

# ВОДИЧ СО ВАЖНИ ИНФОРМАЦИИ ЗА ЗДРАВСТВЕНИ РАБОТНИЦИ ЗА ПРИМЕНА НА LENALIDOMID ▼ КАЈ МАЖИ И ЖЕНИ

▼ Овој лек е под дополнително следење. Со тоа се овозможува брзо откривање на нови безбедносни информации. Од здравствените работници се бара да го пријават секој сомнеж на несакани реакции од овој лек. Упатството за пријавување е достапно на <https://malmed.gov.mk/>

Овој водич претставува едукациски материјал кој е задолжителен како услов за ставање во промет на лековите кои содржат леналидомид, со цел дополнителна минимизација на важни ризици, вклучително тератогеноста.

Без промотивна содржина.

Информациите наведени во овој едукациски материјал не се замена за оние наведени во збирниот извештај за особините на лековите кои содржат леналидомид. За целосни информации пред употребата на лекот, ве молиме прочитајте го збирниот извештај за особините на лекот (достапен на <https://lekovi.zdravstvo.gov.mk/drugsregister/overview>).

Овој едукациски материјал можете да го пронајдете и на интернет страницата на Агенцијата за лекови и медицински средства (МАЛМЕД) во делот Фармаковигиланца/ Безбедносни информации.



верзија 1, февруари, 2020.

## РЕЗИМЕ НА ВАЖНИ РИЗИЦИ И ПРЕПОРАЧАНИ ПОСТАПКИ ЗА НИВНА ПРЕВЕНЦИЈА И/ИЛИ МИНИМИЗАЦИЈА

Леналидомид е тератоген. Леналидомид е присутен во спермата.

Употребата на леналидомид е забранета кај:

- бремени жени
- жени кои не користат ефикасна метода на контрацепција во тек на најмалку 4 седмици пред почеток на терапијата
- жени кои не направиле тест за бременост или ако резултатот од тестот за бременост е постар од 3 дена

Пред препишување и издавање на леналидомид, на секој пациент морате да:

- ги објасните ризиците од употребата на леналидомид и дејствата кои треба редовно да се споведуваат,
- проверите дали пациентите ги разбираат информациите кои им ги пренесовте,
- им објасните дека не смеат да даруваат крв за време на лекувањето и 7 дена по завршување на лекувањето со леналидомид,
- потврдите дека пациентите се подготвени да се придржуваат кон условите на програмата за превенција од бременост,
- им дадете Водич со важни информации за пациенти.

Количеството на леналидомид препишано на пациентка на репродуктивна возраст мора да биде ограничено на терапија која покрива 4 седмици.

Издавањето на леналидомид на пациентки на репродуктивна возраст мора да се спроведе најдоцна во рок од 7 дена од денот на препишување.

Информирајте ја пациентката на репродуктивна возраст дека:

- мора да употребува контрацепција најмалку 4 седмици пред почетокот на лекувањето, целото времетраење на лекувањето (вклучително и прекините во лекувањето), како и 4 недели по завршување на лекувањето,
- мора да го информира лекарот кој и препишува контрацепција за лекувањето со леналидомид,
- мора да Ве информира ако е потребна промена или прекин на методата за контрацепција,
- мора веднаш да го прекине лекувањето и да го информира лекарот ако забремени за време на лекувањето со леналидомид.

Пациентите со големо оптоварување од туморска маса пред почеток на лекувањето со леналидомид, треба внимателно да се следат, особено за време на првиот циклус на лекување или при зголемување на дозата, поради можен ризик од дифузија на туморот.

Лекарите треба внимателно да ги проценат пациентите пред и за време на лекувањето со леналидомид поради можната појава на други примарни малигни заболувања, со употреба на стандардни дијагностички методи и да започнат со лекување ако е индицирано.



Верзија 1, февруари, 2020.

## **УПОТРЕБА НА ЛЕНАЛИДОМИД**

Леналидомид е индициран за терапија на мултипен миелом (како монотерапија и како комбинирана терапија).

За повеќе информации околу одобрените индикации и дозирањето за секоја индикација, погледнете го збирниот извештај за особините на лекот (достапен на <https://lekovi.zdravstvo.gov.mk/drugsregister/overview>).

**За жени на репродуктивна возраст препишаната количина треба да биде ограничена на 4 седмици.**

**Немојте да препишувате и издавате рецепт на жена на репродуктивна возраст, освен ако тестот за бременост е негативен и бил направен во последните 3 дена пред издавање на лекот.**

За да се намали периодот помеѓу негативниот тест за бременост и почетокот на лекувањето, пациентката треба да се советува да го земе лекот веднаш по препишувањето.

