

Lenalidomid Sandoz Informačný balík pre zdravotníckych pracovníkov

Tento balík obsahuje informácie a materiály potrebné na predpísanie a vydávanie Lenalidomidu Sandoz, vrátane informácií o Programe prevencie tehotenstva.

Požiadavkou Programu prevencie tehotenstva je, že všetci zdravotnícki pracovníci (*Health Care Professionals, HCP*) predtým, ako predpíšu a vydajú Lenalidomid Sandoz **každému** pacientovi, potvrdia, že čítali tento balík informácií a porozumeli mu.

Lenalidomid je povolený na používanie v kombinácii s dexametazónom na liečbu mnohopočetného myelómu (*multiple myeloma, MM*) u pacientov, ktorí sa predtým podrobili najmenej jednej terapii.

Lenalidomid je štruktúrou podobný talidomidu, o ktorom je známe, že je teratogénnym liečivom a spôsobuje závažné život ohrozujúce vrodené chyby. U opíc spôsobil lenalidomid malformácie podobné tým, ktoré boli opísané pri talidomide.

Ak sa lenalidomid užíva počas tehotenstva, očakáva sa jeho teratogénny účinok u ľudí. Lenalidomid je preto kontraindikovaný počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku pokiaľ nedodržiavajú Program prevencie tehotenstva opísaný v tomto balíku.

Obsah

1. Úvod
2. Program prevencie tehotenstva – edukácia, manažment liečby, kontrola distribúcie
3. Sledovanie
4. Bezpečnostné odporúčania týkajúce sa všetkých pacientov
5. Hlásenie nežiaducich udalostí
6. Kontaktné údaje

Informácie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí predpisujú alebo vydávajú Lenalidomid Sandoz

1. Úvod

1.1 Schválené indikácie a dávkovanie

Lenalidomid Sandoz je imunomodulačný liek. V klinických štúdiách fázy III, lenalidomid v kombinácii s vysokými dávkami dexametazónu predĺžil priemerný čas do progresie (*median time to progression, TTP*) o približne minimálne 28 týždňov v porovnaní so samotným dexametazónom u pacientov, ktorí sa predtým podrobili najmenej jednej terapii mnohopočetného myelómu.

Lenalidomid Sandoz je schválený na použitie v kombinácii s dexametazónom na liečbu pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí sa predtým podrobili minimálne jednej terapii. Odporúčaná začiatočná dávka Lenalidomidu Sandoz u dospelých pacientov starších ako 18 rokov je 25 mg perorálne jedenkrát denne v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov. V liečbe Lenalidomidom Sandoz možno pokračovať až do progresie ochorenia alebo intolerancie z dôvodu neprijateľných nežiaducich udalostí.

Kompletné informácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC), ktoré je súčasťou tohto balíka.

1.2 Prehľad Informačného balíka pre HCP

V tomto balíku sú kľúčové informácie o Lenalidomide Sandoz dôležité pre HCP a zahŕňa podrobné informácie:

- Program prevencie tehotenstva
 - edukačné materiály
 - odporúčania pre manažment liečby, aby sa vyhlo fatálnej expozícii lenalidomidu
 - kontrolovaný systém distribúcie
- Bezpečnostné odporúčania týkajúce sa všetkých pacientov
- Proces sledovania účinnosti opatrení opísaných v tomto balíku
- Spôsob hlásenia nežiaducich udalostí u pacientov liečených Lenalidomidom Sandoz.

Požiadavkou Programu prevencie tehotenstva je, že všetci HCP predtým, ako predpíšu a vydajú Lenalidomid Sandoz **každému** pacientovi, potvrdia, že čítali tento balík informácií a porozumeli mu.

- Lekárne musia byť registrované spoločnosťou Sandoz d.d.o.z. prostredníctvom formulára Registračný formulár pre lekárne (Pharmacy Registration Form), aby mohli objednávať a vydávať Lenalidomid Sandoz.

- Ku každému lekárske predpisu Lenalidomidu Sandoz musí byť priložený Formulár pre lekára – oprávnenie preskripcie (Prescription Authorisation Form)
 - Tento formulár musí byť podpísaný lekárom a lekárnikom a poslaný prostredníctvom distribútora do spoločnosti Sandoz d.d.o.z..
- Registračný formulár pre lekáre a Formulár pre lekára – oprávnenie preskripcie sa nachádzajú v tomto balíku.

Všetci pacienti musia dostať Príručku pre pacienta a Kartú pre pacienta, ktoré si zoberú domov – tieto materiály upozorňujú pacienta na zásadné informácie a riziká liečby a je možné ich nájsť v časti Informácie pre pacientov.

