

**Revlimid®****Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia**

Komunikat do fachowych pracowników służby zdrowia

Treść niniejszego komunikatu została uzgodniona z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. CHMP -Committee for Medicinal Products for Human Use) oraz z Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych (URPL).

Szanowni Państwo,

Firma Celgene Europe Limited w porozumieniu z Europejską Agencją Leków (EMA) i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych (URPL), pragnie powiadomić Państwa o istotnych kwestiach dotyczących klinicznego zastosowania produktu leczniczego Revlimid® (lenalidomid), który uzyskał niedawno pozwolenie na stosowanie w wskazaniu:

- leczenie pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.

Produkt Revlimid® (lenalidomid) uzyskał pozwolenie do stosowania w:

- leczeniu w skojarzeniu z deksametazonem pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.

**Plan zarządzania ryzykiem**

Z powodu ryzyka działań teratogennych związanych z stosowaniem produktu Revlimid oraz jego profil bezpieczeństwa (tzn. mielosupresję, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, ryzyko progresji do ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukaemia, AML)) Agencja zażądała podjęcia działań mających na celu minimalizację zagrożeń, które to działania są realizowane. Obejmują one w szczególności program zapobiegania ciąży, działania związane z monitorowaniem ryzyka związanego z produktem Revlimid® oraz rozpowszechnianie informacji i materiałów edukacyjnych wśród fachowego personelu ochrony zdrowia oraz pacjentów.

**Progresja do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o niskim lub pośrednim-1 ryzyku**

- W badaniu klinicznym wykazano zwiększone ryzyko progresji do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów zależnych od przetoczeń i ze złożonymi zmianami cytogenetycznymi na początku badania w porównaniu z pacjentami z izolowaną delecją 5q. Szacowane skumulowane ryzyko progresji w ciągu 2 lat do ostrej białaczki

Celgene sp. z o.o.  
ul. Królowej Marysieńki 74  
02-954 Warszawa, Polska

tel.: +48 22 550 37 00  
fax: +48 22 550 37 11

NIP: 107-00-10-323  
KRS: 0000299642; Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy w Warszawie, XII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego  
Kapitał Zakładowy: 100 000 PLN

szpikowej u pacjentów z izolowaną delecją 5q wynosiło 13,8%, w porównaniu do 17,3% u pacjentów z delecją 5q i dodatkowo jedną nieprawidłowością cytogenetyczną oraz 38,6% u pacjentów ze złożonym kariotypem. W związku z tym, stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Revlimid u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi związanymi z delecją 5q oraz złożonymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi pozostaje nieznany. Z tego względu leczenie produktem Revlimid jest ograniczone do pacjentów z izolowaną delecją 5q, bez dodatkowych nieprawidłowości cytogenetycznych, ponieważ u tych pacjentów ryzyko wystąpienia progresji do ostrej białaczki szpikowej oceniono jako niższe.

- W celu zebrania danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Revlimid® u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, uzgodniono z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) przeprowadzenie programu badań dotyczących bezpieczeństwa po wprowadzeniu produktu do obrotu (ang. post authorisation safety study, PASS). Szczególne zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa obejmują progresję do ostrej białaczki szpikowej oraz czynniki ryzyka związane z progresją. Włączenie do PASS powinno zakończyć się jednocześnie z pierwszym wystawieniem recepty na lenalidomid w leczeniu zespołów mielodysplastycznych. *Szczegółowe informacje dotyczące PASS będą przekazane Państwu w późniejszym terminie.*

### **Program Zapobiegania Ciąży**

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu, który jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi. Badanie nad rozwojem zarodkowo-płodowym przeprowadzone na zwierzętach wskazuje, że lenalidomid powodował wady wrodzone (krótkie kończyny, zgięcie palców, nadgarstka i/lub ogona, nadliczbowe lub brak palców) u potomstwa samic małp, którym lek podawano w trakcie ciąży. Talidomid powodował podobne rodzaje wad wrodzonych w tym samym badaniu. Wyniki te wskazują, że lenalidomid wykazuje działanie teratogenne u zwierząt w sposób podobny do talidomidu i oczekuje się wystąpienia działania teratogenne u ludzi.