**Издавање на лекот леналидомид на жени на репродуктивна возраст треба да се случи во рок од 7 дена од препишувањето.**

За сите останати пациенти, препишаните количини на леналидомид треба да бидат ограничени на 12 седмици, за продолжување на лекувањето по тој период потребен е нов рецепт.

## **РИЗИЦИ ОД ЛЕНАЛИДОМИД**

Подолу се наведени информации како да се превенираат и намалат важните ризици поврзани со употребата на леналидомид:

- тератогеност – програма за превенција на бременост,
- реакција на дифузија на туморот,
- развој на други примарни малигни болести.

Пациентите не смеат да даруваат крв за време на лекувањето и 7 дена по завршување на лекувањето со леналидомид.

За целосни информации погледнете го збирниот извештај за особините на лекот (достапен на <https://lekovi.zdravstvo.gov.mk/drugsregister/overview>).

## **ПРОГРАМА ЗА ПРЕВЕНЦИЈА НА БРЕМЕНОСТ**

Леналидомидот е структурно сличен со талидомид кој е познат тератоген лек. Ако леналидомидот се зема за време на бременоста, се очекува тератоген ефект на леналидомид. Поради тоа е забранета употреба во бременост и кај жени со репродуктивен потенцијал, освен во случај кога се исполнети условите од Програмата за превенција на бременост.

Програмата за превенција на бременост наложува дека:

- сите здравствени работници треба да потврдат дека пред препишувањето и издавањето на леналидомид го прочитале свој Водич.
- сите пациенти (мажи и жени на репродуктивна возраст) се информирани за методите за спречување на бременост и важноста на истите.



верзија 1, февруари, 2020.

- пациентите мора да бидат во состојба да се придржуваат до барањата за безбедна употреба на леналидомид. Ако не се во можност, потребно е повторно да се разгледа одлуката за лекување со леналидомид.
- потребно е редовно пополнување на Картичката за пациентот од страна на препишувачот, со што се евидентира редовното спроведување на тестови за бременост.
- препишувачите треба да им дадат на своите пациенти „Водич со важни информации за пациенти“ за да се запознаат со ризиците од употребата на леналидомид.

**Во случај на бременост потребно е:**

- Веднаш да се прекине лекувањето
- Пациентот да се упати на специјалист за тератогеност или друг специјалист кој има искуство во таа област, за проценка и совет.
- Да се пополни „Образец за пријава на бременост“
- Да се информира Агенцијата за лекови и медицински средства МАЛМЕД за секој таков случај на некој од следните начини:
  - во хартиена форма до архивата на Агенцијата за лекови и медицински средства на адреса: ул. Св. Кирил и Методиј, бр.54, I-ви кат, 1000 Скопје или
  - електронски на следната е-маил адреса: [farmakovigilanca@malmed.gov.mk](mailto:farmakovigilanca@malmed.gov.mk)

**Алгоритам за спроведување на Програмата за превенција на бременост е прикажан подолу:**



# ПРОЦЕНКА НА НОВ ПАЦИЕНТ

МАЖ

ЖЕНА

**НЕ Е ВО РЕПРОДУКТИВНА ВОЗРАСТ,**  
се смета само ако е задоволен барем еден  
критериум:

- Возраст  $\geq 50$  год. и со природна аменореа  $\geq 1$  година (аменореа по терапија против рак или во период на доене не го исклучува репродуктивниот потенцијал)
- Предвремена дисфункција на јајниците, потврдена од специјалист гинеколог
- Претходна двострана салпинго-овариектомија и хистеректомија
- ХУ генотип, Гарнеров синдром, агенеза на матката

Да се започне со лекување со леналидомид.  
**Потребна е употреба на презервативи во тек на полов однос (дури и во случај на вазектомија) додека трае лекувањето со леналидомид, вклучително прекини во лекувањето, као и 7 дена по завршување на лекувањето ако партнерката е бремена или има репродуктивен потенцијал а не користи ефикасна контрацепција.**

РЕПРОДУКТИВНА ВОЗРАСТ

Ако веќе не се применува ефикасна контрацепција, да се започне со ефикасна контрацепција најмалку 4 седмици пред почеток на лекувањето, освен ако се применува апсолутна и непрекината апстиненција

- Контрацепциски имплант, интраутерина влошка за ослободување на левоноргестрел, депо препарат на медроксипрогестерон ацетат, подвзување на јајоводи, партнер со вазектомија, таблети со прогестерон кои ја инхибираат овулацијата (т.е. дезогестрел).
- Контрацепцијата треба да трае за целото време на лекување, вклучително и прекините, како и 4 седмици по завршување на терапијата

Тестирање за бременост по 4 седмици адекватна контрацепција (дури и во случај на сексуална апстиненција)

Да се започне лекување со леналидомид

Не е потребна контрацепција и тестирање за бременост.

