

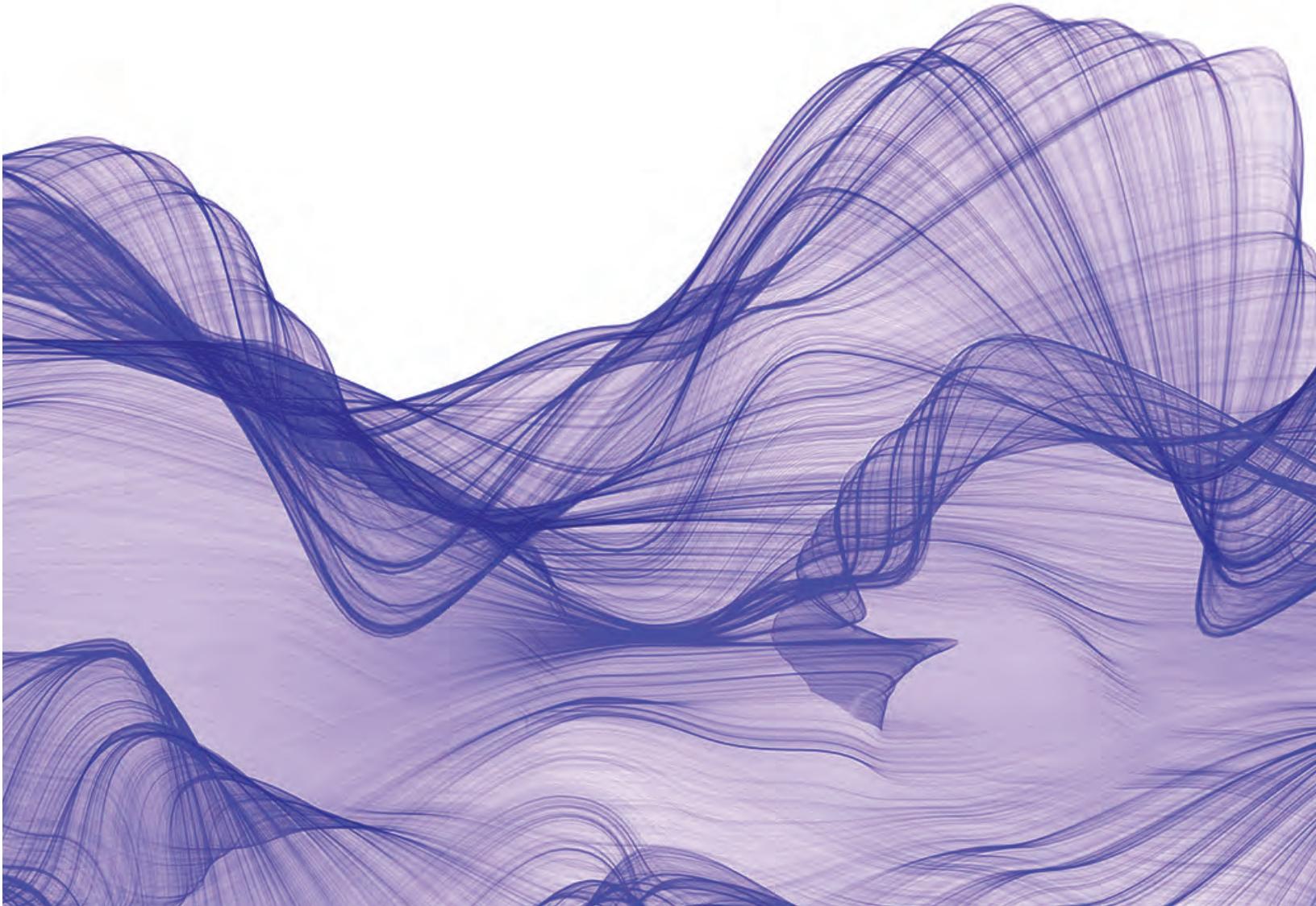


K.S. KIM INTERNATIONAL

## לנליידומיך אס. קי. (לנליידומיך)

RMP - תוכנית לניהול סיכוןים

PPP - תוכנית למניעת הריונות



## לנליידומיד אס. קי. (לנליידומיד)

### RMP - תוכנית לניהול סיכונים

### PPP - תוכנית למניעת הרינויות

#### 1. מידע כללי:

התוכנית מיועדת למוצר לנליידומיד אס. קי. (לנליידומיד).

