

Edukační materiály

Imnovid® (pomalidomid)

Informace pro zdravotnické pracovníky

Brožura – pokyny pro bezpečné použití přípravku

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Tato Brožura obsahuje bezpečnostní pokyny pro předepisování a vydávání přípravku Imnovid®. Pro další informace si také prostudujte Souhrn údajů o přípravku (SmPC) a zvláštní Brožuru pro zdravotnické pracovníky o programu prevence početí (PPP).

V rámci Programu prevence početí se vyžaduje, aby všichni zdravotničtí pracovníci potvrdili, že si přečetli tuto Brožuru pokynů pro bezpečné použití přípravku a Brožuru o programu prevence početí a porozuměli pokynům předtím, než předepsali nebo vydali přípravek Imnovid® jakémukoliv pacientovi.

Imnovid® je v kombinaci s dexamethazonem indikován k léčbě dospělých pacientů s recidivujícím a refrakterním mnohočetným myelomem (MM), kteří absolvovali alespoň dvě předchozí léčebné linie zahrnující jak použití lenalidomidu, tak i bortezomibu, a při poslední terapii vykazovali progresi onemocnění.

Doporučená počáteční dávka přípravku Imnovid® jsou 4 mg podávané perorálně jednou denně 1. až 21. den v opakovaných 28denních cyklech (21/28 dní). Doporučená dávka dexamethazonu je 40 mg podávaných perorálně jednou denně 1., 8., 15. a 22. den každého 28denního léčebného cyklu.

Pro pacienty > 75 let je počáteční dávka dexamethazonu 20 mg jednou denně 1., 8., 15. a 22. den každého 28denního léčebného cyklu. Pro pomalidomid není vyžadována žádná úprava dávkování.

Pomalidomid je strukturně podobný thalidomidu. Thalidomid je známý lidský teratogen, který způsobuje těžké a život ohrožující vrozené vady. Bylo zjištěno, že pomalidomid je teratogenní jak u potkanů, tak u králíků, pokud byl podáván v období hlavní organogeneze. Pokud je pomalidomid užíván během těhotenství, lze očekávat teratogenní účinky i u lidí.

Následující část obsahuje pokyny pro zdravotnické pracovníky, jak minimalizovat hlavní rizika související s užíváním pomalidomidu. Přečtěte si také SmPC (bod 4.2 Dávkování a způsob podání, 4.3 Kontraindikace, 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití a 4.8 Nežádoucí účinky). Obecně nejvíce nežádoucích účinků se vyskytovalo častěji v prvních 2 až 3 měsících léčby. Pamatujte, prosím, že dávkování, profil nežádoucích účinků a zde navržená doporučení, zvláště s ohledem na neutropenii a trombocytopenii, se týkají užívání pomalidomidu v rámci jeho schválené indikace. V současnosti jsou data o bezpečnosti a účinnosti v jakékoli další indikaci nedostatečná.

Léčba neutropenie a trombocytopenie

Toxická neutropenie a trombocytopenie nejčastěji limitují dávku při léčbě pomalidomidem.

Je proto potřeba sledovat celkový krevní obraz, včetně počtu bílých krvinek a diferenciálního rozpočtu, počtu trombocytů, hemoglobinu a hematokritu. Tyto testy je nutné opakovat 1x týdně po dobu prvních 8 týdnů léčby a dále jednou měsíčně.

Je možné, že bude potřeba upravit dávku nebo přerušit léčbu. U pacientů může vzniknout potřeba použití podpurných krevních produktů a/ nebo růstových faktorů.

Jak neutropenii, tak i trombocytopenii lze zvládat upravením dávky a/nebo přerušením léčby. Doporučené úpravy dávky během léčby a opětovné zahájení léčby přípravkem Imnovid® jsou shrnuté v tabulce na následující straně:

Pokyny pro úpravu dávky nebo přerušeni léčby

Toxicita	Úprava dávky
Neutropenie <ul style="list-style-type: none"> ANC* < 0,5 x 10⁹/l nebo febrilní neutropenie (horečka ≥38,5°C a ANC <1 x 10⁹/l) Návrat ANC na ≥1 x 10⁹/l 	Přerušeni léčby pomalidomidem, sledování kompletního KO** v týdenních intervalech. Pokračování v léčbě pomalidomidem v dávce 3 mg denně.
<ul style="list-style-type: none"> Každý následný pokles na < 0,5 x 10⁹/l Návrat ANC na ≥1 x 10⁹/l 	Přerušeni léčby pomalidomidem. Pokračování v léčbě pomalidomidem v dávce o 1 mg nižší než předchozí dávka.
Trombocytopenie <ul style="list-style-type: none"> Počet trombocytů <25 x 10⁹/l Návrat počtu trombocytů na ≥50 x 10⁹/l 	Přerušeni léčby pomalidomidem, sledování kompletního KO** v týdenních intervalech. Pokračování v léčbě pomalidomidem v dávce 3 mg denně.
<ul style="list-style-type: none"> Každý následný pokles na <25 x 10⁹/l Návrat počtu trombocytů na ≥50 x 10⁹/l 	Přerušeni léčby pomalidomidem. Pokračování v léčbě pomalidomidem v dávce o 1 mg nižší než předchozí dávka.