Негативен резултат

Да се започне со лекување со леналидомид.  
Тестирање за бременост секои 4 седмици (дури и во случај на сексуална апстиненција)

Позитивен резултат

**ЗАБРАНЕТО Е  
ЗАПОЧНУВАЊЕ НА  
ЛЕКУВАЊЕ СО  
ЛЕНАЛИДОМИД.**



## Женски пациенти

Потребно е да се утврди дали жената има репродуктивен потенцијал

За следните случаи се смета дека жените немаат репродуктивен потенцијал:

- Возраст  $\geq 50$  години и со природна аменореа во текот на  $\geq 1$  година (аменореа по терапија против рак или во период на доење не го исклучува репродуктивниот потенцијал)
- Предвремена дисфункција на јајниците, потврдена од специјалист гинеколог
- Претходна двострана салпинго-овариектомија и хистеректомија
- ХУ генотип, Тарнеров синдром, агенеза на матката

Се препорачува упатување на пациентката на гинеколог заради проценка доколку не сте сигурни дали ги исполнува горенаведените услови.

## Пациентки на репродуктивна возраст

Пациентки на репродуктивна возраст (дури и кога имаат аменореа) мора:

- да применуваат една ефективна метода на контрацепција 4 недели пред започнување на лекувањето, за време на лекувањето и 4 недели по лекувањето со леналидомид (дури и во случај на прекин на терапијата), освен ако пациентот се обврзува на апсолутна и непрекината апстиненција која ќе се потврдува месечно
- да имаат негативен тест за бременост под лекарски надзор (со минимална чувствителност од 25 mIU/ml) по воведувањето на контрацепција во траење од 4 седмици, секои 4 седмици додека трае терапијата и 4 седмици по завршување на трапијата (освен кога е потврдено подврзување на јајководите). Ова се однесува и на пациентки кои потврдиле апсолутна и непрекината сексуална апстиненција.

Пациентките треба да бидат советувани дека:

- ако забременат за време на лекување со леналидомид, мора веднаш да прекинат со лекувањето и да го информираат лекарот.
- да го информираат лекарот кој им препишува контрацепција дека се лекуваат со леналидомид.
- да го информираат препишувачот на леналидомид ако има потреба од промена или прекин на контрацепцијата.

Ако не применува ефикасна контрацепција, пациентката треба да се упати кај прикладно обучен здравствен работник за совет околу контрацепција за да може со истата да се започне што поскоро.



верзија 1, февруари, 2020.

Следните методи на контрацепција се сметаат за прикладни:

- Контрацепциски имплант
- Интраутерина влошка за ослободување на левоноргестрел (IUS)
- Депо препарат на медроксипрогестерон ацетат
- Подврзување на јајоводи
- Сексуален однос само со партнер подложен на вазектомија; вазектомијата мора да се потврди со две негативни анализи на сперма
- Таблети со прогестерон кои ја инхибираат овулацијата (т.е. дезогестрел)

Поради зголемениот ризик од венска тромбоемболија кај пациенти со мултипен миелом кои земаат леналидомид во комбинирана терапија со дексаметазон, и во помала мера кај пациенти со мултипен миелом, миелодиспластични синдроми и лимфом на бели крвни клетки на монотерапија со леналидомид, не се препорачуваат комбиниран перорални контрацептивни пилули. Ако пациентката моментално употребува комбинирана орална контрацепција, треба да се замени со некој од претходно наведените ефективни методи. Постои ризик од венска тромбоемболија во следните 4 до 6 недели по прекинување на лекувањето со комбиниран перорални контрацептивни средства. Ефикасноста на стероидните контрацептивни средства може да се намали при истовремено лекување со дексаметазон.

Импланти и интраутерини влошки за ослободување на левоноргестрел се поврзани со зголемен ризик од инфекција во времето на вметнување и со нередовно вагинално крварење. Треба да се размисли за профилактиска употреба на антибиотици, особено кај пациенти со неутропенија.

Интраутерини влошки, кои ослободуваат бакар обично не се препорачуваат, заради потенцијалните ризици од инфекција за време на вметнување и менструалната загуба на крв, крварење, кое може да ја загрози пациентката со неутропенија или со тромбоцитопенија.

### **Машки пациенти**

Леналидомид е присутен во спермата. **Поради тоа сите пациенти мора да употребуваат презервативи за време на лекувањето, за време на прекините и 7 дена по завршување на терапијата со леналидомид, ако нивната партнерка е бремена жена или жена на репродуктивна возраст која не применува ефикасна контрацепција (дури и ако мажот бил подложен на вазектомија).**

Запознајте го пациентот со ефикасни методи на контрацепција кои може да ги користи неговата партнерка.

