

VODIČ S VAŽNIM INFORMACIJAMA ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE O PRIMJENI LENALIDOMIDA▼ U MUŠKARACA I ŽENA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na www.halmed.hr.

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijekova koji sadrže lenalidomid u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika, uključujući teratogenosti.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijekova koji sadrže lenalidomid. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) pod poveznicom Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

verzija 3, prosinac, 2018.

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

Lenalidomid je teratogen. Lenalidomid je prisutan u spermi.

Primjena lenalidomida je zabranjena u:

- trudnica
- žena koje ne koriste učinkovitu metodu kontracepcije kroz već najmanje 4 tjedna
- žena koje se nisu podvrgle testiranju na trudnoću ili ako je rezultat testa na trudnoću stariji od 3 dana

Prije propisivanja i izdavanja lenalidomida svakom bolesniku(-ici) morate:

- objasniti rizike primjene lenalidomida i radnje koje trebaju redovito provoditi,
- provjeriti da bolesnici razumiju informacije koje ste im prenijeli,
- objasniti kako ne smiju darivati krv za vrijeme liječenja te 7 dana nakon prestanka liječenja lenalidomidom,
- potvrditi da su bolesnici spremni pridržavati se uvjeta programa prevencije trudnoće,
- uručiti im Vodič s važnim informacijama.

Količina lenalidomida propisana bolesnici reproduktivne dobi mora biti ograničena na 4 tjedna.

Izdavanje lenalidomida bolesnicama reproduktivne dobi mora se provesti najkasnije u roku od 7 dana od dana propisivanja.

Obavijestite bolesnicu reproduktivne dobi kako:

- mora primjenjivati kontracepciju najmanje 4 tjedna prije početka liječenja, za cijelo vrijeme trajanja liječenja (uključujući prekide u liječenju), te još najmanje 4 tjedna nakon prekida liječenja,
- mora obavijestiti liječnika koji joj propisuje kontracepciju o liječenju lenalidomidom,
- Vas mora obavijestiti ako je potrebna promjena ili prekid metode kontracepcije,
- mora odmah prekinuti liječenje i obavijestiti liječnika ako zatrudni za vrijeme liječenja lenalidomidom.

Bolesnike s velikim opterećenjem tumorskom masom prije početka liječenja lenalidomidom, potrebno je pomno nadzirati, osobito tijekom prvog ciklusa liječenja ili povišenja doze radi nastupa reakcije razbuktavanja tumora.

Liječnici trebaju pažljivo procijeniti bolesnike prije i za vrijeme liječenja lenalidomidom zbog moguće pojave drugih primarnih malignih bolesti, koristeći se standardnim dijagnostičkim metodama te započeti liječenje ako je indicirano.

PRIMJENA LENALIDOMIDA

Lenalidomid je indiciran za liječenje multiplog mijeloma (monoterapija i u kombiniranoj terapiji), mijelodisplastičnih sindroma (monoterapija) i limfoma plaštenih stanica.

Za detalje o odobrenim indikacijama i doziranju u svakoj od odobrenih indikacija, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/).

Za žene reproduktivne dobi propisane količine trebaju biti ograničene na 4 tjedna.

Nemojte propisati i izdati recept ženi reproduktivne dobi, osim ako je test na trudnoću negativan i bio je napravljen u zadnja 3 dana prije izdavanja lijeka.

Da se smanji razmak između negativnog testa na trudnoću i početka liječenja, bolesnicu treba savjetovati da lijek preuzme odmah po propisivanju.

Izdavanje lenalidomida ženama reproduktivne dobi treba se dogoditi u roku od 7 dana od propisivanja.

Za sve ostale bolesnike, propisane količine lenalidomida trebaju biti ograničene na 12 tjedana, za nastavak liječenja potreban je nov recept.

