



**Celgene B.V.**  
Postbus 2507  
3500 GM Utrecht  
Telefoon 030-2844500

Utrecht, november 2007

Geachte heer/mevrouw,

In overleg met het wetenschappelijke Comité voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (CHMP) van het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA) en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en de Inspectie voor de Gezondheidszorg, informeren wij u over belangrijke aspecten betreffende het klinische gebruik van Revlimid® (lenalidomide). Revlimid - in combinatie met dexamethason - is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met Multipel Myeloom die ten minste één andere behandeling hebben ondergaan.

#### **Zwangerschapspreventieprogramma**

Lenalidomide is qua structuur verwant aan thalidomide. Dit is een stof waarvan bekend is dat deze bij de mens teratogeen is. Een teratogeen effect van lenalidomide tijdens de zwangerschap kan niet worden uitgesloten. Lenalidomide is daarom gecontra-indiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap. Het is ook gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden tenzij aan alle voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma voor lenalidomide wordt voldaan. Multipel myeloom is een ziekte die voornamelijk bij ouderen voorkomt. Echter, vrouwen die zwanger kunnen worden, kunnen deel uitmaken van de patiëntenpopulatie. We willen uw aandacht vestigen op de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma waaraan moet worden voldaan.

Vrouwen die zwanger kunnen worden (zie sectie 4.4 van de officiële productinformatie voor de criteria ter bepaling of een vrouw zwanger kan worden) moeten:

- Voorlichting krijgen over de potentiële teratogeniciteit van lenalidomide en de noodzaak om zwangerschap te voorkomen;
- Een effectieve anticonceptiemethode gebruiken gedurende vier weken vóór behandeling, tijdens behandeling, tijdens therapieonderbrekingen en gedurende vier weken nadat de behandeling is beëindigd, tenzij de vrouw zich verplicht tot volledige en voortdurende onthouding die maandelijks wordt bevestigd;
- Onder medisch toezicht een zwangerschapstest hebben uitgevoerd met negatief resultaat voordat de behandeling met lenalidomide kan starten;
- Onder medisch toezicht een zwangerschapstest laten uitvoeren elke vier weken tijdens behandeling, tijdens therapieonderbrekingen en vier weken nadat de behandeling is beëindigd.

De volgende anticonceptiemethoden worden als effectief beschouwd:

- Implantaat voor subdermale toediening van progesteron (desogestrel);
- Levonorgestrel afgevend spiraaltje;
- Depot met medroxyprogesteronacetaat;
- Tubaire sterilisatie;
- Geslachtsgemeenschap uitsluitend met mannelijke partners die vasectomie hebben ondergaan; vasectomie moet worden bevestigd door twee negatieve sperma-analyses;
- Ovulatiereemmende pillen met alleen progesteron (d.w.z. desogestrel).



Idealiter dienen zwangerschapstest en de prescriptie en verstrekking van lenalidomide op dezelfde dag plaats te vinden. Verstrekking van lenalidomide dient binnen maximaal zeven dagen na de prescriptie plaats te vinden.

Vanwege het verhoogde risico van veneuze trombo-embolie bij patiënten met Multipel Myeloom die lenalidomide en dexamethason gebruiken, wordt hormonale anticonceptie met een combinatiepreparaat (oestrogeen plus progestageen) niet aanbevolen.

Rubriek 4.4 van de volledige officiële productinformatie bevat meer informatie over de definitie van vrouwen die in staat zijn kinderen te krijgen, voorlichting, effectieve anticonceptie en zwangerschapstests.

Zwangerschapspreventieprogramma in Nederland:

- In Nederland zullen alle patiënten een informatiefolder ontvangen waarin de belangrijkste informatie over het gebruik van lenalidomide staat vermeld;
- De behandelend arts dient een patiëntenkaart in te vullen waarin hij of zij de status van de patiënt noteert (man, vrouw die niet zwanger kan worden of vrouw die zwanger kan worden) en verklaart de patiënt adequaat te hebben voorgelicht. Ook de uitslagen van zwangerschapstests (voor zover die van toepassing zijn) dienen op deze patiëntenkaart te worden genoteerd;
- De behandelend arts vult een checklist in en (indien van toepassing) welke methode van anticonceptie wordt toegepast;
- Alle patiënten dienen een instemmingsverklaring te ondertekenen waarin ze aangeven duidelijk te zijn voorgelicht over de risico's en de noodzaak voorzorgsmaatregelen te nemen bij het gebruik van lenalidomide. Voor mannen met een partner die zwanger kan worden en voor vrouwen die zwanger kunnen worden wordt additionele informatie verstrekt over de toepassing van juiste anticonceptie teneinde zwangerschap te voorkomen. Deze getekende instemmingsverklaring dient ook te worden ondertekend door de behandelend arts en te worden bewaard tezamen met de overige medische gegevens van de patiënt.

*De complete documentatie over het zwangerschapspreventieprogramma treft u aan in bijgaand pakket. Extra pakketten kunt u aanvragen bij Celgene Nederland B.V., Postbus 2507, 3500 GM Utrecht. Telefoon: 030-2844500.*

Als de patiënt zwanger wordt terwijl zij wordt behandeld met lenalidomide, moet de behandeling worden gestopt en de patiënt moet voor beoordeling en advies worden doorverwezen naar een gynaecoloog. U wordt tevens verzocht om de zwangerschap direct te rapporteren aan Celgene.

