trebalo uputiti da nikad ne daju lenalidomid drugoj osobi i da neiskorišćene kapsule vrate svom farmaceutu.

Pacijenti ne smiju da doniraju krv tokom terapije ili 1 nedelju nakon prestanka terapije lenalidomidom.

Edukativni materijal i ograničenja u propisivanju i izdavanju lijeka

Dodatne informacije o Programu prevencije trudnoće za zdravstvene radnike i pacijente se mogu naći u **Revlimid – Informativnom setu za zdravstvene radnike**, koji sadrži sledeće elemente:

- Sažetak karakteristika lijeka
- Edukativna knjižica za zdravstvene radnike
- Edukativna knjižica za pacijente*
- Algoritam za procjenu novog pacijenta

- Obrasci za početak liječenja (za ljekare i za pacijente)*
- Kartica o pacijentu
- Džepna informativna kartica za pacijenta
- Obrazac za naručivanje lijeka
- Dopis za druge zdravstvene radnike
- Obrazac za dokumentovanje trudnoće
- Obrazac za prijavljivanje neželjenih reakcija

* izrađeni posebno za kategorije pacijenata: žene koje mogu da rađaju, žene koje ne mogu da rađaju, muškarci

Informativni set za zdravstvene radnike dobijate uz ovo pismo, dok se za dodatne kopije možete obratiti kompaniji Evropa Lek Pharma d.o.o. (Kritskog odreda 4/1, 81000 Podgorica, tel: 067 243 586).

Terapija lijekom Revlimid mora da se započne i odvija pod nadzorom ljekara specijaliste sa iskustvom u liječenju hematoloških malignih bolesti (hematolog ili onkolog), koji dobijaju Informativni set i prolaze posebnu obuku o Programu prevencije trudnoće, o čemu se vodi evidencija u kojoj ljekar potpisom potvrđuje razumijevanje ovog programa. Na isti način se sprovodi obuka farmaceuta u apotekama (javne i bolničke) koje će biti uključene u izdavanje lijeka.

Ljekar informiše sve pacijente (i muškog i ženskog pola) o očekivanom riziku od teratogenosti i striktnim mjerama za prevenciju trudnoće, kako je to navedeno u Programu prevencije trudnoće (uključujući navedene mjere u vezi sa korišćenjem efikasne kontracepcije i sprovođenjem testova za utvrđivanje trudnoće) i pacijentu obezbjeđuje odgovarajuću *Edukativnu knjižicu za pacijenta* i *Džepnu informativnu karticu za pacijenta* iz Informativnog seta.

Prije početka terapije lenalidomidom, **ljekar i pacijent moraju da potpišu obrazac za početak liječenja kojim se potvrđuje da je pacijent obaviješten o koristi i riziku liječenja lenalidomidom i da su ispoštovani svi uslovi navedeni u Programu prevencije trudnoće.** Original ostaje u zdravstvenom kartonu/istoriji bolesti pacijenta, a kopiju dobija pacijent. Ljekar treba da popuni i potpiše **karticu o pacijentu** koja se čuva u zdravstvenom kartonu/istoriji bolesti pacijenta. Karticu o pacijentu za žene koje mogu da rađaju treba redovno popunjavati, kako bi se dokumentovali datumi mjesečnog negativnog testa za utvrđivanje trudnoće.

U cilju dodatne mjere minimizacije rizika, uveden je **sistem kontrolisane distribucije lijeka**. Ljekar popunjava i potpisuje **obrazac za naručivanje lijeka** Revlimid, koji se dalje dostavlja ljekaru opšte prakse i apoteci ili samo bolničkoj apoteci u slučaju bolničkog liječenja pacijenta. Farmaceut ovjerava obrazac i šalje narudžbinu za lijek distributeru. Ljekar može da odluči da dodatno pošalje **dopis za druge zdravstvene radnike** koji brinu o pacijentu i tako im pruži potrebne informacije. Za pacijentkinje koje mogu da rađaju, propisivanje treba ograničiti na mjesečne potrebe. Da bi se smanjio razmak između negativnog testa za utvrđivanje trudnoće i početka liječenja, pacijentkinju treba savjetovati da lijek preuzme od farmaceuta istog dana kada je dobila recept. Izdavanje lenalidomida ženama koje mogu da rađaju treba da bude najkasnije 7 dana od propisivanja recepta.