Tento Informačný balík pre HCP obsahuje nasledujúce dokumenty:

1. Súhrnný kontrolný zoznam pri začatí liečby Lenalidomidom Sandoz
2. Často kladené otázky
3. Algoritmus implementácie PPT
4. Súhlas pacienta s liečbou Lenalidomidom Sandoz
5. Vzor informácií pre pacienta k informovanému súhlasu
6. Príručka pre pacienta
7. Karta pre pacienta
8. Registrácia lekáre a povolenie na vydávanie Lenalidomidu Sandoz
9. Formulár pre lekára - oprávnenie preskripcie
10. Registračný formulár pre lekáre I a II
11. Formulár hlásenia nežiaducej udalosti
12. Formulár hlásenia tehotenstva

1.3 Program prevencie tehotenstva – edukácia, manažment liečby, kontrola distribúcie

Lenalidomid je štruktúrou podobný talidomidu, o ktorom je známe, že je teratogénnym liečivom a spôsobuje závažné, život ohrožujúce vrodené chyby. U opíc lenalidomid vyvoláva malformácie podobné tým, ktoré boli opísané pri talidomide. Ak sa lenalidomid užíva počas tehotenstva, očakáva sa teratogénny účinok na plod. Lenalidomid je preto kontraindikovaný počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku, ktoré nedodržiavajú požiadavky Programu prevencie tehotenstva opísané v tomto balíku (časť 2).

Požiadavkou Programu prevencie tehotenstva je, že všetci HCP predtým, ako predpíšu a vydajú Lenalidomid Sandoz **každému** pacientovi, potvrdia, že čítali tento balíček informácií a porozumeli mu.

Aby sa zabezpečili všetky činnosti na minimalizáciu rizika expozície plodu u všetkých pacientov, vydávať Lenalidomid Sandoz budú môcť len lekáre zaregistrované spoločnosťou Sandoz d.d.o.z.. Spoločnosť Sandoz d.d.o.z. neschváli dodanie Lenalidomidu Sandoz do neregistrovaných lekární.

Základné požiadavky Programu prevencie tehotenstva sú:

- Všetci HCP, ktorí vydávajú alebo predpisujú Lenalidomid Sandoz sa musia oboznámiť s Informačným balíkom pre HCP.
- Všetky lekáre vydávajúce Lenalidomid Sandoz musia súhlasiť s registráciou spoločnosťou Sandoz d.d.o.z. prostredníctvom formulára Registračný formulár pre lekáre kvôli minimalizácii rizika.
- Ku každému lekárske predpisu Lenalidomidu Sandoz musí byť priložený Formulár pre lekára – oprávnenie preskripcie, kópia tohto dokumentu musí byť odoslaná do spoločnosti Sandoz d.d.o.z. prostredníctvom distribútora.

1.4 Bezpečnostné odporúčania týkajúce sa všetkých pacientov

Okrem informácií o Programe prevencie tehotenstva obsahuje táto príručka dôležité odporúčania pre HCPs o tom, ako minimalizovať riziká nežiaducich udalostí počas liečby Lenalidomidom Sandoz.

Ďalšie informácie o správnom užívaní a bezpečnostnom profile Lenalidomidu Sandoz nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC), ktorý je súčasťou tohto balíka.

2. Program prevencie tehotenstva – edukácia, manažment liečby, kontrola distribúcie

2.1 Edukácia pacienta a HCP

- Všetci pacienti musia podpísať formulár Súhlas pacienta s liečbou Lenalidomidom Sandoz, čím potvrdia, že sú si vedomí rizík liečby, najmä rizík súvisiacich s expozíciou plodu a súhlasia s dodržiavaním požiadaviek programu. Vzorový formulár a súvisiace informácie pre pacientov sú súčasťou tohto balíka.
- Všetci pacienti musia dostať domov kópiu Príručky pre pacienta. Príručka je rozdelená do častí obsahujúcich informácie pre ženy, ktoré môžu otehotnieť; pre ženy, ktoré nemôžu otehotnieť a mužov; ako aj časť opisujúcu bezpečnostné upozornenia týkajúce sa všetkých pacientov.
- Všetci HCPs, ktorých sa týka predpisovanie alebo vydávanie Lenalidomidu Sandoz, musia podpísať Formulár pre lekára – oprávnenie preskripcie (opísaný v časti 2.3), a tým potvrdiť, že si prečítali Informačný balík pre HCP.