*Celgene stelt speciale formulieren ter beschikking voor het rapporteren van zwangerschap bij patiënten die lenalidomide gebruiken. Dit formulier treft u aan in bijgaand pakket. Extra formulieren kunt u aanvragen bij Celgene Nederland B.V., Postbus 2507, 3500 GM Utrecht. Telefoon: 030-2844500.*



### **Mannen**

Het is voornamelijk niet bekend of lenalidomide in sperma terecht komt. Daarom dienen alle mannelijke patiënten condooms te gebruiken tijdens de gehele behandelingsduur, tijdens therapieonderbreking en gedurende één week na beëindiging van de behandeling als hun partner zwanger kan worden en geen effectieve anticonceptiemethode gebruikt. Het bovenstaande is ook van toepassing indien de man vasectomie heeft ondergaan.

### **Alle patiënten**

Patiënten dient op het hart te worden gedrukt lenalidomide nooit aan iemand anders te geven. Alle ongebruikte capsules dienen te worden ingeleverd bij de apotheek. Patiënten dienen geen bloed of sperma te doneren tijdens de behandeling en gedurende één week na het beëindigen van het gebruik van lenalidomide. Bovendien dienen alle Nederlandse behandelaren bij de hieronder gemelde condities de beschreven waarschuwingen en voorzorgen in acht te nemen.

### **Myelosuppressie**

De belangrijkste dosisbeperkende toxiciteiten van lenalidomide zijn neutropenie en trombocytopenie.

Een complete bloedtelling, inclusief leukocytentelling met differentiële telling, trombocytentelling, hemoglobine en hematocriet, dient te worden uitgevoerd vóór het begin van de behandeling, wekelijks gedurende de eerste acht weken van de behandeling en vervolgens maandelijks. Tijdens de belangrijkste fase III-onderzoeken, kwam graad 4-neutropenie voor bij 5,1% van de patiënten in de lenalidomide/dexamethason-arm vergeleken met 0,6 % in de placebo/dexamethason-arm. Episoden met graad 4 febriële neutropenie werden echter niet frequent waargenomen (0,6% in de lenalidomide/dexamethason-arm vergeleken met 0,0% in de placebo/dexamethason-arm).

Trombocytopenie graad 3 en graad 4 kwam voor bij respectievelijk 9,9% en 1,4% van de met lenalidomide/dexamethason behandelde patiënten vergeleken met 2,3% en 0,9% bij patiënten met placebo/dexamethason. Een dosisreductie kan nodig zijn.

In het geval een Multipel Myeloom patiënt lijdt aan neutropenie, dient de arts te overwegen groeifactoren aan de behandeling toe te voegen.

Gelijktijdige toediening van lenalidomide met andere myelosuppressieve middelen dient met voorzichtigheid te geschieden.

Aanwijzingen voor dosisreductie staan in sectie 4.2 van de officiële productinformatie.

### **Veneuze trombo-embolie**

De combinatie van lenalidomide en dexamethason gaat gepaard met een verhoogd risico van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) bij patiënten met Multipel Myeloom. Gelijktijdige toediening van epoëtine of een voorgeschiedenis van DVT kan ook het risico van trombose bij deze patiënten verhogen.

Profylactische antitrombotische medicatie wordt aanbevolen, vooral bij patiënten met bijkomende trombotische risicofactoren. Het instellen van antitrombotische profylactische maatregelen dient te gebeuren na zorgvuldige beoordeling van de onderliggende risicofactoren van de individuele patiënt. Rubriek 4.4 van de officiële productinformatie bevat hierover meer informatie.

### **Aanvangsdosis bij patiënten met nierfalen**

Lenalidomide wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden.

Aanvangsdoses dienen te worden verlaagd bij patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min. In rubriek 4.2 van de officiële productinformatie staan adviezen over de aanvangsdosering bij patiënten met nierfalen.

**Hypothyreoïdie**

Gevallen van hypothyreoïdie zijn gemeld en controle van de schildklierfunctie dient te worden overwogen.

**Perifere neuropathie**

Lenalidomide is qua structuur verwant aan thalidomide, waarvan bekend is dat het ernstige perifere neuropathie veroorzaakt. Op dit moment kan de neurotoxiciteit van lenalidomide bij langdurig gebruik niet worden uitgesloten.

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij de Stichting Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (<http://www.lareb.nl>) of als bijlage in het Farmacotherapeutisch Kompas. Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden aan de houder van de handelsvergunning van het product, Celgene B.V.

**Distributie**

Revlimid is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) en zal in Nederland via één organisatie worden gedistribueerd. Nadere informatie hierover zult op korte termijn ontvangen.

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Revlimid (lenalidomide), kunt u contact opnemen met de medische informatiedienst van Celgene B.V., rechtstreeks te bereiken via telefoonnummer 030-2844500.

Wij vertrouwen erop u met deze informatie van dienst te zijn.

Met vriendelijke groet,

A handwritten signature in black ink, appearing to be "J. Koedam", written in a cursive style.

Jan Koedam  
Associate Director Medical Affairs  
Celgene B.V.