

Pomalidomide

Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Inleiding

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van pomalidomide te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

De risicominimalisatiematerialen zijn ook online beschikbaar op www.celgene.nl/educatievematerialen. Een papieren versie van dit pakket kan opgevraagd worden via de contactgegevens aan het eind van deze brochure.

Deze brochure bevat veiligheidsadvies nodig om pomalidomide voor te schrijven en te verstrekken, inclusief informatie over het Zwangerschapspreventieprogramma (ZPP). Raadpleeg ook de 'Samenvatting van de productkenmerken' (SmPC) voor meer informatie.

Indicatie

Pomalidomide in combinatie met dexamethason is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom die eerder minimaal twee andere behandelregimes hebben gehad, waaronder zowel lenalidomide als bortezomib, en die tijdens de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond.

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosis pomalidomide bedraagt oraal 4 mg eenmaal daags, in te nemen op dag 1 t/m 21 van herhaalde cycli van 28 dagen (21/28 dagen). De aanbevolen dosis dexamethason is 40 mg eenmaal daags op dag 1, 8, 15 en 22 van elke behandelingscyclus van 28 dagen.

Voor patiënten ouder dan 75 jaar is de aanvangsdosering van dexamethason 20 mg per dag op dag 1, 8, 15 en 22 van iedere 28-daagse behandelcyclus. Een dosisaanpassing van pomalidomide is niet nodig.

Risico's van pomalidomide

De volgende sectie bevat adviezen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg over het minimaliseren van de belangrijkste risico's die gepaard gaan met het gebruik van pomalidomide. Raadpleeg ook de SmPC (sectie 4.2 Dosering en wijze van toediening, 4.3 Contra-indicaties, 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en 4.8 Bijwerkingen).

Over het algemeen traden de meeste bijwerkingen frequenter op tijdens de eerste 2 tot 3 maanden van de behandeling. Let wel dat de dosering, het bijwerkingenprofiel en de aanbevelingen die hierin vermeld staan, met name wat betreft neutropenie en trombocytopenie, betrekking hebben op het gebruik van pomalidomide voor de geregistreerde indicatie. Er is momenteel onvoldoende bewijs met betrekking tot de veiligheid en doeltreffendheid voor andere indicaties.

Trombocytopenie

Trombocytopenie is één van de voornaamste dosisbeperkende toxiciteiten van de behandeling met pomalidomide.

Het wordt daarom aanbevolen om in de eerste acht weken wekelijks en vervolgens maandelijks complete bloedtellingen uit te voeren – inclusief het aantal bloedplaatjes.

Het kan nodig zijn om de dosis aan te passen of de behandeling te onderbreken. Het kan zijn dat patiënten ondersteuning nodig hebben in de vorm van bloedproducten en/of groeifactoren.

Aanbevolen dosisaanpassingen tijdens de behandeling en het opnieuw opstarten van de behandeling met pomalidomide worden in de tabel hieronder weergegeven:

Instructies voor aanpassing of onderbreking van de dosering

Toxiciteit	Dosisaanpassing
<u>Trombocytopenie</u> <ul style="list-style-type: none">Aantal trombocyten $< 25 \times 10^9/l$	Behandeling met pomalidomide onderbreken, CBC eenmaal per week volgen.
<ul style="list-style-type: none">Aantal trombocyten terug tot $\geq 50 \times 10^9/l$	Behandeling met pomalidomide hervatten met dagelijks 3 mg.
<ul style="list-style-type: none">Voor elke volgende terugval tot $< 25 \times 10^9/l$	Behandeling met pomalidomide onderbreken.
<ul style="list-style-type: none">Aantal trombocyten terug tot $\geq 50 \times 10^9/l$	Behandeling met pomalidomide hervatten met een dosis die 1 mg lager is dan de voorgaande dosis.

ANC – Absolute Neutrophil Count; CBC – Complete Blood Count

Om een nieuwe cyclus met pomalidomide te starten, moet het aantal trombocyten $\geq 50 \times 10^9/l$ zijn.