Spoločnosť Sandoz d.d.o.z. ochotne poskytne ďalšie informácie o Programe prevencie tehotenstva každému oddeleniu hematológie alebo lekáre, ktorá si informácie vyžiada. Viac informácií získate na adrese Sandoz d.d.-organizačná zložka, Žižkova 22B, 81102 Bratislava, Slovenská republika, tel.: +421 2 5070 6111, resp. e-mailom: sk.medical@sandoz.com

2.2 Odporúčania pre manažment liečby, aby sa vyhlo expozícii plodu

» Ženy, ktoré nemôžu otehotnieť

Ženy, ktoré patria do kategórií uvedených dole sa považujú za ženy, ktoré **nemôžu** otehotnieť a nemusia podstupovať tehotenské testy ani používať antikoncepcčné opatrenia.

- Vek \geq 50 rokov a prirodzená amenorea minimálne rok. Zvážte, prosím, že amenorea po onkologickej liečbe nevyklučuje plodnosť.
- Predčasné zlyhanie funkcie vaječníkov potvrdené gynekológom.
- bilaterálna salpingooforektómia alebo hysterektómia v anamnéze
- genotyp XY, Turnerov syndróm alebo agenéza maternice.

Ošetrovujúcim lekárom sa odporúča, aby svoje pacientky poslali ku gynekológom, ak majú pochybnosti, či ženy spadajú do vyššie uvedených kategórií a teda nemôžu otehotnieť.

» Ženy, ktoré môžu otehotnieť

Z dôvodu očakávaného teratogénneho rizika Lenalidomidu Sandoz sa musí vyhnúť expozícii plodu. Ženy, ktoré môžu otehotnieť (aj v prípade, že majú amenoreu) musia:

- Používať účinnú metódu antikoncepcie (pozri nižšie) počas 4 týždňov pred liečbou, počas liečby a ešte 4 týždne po liečbe Lenalidomidom Sandoz a tiež v prípade prerušenia liečby

alebo

- sa zaviazat' k úplnej a nepretržitej sexuálnej abstinencii

a

- mať negatívne výsledky tehotenských testov vykonaných pod zdravotným dozorom (s minimálnou citlivosťou 25 mIU/ml) po 4 týždňoch užívania antikoncepcie, ďalej v 4 týždňových intervaloch počas liečby a 4 týždne po jej ukončení (pokiaľ nebola potvrdená sterilizácia podviazaním vajčkovodov). Týka sa to aj žien, ktoré môžu otehotnieť a zaviazali sa k úplnej a nepretržitej abstinencii.

Obdobie medzi posledným negatívnym výsledkom tehotenského testu a predpísaním lieku nesmie byť dlhšie ako **3 dni**.

V ideálnom prípade sa má uskutočniť tehotenský test, predpísanie a vydanie lieku v rovnaký deň.

Ak pacientka nepoužíva žiadnu metódu antikoncepcie, má byť odoslaná ku gynekológovi na odporúčenie a začatie účinnej antikoncepcie.

Vhodné metódy účinnej antikoncepcie sú napríklad:

- implantát
- vnútromaternicové teliesko uvoľňujúce levonorgestrel (IUS)
- depotný medroxyprogesterónacetát
- sterilizácia podviazaním vajčkovodov
- pohlavný styk výhradne s mužom, ktorý podstúpil vazektómiu, pričom vazektómia musí byť overená dvomi negatívnymi rozbormi spermy.
- Tablety na inhibíciu ovulácie obsahujúce iba progesterón (tj. dezogestrel).

Vaša pacientka musí byť upozornená, že ak otehotnie počas užívania Lenalidomidu Sandoz, musí ihneď prestať liek užívať a informovať svojho lekára.

» Muži

Vzhľadom na očakávané teratogénne riziko Lenalidomidu Sandoz je potrebná prevencia tehotenstva u partnerky.

Farmakokinetické údaje dokázali, že lenalidomid je počas liečby prítomný v ľudskej sperme v extrémne nízkom množstve a 3 dni po ukončení liečby nie je detekovateľný v ľudskej sperme u zdravých osôb.

V rámci prevencie musia všetci muži užívajúci Lenalidomid Sandoz dodržiavať nasledujúce opatrenia:

- Ak je partnerka tehotná alebo môže otehotnieť a nepoužíva účinnú metódu antikoncepcie, musia muži používať kondóm počas celej liečby, ako aj počas prerušenia liečby a ešte 1 týždeň po ukončení liečby, aj v prípade, že podstúpili vazektómiu.
- **Ak otehotnie partnerka pacienta počas liečby alebo krátko po ukončení jeho liečby Lenalidomidom Sandoz, pacient musí ihneď informovať svojho lekára. Pacient musí okamžite informovať lekára svojej partnerky. Pre zhodnotenie stavu a odporúčania má byť žena poslaná k odborníkovi na teratológiu.**

**V prípade otehotnenia ženy počas liečby Lenalidomidom Sandoz
Ukončíte liečbu**

Pošlite pacientku na vyšetrenie a konzultáciu k odborníkovi na teratológiu.

