

Beograd, oktobar 2014.

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

Poštovani,

Nosilac dozvole za lek **Revlimid ▼** (lenalidomid) u Republici Srbiji, Polifarm d.o.o. (zastupnik kompanije Celgene), u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), ovim putem želi da Vas obavesti o važnim aspektima kliničke upotrebe leka Revlimid, koji je odobren:

- u kombinaciji sa deksametazonom za lečenje multiplog mijeloma kod pacijenata koji su već primili najmanje jednu prethodnu terapiju.
- za lečenje 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 leka Revlimid, kao i njegov bezbednosni profil (mijelosupresija, tromboembolijski događaji itd.), od zdravstvenih regulatornih autoriteta zahtevano je sprovođenje mera za minimizaciju rizika. One posebno uključuju plan prevencije trudnoće, aktivnosti za praćenje rizika u vezi sa lekom 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 čoveka. 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 lek 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 primena lenalidomida kontraindikovana tokom trudnoće.

Takođe je kontraindikovana primena 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 savet o očekivanoj teratogenosti lenalidomida i potrebi da se izbegne trudnoća
- da koriste jedan efikasan metod kontracepcije 4 nedelje pre 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 mesečno
- da imaju negativan test za utvrđivanje trudnoće sproveden pod medicinskim nadzorom nakon što je 4 nedelje koristila efikasnu kontracepciju, na svake 4 nedelje tokom terapije i 4 nedelje nakon završetka terapije. Ovaj zahtev se odnosi i na žene koje mogu da rađaju, a apsolutno i kontinuirano apstiniraju.

- sledeći primeri 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 dve 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 leka budu istog dana. **Izdavanje lenalidomida treba da bude u roku od 7 dana od propisivanja recepta.**

Odeljak 4.4 priloženog Sažetka karakteristika leka (*Summary of Product Characteristics - SPC*) sadrži dodatna uputstva o definisanju populacije žena koje mogu da rađaju, savetovanju, efikasnoj kontracepciji i testiranju za utvrđivanje trudnoće. SmPC možete da pronađete i na internet stranicama ALIMS-a (www.alims.gov.rs).

Muškarci

Lenalidomid je prisutan u semenoj 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 smeju da doniraju krv tokom terapije ili 1 nedelju nakon prestanka terapije lenalidomidom.

Edukativni materijal i ograničenja u propisivanju i izdavanju leka

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 leka
- Edukativna knjižica za zdravstvene radnike
- Edukativna knjižica za pacijente*
- Algoritam za procenu novog pacijenta
- Obrasci za početak lečenja (za lekare i za pacijente)*
- Kartica o pacijentu
- Džepna informativna kartica za pacijenta
- Obrazac za naručivanje leka
- 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 Polifarm d.o.o. (Zlatiborska 2V, Beograd, tel/faks: 011 288 52 79).

Terapija lekom Revlimid mora da se započne i odvija pod nadzorom lekara specijaliste sa iskustvom u lečenju 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 lekar potpisom potvrđuje razumevanje ovog programa. Na isti način se sprovodi obuka farmaceuta u apotekama (javne i bolničke) koje će biti uključene u izdavanje leka.

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

Pre početka terapije lenalidomidom, **lekar i pacijent moraju da potpišu obrazac za početak lečenja kojim se potvrđuje da je pacijent obavešten o koristi i riziku lečenja lenalidomidom i da su ispoštovani svi uslovi navedeni u Programu prevencije trudnoće.** Original ostaje u zdravstvenom kartonu/istoriji bolesti pacijenta, a kopiju dobija pacijent. Lekar 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 mesečnog negativnog testa za utvrđivanje trudnoće.

U cilju dodatne mere minimizacije rizika, uveden je **sistem kontrolisane distribucije leka.** Lekar popunjava i potpisuje **obrazac za naručivanje leka** Revlimid, koji se dalje dostavlja lekaru opšte prakse i apoteci ili samo bolničkoj apoteci u slučaju bolničkog lečenja pacijenta. Farmaceut overava obrazac i šalje narudžbinu za lek distributeru. Lekar 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 mesečne potrebe. Da bi se smanjio razmak između negativnog testa za utvrđivanje trudnoće i početka lečenja, pacijentkinju treba savetovati da lek 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 uputi lekaru specijalisti ili lekaru sa iskustvom u teratologiji radi procene i savetovanja. Ako dođe do trudnoće kod partnerke muškarca koji dobija lenalidomid, preporučuje se da se partnerka uputi lekaru specijalisti ili lekaru sa iskustvom u teratologiji radi procene i savetovanja. Kod svakog **pozitivnog testa za utvrđivanje trudnoće ili sumnje na izloženost fetusa lenalidomidu, slučaj treba prijaviti** kompaniji Polifarm d.o.o. popunjavanjem **obrasca za dokumentovanje trudnoće** (dostupan u Informativnom setu ili na zahtev od kompanije Polifarm d.o.o.). Ove slučajeve treba pažljivo pratiti i prijaviti ishod trudnoće. Nosilac dozvole Polifarm d.o.o. obrađuje sve evidentirane slučajeve i prijavljuje ih ALIMS-u.