Voor andere bijwerkingen van Graad 3 of 4 waarvan wordt aangenomen dat ze verband houden met pomalidomide, moet de behandeling worden gestaakt. Wanneer de bijwerking, volgens het oordeel van de arts, is hersteld tot \leq Graad 2, mag de behandeling worden hervat met een dosis die 1 mg lager is dan de voorgaande dosis. Indien bijwerkingen optreden na dosisverlagingen tot 1 mg moet de behandeling met het geneesmiddel worden gestaakt (zie sectie 4.2 van de SmPC).

Trombocytopenie trad op bij 27,0% van de patiënten die werden behandeld met Pd (pomalidomide in combinatie met lage dosis dexamethason) en bij 26,8% van de patiënten die werden behandeld met HD-Dex. Trombocytopenie was van Graad 3 of 4 bij 20,7% van de patiënten die werden behandeld met Pd en bij 24,2% van de patiënten die werden behandeld met HD-Dex. Bij patiënten die werden behandeld met Pd was trombocytopenie ernstig bij 1,7% van de patiënten, het leidde bij 6,3% van de patiënten tot dosisverlaging, bij 8% van de patiënten tot het onderbreken van de dosering en bij 0,7% van de patiënten tot het staken van de behandeling (zie sectie 4.8 van de SmPC).

Hartfalen

Gevalen van hartfalen en gerelateerde reacties, waaronder congestief hartfalen, acuut hartfalen en acuut longoedeem (zie sectie 4.8 van de SmPC) zijn gemeld, voornamelijk bij patiënten met reeds bestaande hartziekte of cardiale risicofactoren. Gepaste voorzichtigheid is geboden wanneer wordt overwogen om dergelijke patiënten met pomalidomide te behandelen, waaronder periodieke controle op verschijnselen of symptomen van hartfalen (zie sectie 4.4 van de SmPC).

Zwangerschapspreventieprogramma (ZPP)

- Pomalidomide is structureel verwant aan thalidomide. Thalidomide is een bekende humaan teratogene stof die ernstige, levensbedreigende aangeboren afwijkingen kan veroorzaken. Pomalidomide veroorzaakt bij ratten en konijnen misvormingen die vergelijkbaar zijn met de afwijkingen die beschreven zijn met thalidomide.
- Als pomalidomide tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, is een teratogeen effect bij de mens te verwachten. Pomalidomide is daarom gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij aan de voorwaarden van het ZPP, die beschreven staan in dit pakket, is voldaan.
- Het ZPP vereist dat alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg ervoor zorgen dat zij deze brochure (inclusief de Brochure Veiligheidsadvies) gelezen en begrepen hebben voordat zij aan een patiënt voorschrijven of verstrekken.
- Alle mannelijke patiënten en vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten bij aanvang van de behandeling advies krijgen over de noodzaak om zwangerschap te voorkomen. Dit moet gedocumenteerd worden via bijgevoegd initiatieformulier.
- Patiënten moeten in staat zijn om te voldoen aan de vereisten voor veilig gebruik van pomalidomide.
- Patiënten moeten bijgevoegde patiëntenbrochure meekrijgen.
- Het ZPP en de indeling in patiëntgroepen wordt toegelicht in bijgevoegd algoritme ter beoordeling van een nieuwe patiënt.

Voorschrijven van pomalidomide

Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden

- Voor vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, mag voor maximaal vier weken voorgeschreven worden.
- Geef pomalidomide niet aan een vrouwelijke patiënt die zwanger kan worden, tenzij de zwangerschapstest negatief is en uitgevoerd werd binnen 3 dagen na het voorschrijven.

Alle andere patiënten

- Voor alle andere patiënten dient pomalidomide voor maximaal 12 weken voorgeschreven te worden, waarna voor voortzetting van de behandeling een nieuw recept is vereist.

Vrouwelijke patiënten

Bepaal of een vrouw geen kinderen kan krijgen.

- Van de volgende vrouwelijke patiënten wordt aangenomen dat ze niet zwanger kunnen worden:
 - o Leeftijd \geq 50 jaar en door natuurlijke oorzaak \geq 1 jaar niet gemenstrueerd (het uitblijven van de menstruatie na kankertherapie of tijdens het geven van borstvoeding sluit de mogelijkheid van zwangerschap niet uit).
 - o Prematuur falen van de ovariumfunctie, bevestigd door een gynaecoloog
 - o Eerdere bilaterale salpingo-oöforectomie of hysterectomie
 - o XY-genotype, Turner-syndroom, agenesie van de uterus.