Okamžite nahláste každý prípad tehotenstva spoločnosti Sandoz d.d.o.z. na tel.čísle.:

+421 2 5070 6111 alebo emailom: vigilancia.sk@novartis.com. Taktiež, prosím, vyplňte Formulár hlásenia tehotenstva, ktorý je súčasťou tohto balíka. Spoločnosť Sandoz d.d.o.z. vás požiada o poskytnutie informácií o priebehu tehotenstva.

2.3 Predpis Lenalidomidu Sandoz

» Maximálne obdobie predpisovania

Liek môžete predpísať na obdobie maximálne 4 týždňov liečby pre ženy, ktoré môžu otehotnieť alebo 12 týždňov liečby pre všetky ostatné pacientky/pacientov. Liečba Lenalidomidom Sandoz má prebiehať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s protinádorovou liečbou, ktorý je kompletne oboznámený s rizikami liečby lenalidomidom a požiadavkami na monitorovanie liečby.

V prípade akejkoľvek odchýlky od vyššie uvedenej dohodnutej dĺžky predpisovania lieku je záväzne požadovaný súhlas Medical Managera spoločnosti Sandoz d.d.o.z. Ak je potrebné udeliť výnimku na dlhšie trvanie liečby, potom musíte kontaktovať Medical Managera spoločnosti Sandoz d.d.o.z. na tel. čísle: +421 2 5070 6111 alebo emailom: sk.medical@sandoz.com

Na posúdenie a schválenie odchýlky z maximálneho obdobia predpisovania sú potrebné nasledujúce informácie:

- Dátum narodenia a iniciály pacienta
- Informácie o pohlaví a fertilitate
- Vysvetlenie, prečo sa žiada o odchýlku
- Informácie o nemocnici, ktorá pacienta lieči
- Sila lieku
- Ako bude pacient monitorovaný
- Pacient bez komplikácií
- Počet balení/mesiakov.

» Úvodný predpis

Pred vydaním začiatočného predpisu musíte:

- Vysvetliť pacientovi, ako bezpečne užívať Lenalidomid Sandoz v súlade s opatreniami opísanými v príručke a v SmPC, ktoré nájdete v tomto balíku.
- Získať písomný súhlas pacienta (prostredníctvom formulára Súhlas pacienta s liečbou Lenalidomidom Sandoz), ktorým potvrdí, že získal a pochopil informácie. Jednu kópiu súhlasu dať pacientovi.
- Poskytnúť pacientovi Príručku pre pacienta a Kartu pre pacienta.
- S každým predpisom Lenalidomidu Sandoz musíte dať pacientovi Formulár pre lekára – oprávnenie preskripcie, ktorý obsahuje:
 - Iniciály pacienta, dátum narodenia a diagnózu
 - Meno lekára, ktorý liek predpisuje, podpis a dátum – kategória pacienta (žena, ktorá môže otehotnieť; žena, ktorá nemôže otehotnieť alebo muž).
 - Potvrdenie, že im bolo vysvetlené bezpečné užívanie Lenalidomidu Sandoz
 - Ak ide o ženu, ktorá môže otehotnieť, dátum vykonania tehotenského testu a výsledok. Pacient musí odovzdať Formulár pre lekára – oprávnenie preskripcie spolu s predpisom v lekární a lekárnik skontrolovať formulár pred vydaním lieku.

» Následné opakované predpisy

Pre každý ďalší predpis Lenalidomidu Sandoz musí ísť pacient k lekárovi, ktorý predpisoval prvé balenie. Ak pacient zmení svojho lekára, doterajší lekár musí upozorniť nového, aby kontaktoval spoločnosť Sandoz d.d.o.z. a bol mu poskytnutý Informačný balík pre HCP.

Ak sú nevyhnutné odchýlky od Programu prevencie tehotenstva, musíte kontaktovať Manažment riadenia rizík spoločnosti Sandoz d.d.o.z.. Odchýlky musia byť vopred schválené Medical Managerom spoločnosti Sandoz d.d.o.z.. Je to záväzná požiadavka.

2.4 Systém kontroly distribúcie

Požiadavkou Programu prevencie tehotenstva je, aby lekárne distribujúce Lenalidomid Sandoz boli registrované spoločnosťou Sandoz d.d.o.z.. Registrácia zahŕňa poskytnutie Informačného balíka pre HCP a odposlanie vyplneného a podpísaného Registračného formulára pre lekárne, ktorým potvrdíte súhlas a dodržiavanie obsahu, na adresu Sandoz d.d.o.z.