Trudnoća

Ako dođe do **trudnoće kod žene na terapiji lenalidomidom**, terapija se mora odmah obustaviti i pacijentkinja uputiti ljekaru specijalisti ili ljekaru sa iskustvom u teratologiji radi procjene i savjetovanja. Ako dođe do trudnoće kod partnerke muškarca koji dobija lenalidomid, preporučuje se da se partnerka uputi ljekaru specijalisti ili ljekaru sa iskustvom u teratologiji radi procjene i savjetovanja. Kod svakog **pozitivnog testa za utvrđivanje trudnoće ili sumnje na izloženost fetusa lenalidomidu, slučaj treba prijaviti** kompaniji Evropa Lek Pharma d.o.o. popunjavanjem **obrasca za dokumentovanje trudnoće** (dostupan u Informativnom setu ili na zahtjev od kompanije Evropa Lek Pharma d.o.o.). Ove slučajeve

treba pažljivo pratiti i prijaviti ishod trudnoće. Kompanija Evropa Lek Pharma d.o.o. obrađuje sve evidentirane slučajeve i prijavljuje ih CALIMS.

Mijelosupresija

Glavni toksični efekti koji ograničavaju dozu lenalidomida su neutropenija i trombocitopenija.

Kompletna krvna slika, uključujući leukocitnu formulu, broj trombocita, hemoglobin i hematokrit treba da se odrede na početku terapije i svake nedelje prvih 8 nedelja terapije, a zatim u mjesečnim intervalima. Može da bude potrebno smanjenje doze lenalidomida; preporuke za prilagođavanje doze su date u odjeljku 4.2 priloženog Sažetka karakteristika lijeka.

U slučaju neutropenije, ljekar bi trebalo da razmotri upotrebu faktora rasta u zbrinjavanju pacijenta.

Istovremena primjena lenalidomida sa drugim mijelosupresivnim agensima treba da se sprovodi uz oprez.

Kod pacijenata sa multiplim mijelomom

U pivotalnim studijama faze III, neutropenija stepena 4 se javila kod 5,1% pacijenata koji su dobijali lenalidomid/deksametazon u poređenju sa 0,6% pacijenata koji su dobijali placebo/deksametazon.

Epizode febrilne neutropenije stepena 4 su primijećene rijetko (0,6% kod pacijenata koji su dobijali lenalidomid/deksametazon u poređenju sa 0,0% kod pacijenata koji su dobijali placebo/deksametazon).

Trombocitopenija stepena 3, odnosno stepena 4, javila se kod 9,9%, odnosno 1,4%, pacijenata koji su dobijali lenalidomid/deksametazon u poređenju sa 2,3%, odnosno 0,0%, pacijenata koji su dobijali placebo/deksametazon.

Kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom

U studiji faze III, kod pacijenata sa MDS, lenalidomid je bio udružen sa višom incidencom neutropenije stepena 3 i 4 u poređenju sa placebom (74,6% kod pacijenata koji su dobijali lenalidomid u poređenju sa 14,9% kod pacijenata koji su dobijali placebo).

Epizode febrilne neutropenije stepena 3 ili 4 su zabilježene kod 2,2% pacijenata koji su dobijali lenalidomid u poređenju sa 0,0% pacijenata koji su dobijali placebo. Lenalidomid je udružen sa višom incidencom trombocitopenije stepena 3 ili 4 (37% kod pacijenata koji su dobijali lenalidomid u poređenju sa 1,5% kod pacijenata koji su dobijali placebo).

Venska i arterijska tromboembolija

Kod pacijenata sa multiplim mijelomom, kombinacija lenalidomida sa deksametazonom je udružena sa povećanim rizikom od venske i arterijske tromboembolije (prvenstveno duboke venske tromboze, plućne embolije, infarkta miokarda i cerebrovaskularnih događaja).

Pregled arterijskih tromboembolijskih događaja (ATEE) u bazi podataka o farmakovigilanci kompanije Celgene do 26. decembra 2009. godine, prikazao je ukupno 493 medicinski potvrđena slučaja ATEE. Ukupna stopa prijavljivanja ATEE je bila 0,5% od čega se najviše ATEE odnose na kardiološke događaje (65,7%; uglavnom infarkt miokarda sa 319 slučajeva). Uzročno-posljedična povezanost između primjene lenalidomida i ispoljavanja ATEE se ne može isključiti. Međutim, ostaje da se utvrde moguća objašnjenja i predisponirajući faktori, a i dalje ostaju nepoznati mehanizmi uključeni u patofiziologiju infarkta miokarda.

Kod većine pacijenata sa ATEE (>60%) i venskim tromboembolijskim događajima (>80%) nije dokumentovana primjena tromboprolifakse, dok su faktori rizika identifikovani kod većine pacijenata sa medicinski potvrđenim tromboembolijskim događajem.

Kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom, monoterapija lenalidomidom je takođe bila udružena sa povećanim rizikom od venske tromboembolije (prvenstveno duboke venske tromboze i plućne embolije), ali u manjem obimu nego kod pacijenata sa multiplim mijelomom.