**Z tego względu stosowanie lenalidomidu jest przeciwwskazane w okresie ciąży.**

**Stosowanie lenalidomidu jest również przeciwwskazane u kobiet mogących zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży.**

Pragniemy zwrócić Państwa uwagę na warunki programu zapobiegania ciąży, które muszą być spełnione w tej szczególnej grupie pacjentów.

### **Wszystkie kobiety mogące zajść w ciążę muszą:**

- otrzymać poradę dotyczącą oczekiwanego działania teratogenne lenalidomidu oraz konieczności zapobiegania ciąży
- stosować jedną właściwą metodę antykoncepcji przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia, przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia lenalidomidem, nawet w przypadku przerwy w stosowaniu leku, jeśli pacjentka nie zobowiąże się do bezwzględnej i ciągłej abstynencji seksualnej potwierdzanej co miesiąc.
- uzyskać negatywny wynik testu ciążowego przeprowadzonego i nadzorowanego przez pracownika służby zdrowia po 4 tygodniach od wprowadzenia właściwej metody antykoncepcji, co 4 tygodnie w trakcie leczenia oraz 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Wymóg ten obejmuje kobiety mogące zajść w ciążę, które zachowują bezwzględną i ciągłą abstynencję seksualną.

- Przykładami odpowiednich metod zapobiegania ciąży są:
  - wszczep antykoncepcyjny
  - wewnątrzmaciczny system hormonalny (IUS) uwalniający lewonorgestrel
  - octan medroksyprogesteronu w postaci depot
  - sterylizacja przez podwiązanie jajowodów
  - pożycie seksualne tylko z mężczyzną po wazektomii; wazektomia musi zostać potwierdzona dwoma ujemnymi badaniami nasienia
  - tabletki hamujące owulację, zawierające tylko progesteron (tzn. dezogestrel).

Ze względu na zwiększone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem i deksametazonem, **stosowanie dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest zalecane.**

W idealnym przypadku test ciążowy, wypisanie recepty i wydanie leku powinny odbyć się tego samego dnia. **Lenalidomid powinien zostać wydany kobietom mogącym zajść w ciążę w ciągu 7 dni od jego przepisania.**

Sekcja 4.4 załączonej ChPL zawiera dalsze informacje na temat definicji kobiety mogącej zajść w ciążę, poradnictwa, skutecznej antykoncepcji oraz testów ciążowych.

Jeśli w trakcie leczenia lenalidomidem pacjentka zajdzie w ciążę, leczenie należy przerwać, a pacjentka powinna zostać skierowana do specjalisty doświadczonego w ocenie teratogennego skutku leczenia w celu przeprowadzenia takiej oceny i uzyskania odpowiedniej porady.

Prosimy o powiadomienie Celgene sp. z o.o. o wszelkich możliwych przypadkach ciąży. Do zgłaszania przypadków ciąży należy wykorzystać formularze zawarte w materiałach dotyczących bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu Revlimid.

### **Mężczyźni**

Lenalidomid przenika do nasienia. Z tego powodu **wszyscy pacjenci płci męskiej muszą stosować prezerwatywy** (dotyczy to również mężczyzn, którzy poddali się zabiegowi wazektomii) w trakcie trwania leczenia, w trakcie przerwy w podawaniu leku i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia, jeśli partnerka jest w ciąży lub może zajść w ciążę i nie stosuje skutecznych metod antykoncepcji.

Jeśli partnerka mężczyzny leczonego lenalidomidem zajdzie w ciążę, zaleca się skierowanie jej do lekarza specjalizującego się lub mającego doświadczenie w teratologii, w celu przeprowadzenia oceny i uzyskania porady. Kieruje się również prośbę o powiadomienie Celgene sp. z o.o. o wszelkich możliwych przypadkach ciąży.