Lenalidomid Sandoz môžu vydávať iba lekárne, ktoré sú registrované spoločnosťou Sandoz d.d.o.z.. Spoločnosť Sandoz d.d.o.z. neschváli dodanie Lenalidomidu Sandoz do neregistrovaných lekární.

Aby bola možná registrácia lekárne, musí odborný zástupca lekárne, súhlasiť, že bude používať a kontrolovať Formulár pre lekára – oprávnenie preskripcie.

Ku každému lekárskeму predpisu Lenalidomidu Sandoz musí byť priložený Formulár pre lekára – oprávnenie preskripcie. Každý skontrolovaný Formulár pre lekára – oprávnenie preskripcie sa musí poslať spoločnosti Sandoz d.d.o.z. prostredníctvom distribútora.

V tomto formulári predpisujúci lekár potvrdzuje:

- Diagnózu pacienta
- Pohlavie pacienta
- Ak ide o ženu, či môže otehotnieť
- Ak ide o ženu, ktorá môže otehotnieť, že jej bola odporučená vhodná antikoncepcia a dátum posledného negatívneho výsledku tehotenského testu, ktorý bol vykonaný maximálne **3 dni** pred predpísaním lieku.
- Ak ide o muža, že bol poučený o používaní kondómu
- Pacient podpísal formulár Súhlas pacienta s liečbou Lenalidomidom Sandoz
- Lekár čítal a porozumel obsahu tohto balíka.

Formulár pre lekára – oprávnenie preskripcie požaduje od vydávajúceho lekárnik, aby potvrdil:

- Kompletnosť formulára vypísaného predpisujúcim lekárom.
- Vydanie lieku sa uskutočnilo **do maximálne 7 dní** odo dňa predpisania lieku.
- Lekárnik čítal a porozumel obsahu tohto balíka.

Ženám, ktoré môžu otehotnieť, sa môže Lenalidomid Sandoz predpísať iba na liečbu trvajúcu 4 týždne a pred následnou liečbou musí byť vydaný ďalší predpis. V ideálnom prípade sa má uskutočniť tehotenský test, predpísanie a vydanie lieku v rovnaký deň. Vydanie Lenalidomidu Sandoz musí prebehnúť do maximálne 7 dní od predpisania lieku a dátum posledného negatívneho výsledku tehotenského testu nesmie byť starší ako **3 dni** pred predpísaním lieku.

U mužov a žien, ktoré nemôžu otehotnieť je predpisovanie Lenalidomidu Sandoz limitované na 12 týždňov a na pokračovanie v liečbe sa vyžaduje nový predpis.

Od lekárnikov sa požaduje, aby posielali kópiu **každého** Formulára pre lekára – oprávnenie preskripcie na adresu distribútora.

3. Sledovanie

3.1 Hodnotenie sledovania účinnosti Programu

Súčasťou registrácie lieku Lenalidomid Sandoz je požiadavka, aby spoločnosť Sandoz d.d.o.z. prehodnocovala účinnosť Programu prevencie tehotenstva, a tým zaistila, že boli podniknuté všetky zodpovedajúce kroky na minimalizáciu rizika tehotenstva u pacientov liečených Lenalidomidom Sandoz.

Spoločnosť Sandoz d.d.o.z. je z tohto dôvodu povinná vykonávať audity v pravidelných intervaloch a náležite hlásiť anonymizované a súhrnné výsledky. V minulosti bol poskytovaný do lekární „self-audit“ balík, teraz však vykonáva spoločnosť Sandoz d.d.o.z. kontroly zo všetkých získaných a kompletných Formulárov pre lekára – oprávnenie preskripcie.

Lekárne musia odposlať každý kompletne vyplnený Formulár pre lekára – oprávnenie preskripcie spoločnosti Sandoz d.d.o.z. prostredníctvom distribútora, následne spoločnosť Sandoz d.d.o.z. môže vykonať kontrolu lekárne prostredníctvom týchto formulárov a nepožaduje sa manuálny „self-audit“ lekárnou. Z tohto dôvodu je veľmi dôležité, aby boli všetky Formuláre pre lekára – oprávnenie preskripcie vyplnené dôkladne, a tým lekárne pomáhali spoločnosti Sandoz d.d.o.z. kontrolovať účinnosť Programu prevencie tehotenstva.

Rovnako, ako v minulosti, spoločnosť Sandoz d.d.o.z. bude naďalej plniť svoje povinnosti a podávať anonymizované súhrnné hlásenia na kompetentnú autoritu.

4. Bezpečnostné odporúčania týkajúce sa všetkých pacientov

Nasledujúca časť obsahuje odporúčania pre HCP ohľadne minimalizácie rizika hlavných nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou Lenalidomidom Sandoz. Úplný zoznam nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou Lenalidomidom Sandoz nájdete v SmPC, ktorý je súčasťou tohto balíka.