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 mesečnim intervalima. Može da bude potrebno smanjenje doze lenalidomida; preporuke za prilagođavanje doze su date u odeljku 4.2 priloženog Sažetka karakteristika leka.

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

Istovremena primena 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 primećene retko (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 placebo (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 zabeležene 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-posledična povezanost između primene 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 primena trombopofilakse, 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 lekovi, 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 procene koristi i rizika. Pacijent treba da nastavi sa antikoagulantnom terapijom tokom terapije lenalidomidom.

Dodatne informacije o specifičnim rizicima lenalidomida navedene su u odeljku 4.4 priloženog Sažetka karakteristika leka.

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.

Smernice za početno doziranje leka kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega date su u odeljku 4.2 priloženog Sažetka karakteristika leka.

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 pre lečenja. Ove pacijente treba pažljivo pratiti i preduzimati odgovarajuće mere opreza.**

Alergijske reakcije

Prijavljeni su slučajevi alergijskih reakcija/reakcija preosetljivosti. **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). **Primena 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 usledio zbog ovakvih reakcija. Prekid ili obustavljanje primene lenalidomida treba razmotriti kod drugih reakcija na koži u zavisnosti od njihove ozbiljnosti. Pacijenti sa istorijom ozbiljnog osipa udruženog sa primenom talidomida ne bi trebalo da primaju lenalidomid.**

Poremećaji jetre

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

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

Lenalidomid se izlučuje putem bubrega. **Važno je prilagoditi dozu pacijentima sa oštećenom funkcijom bubrega kako bi se izbegli 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 lekovima za koje je utvrđeno da su povezani s disfunkcijom jetre.**

Drugi primarni maligniteti

U kliničkim ispitivanjima je primećeno povećanje pojave drugih primarnih maligniteta (*second primary malignancies* - SPM) kod prethodno lečenih 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, primećeno je četvorostruko povećanje incidence SPM kod pacijenata koji su dobijali lek Revlimid (7,0%) u poređenju sa kontrolom (1,8%). Među invazivnim SPM, primećeni su slučajevi akutne mijeloidne leukemije (AML), mijelodisplastičnog sindroma (MDS) i solidnih tumora, kod pacijenata koji su dobijali lek 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) primećeni su u kliničkim ispitivanjima u kojima su pacijenti dobijali lek Revlimid nakon ASCT.

Rizik od pojave SPM mora se uzeti u obzir pre započinjanja terapije lekom Revlimid. Lekar treba pažljivo da proceni pacijente pre 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). Procenjen 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 leka Revlimid je nepoznat za MDS koji je u vezi sa del(5q) i kompleksnim citogenetskim statusom. Zbog toga je terapija lekom 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 bezbednosni podaci o primeni leka Revlimid kod pacijenata sa MDS-om, u Evropskoj uniji se sprovodi postmarketinška studija bezbednosti. Specifična bezbednosna pitanja se odnose na progresiju do AML i faktore rizika u vezi sa ovom progresijom.

Poziv na prijavljivanje

Neželjene reakcije na lek

Molimo Vas da **svaku sumnju na neželjene reakcije na lek**, uključujući lek **Revlimid▼**, **prijavite Nacionalnom centru za farmakovigilancu ALIMS-a**, popunjavanjem obrasca koji možete da pronađete u Informativnom setu koji dobijate uz ovo pismo ili na internet stranama ALIMS-a (www.alims.gov.rs), koji možete poslati poštom (Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd), telefaksom (011 39 51 130) ili elektronskom poštom (nezeljene.reakcije@alims.gov.rs).

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije na lek Revlimid, možete da prijavite i nosiocu dozvole za lek, Polifarm d.o.o. (kontakt dat u nastavku), odgovornom licu za farmakovigilancu ili stručnom saradniku, koji će obraditi slučaj i dostaviti ga ALIMS-u.

Trudnoća

Molimo Vas da svaki slučaj sumnje na izloženost leku Revlimid tokom trudnoće odmah prijavite nosiocu dozvole za lek, Polifarm d.o.o. popunjavanjem **obrasca za dokumentovanje trudnoće** (dostupan u Informativnom setu ili na zahtev od kompanije Polifarm d.o.o.) i slanjem na dole navedene kontakt podatke. Ove slučajeve treba pažljivo pratiti i prijaviti ishod trudnoće. Nosilac dozvole Polifarm d.o.o. obrađuje sve evidentirane slučajeve i prijavljuje ih ALIMS-u.

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 leka Revlimid (uključujući sprovođenje Programa prevencije trudnoće):

Nevena Obradović

Polifarm d.o.o.
Zlatiborska 2v
11160 Beograd

Tel: 011 2885 279
Mob: 063 437 007
Fax: 011 34 71 203
E-mail: nobradovic@celgene.com

Zahvaljujemo Vam na saradnji,



Nevena Obradović
Odgovorno lice za farmakovigilancu
Polifarm d.o.o. (zastupnik kompanije Celgene u R. Srbiji)

Prilog: Revlimid-Informativni set za zdravstvene radnike