### **Wszyscy pacjenci**

Należy poinformować pacjentów, aby nigdy nie przekazywali tego leku innej osobie oraz aby zwrócili wszelkie niewykorzystane kapsułki do apteki po zakończeniu leczenia.

Podczas leczenia lenalidomidem oraz przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia pacjent nie może być dawcą krwi.

## **Mielosupresja**

Głównymi działaniami toksycznymi ograniczającymi dawkę lenalidomidu są neutropenia i trombocytopenia.

**Należy wykonywać oznaczenia morfologii krwi obejmujące liczbę krwinek białych z rozmazem, liczbę płytek krwi, stężenie hemoglobiny i hematokryt przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem, co tydzień przez pierwsze 8 tygodni leczenia, a następnie co miesiąc.**

Wytyczne dotyczące redukcji dawki znajdują się w sekcji 4.2 załączonej ChPL.

W przypadku wystąpienia neutropenii, lekarz powinien rozważyć zastosowanie czynników wzrostu.

**Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania lenalidomidu z innymi produktami o działaniu mielosupresyjnym.**

### *Pacjenci ze szpiczakiem mnogim*

W głównych badaniach klinicznych III fazy, neutropenia 4. stopnia (wg. Common Toxicity Criteria) wystąpiła u 5,1% pacjentów leczonych Lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, w porównaniu do 0,6% pacjentów leczonych placebo i deksametazonem.

Gorączkę neutropeniczną 4. stopnia obserwowano rzadko (0,6% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon).

Trombocytopenia 3 i 4 stopnia wystąpiła odpowiednio u 9,9% i 1,4% pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 2,3% oraz 0,0% u pacjentów otrzymujących placebo i deksametazon.

### *Pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi*

U pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi w badaniu fazy III leczenie lenalidomidem było związane z wyższą częstością występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia (74,6% w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem, w porównaniu do 14,9% w grupie pacjentów przyjmujących placebo).

Gorączkę neutropeniczną 3. lub 4. stopnia obserwowano u 2,2% w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem, w porównaniu do 0,0% w grupie pacjentów przyjmujących placebo. Podawanie lenalidomidu jest związane z częstszym występowaniem trombocytopenii 3. lub 4. stopnia (37% w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem, w porównaniu do 1,5% w grupie pacjentów przyjmujących placebo).

## **Choroba zakrzepowo-zatorowa żył i zdarzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic**

**U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem jest związane ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic (głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, zawału mięśnia sercowego oraz zdarzeń naczyniowo-mózgowych).**

Przegląd zdarzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic (ang. ATEE - arterial thromboembolic events) zgromadzonych w bazie danych nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii firmy Celgene, w okresie od 26 grudnia 2009, wykazał 493 potwierdzone przypadki ATEE. Zgłoszenia dotyczące ATEE stanowiły 0,5% wszystkich zgłoszeń, większość ATEE była związana z zdarzeniami sercowymi (65,7%, głównie zawał mięśnia sercowego – 319 zgłoszeń). Nie można wykluczyć związku przyczynowo-skutkowego między lenalidomidem i ATEE, ale mechanizmy patofizjologiczne zawału serca i czynniki sprzyjające jego wystąpieniu są nieznane.

W większości przypadków ATEE nie odnotowano stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej (>60%), podobnie jak w przypadkach żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (>80%), podczas gdy u większości pacjentów z potwierdzonymi zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi odnotowano występowanie czynników ryzyka.