4.1 Myelosupresia

Neutropénia a trombocytopénia sú hlavné prejavy toxicity, ktoré obmedzujú dávku Lenalidomidu Sandoz. Kombinovaná liečba lenalidomidom a dexametazónom u pacientov s mnohopočetným myelómom je spojená s výskytom neutropénie 4.stupňa u 5,1 % pacientov v porovnaní s 0,6 % pacientov liečených placebom/dexametazónom. Prípady febrilnej neutropénie 4. stupňa boli pozorované zriedkavo u 0,6 % pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s 0,0 % u pacientov liečených placebom/dexametazónom.

Kombinovaná liečba lenalidomidom a dexametazónom u pacientov s mnohopočetným myelómom je spojená s vyšším výskytom trombocytopénie 3. stupňa (9,9 %) a 4. stupňa (1,4 %) v porovnaní s 2,3 % a 0,0 % u pacientov liečených placebom a dexametazónom.

Na začiatku liečby, každý týždeň počas prvých 8 týždňov liečby a následne každý mesiac sa má vyšetriť kompletný krvný obraz, vrátane diferenciálneho počtu leukocytov, počtu trombocytov, hladiny hemoglobínu a hematokritu kvôli sledovaniu cytopénii. Môže byť potrebná úprava dávky. V prípade neutropénie sa má pri liečbe pacienta zväziť použitie rastových faktorov. Pacienti majú byť poučení, aby ihneď hlásili febrilné epizódy. Pri súbežnom podávaní Lenalidomidu Sandoz s inými myelosupresívnymi látkami sa má postupovať opatrne.

4.2 Mnohopočetný myelóm

Liečba Lenalidomidom Sandoz sa nesmie začať, ak je ANC < 1,0 x 10⁹/l a/alebo ak je počet trombocytov < 75 x 10⁹/l alebo, v závislosti od rozsahu infiltrácie kostnej drene plazmatickými bunkami, počet trombocytov < 30 x 10⁹/l.

» Odporúčaná úprava dávky počas liečby a opakované začatie liečby s Lenalidomidom Sandoz u pacientov s mnohopočetným myelómom

Odporúčaná začiatková dávka je 25 mg lenalidomidu perorálne jedenkrát denne v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov. Odporúčaná dávka dexametazónu je 40 mg perorálne jedenkrát denne v 1. až 4., 9. až 12. a 17. až 20. deň každého 28-dňového cyklu počas prvých 4 cyklov terapie a potom 40 mg denne v 1. až 4. deň každých 28 dní.

V dávkovaní sa pokračuje alebo sa upraví na základe klinických alebo laboratórnych výsledkov. Predpisujúci lekári majú starostlivo zhodnotiť, ktorú dávku dexametazónu použiť, pričom treba vziať do úvahy zdravotný stav a stav ochorenia pacienta.

Úprava dávky, ako je zhrnutá na nasledujúcich stranách, sa odporúča v prípade neutropénie alebo trombocytopenie 3. alebo 4. stupňa alebo pri výskyte iných toxicít 3. alebo 4. stupňa ohodnotených ako súvisiacich s lenalidomidom.

Trombocytopenia	
Keď trombocyty	Odporúčaný postup
prvýkrát klesnú na $< 30 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom
vrátia sa na $\geq 30 \times 10^9/l$	Pokračovať dávkou 15 mg lenalidomidu jedenkrát denne
každý ďalší pokles pod $30 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom
vrátia sa na $\geq 30 \times 10^9/l$	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (10 mg alebo 5 mg) jedenkrát denne. Nepodávať dávku nižšiu ako 5 mg jedenkrát denne.

Neutropénia	
Keď neutrofilly	Odporúčaný postup
prvýkrát klesnú na $< 0,5 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom
vrátia sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, keď je neutropénia jedinou pozorovanou toxicitou	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke 25 mg jedenkrát denne
vrátia sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, keď sa pozorujú iné, od dávky závislé hematologické toxicity ako neutropénia	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke 15 mg jedenkrát denne
každý ďalší pokles pod $< 0,5 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom
vrátia sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (15 mg, 10 mg alebo 5 mg jedenkrát denne). Nepodávať dávku nižšiu ako 5 mg jedenkrát denne.

V prípade neutropénie môže lekár pri liečbe pacienta zvážiť použitie rastových faktorov.