RIZICI LENALIDOMIDA

U nastavku su navedene informacije o tome kako prevenirati i smanjiti važne rizike povezane s uporabom lenalidomida:

- teratogenost – program prevencije trudnoće,
- reakcija razbuktavanja tumora,
- razvoj drugih primarnih malignih bolesti.

Bolesnici ne smiju darivati krv za vrijeme liječenja te 7 dana nakon prestanka liječenja lenalidomidom.

Za potpune informacije pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/).

PROGRAM PREVENCIJE TRUDNOĆE

Lenalidomid je strukturno srodan talidomidu koji je poznat teratogen. Ako se lenalidomid uzima u trudnoći, očekuje se teratogeni učinak. Stoga je zabranjena primjena u trudnoći i kod žena s reproduktivnim potencijalom, osim ako su ispunjeni uvjeti Programa prevencije trudnoće.

Program prevencije trudnoće zahtijeva da:

- svi zdravstveni radnici potvrde da su prije propisivanja i izdavanja lenalidomida pročitali i razumjeli ovaj Vodič.
- su svi bolesnici (muškarci i žene u reproduktivnoj dobi) informirani o metodama sprječavanja trudnoće i važnosti istog.
- bolesnici moraju biti u stanju pridržavati se zahtjeva sigurne primjene lenalidomida. Ako nisu u mogućnosti, potrebno je razmotriti liječenje lenalidomidom.
- se redovito ispunjava Kartica za bolesnika od strane propisivača čime se evidentira redovito provođenje testova na trudnoću.
- propisivači uruče svim bolesnicima “Vodič s važnim informacijama za bolesnike” kako bi bili upoznati s rizicima primjene lenalidomida.

U slučaju trudnoće potrebno je:

- Odmah prekinuti liječenje
- Uputiti bolesnika liječniku specijalistu za teratologiju, ili koji ima iskustva u tom području, na procjenu i savjet.
- Ispuniti “Obrazac za prijavu trudnoće”