**U pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi leczenie lenalidomidem w monoterapii było również związane z ryzykiem wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (głównie zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej), jednak w stopniu mniejszym niż w przypadku pacjentów ze szpiczakiem mnogim).**

**Zaleca się profilaktyczne stosowanie leków przeciwzakrzepowych, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Jeżeli u pacjenta występują jakiegokolwiek zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, należy przerwać leczenie i rozpocząć standardową terapię przeciwzakrzepową.** Po ustabilizowaniu pacjenta w terapii przeciwzakrzepowej i po opanowaniu wszelkich powikłań zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, można ponownie podjąć leczenie lenalidomidem w pierwotnej dawce, jeśli to wynika z oceny stosunku korzyści do ryzyka. Pacjent podczas leczenia lenalidomidem powinien nadal stosować terapię przeciwzakrzepową.

Punkt 4.4 załączonej ChPL zawiera dalsze informacje na temat szczególnych zagrożeń związanych z lenalidomidem.

#### **Dawka inicjująca u pacjentów z niewydolnością nerek**

Lenalidomid jest wydalany głównie przez nerki.

**Dawka inicjująca powinna być zmniejszona u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 50 ml/min.**

Wytyczne dotyczące dawkowania początkowego u pacjentów z niewydolnością nerek znajdują się w punkcie 4.2 załączonej ChPL.

#### **Niedoczynność tarczycy**

Odnotowano przypadki wystąpienia niedoczynności tarczycy, z tego względu **należy rozważyć kontrolowanie czynności tarczycy.**

#### **Neuropatia obwodowa**

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu, o którym wiadomo, że może wywoływać ciężką neuropatię obwodową. Nie można wykluczyć potencjalnego działania neurotoksycznego lenalidomidu związanego z długotrwałym stosowaniem tego leku.

### Zespół lizy guza

W związku z działaniem przeciwnowotworowym lenalidomidu mogą wystąpić powikłania w postaci zespołu lizy guza. **Ryzyko zespołu lizy guza dotyczy pacjentów z większym rozmiarem guza przed zastosowaniem leczenia. Pacjenci ci powinni być dokładnie kontrolowani i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.**

### Reakcje alergiczne

Odnotowano przypadki wystąpienia reakcji alergicznej/nadwrażliwości. **Ścisłej obserwacji należy poddać pacjentów, u których uprzednio występowały reakcje alergiczne w trakcie leczenia talidomidem**, ze względu na odnotowane w literaturze przypadki wystąpienia reakcji krzyżowej pomiędzy lenalidomidem i talidomidem.

### Ciężkie reakcje skórne

Odnotowano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS - Stevens-Johnson Syndrome) oraz toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. TEN - Toxic Epidermal Necrolysis). **Należy zakończyć stosowanie lenalidomidu w przypadku wystąpienia wysypki złuszczącej lub pęcherzowej, lub w przypadku podejrzenia SJS lub TEN. Nie należy wznowiać leczenia po ustąpieniu tych reakcji. W przypadku wystąpienia innych form reakcji skórnej należy, w zależności od stopnia ciężkości, rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia. Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem nie powinni otrzymywać lenalidomidu.**

### Zaburzenia wątroby

U pacjentów leczonych jednocześnie lenalidomidem i deksametazonem odnotowano przypadki niewydolności wątroby (w tym śmiertelne): ostra niewydolność wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby i mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby. Mechanizm ciężkiej hepatotoksyczności wywoływanej lekami jest nieznan, jednak w niektórych przypadkach, przebyte wirusowe zapalenie wątroby, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych oraz terapia antybiotykowa mogą być czynnikami ryzyka.

Często zgłaszano występowanie nieprawidłowych wyników testów czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby potwierdzone wynikami testów były w zasadzie bezobjawowe i ustępowały po przerwaniu leczenia. **Po powrocie parametrów do wartości początkowych, można rozważyć leczenie mniejszą dawką.**

Lenalidomid jest wydalany przez nerki. **U pacjentów z niewydolnością nerek należy szczególnie starannie dobrać dawkę, aby uniknąć nadmiernego wzrostu stężenia leku we krwi, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia niepożądanych objawów hematologicznych oraz hepatotoksyczności. Należy monitorować czynność wątroby, szczególnie u pacjentów z wirusowym zakażeniem wątroby w wywiadzie lub w przypadku jednoczesnego stosowania lenalidomidu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zaburzają czynność wątroby.**