U wordt geadviseerd om uw patiënt naar de gynaecoloog te verwijzen als u niet zeker weet of zij aan deze criteria voldoet.

Zwangerschapspreventieprogramma advies voor vrouwen die zwanger kunnen worden

- Vrouwen die zwanger kunnen worden mogen geen pomalidomide gebruiken als:
 - o Ze zwanger zijn
 - o Ze borstvoeding geven
 - o De vrouw zwanger kan worden, zelfs als ze dit niet van plan is, tenzij wordt voldaan aan alle voorwaarden van het ZPP.
- Gezien het verwachte teratogene risico van pomalidomide dient foetale blootstelling te worden vermeden.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden (zelfs als zij amenorroe hebben), moeten:
 - o Minimaal een effectief anticonceptiemiddel gebruiken vanaf minimaal vier weken voor aanvang van de behandeling, tijdens de behandeling en voor minimaal vier weken na behandeling met pomalidomide, en zelfs tijdens dosisonderbrekingen,
 - o of zich houden aan volledige en voortdurende seksuele onthouding,
- EN
- onder medisch toezicht een negatieve zwangerschapstest (met een minimale gevoeligheid van 25 mIE/ml) hebben na minimaal vier weken anticonceptie, minimaal tijdens vierwekelijkse intervallen tijdens de behandeling (inclusief dosisonderbrekingen) en minimaal vier weken na afloop van de behandeling (tenzij tubaire sterilisatie is bevestigd). Dit geldt ook voor vrouwen die zwanger kunnen worden en zichzelf verplichten tot volledige en voortdurende seksuele onthouding.
- Patiënten moeten geadviseerd worden om de arts die de anticonceptie voorschrijft, in te lichten over de behandeling met pomalidomide.
- Patiënten moeten geadviseerd worden om u op de hoogte te stellen wanneer een wijziging of stopzetting van de anticonceptiemethode noodzakelijk is.

Als de patiënt nog geen effectieve anticonceptie toepast, moet zij voor advies over anticonceptie worden doorverwezen naar een professionele zorgverlener die deskundig is op dit gebied, zodat anticonceptie kan worden gestart.

De volgende methoden kunnen worden beschouwd als voorbeelden van geschikte anticonceptie:

- o Implantaat.
- o Spiraaltje waaruit levonorgestrel vrijkomt (intra-uterien systeem, IUS).
- o Medroxyprogesteronacetaat depot.
- o Tubaire sterilisatie.
- o Uitsluitend geslachtsgemeenschap met een mannelijke partner die is gesteriliseerd d.m.v. vasectomie, waarbij de vasectomie moet worden bevestigd door twee negatieve sperma-onderzoeken.
- o Ovulatie remmende anticonceptiepil met alleen progesteron (d.w.z. desogestrel).

Vanwege het verhoogde risico van veneuze trombo-embolie bij patiënten met multipel myeloom die pomalidomide en dexamethason gebruiken, worden gecombineerde orale anticonceptiva afgeraden. Als de patiënt momenteel een gecombineerd oraal anticonceptivum gebruikt, dient zij over te gaan op één van de effectieve anticonceptiemethoden die hierboven staan vermeld. Het risico van veneuze trombo-embolie blijft, na het stoppen met een gecombineerd oraal anticonceptivum, nog 4–6 weken voortduren. De werkzaamheid van anticonceptieve steroïden kan verminderd zijn tijdens gelijktijdige behandeling met dexamethason.

Implantaten en levonorgestrel-hormoonspiraaltjes zijn geassocieerd met een verhoogd risico op infectie bij het inbrengen en met onregelmatige vaginale bloedingen. Profylactische antibiotica dienen te worden overwogen, in het bijzonder bij patiënten met ernstige neutropenie.