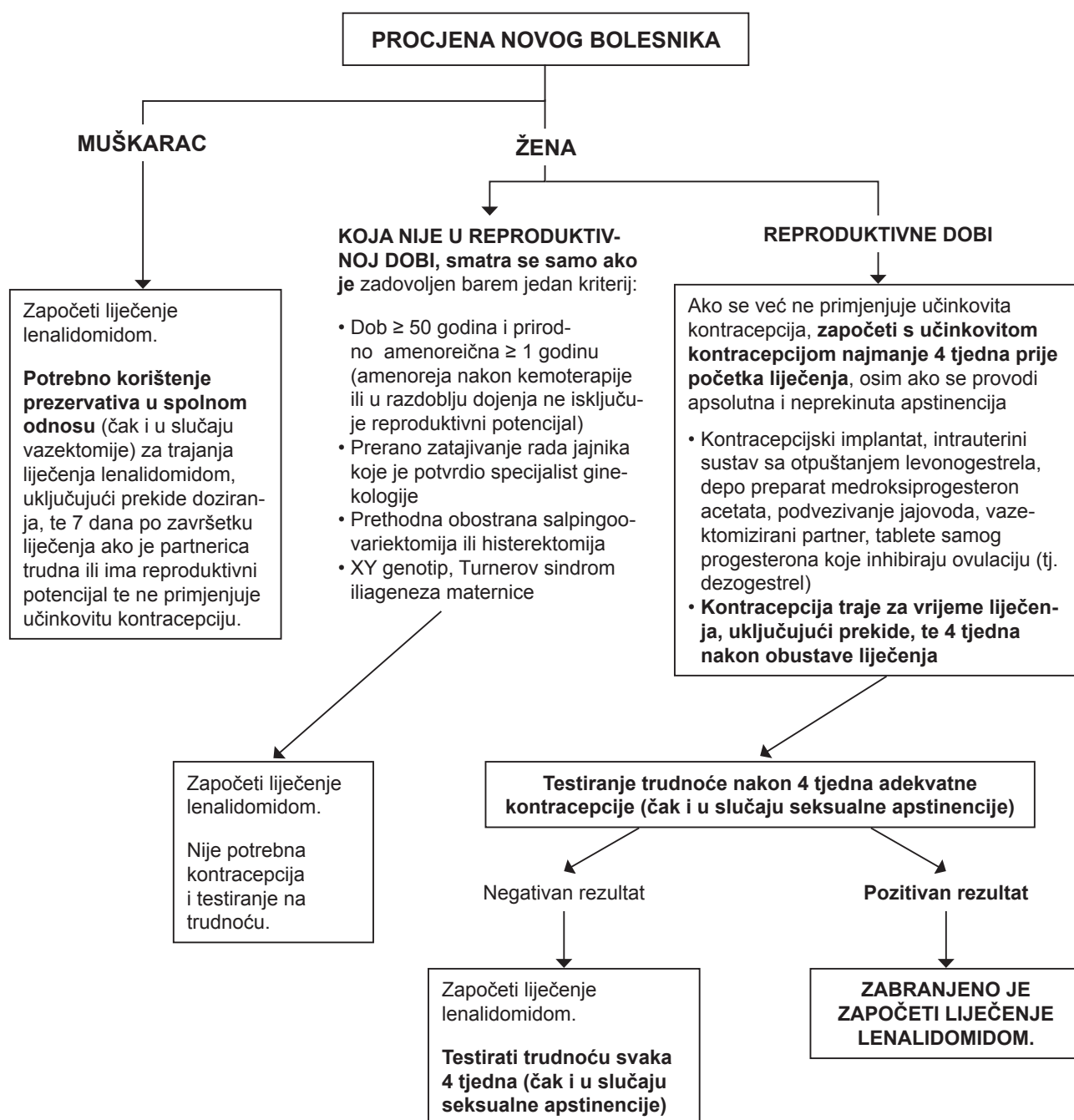
- Obavijestiti Agenciju za lijekove i medicinske proizvode RH (HALMED) o svakom takvom slučaju na neki od navedenih kontakt podataka:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Ksaverska cesta 4, 10000 Zagreb

Faks: 01/ 4884 110

E-mail: nuspojave@halmed.hr

Algoritam provedbe Programa prevencije trudnoće prikazan je niže:



Ženske bolesnice

Potrebno je utvrditi ima li žena reproduktivni potencijal.

Bolesnice koje nisu u reproduktivnoj dobi

U sljedećim se slučajevima smatra kako ne postoji reproduktivni potencijal:

- Dob \geq 50 godina i prirodno amenoreična \geq 1 godinu (amenoreja nakon kemoterapije ili u razdoblju dojenja ne isključuje reproduktivni potencijal)
- Potvrđeno prerano zatajivanje rada jajnika koje je potvrdio specijalist ginekologije
- Prethodna obostrana salpingoovarietomija ili histerektomija
- XY genotip, Turnerov sindrom, ageneza maternice

Preporučeno je uputiti bolesnika po mišljenje ginekologa ako niste sigurni ispunjava li gore navedene uvjete.

Bolesnice reproduktivne dobi

Bolesnice reproduktivne dobi (čak i ako imaju amenoreju) moraju:

- **koristiti jednu učinkovitu metodu kontracepcije 4 tjedna prije početka terapije, tijekom terapije** (čak i u slučaju prekida terapije zbog mogućih nuspojava) **i 4 tjedna nakon prekida terapije** lenalidomidom ili se obvezati na apsolutnu i neprekinutu seksualnu apstinenciju
- **imati medicinski nadziran negativan test na trudnoću** (s minimalnom osjetljivosti od 25 mIU/ml) **nakon što je uvedena kontracepcija u trajanju od 4 tjedna, svaka 4 tjedna za trajanja terapije i 4 tjedna po završetku terapije** (osim ako je potvrđeno podvezivanje jajovoda). Ovo se odnosi i ako su potvrdile apsolutnu i neprekinutu seksualnu apstinenciju.