*ANC – absolutní počet neutrofilů; **KO – krevní obraz

Nový cyklus léčby pomalidomidem lze zahájit, pouze pokud je počet neutrofilů ≥ 1 x 10⁹/l a počet trombocytů ≥ 50 x 10⁹/l.

V případě neutropenie by měl lékař zvážit použití růstových faktorů.

V případě jiných nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupně, u nichž se usuzuje na spojitost s léčbou pomalidomidem, ukončete léčbu a po zmírnění nežádoucího účinku na ≤ 2. stupeň dle uvážení lékaře obnovte léčbu dávkou o 1 mg nižší než předchozí dávka. Pokud se nežádoucí účinky vyskytnou po snížení dávky na 1 mg, je nutné léčivý přípravek vysadit.

Neutropenie se vyskytla u 45,3 % pacientů, kteří užívali pomalidomid a nízké dávky dexamethasonu (POM + LD-Dex) a u 19,5 % pacientů, kteří dostávali vysoké dávky dexametazonu (HD-Dex). Neutropenie 3. nebo 4. stupně byla přítomna u 41,7 % pacientů, kteří užívali POM + LD-Dex, ve srovnání s 14,8 %, kteří obdrželi HD-Dex. U pacientů léčených POM + LD-Dex byla neutropenie závažná zřídka (2,0 % pacientů), nevedla k ukončení léčby a byla spojena s přerušeni léčby u 21,0 % pacientů a se snížením dávky u 7,7 % pacientů.

Febrilní neutropenie (FN) byla zaznamenána u 6,7 % pacientů, kteří dostávali POM + LD-Dex, a nebyla zaznamenána u žádných pacientů, kteří dostávali HD-Dex. Všechny byly hlášeny jako 3. nebo 4. stupně. FN byla hlášena jako závažná u 4,0 % pacientů. FN byla spojena s přerušeni léčby u 3,7 % pacientů a se snížením dávky u 1,3 % pacientů a nebyla spojena s žádným ukončením léčby.

Trombocytopenie se vyskytla u 27,0 % pacientů, kteří dostávali POM + LD-Dex, a u 26,8 % pacientů, kteří dostávali HD-Dex. Trombocytopenie 3. nebo 4. stupně byla u 20,7 % pacientů, kteří dostávali POM + LD-Dex a u 24,2 % pacientů, kteří obdrželi HD-Dex. U pacientů léčených POM + LD-Dex byla trombocytopenie závažná u 1,7 % pacientů, u 6,3 % pacientů vedla k snížení dávky, u 8 % pacientů k přerušeni léčby a u 0,7 % pacientů k ukončení léčby.

Léčba tromboembolických příhod

V klinických studiích dostávali pacienti profylakticky kyselinu acetylsalicylovou nebo alternativní antitrombotickou terapii.

Pokud není kontraindikována, doporučuje se antikoagulační léčba (jako je kyselina acetylsalicylová, warfarin, heparin nebo klopidogrel), zejména u pacientů s dalšími rizikovými trombotickými faktory.

Je třeba přijmout opatření ke snížení všech možných rizikových faktorů vzniku tromboembolických příhod (např. přerušení kouření, kompenzace hypertenze a hyperlipidemie). Pacienti se známými rizikovými faktory tromboembolie včetně předchozí trombózy musí být přísně monitorováni.

Lékařům se doporučuje sledovat možné příznaky tromboembolie. Pacienti by měli být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se objeví příznaky, jako je dušnost, bolesti na hrudi, otok rukou nebo nohou.

Použití přípravků podporujících erytropoezu nese riziko trombotických příhod včetně trombózy. Z tohoto důvodu by měly být přípravky podporující erytropoezu, stejně jako jiné přípravky, které mohou zvýšit riziko tromboembolických příhod, používány s opatrností.

Vzhledem ke zvýšenému riziku žilní tromboembolie u pacientek s mnohočetným myelomem se kombinovaná perorální antikoncepce nedoporučuje. Pokud pacientka v současnosti používá kombinovanou perorální antikoncepci, je třeba přejít na jinou účinnou antikoncepční metodu; další informace najdete v SmPC a Brožure pro zdravotnické pracovníky o PPP. Riziko žilní tromboembolie trvá po dobu 4–6 týdnů po vysazení kombinované perorální antikoncepce.