Preporučuju se profilaktički antitrombotički lijekovi, naročito kod pacijenata sa dodatnim trombotičkim faktorima rizika. Ukoliko se kod pacijenta javi bilo koji tromboembolijski događaj, terapija se mora prekinuti i započeti sa standardnom antikoagulantnom terapijom. Kada se pacijent stabilizuje na antikoagulantnoj terapiji i zbrinu komplikacije tromboembolijskog događaja, može se ponovo početi sa terapijom lenalidomidom početnom dozom, zavisno od procjene koristi i rizika. Pacijent treba da nastavi sa antikoagulantnom terapijom tokom terapije lenalidomidom.

Dodatne informacije o specifičnim rizicima lenalidomida navedene su u odjeljku 4.4 priloženog Sažetka karakteristika lijeka.

Početno doziranje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega

Lenalidomid se prvenstveno izlučuje putem bubrega.

Početnu dozu treba smanjiti kod pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 50 mL/min.

Smjernice za početno doziranje lijeka kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega date su u odjeljku 4.2 priloženog Sažetka karakteristika lijeka.

Hipotireoidizam

Prijavljeni su slučajevi hipotireoidizma i zato **treba razmotriti praćenje tiroidne funkcije.**

Periferna neuropatija

Lenalidomid je strukturno sličan talidomidu, za koji je poznato da izaziva tešku perifernu neuropatiju. U ovom trenutku ne može se isključiti postojanje neurotoksičnog potencijala lenalidomida kod dugotrajne upotrebe.

Sindrom lize tumora

Pošto lenalidomid ima antineoplastično dejstvo, može se pojaviti sindrom lize tumora. **Rizik od sindroma lize tumora postoji kod pacijenata sa velikim opterećenjem tumorskom masom prije liječenja. Ove pacijente treba pažljivo pratiti i preduzimati odgovarajuće mjere opreza.**

Alergijske reakcije

Prijavljeni su slučajevi alergijskih reakcija/reakcija preosjetljivosti. **Pacijente koji su prethodno imali alergijske reakcije tokom terapije talidomidom treba pažljivo pratiti,** pošto je u literaturi prijavljena mogućnost pojave ukrštene reakcije između lenalidomida i talidomida.

Ozbiljne kožne reakcije

Prijavljeni su slučajevi *Stevens-Johnson*-ovog sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize (TEN). **Primjena lenalidomida se mora prekinuti ako se pojave ekfolijativni ili bulozni osip, ili ako se sumnja na SJS ili TEN i ne treba da se nastavlja nakon prestanka koji je uslijedio zbog ovakvih reakcija. Prekid ili obustavljanje primjene lenalidomida treba razmotriti kod drugih reakcija na**

koži u zavisnosti od njihove ozbiljnosti. Pacijenti sa istorijom ozbiljnog osipa udruženog sa primjenom talidomida ne bi trebalo da primaju lenalidomid.

Poremećaji jetre

Insuficijencija jetre, uključujući smrtne slučajeve, prijavljena je kod pacijenata liječenih lenalidomidom u kombinaciji s deksametazonom: akutna insuficijencija jetre i holestaza, citolitički hepatitis, mješoviti citolitički/holestatski hepatitis i toksični hepatitis. Mehanizam ozbiljne lijekom izazvane hepatotoksičnosti ostaje nepoznat, iako u nekim slučajevima prethodno postojeća virusna bolest jetre, povišeni početni nivoi jetrenih enzima i moguće liječenje antibioticima, mogu biti faktori rizika.

Često su prijavljeni abnormalni rezultati testova funkcije jetre, a uglavnom su bili asimptomatski i reverzibilni nakon prekida liječenja. **Nakon povratka parametara na početne vrijednosti može se razmotriti primjena niže doze.**

Lenalidomid se izlučuje putem bubrega. **Važno je prilagoditi dozu pacijentima sa oštećenom funkcijom bubrega kako bi se izbjegli nivoi u plazmi koji mogu povećati rizik od pojačanih hematoloških neželjenih dejstava ili hepatotoksičnosti. Preporučuje se praćenje funkcije jetre, naročito u slučaju prethodne ili istovremene virusne infekcije jetre ili kada se lenalidomid kombinuje sa lijekovima za koje je utvrđeno da su povezani s disfunkcijom jetre.**

Drugi primarni maligniteti

U kliničkim ispitivanjima je primijećeno povećanje pojave drugih primarnih maligniteta (*second primary malignancies* - SPM) kod prethodno liječenih pacijenata sa mijelomom koji su dobijali lenalidomid/deksametazon (3,98 na 100 pacijent-godina) u poređenju sa kontrolnim grupama (1,38 na 100 pacijent-godina). Neinvazivni SPM obuhvata karcinom bazalnih ćelija i karcinom skvamoznih ćelija kože. Većina invazivnih SPM bili su maligni solidni tumori.