### Drugie pierwotne nowotwory

W badaniach klinicznych uprzednio leczonych pacjentów ze szpiczakiem otrzymujących lenalidomid i deksametazon obserwowano wzrost częstości drugich pierwotnych nowotworów



(3,98 na 100 pacjentolat) w porównaniu do grup kontrolnych (1,38 na 100 pacjentolat). Nieinwazyjne drugie pierwotne nowotwory obejmują podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry. Większość inwazyjnych drugich pierwotnych nowotworów było guzami litymi.

W badaniach klinicznych dotyczących noworozpoznanego szpiczaka mnogiego u pacjentów otrzymujących produkt Revlimid obserwowano 4-krotny wzrost częstości drugich pierwotnych nowotworów (7,0%) w porównaniu do grup kontrolnych (1,8%). Wśród inwazyjnych drugich pierwotnych nowotworów, u pacjentów otrzymujących Revlimid w skojarzeniu z melfalanem lub bezpośrednio po podaniu dużych dawek melfalanu i autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT), obserwowano przypadki ostrej białaczki szpikowej (AML), zespołu mielodysplastycznego (MDS) oraz guzów litych. W badaniach klinicznych, w których pacjenci otrzymywali Revlimid po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (Autologous Steam Cell Transplantation - ASCT), obserwowano przypadki nowotworów z limfocytów typu B (w tym chłoniaki Hodgkina).

**Przed rozpoczęciem terapii lekiem Revlimid należy uwzględnić ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu. Przed leczeniem oraz w trakcie leczenia lekarze powinni dokładnie badać pacjentów używając standardowych onkologicznych metod przesiewowych, aby stwierdzić czy występują u nich drugie pierwotne nowotwory oraz stosować leczenie zgodnie ze wskazaniami.**

### **Oddawanie krwi**

Podczas leczenia lenalidomidem oraz przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia pacjent nie może być dawcą krwi.

### **Wezwanie do zgłaszania działań niepożądanych**

*Pragniemy Państwu przypomnieć, że działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Revlimid należy zgłaszać zgodnie z krajowym systemem zgłaszania do*

*lek. Izabela Sakowska  
Celgene Drug Safety Poland  
Celgene sp. z o.o.  
ul. Królowej Marysieńki 74  
02-954 Warszawa*

*e-mail: [drugsafety-poland@celgene.com](mailto:drugsafety-poland@celgene.com)*

*tel.: 22 550 37 05  
fax: 22 842 12 52*

***lub:***

*Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych URPLW MiPB  
ul. Żąbkowska 41  
03-736 Warszawa*

*tel.: 22 492 13 01  
fax: 22 492 13 09*

Celgene sp. z o.o.  
ul. Królowej Marysieńki 74  
02-954 Warszawa, Polska

tel.: +48 22 550 37 00  
fax: +48 22 550 37 11

NIP: 107-00-10-323  
KRS: 0000299642; Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy w Warszawie, XII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego  
Kapitał Zakładowy: 100 000 PLN



### **Dane do kontaktu z Celgene**

W przypadku jakichkolwiek dalszych pytań, w celu uzyskania dalszych informacji, lub Zestawu Edukacyjnego dla pracowników służby zdrowia produktu Revlmid®, prosimy o kontakt z miejscowym przedstawicielem firmy Celgene na adres:

*Celgene sp. z o.o.*

*ul. Królowej Marysieńki 74*

*02-954 Warszawa*

*tel.: 22 550 37 00*

*fax: 22 550 37 11*

Celgene sp. z o.o.  
ul. Królowej Marysieńki 74  
02-954 Warszawa, Polska

tel.: +48 22 550 37 00  
fax: +48 22 550 37 11

NIP: 107-00-10-323  
KRS: 0000299642; Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy w Warszawie, XII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego  
Kapitał Zakładowy: 100 000 PLN