Bolesnice treba savjetovati da:

- **ako zatrudne** za vrijeme liječenja lenalidomidom, **moraju odmah prekinuti liječenje i obavijestiti liječnika.**
- obavijeste liječnika koji im propisuje kontracepciju o liječenju lenalidomidom.
- obavijeste propisivača lenalidomida ako je potrebna promjena ili prekid metode kontracepcije.

Ako se ne primjenjuje učinkovita kontracepcija, bolesnicu treba uputiti prikladno obučenom zdravstvenom radniku po savjet o kontracepciji kako bi se ista mogla započeti.

Sljedeće metode kontracepcije se smatraju prikladnima:

- Kontracepcijski implantat
- Intrauterini sustav za otpuštanje levonorgestrela (IUS)
- Depo preparat medroksiprogesteron acetata
- Podvezivanje jajovoda
- Spolni odnos samo s partnerom koji je podvrgnut vazektomiji; vazektomija mora biti potvrđena dvjema negativnim analizama sperme
- Tablete samog progesterona koje inhibiraju ovulaciju (tj. dezogestrel)

Zbog povećanog rizika za vensku tromboemboliju kod bolesnica s multiplim mijelomom koje uzimaju lenalidomid i deksametazon te u manjoj mjeri u bolesnica s mijelodisplastičnim sindromima koje uzimaju monoterapiju lenalidomidom, tablete kombiniranih oralnih kontraceptiva nisu preporučene.

Ako bolesnica trenutno upotrebljava kombinirane oralne kontraceptive, treba ju prebaciti na jednu od učinkovitih metoda nevedenih iznad. Rizik za vensku tromboemboliju se nastavlja tijekom 4-6 tjedana nakon završetka uzimanja kombinirane oralne kontracepcije. Učinkovitost kontraceptivnih steroida može biti umanjena tijekom istodobnog liječenja deksametazonom.

Implantati i intrauterini sustav za otpuštanje levonorgestrela su povezani s povećanim rizikom za infekciju u vrijeme umetanja, kao i za nepravilno vaginalno krvarenje. Treba razmotriti profilaktičke antibiotike, osobito kod bolesnica s neutropenijom.

Intrauterini sustavi koji otpuštaju bakar se općenito ne preporučaju zbog potencijalnog rizika za infekciju u vrijeme umetanja i menstrualnog gubitka krvi koji može ugroziti bolesnice s neutropenijom ili trombocitopenijom.

Muški bolesnici

Lenalidomid je prisutan u spermi. **Stoga svi bolesnici moraju upotrebljavati prezervative za vrijeme liječenja, za vrijeme prekida doziranja 7 dana nakon prestanka liječenja**, ako je njihova partnerica trudna ili žena s reproduktivnim potencijalom koja ne primjenjuje učinkovitu kontracepciju, čak i ako je bolesnik bio podvrgnut vazektomiji.

Upoznajte bolesnika s učinkovitim metodama kontracepcije, koje može koristiti njegova partnerica.

Bolesnike treba uputiti da, **ako njihova partnerica zatrudni za vrijeme njihova liječenja lenalidomidom ili nedugo nakon što je prestao uzimati lenalidomid, oboje trebaju odmah o tome obavijestiti svoje liječnike**. Preporučeno je da se ona obrati liječniku specijalistu za teratologiju na procjenu i savjet.

