



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

Podgorica, 17 oktobar 2016.

## **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. u svojstvu nosioca dozvole za lijek Revlimid, 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 je odobren:

- za liječenje odraslih pacijenata sa prethodno neliječenim multiplim mijelomom koji nijesu prikladni za transplantaciju.
- 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 u kombinovanoj terapiji.

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 sjemenoj 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: 067 212 202).

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. 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.**

#### ***Pacijenti sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom liječeni lenalidomidom u kombinaciji sa niskom dozom deksametazona***

- Kombinacija lenalidomida sa niskom dozom deksametazona kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom udružena je sa smanjenom incidencom neutropenije stepena 4 (8,5% za Rd i Rd18 u poređenju sa 15% u grupi koja je primala MPT). Febrilna neutropenija stepena 4 opažena je rijetko (0,6% u poređenju sa 0,7% za MPT).
- Kombinacija lenalidomida sa niskom dozom deksametazona kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom udružena je sa smanjenom incidencijom trombocitopenije stepena 3 i 4 (8,1 za Rd i Rd18 u poređenju sa 11% za MPT).

#### ***Pacijenti sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom liječeni lenalidomidom u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom***

- Kombinacija lenalidomida sa melfalanom i prednizonom kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom udružena je sa većom incidencom neutropenije stepena 4 (34,1% za MPR+R/MPR+p u poređenju sa 7,8% za MPp+p). Opažena je veća incidenca febrilne neutropenije stepena 4 (1,7% za MPR+R/MPR+p u poređenju sa 0,0% za MPp+p).
- Kombinacija lenalidomida sa melfalanom i prednizonom kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom povezana je sa većom incidencom trombocitopenije stepena 3 i stepena 4 (40,4% za MPR+R/MPR+p u poređenju sa 13,7% za MPp+p).

#### ***Multipli mijelom sa najmanje jednom prethodnom terapijom***

- Kombinacija lenalidomida sa deksametazonom kod pacijenata sa multiplim mijelomom je udružena sa incidencom neutropenije stepena 4 kod 5,1% pacijenata u poređenju sa 0,6% kod pacijenata koji su dobijali placebo/deksametazon. Epizode febrilne neutropenije stepena 4 su primijećene rijetko kod 0,6% kod pacijenata koji su dobijali lenalidomid/deksametazon u poređenju sa 0,0% kod pacijenata koji su dobijali placebo/deksametazon.

- Kombinacija lenalidomida sa deksametazonom kod pacijenata sa multiplim mijelomom je udružena sa višom incidencom trombocitopenije stepena 3, odnosno stepena 4 (9,9%, odnosno 1,4%, kod pacijenata koji su dobijali lenalidomid/deksametazon u poređenju sa 2,3%, odnosno 0,0%, pacijenata koji su dobijali placebo/deksametazon).

#### ***Mijelodisplastični sindrom***

- Kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom, lenalidomid je udružen sa višom incidencom neutropenije stepena 3 i 4 (74,6% kod pacijenata koji su dobijali lenalidomid u poređenju sa 14,9% kod pacijenata koji su dobijali placebo u studiji faze III). 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 u studiji faze III).

#### **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). Venska tromboembolija primjećena je u manjem obimu u kombinaciji lenalidomida sa melfalanom i prednisonom kod novodijagnostikovanog multiplog mijeloma i kod monoterapije kod mijelodisplastičnog sindroma.

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.

#### **Poremećaji funkcije štitaste žlijezde**

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

#### **Periferna neuropatija**

Lenalidomid je strukturno sličan talidomidu, za koji je poznato da izaziva ozbiljnu perifernu neuropatiju. Tokom dugoročne primjene lenalidomida za liječenje novodijagnostikovanog multiplog mijeloma nije opažen porast u pojavi perifernih neuropatija.

#### **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 kod pacijenata liječenih lenalidomidom. **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 smrtno slučajeve, prijavljena je kod pacijenata liječenih lenalidomidom u kombinovanoj terapiji : 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 osoba-godina) u poređenju sa kontrolnim grupama (1,38 na 100 osoba-godina). Neinvazivni SPM obuhvata karcinom bazalnih ćelija i karcinom skvamoznih ćelija kože. Većina invazivnih SPM bili su maligni solidni tumori.

U kliničkim ispitivanjima novodijagnostikovanog multiplog mijeloma kod pacijenata koji nisu prikladni za transplantaciju, primijećena stopa incidence hematoloških SPM (slučajevi akutne mijeloidne leukemije (AML), mijelodisplastičnog sindroma (MDS)) bila je 4,9 puta veća kod pacijenata koji su primali lenalidomid u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom do progresije (1,75 na 100 osoba-godina) u poređenju sa onima koji su primali melfalan u kombinaciji sa prednizonom (0,36 na 100 osoba-godina).