U kliničkim ispitivanjima novodijagnostifikovanog multiplog mijeloma, primijećeno je četverostruko povećanje incidence SPM kod pacijenata koji su dobijali lijek Revlimid (7,0%) u poređenju sa kontrolom (1,8%). Među invazivnim SPM, primijećeni su slučajevi akutne mijeloidne leukemije (AML), mijelodisplastičnog sindroma (MDS) i solidnih tumora, kod pacijenata koji su dobijali lijek Revlimid u kombinaciji sa melfalanom ili odmah nakon velike doze melfalana i autologe transplantacije matičnih ćelija hematopoeze (*autologous stem-cell transplantation* - ASCT); slučajevi maligniteta B-ćelija (uključujući Hodžkinov limfom) primijećeni su u kliničkim ispitivanjima u kojima su pacijenti dobijali lijek Revlimid nakon ASCT.

Rizik od pojave SPM mora se uzeti u obzir prije započinjanja terapije lijekom Revlimid. Ljekar treba pažljivo da procijeni pacijente prije i tokom terapije, koristeći standardni *skrining* za karcinom radi utvrđivanja pojave SPM i započne terapiju ako je indikovano.

Progresija do akutne mijeloidne leukemije kod MDS niskog ili srednjeg-1 rizika

Klinička ispitivanja su pokazala povećan rizik od progresije do akutne mijeloidne leukemije (AML) kod pacijenata koji su zavisni od transfuzije i imali su kompleksni citogenetski status u poređenju sa pacijentima koji su imali izolovanu deleciju (5q). Procijenjen dvogodišnji kumulativni rizik od progresije do AML je bio 13,8% kod pacijenata sa izolovanom del(5q) u poređenju sa 17,3% za pacijente sa del(5q) i jednom dodatnom citogenetskom abnormalnošću i 38,6% za pacijente sa kompleksnim kariotipom. Odnos koristi i rizika lijeka Revlimid je nepoznat za MDS koji je u vezi sa del(5q) i kompleksnim citogenetskim statusom. Zbog toga je terapija lijekom Revlimid ograničena na populaciju pacijenata sa izolovanom del(5q), bez dodatnih citogenetskih abnormalnosti, za koju se smatra da je pod manjim rizikom od progresije do AML.

Kako bi se prikupili bezbjednosni podaci o primjeni lijeka Revlimid kod pacijenata sa MDS-om, u Evropskoj uniji se sprovodi postmarketinška studija bezbjednosti. Specifična bezbjednosna pitanja se odnose na progresiju do AML i faktore rizika u vezi sa ovom progresijom.

Poziv na prijavljivanje

Neželjena dejstva lijeka

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka, uključujući lijek **Revlimid**▼, prijavite **Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS)**, popunjavanjem obrasca koji možete da pronađete u Informativnom setu koji dobijate uz ovo pismo ili na portalu CALIMS (www.calims.me), a koji možete poslati poštom (Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, Odjeljenje za farmakovigilancu, Bulevar Ivana Crnojevića 64a, 81000 Podgorica), telefaksom (+382 (0) 20 310 581) ili elektronskom poštom (nezeljenadejstva@calims.me).

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije na lijek Revlimid, možete da prijavite i kompaniji Evropa Lek Pharma d.o.o. (kontakt dat u nastavku), odgovornom licu za farmakovigilancu ili stručnom saradniku, koji će obraditi slučaj i dostaviti ga CALIMS.

Trudnoća

Molimo Vas da svaki slučaj sumnje na izloženost lijeku Revlimid tokom trudnoće odmah prijavite podnosiocu zahtjeva za dobijanje dozvole za lijek, Evropa Lek Pharma d.o.o. popunjavanjem **obrasca za dokumentovanje trudnoće** (dostupan u Informativnom setu ili na zahtjev od kompanije Evropa Lek Pharma d.o.o.) i slanjem na dolje navedene kontakt podatke. Ove slučajeve treba pažljivo pratiti i prijaviti ishod trudnoće. Podnosilac zahtjeva za dobijanje dozvole Evropa Lek Pharma d.o.o. obrađuje sve evidentirane slučajeve i prijavljuje ih CALIMS.

Kontakt za prijavljivanje neželjenih reakcija i sumnje na trudnoću, za dodatne materijale Revlimid-Informativnog seta za zdravstvene radnike, kao i za sva dodatna pitanja o kliničkoj upotrebi lijeka Revlimid (uključujući sprovođenje Programa prevencije trudnoće):

Marjana Bošković
Evropa Lek Pharma d.o.o.
Kritskog odreda 4/1
81000 Podgorica
Tel: 077 272 736
Mob: 067 243 586
E-mail: marjana.boskovic@elpharma.me

Zahvaljujemo Vam na saradnji,

Marjana Bošković
Odgovorno lice za farmakovigilancu
Evropa Lek Pharma d.o.o. (zastupnik kompanije Celgene u R. Crnoj Gori)



Prilog: Revlimid-Informativni set za zdravstvene radnike