Pokud se u pacienta vyskytne jakákoliv tromboembolická příhoda, musí být léčba přerušena a musí být zahájena standardní antikoagulační terapie. Poté, co je pacient při antikoagulační léčbě stabilizován a veškeré komplikace tromboembolické příhody jsou pod kontrolou, může být léčba znovu zahájena v původním dávkování, na základě vyhodnocení jejího přínosu a rizika. V průběhu léčby pomalidomidem by měl pacient pokračovat v antikoagulační terapii.

Žilní embolické nebo trombotické příhody (VTE) se vyskytly u 3,3 % pacientů, kteří dostávali POM + LD-Dex, a u 2,0 % pacientů, kteří dostávali HD-Dex. Reakce 3. nebo 4. stupně se vyskytly u 1,3 % pacientů, kteří dostávali POM + LD-Dex, a nevyskytly se u žádného z pacientů, kteří dostávali HD-Dex. U pacientů léčených POM + LD-Dex byly hlášeny VTE jako závažné u 1,7 % pacientů, v klinických studiích nebyly hlášeny žádné fatální účinky a VTE nebylo spojeno s ukončením léčby.

Četnosti výše uvedených nežádoucích účinků jsou četnosti hlášené ve skupině léčené kombinací pomalidomidu a dexamethasonu ve studii CC-4047-MM-003 (n = 302), a z údajů po uvedení přípravku na trh; časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

Všechny nežádoucí účinky/ Četnost:

Časté

Hluboká žilní tromboza a plicní embolie

Stupeň 3–4 nežádoucích účinků/ Četnost:

Méně časté

Hluboká žilní tromboza a plicní embolie

Infekce

Pomalidomid může způsobit neutropenii, která zvyšuje náchylnost pacientů k infekcím.

Infekce byla nejčastější nehematologickou toxicitou. Většina z nich byla 3.–4. stupně. Nejčastěji byly hlášeny pneumonie a infekce horních cest dýchacích. Je třeba zvážit profylaktické podávání antibiotik, pokud není kontraindikováno. O nasazení profylaktických opatření by mělo být rozhodnuto po pečlivém zhodnocení základních rizikových faktorů u jednotlivých pacientů.

U pacientů, kteří byli v minulosti infikováni virem hepatitidy B (HBV), léčených pomalidomidem v kombinaci s dexamethasonem, byla vzácně hlášena reaktivace hepatitidy B. Některé z těchto případů progredovaly do akutního selhání jater, což vedlo k ukončení léčby pomalidomidem. Před zahájením léčby pomalidomidem se mají provést testy na stanovení viru hepatitidy B. U pacientů pozitivních na infekci HBV se doporuču-

je konzultace s lékařem specializovaným na léčbu hepatitidy B. Při použití kombinace pomalidomidu s dexamethasonem u pacientů, kteří byli v minulosti infikováni HBV, včetně pacientů, kteří jsou anti-HBc pozitivní, ale HBsAg negativní, je třeba postupovat s opatrností. Tyto pacienty je nutné v průběhu celé léčby pečlivě sledovat kvůli výskytu známek a příznaků aktivní infekce HBV.

Periferní neuropatie

Pacienti s probíhající periferní neuropatií \geq 2. stupně byli vyloučeni z klinických studií s pomalidomidem. Periferní neuropatie byla většinou 1. nebo 2. stupně a vyskytla se u 12,3 % pacientů, kterým byl podáván Pom + LD-Dex a u 10,7 % pacientů, kterým byl podáván HD-Dex. Reakce 3. a 4. stupně se vyskytly u 1,0 % pacientů, kterým byl podáván Pom + LD-Dex a u 1,3 % pacientů, kterým byl podáván HD-Dex. U pacientů léčených Pom + LD-Dex nebyla v klinických zkouškách žádná periferní neuropatie hlášena jako závažná; periferní neuropatie vedla k ukončení léčby u 0,3 % pacientů. Střední doba do nástupu neuropatie činila 2,1 týdnů, přičemž se pohybovala od 0,1 do 48,3 týdnů. Střední doba do nástupu byla ve studii kratší u pacientů, kterým byl podáván HD-Dex ve srovnání s Pom + LD-Dex (1,3 týdnů oproti 2,1 týdnům). Střední doba do vyřešení činila ve studii 22,4 týdnů u pacientů, kterým byl podáván Pom + LD-Dex a 13,6 týdnů u pacientů, kterým byl podáván HD-Dex. Spodní limit 95% intervalu spolehlivosti činil 5,3 týdnů u pacientů léčených Pom +LD-Dex a 2,0 týdnů u pacientů, kterým byl podáván HD-Dex.