Porast stope incidence od 2,12 puta za solidne tumore kao SPM, primijećen je kod pacijenata koji su primali lenalidomid (9 ciklusa) u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom (1,57 na 100 osoba-godina) u poređenju sa onima koji su primali melfalan u kombinaciji sa prednizonom (0,74 na 100 osoba-godina).

Kod pacijenata koji su primali lenalidomid u kombinaciji sa deksametazonom do progresije ili tokom 18 mjeseci, stopa incidence hematoloških SPM (0,16 na 100 osoba-godina) nije bila povećana u poređenju sa talidomidom u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom (0,79 na 100 osoba-godina).

Kod pacijenata koji su primali lenalidomid u kombinaciji sa deksametazonom do progresije ili tokom 18 mjeseci (1,58 na 100 osoba-godina), primijećen je porast stope incidence solidnih tumora kao SPM od 1,3 puta u poređenju sa talidomidom u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom (1,19 na 100 osoba-godina).

U kliničkim ispitivanjima novodijagnostikovanog multiplog mijeloma kod pacijenata koji su prikladni za transplantaciju, porast stope incidence hematoloških SPM primijećen je kod pacijenata koji su primali lenalidomid neposredno nakon visoke doze melfalana i autologe transplantacije matičnih ćelija (*autologous stem-cell transplantation* - ASCT) u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (1,27 do 1,56 prema 0,46 do 0,53 na 100 osoba-godina). Slučajevi malignih bolesti B-ćelija (uključujući Hodžkinov limfom) su primijećeni u kliničkim ispitivanjima u kojima su pacijenti primali lenalidomid nakon ASCT.

**Rizik od pojave hematoloških SPM mora se uzeti u obzir prije započinjanja terapije lijekom Revlimid, bilo u kombinaciji sa melfalanom ili neposredno nakon visoke doze melfalana i ASCT. 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**

Polazne promjenljive, uključujući kompleksnu citogenetiku, povezane su sa progresijom u AML kod pacijenata zavisnih od transfuzija i koji imaju del(5q) abnormalnost. U kombinovanoj analizi 2 klinička ispitivanja lijeka Revlimid kod pacijenata koji su imali mijelodisplastični sindrom niskog ili srednjeg-1 rizika, oni sa kompleksnom citogenetikom su imali najveći procijenjeni dvogodišnji kumulativni rizik za progresiju u AML (38,6%). Procijenjena dvogodišnja stopa progresije u AML kod pacijenata sa izolovanom del(5q) abnormalnošću bila je 13,8% u poređenju sa 17,3% kod pacijenata sa del(5q) i jednom dodatnom citogenetskom abnormalnošću.

Usled toga, odnos koristi i rizika primjene lijeka Revlimid kod MDS udruženog sa del(5q) i kompleksnom citogenetikom nije poznat.

TP53 mutacija je prisutna kod 20 do 25% pacijenata sa MDS del 5q nižeg rizika i povezana je sa većim rizikom od progresije u akutnu mijeloidnu leukemiju (AML).

U naknadnoj (*post-hoc*) analizi kliničkog ispitivanja lijeka Revlimid kod pacijenata koji su imali mijelodisplastični sindrom niskog ili srednjeg-1 rizika (MDS-004), procijenjena dvogodišnja stopa progresije u AML je bila 27,5% kod pacijenata sa pozitivnim IHC-p53 (1% referentna vrednost intenzivnog bojenja jedra upotrebom imunohistoheмиjske procjene p53 proteina kao zamene za mutacijski status TP53) i 3,6% kod pacijenata sa negativnim IHC-p53 ( $p=0,0038$ ).

### **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](http://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](mailto:nezeljenadejstva@calims.me)).

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti i putem integralnog informacionog sistema zdravstvene zaštite, ukoliko Vam je dostupna aplikacija za prijavljivanje neželjenih dejstava.

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije na lijek Revlimid, možete da prijavite i nosiocu dozvole za lek, 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 nosiocu 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. Nosilac 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):

Ana Vučić

**Evropa Lek Pharma d.o.o.**

Kritskog odreda 4/1, 81000 Podgorica

Tel: 077 272 738

Mob : 067 212 202

E-mail: [ana.vucic@elpharma.me](mailto:ana.vucic@elpharma.me)

Zahvaljujemo Vam na saradnji,

Ana Vučić  
Odgovorno lice za farmakovigilancu  
Evropa Lek Pharma d.o.o. (zastupnik kompanije Celgene u R.)