Пациентот треба да се упати дека во случај **ако партнерката забремени за време на неговото лекување со леналидомид** или кратко време откако престанал да зема леналидомид **треба веднаш да ги известат своите лекари.** Се препорачува партнерката да се обрати на специјалист за тератогеност за проценка и совет.



верзија 1, февруари, 2020.

## РЕАКЦИЈА НА ДИФУЗИЈА НА ТУМОРОТ

Реакција на дифузија на туморот често се забележува кај пациенти со лимфом на бели крвни клетки лекувани со леналидомид. Ризикот постои кај оние пациенти кои имале големо оптоварување со туморска маса пред лекувањето, и поради тоа кога кај овие пациенти се воведува лекување со леналидомид, треба да се постапува внимателно. **Овие пациенти треба внимателно да се следат, особено за време на првиот циклус на лекување или при зголемување на дозата, и да се преземат соодветни мерки на претпазливост.**

Терапијата со леналидомид може да се продолжи кај пациенти со реакција на дифузија на тумор од степен 1 и 2 без прекин или промена на дозата, според одлука на лекарот. Во случај на реакција од степен 3 или 4, потребно е да се прекине лекувањето со леналидомид додека реакцијата не се врати на степен  $\leq 1$ , а лекувањето на симптомите кај пациентот може да се спроведува према насоките за лекување на реакција на дифузија на туморот од степен 1 и 2.

## ДРУГИ ПРИМАРНИ МАЛИГНИ ЗАБОЛУВАЊА

Зголемување на другите примарни малигни заболувања било забележано во клинички испитувања на пациенти со миелом кои примале леналидомид.

Во зависност од индикацијата за употреба на леналидомид, во клиничките испитувања, забележани се други неинвазивни примарни малигни заболувања (кожни карциноми на базални и плочести клетки), други инвазивни примарни малигни заболувања (малигни цврсти тумори) и други примарни хематолошки малигни болести (акутна миелоидна леукемија, миелодиспластичен синдром и малигни заболувања на Б –клетки, вклучувајќи го и Хоџкиновиот лимфом). За повеќе информации за стапките на инциденца, погледнете го дел 4.4 и 4.8 од збирниот извештај за особините на лекот Леналидомид Тева.

**Ризикот од појава на други примарни хематолошки малигни болести мора да се земе предвид пред почетокот на лекувањето со леналидомид. Лекарите треба внимателно да ги евалуираат пациенти пред и за време на лекувањето со користење на стандардни тестови за да се евидентираат појавите на други примарни малигни заболувања и да започне лекувањето ако е индицирано.**

Прогресија на болеста во акутна миелоидна леукемија (AML) кај миелодиспластичен синдром со низок и среден -1 ризик а

Почетните варијабли кои вклучуваат комплексна цитогенетика се поврзани со прогресија на болеста во AML кај пациенти зависни од трансфузија и имаат присутна делеција 5q. Во комбинирана анализа на две клинички испитувања на леналидомид кај пациенти со миелодиспластични синдроми со низок и среден-1 ризик, испитаниците со сложена цитогенетика имале најмногу проценет 2-годишен кумулативен ризик од прогресија на болеста кај AML (38,6%). Процентот 2 годишна стапка на прогресијата на AML кај пациенти со изолирана сегашна делеција од 5q изнесувала 13,8% во споредба со 17,3% кај пациенти со делеција 5q и една дополнителна цитогенетска аномалија. Поради тоа, односот на придобивка/ризик од леналидомид кога миелодиспластичниот синдром е поврзан со делеција 5q и комплексна цитогенетика не е познат.



верзија 1, февруари, 2020.



Мутацијата TP53 е присутна кај 20 до 25% од пациентите со миелодиспластични синдроми со низок ризик и делеција 5q и е поврзана со зголемен ризик од прогресија на болеста до акутна миелоидна леукемија. Во пост-хок анализа на клиничко испитување на леналидомид кај пациенти со миелодиспластични синдроми од низок и среден -1 ризик (MDS-004), проценетата 2-годишна стапка на прогресија во AML изнесувала 27,5% кај пациенти со позитивен ИНС-p53 (1% гранични вредности со силна нуклеарна обоеност со примена на имунолошка-хистохемиска процена на протеинот p53 како замена за статус на мутации TP53) и 3,6% кај пациенти со негативен ИНС-p53 ( $p = 0,0038$ ).

#### Прогресија на болеста во други малигни заболувања кај лимфомот на бели крвни клетки

Кај лимфом на бели крвни клетки, можните ризици вклучуваат AML, малигни заболувања на Б-клетките и не-меланомски форми на карцином на кожата ((анг. non-melanoma skin cancer, NMSC).

#### Пријавување на несакани дејства

По добивање на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање на несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