Syndrom nádorového rozpadu

Může dojít k výskytu syndromu nádorového rozpadu. Pacienti s největším rizikem vzniku syndromu nádorového rozpadu jsou ti, kteří mají vysokou nádorovou zátěž před léčbou. Tito pacienti by měli být pečlivě sledováni a měla by být přijata příslušná opatření.

Alergická reakce

Byly hlášeny angioedém a závažné dermatologické reakce. Pacienti se závažnými alergickými reakcemi souvisejícími s thalidomidem nebo lenalidomidem v anamnéze byli vyloučeni z klinických studií. Tito pacienti mohou být vystaveni většímu riziku hypersenzitivních reakcí a neměli by dostávat pomalidomid. Přerušeni nebo ukončení léčby pomalidomidem je třeba zvážit v případě výskytu kožní vyrážky 2.–3. stupně. Léčbu pomalidomidem je třeba trvale ukončit v případě angioedému, vyrážky 4. stupně, exfoliativní či bulózní vyrážky a neměla by být znovu

zahájena po odeznění těchto reakcí.

Závratě a zmatenost

Byly hlášeny závratě a stavy zmatenosti v souvislosti s pomalidomidem. Pacienti se musí vyhnout situacím, kdy mohou být problémem závratě nebo zmatenost, a neužívat další léčivé přípravky, které mohou způsobit závratě nebo zmatenost, aniž by se nejprve poradili s lékařem. Pacienti mohou snížit tento dopad tím, že budou užívat pomalidomid na noc.

Intersticiální plicní procesy (IPP)

V souvislosti s pomalidomidem byl pozorován výskyt IPP a souvisejících onemocnění, včetně případů pneumonitidy. První projevy respiračních symptomů se objeví obvykle do 6 měsíců od zahájení léčby, avšak byly případy, kdy IPP nastaly přibližně 18 měsíců po zahájení léčby pomalidomidem. IPP lze obvykle vyřešit léčbou steroidy a trvalým ukončením léčby pomalidomidem. U pacientů s akutními projevy nebo nevysvětleným zhoršením plicních symptomů je třeba provést pečlivé vyšetření, aby se vyloučilo IPP. Po dobu šetření těchto symptomů je třeba přerušit podávání pomalidomidu, a pokud je IPP potvrzeno, je třeba zahájit vhodnou léčbu. Podávání pomalidomidu lze znovu zahájit pouze po důkladném vyhodnocení jeho přínosu a rizika.

Jaterní poruchy

U pacientů léčených pomalidomidem byly pozorovány výrazně zvýšené hladiny alanin aminotransferázy a bilirubinu. Objevily se také případy hepatitidy, které vedly k přerušeni léčby pomalidomidem. Doporučuje se pravidelné sledování jaterních funkcí po dobu prvních 6 měsíců léčby pomalidomidem a poté podle klinické potřeby.

Srdeční selhání

Případy srdečního selhání a souvisejících událostí, které zahrnují kongestivní srdeční selhání, akutní srdeční selhání a akutní plicní edém, byly pozorovány zejména u pacientů s existující srdeční chorobou nebo rizikovými faktory jako je hypertenze. Většina těchto případů se vyskytla

do 6 měsíců od zahájení léčby pomalidomidem. Pacienti se srdeční chorobou nebo rizikovými faktory by měli být sledováni pro známky a příznaky srdečního selhání. Z hodnocení bezpečnosti také vyplynulo, že pomalidomid může způsobovat fibrilaci síní, která může vyvolat srdeční selhání.

Hlášení nežádoucích účinků

Bezpečné používání přípravku Imnovid® je nanejvýš důležité.

Je třeba hlásit nežádoucí účinky (a případy podezření na těhotenství nebo potvrzeného těhotenství nebo expozice plodu).

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno

Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv a společnosti Celgene s. r. o.

Podrobnosti o hlášení Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Adresa pro zasílání je:

**Státní ústav pro kontrolu léčiv
oddělení farmakovigilance**

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

email: farmakovigilance@sukl.cz

Společnosti Celgene s. r. o. zasílejte hlášení prostřednictvím Formuláře pro hlášení podezření na nežádoucí účinky a Formuláře pro hlášení těhotenství, které jsou součástí Edukačních materiálů, na adresu:

Celgene s. r. o.

Novodvorská 994, 142 00 Praha 4

Tel: +420 241 097 607, Fax: +420 241 097 606

E-mail: drugsafety-czech@celgene.com

Kontaktní údaje

Pro další informace a dotazy ohledně řízení rizik u přípravků společnosti Celgene a ohledně Programu prevence početí kontaktujte:

Celgene s. r. o.

Novodvorská 994

142 00 Praha 4

Tel: +420 241 097 607

Fax: +420 241 097 606

E-mail: drugsafety-czech@celgene.com