Het inbrengen van spiraaltjes waaruit koper vrijkomt, wordt over het algemeen niet aangeraden vanwege het potentiële risico van infectie bij het inbrengen en menstrueel bloedverlies, hetgeen gevaarlijk kan zijn voor patiënten met ernstige neutropenie of ernstige trombocytopenie.

Uw patiënt moet geadviseerd worden om de behandeling onmiddellijk te stoppen en haar arts onmiddellijk op de hoogte te stellen als zij toch zwanger wordt terwijl zij pomalidomide krijgt.

Zwangerschapspreventieprogramma advies voor mannen

- Gezien het verwachte teratogene risico van pomalidomide, moet foetale blootstelling voorkomen worden.
- Informeer uw patiënt over de effectieve anticonceptiemethoden die zijn vrouwelijke partner kan gebruiken.
- Pomalidomide is aanwezig in menselijk sperma. Daarom moeten alle mannelijke patiënten condooms gebruiken gedurende de gehele behandeling, tijdens dosisonderbreking en voor zeven dagen na beëindigen van de behandeling als hun partner zwanger is of zwanger kan worden en geen effectieve anticonceptie gebruikt en zelfs als de mannelijke patiënt een vasectomie heeft gehad.
- Mannelijke patiënten mogen geen sperma of zaad doneren gedurende de hele behandelingsduur, tijdens onderbrekingen van de dosering en tot zeven dagen na afloop van de behandeling.
- Patiënten moeten worden geïnstrueerd dat wanneer hun vrouwelijke partner zwanger raakt terwijl zij pomalidomide innemen of kort nadat zij zijn gestopt met het innemen van pomalidomide, zij hun behandelend arts onmiddellijk dienen te informeren. De partner moet haar arts onmiddellijk op de hoogte brengen. Het is raadzaam dat zij wordt doorverwezen naar een arts die gespecialiseerd is in teratologie voor evaluatie en advies.

Ongebruikt geneesmiddel

- De capsules mogen niet worden geopend of geplet. Als er poeder van pomalidomide in aanraking komt met de huid, moet de huid onmiddellijk en grondig worden gewassen met water en zeep. Als pomalidomide in aanraking komt met de slijmvliezen, moeten deze grondig worden gespoeld met water.
- Patiënten moeten worden geïnstrueerd worden om pomalidomide nooit aan iemand anders te geven en om alle ongebruikte capsules aan het einde van de behandeling in te leveren bij de apotheek.

Bloeddonatie

Patiënten dienen geen bloed te doneren tijdens de behandeling of gedurende zeven dagen na het beëindigen van het gebruik van pomalidomide.

Wat te doen in geval van een (mogelijke) zwangerschap

- Stop de behandeling in het geval van een vrouwelijke patiënt.
- Verwijs de vrouwelijke patiënt ter evaluatie en voor advies naar een arts die is gespecialiseerd in teratologie.
- Breng Celgene op de hoogte van al deze voorvallen
 - o via Tel: +31 (0)30 28 44 525
 - o Vul een zwangerschapsformulier in (bijgevoegd in dit pakket) en stuur dit op naar Celgene.
 - o Celgene wil met u de voortgang van alle vermoedelijke zwangerschappen bij vrouwelijke patiënten of partners van mannelijke patiënten opvolgen.

Behandeling van een vrouw die zwanger kan worden, kan niet starten voordat de patiënt voor minimaal 4 weken is ingesteld op minimaal een effectieve anticonceptiemethode of zich verplicht tot volledige en voortdurende seksuele onthouding en de zwangerschapstest negatief is.

Rapportage van bijwerkingen

- ▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl). Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product.

Contactgegevens

Voor extra materiaal, informatie en vragen over risicomanagement inzake producten van Celgene en het ZPP kunt u contact opnemen met de afdeling 'Drug Safety & Risk Management' van Celgene B.V. via onderstaande contactgegevens:

Tel: +31 (0)30 28 44 525

Fax: +31 (0)30 28 44 511

E-mail: drugsafety-netherlands@celgene.com

Aanvullende informatie betreffende pomalidomide is beschikbaar in de SmPC en bijsluiters op www.cbg-meb.nl.

Het additioneel risicominimalisatiemateriaal is online beschikbaar via www.celgene.nl/educatievematerialen