4.3 Venózne a arteriálny tromboembolizmus

U pacientov s mnohopočetným myelómom je kombinovaná liečba lenalidomidom a dexametazónom spojená so zvýšeným rizikom venózne a arteriálnej tromboembólie (hlavne trombózy hlbokých žíl, pľúcnej embólie, infarktu myokardu a cerebrovaskulárnych príhod). Súbežné podávanie látok podporujúcich erythropoézu alebo anamnéza tromboembolických príhod môže tiež zvyšovať riziko trombózy u týchto pacientov. Preto sa erythropoetické látky alebo iné látky, ktoré môžu zvyšovať riziko trombózy, ako napríklad hormonálna substitučná liečba, majú u pacientov s MM, ktorým sa podáva lenalidomid s dexametazónom, používať opatrne.

Je potrebné prijať opatrenia na minimalizáciu všetkých modifikovateľných rizikových faktorov tromboembolických príhod (napr. ukončenie fajčenia, kontrola hypertenzie a hyperlipidémie). Pacientov so známymi rizikovými faktormi pre tromboembóliu treba starostlivo sledovať.

Profylaktická antitrombotiká, ako sú heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou alebo warfarín, sa odporúčajú najmä u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi pre vznik trombózy. Rozhodnutie aplikovať antitrombotickú profylaktickú liečbu sa má uskutočniť po starostlivom zvážení rizikových faktorov u individuálneho pacienta. Ak sa u pacienta vyskytne akákoľvek tromboembolická príhoda, liečba sa musí prerušiť a musí sa začať štandardná antikoagulačná liečba. Po stabilizácii pacienta antikoagulačnou liečbou a po zvládnutí všetkých komplikácií tromboembolickej príhody sa môže liečba Lenalidomidom Sandoz znovu začať v pôvodnej dávke v závislosti od posúdenia prínosu a rizika. Pacient má pokračovať v antikoagulačnej liečbe počas liečby Lenalidomidom Sandoz.

4.4 Začiatkové dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Lenalidomid Sandoz sa vylučuje predovšetkým obličkami, a preto je potrebná opatrnosť pri stanovení dávkovania. Odporúča sa pravidelné sledovanie činnosti obličiek.

Nasledovné úpravy dávky sa odporúčajú na začiatku liečby u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek.

» Mnohopočetný myelóm

Úprava dávky	
Funkcia obličiek (CLcr)	Úprava dávky (1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov)

Úprava dávky

Mierna porucha funkcie obličiek (≥ 50 ml/min)	Nevyžaduje sa úprava dávky
Stredne ťažká porucha obličiek ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min)	10 mg jedenkrát denne ¹
Ťažká porucha funkcie obličiek ($\text{CLcr} < 30$ ml/min, nevyžaduje dialýzu)	7,5 mg jedenkrát denne ^{2,3} 15 mg každý druhý deň ³
Konečné štádium ochorenia obličiek (<i>End Stage Renal Disease</i> , ESRD) ($\text{CLcr} < 30$ ml/min, vyžaduje dialýzu)	5 mg jedenkrát denne. V deň dialýzy sa má dávka podať po dialýze.

¹ Dávku je možné po 2 cykloch zvýšiť na 15 mg jedenkrát denne, ak pacient nereaguje na liečbu a liečbu dobre znáša.

² V krajinách, v ktorých sú dostupné 7,5 mg kapsuly.

³ Dávka môže byť zvýšená na 10 mg jedenkrát denne ak pacient dobre znáša liečbu.

4.5 Periférna neuropatia

Lenalidomid je štrukturálne príbuzný s talidomidom, ktorý je známy spôsobovaním závažnej periférnej neuropatie. V súčasnosti nemožno vylúčiť neurotoxický potenciál lenalidomidu v súvislosti s dlhodobou liečbou.

4.6 Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene

Lenalidomid nebol skúmaný u pacientov s poruchou funkcie pečene a neexistujú špecifické odporúčania dávky.

4.7 Syndróm z rozpadu nádoru

Keďže má lenalidomid antineoplastický účinok, môžu sa vyskytnúť komplikácie spôsobené syndrómom z rozpadu nádoru (*tumour lysis syndrome*, TLS). Pacienti s rizikom TLS sú tí, ktorí vykazovali pred liečbou vysokú nádorovú záťaž. Títo pacienti sa majú dôkladne sledovať a majú byť vykonané vhodné preventívne opatrenia.

4.8 Alergické reakcie

Hlásili sa prípady alergických reakcií/reakcií precitlivenosti. Pacienti, u ktorých sa objavila v minulosti alergická reakcia pri liečbe talidomidom, sa majú starostlivo sledovať, pretože v literatúre bola popísaná možná skřížená reakcia medzi lenalidomidom a talidomidom.