REAKCIJA RAZBUKTAVANJA TUMORA

Reakcija razbuktavanja tumora često je opažena u bolesnika s limfomom plaštenih stanica liječenih lenalidomidom. Rizik postoji u onih bolesnika koji imaju veliko opterećenje tumorskom masom prije liječenja stoga kada se tim bolesnicima započinje liječenje lenalidomidom, potrebno je postupati oprezno. **Bolesnike treba pomno nadzirati, osobito tijekom prvog ciklusa liječenja ili povišenja doze, te poduzimati odgovarajuće mjere opreza.**

Lenalidomid se može nastaviti primjenjivati u bolesnika s reakcijom razbuktavanja tumora 1. ili 2. stupnja bez prekida ili promjene doze, prema odluci liječnika. U slučaju reakcije 3. ili 4. stupnja, potrebno je prekinuti liječenje lenalidomidom dok se reakcija ne vrati na ≤ 1 . stupnja, a zbrinjavanje simptoma u bolesnika može se provoditi prema smjernicama za liječenje reakcije razbuktavanja tumora 1. i 2. stupnja.

DRUGE PRIMARNE MALIGNNE BOLESTI

Porast drugih primarnih malignih bolesti primijećen je u kliničkim ispitivanjima kod bolesnika koji su primali lenalidomid.

Ovisno o indikaciji primjene lenalidomida u kliničkom ispitivanju, opažene su neinvazivne druge primarne maligne bolesti (kožni karcinomi bazalnih ili pločastih stanica), invazivne druge primarne maligne bolesti (maligni solidni tumori) i druge primarne hematološke zloćudne bolesti (akutna mijeloična leukemija, MDS i maligne bolesti B-stanica, uključujući Hodgkinov limfom). Za detalje o stopama incidencija, pogledajte dio 4.4 i 4.8 sažetka opisa svojstava lijekova koji sadrže lenalidomid.

Prije početka liječenja lenalidomidom mora se uzeti u obzir rizik od pojave drugih primarnih malignosti. Liječnici trebaju pažljivo procijeniti bolesnike prije i za vrijeme liječenja, zbog moguće pojave drugih primarnih bolesti, koristeći se standardnim dijagnostičkim metodama te započeti liječenje ako je indicirano.

Progresija u akutnu mijeloičnu leukemiju kod mijelodisplastičnog sindroma niskog i srednjeg-1 rizika

Početne varijable koje uključuju kompleksnu citogenetiku povezane su s napredovanjem bolesti u AML u bolesnika koji su ovisni o transfuzijama i imaju prisutnu deleciju 5q. U kombiniranoj analizi dvaju kliničkih ispitivanja lenalidomida u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima niskog i srednjeg - 1 rizika, ispitanici s kompleksnom citogenetikom imali su najviše procijenjen 2-godišnji kumulativni rizik od napredovanja bolesti u AML (38,6%). Procijenjena 2-godišnja stopa napredovanja bolesti u AML u bolesnika s izoliranom prisutnom delecijom 5q iznosila je 13,8% u usporedbi sa 17,3% u bolesnika s delecijom 5q i jednom dodatnom citogenetskom anomalijom.

Posljedično tomu, omjer koristi/rizika lenalidomida kada je mijelodisplastični sindrom povezan s delecijom 5q i kompleksnom citogenetikom nije poznat.

Mutacija TP53 prisutna je u 20 do 25% bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima niskog rizika i delecijom 5q te se povezuje s povećanim rizikom od napredovanja bolesti u akutnu mijeloičnu leukemiju. U post-hoc analizi kliničkog ispitivanja lenalidomida u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima niskog i srednjeg - 1 rizika (MDS-004), procijenjena 2-godišnja stopa napredovanja u AML iznosila je 27,5% u bolesnika s pozitivnim IHC-p53 (1% granične vrijednosti snažne nuklearne obojenosti primjenom imunološko-histokemijske procjene proteina p53 kao zamjena za status mutacije TP53) i 3,6% u bolesnika s negativnim IHC-p53 ($p = 0,0038$).

Napredovanje bolesti u druge zloćudne bolesti kod limfoma plaštenih stanica

Kod limfoma plaštenih stanica, kao mogući rizici ustanovljeni su AML, zloćudne bolesti B-stanica te nemelanomski oblici raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC).

PRIJAVLJIVANJE NUSPOJAVA

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem internetske stranice www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