4.9 Kožné reakcie

Boli hlásené prípady liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými symptómami (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), Stevensov-Johnsonov syndróm (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (*Toxic epidermal necrolysis*, TEN). Liečba lenalidomidom sa musí prerušiť, ak sa objaví exfoliatívny alebo bulózný kožný výsev, alebo pri podozrení na SJS alebo TEN, a pri týchto reakciách sa nemá pokračovať v liečbe. Je potrebné zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby lenalidomidom v prípade inej formy kožnej reakcie v závislosti od jej závažnosti. Pacienti s anamnézou závažného kožného výsevu v súvislosti s liečbou talidomidom sa nemajú liečiť lenalidomidom.

4.10 Druhé primárne malignity

V klinických štúdiách u pacientov s predchádzajúcou liečbou myelómu užívajúcich lenalidomid/dexametazón (3,98 na 100 osoborokov) bol pozorovaný nárast ďalších primárnych malignít (*second primary malignancies*, SPM) v porovnaní s kontrolnou skupinou (1,38 na 100 osoborokov). Neinvazívne SPM predstavovali bazocelulárny alebo spinocelulárny karcinóm kože. Väčšinu invazívnych SPM tvorili solídne tumory.

V klinických štúdiách u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom bolo pozorované 4-násobné zvýšenie miery incidencie SPM u pacientov užívajúcich lenalidomid (7,0 %) v porovnaní s kontrolnou skupinou (1,8 %).

Medzi invazívnymi SPM boli pozorované prípady akútnej myeloblastovej leukémie (*acute myeloid leukemia*, AML), myelodysplastického syndrómu (*myelodysplastic syndrome*, MDS) a solídnych tumorov u pacientov liečených lenalidomidom v kombinácii s melfalámom alebo bezprostredne po podaní vysokej dávky melfalánu a po autológnej transplantácii kmeňových buniek (*autologous stem cell transplantation*, ASCT); prípady B-bunkových malignít (vrátane Hodgkinovho lymfómu) boli pozorované v klinických štúdiách, v ktorých pacienti dostávali lenalidomid po ASCT.

Pred začiatkom liečby Lenalidomidom Sandoz sa musí zvážiť riziko výskytu SPM. Lekári majú starostlivo zhodnotiť stav pacientov pred a počas liečby použitím štandardného skríningu pre výskyt SPM a začať liečbu podľa indikácie.

4.11 Likvidácia nespotrebovaného lieku

Pacienti musia byť poučení o tom, že nikdy nesmú dať Lenalidomid Sandoz inej osobe a že po ukončení liečby musia vrátiť všetky nespotrebované kapsuly svojmu lekárnikovi.

4.12 Darovanie krvi

Pacienti nesmú darovať krv počas liečby a 1 týždeň po ukončení liečby Lenalidomidom Sandoz.

5. Hlásenie nežiaducich udalostí

Bezpečnosť liečby Lenalidomidom Sandoz je prvoradá.

Nežiaduce udalosti (a prípady podozrení na tehotenstvo alebo potvrdené tehotenstvo alebo účinky na plod) sa musia hlásiť. Formuláre na hlásenie nežiaducich udalostí sú priložené v tomto balíku a je potrebné ich poslať na adresu spoločnosti Sandoz d.d.o.z. - Bezpečnosť liekov (pozri kontaktné údaje nižšie).

6. Kontaktné údaje

Riadenie rizika:

Pre získanie informácií alebo pri otázkach v súvislosti s riadením rizika pre Lenalidomid Sandoz v spoločnosti Sandoz d.d. o.z., programom prevencie tehotenstva, registráciou lekární a používaním a odosielaním Formulára pre lekárov – oprávnenie preskripcie.

Tel: +421 2 5070 6111

Fax: +421 2 5070 6200

Email: vigilancia.sk@novartis.com

Bezpečnosť liekov:

Pre nahlásenie akýchkoľvek nežiaducich udalostí.

Tel: +421 2 5070 6111

Fax: +421 2 5070 6200

Email: vigilancia.sk@novartis.com

Medicínske informácie:

Pre získanie medicínskych informácií o liekoch spoločnosti Sandoz d.d. o.z

Tel.: +421 5070 6111

E-mail: sk.medical@sandoz.com

Distribútor:

Pre otázky týkajúce sa dodávok.

MED-ART, spol. s r.o., PharmDr. Michal Holec, Hornočermánska 4, 949 01 Nitra

Tel.: +421 37 77 53 101

Mobil: +421 907 422 212

Email: holec.michal@med-art.sk

Dátum prípravy materiálu: marec 2019, číslo materiálu: 1109651_2_2019_BIO,

SANDOZ d.d. – organizačná zložka, Žižkova 22B, 811 02 Bratislava, tel.: 02/50 706 111

ŠÚKL schválil dňa: 8. 3. 2019 ŠÚKL – Štátny ústav pre kontrolu liečiv

RMP – plán riadenia rizík