חברת קי. אס. קים אינטראנסיונל בע"מ (קי. אס. קים) היא בעל הרישום ויבואן המוצר בישראל.

גרסה 1 של התוכנית לניהול סיכונים

תאריך ההגשה: \_\_\_\_\_

#### 1.1. מנגנון הפעולה של המוצר ותיאורו:

לנליידומיד אס. קי. שיר למשפחת התרכופות "מדכאי חיסון אחרים" (קוד 404AX04 ATC: L04AX04).

מנגנון הפעולה של לנליידומיד אס. קי. כולל פעילות נגד גידולים ונגד אנטיגנזה, השרתת אריתרופיזה וויסות פעילות מערכת החיסון.

#### 1.2. התוויות

לנליידומיד אס. קי. מומלץ להתיוויות הבאות:

##### **א) מיאלומה נפוצה**

טיפול אחזקה במטופלים בוגרים עם מיאלומה נפוצה (MM) שאובחנה לאחרונה, אשר עברו השתלת תא גזע אוטולוגית.

מיאלומה נפוצה בקרב מטופלים בוגרים שלא טיפול בעבר ואין מתאים לטיפול בהשתלה בשילוב עם דקסמטזון (dexamethasone) או מטופלים עם מיאלומה נפוצה שקיבלו טיפול אחד לפחות.

##### **(ב) תסמונות מיאלודיספלסטיות**

לנליידומיד אס. קי. מומלץ למטופלים הסובלים מאנמיה עם תלות בעירויים הנובעת מתסומות מיאלודיספלסטיות (MDS) ברמת סיכון המוגדרת "נמוכה" או "בינונית-1" עם הליקוי הציטוגנטי מהיקה של 5q (הזרע הארוכה של כרומוזום 5), עם או בלי ליקויים ציטוגנטיים נוספים.

לנליידומיד אס. קי. בחזק 7.5 מ"ג אינו מומלץ לטיפול בתסמונות מיאלודיספלסטיות.

**ג) ליפומה של תא מעטפת (Mantle Cell)**

לנליידומייד או. קי. מומלץ לטיפול במטופלים בוגרים עם ליפומה נשנית /או עמידה לטיפול של תא מעטפת (MCL).

**1.3. המנות הרשומות בישראל**

לנליידומייד או. קי. זמין בישראל במנות הבאות:

- |       |         |
|-------|---------|
| .I.   | 2.5 מ"ג |
| .II.  | 5 מ"ג   |
| .III. | 7.5 מ"ג |
| .IV.  | 10 מ"ג  |
| .V.   | 15 מ"ג  |
| .VI.  | 20 מ"ג  |
| .VII. | 25 מ"ג  |

#### **1.4. רשימת "הסיכונים החשובים" ו"המידע החסר"**

"הסיכונים החשובים" של לנילידומיד אס. קי". הם סיכונים המציגים פועלות מיוחדות לנילידום הסיכון על מנת לחזור את הסיכון יותר לעומק או לצמצם אותו כך שייהי אפשר לחת את המוצר התרופתי באופן בטיחותי.

"סיכונים חשובים" יכולים להיות "ידועים" או "אפשריים". "סיכונים ידועים" הם אותם הסיכונים שיש די הוכחות לקשר ביןם לבין השימוש בלילידומיד אס. קי". "סיכונים אפשריים" הם סיכונים שיתכן שיש קשר ביניהם לבין השימוש בתרכופה זו על סמך הנתונים הקיימים, אך קשר זה טרם בוסס ומחייב בדיקה נוספת.

"מידע חסר" מתייחס למידע לגבי בטיחות המוצר התרופתי שחשר כרגע יש להשלימו (לדוגמה לגבי השימוש בתרכופה לטוח אורך).

הסיכונים ה"חשובים" ה"ידועים" וה"אפשריים" מסווגים בטבלה 1.

**טבלה 1: רשימת הסיכונים החשובים והמידע החסר**

<b>סיכונים חשובים ידועים</b>	<b>סיכונים חשובים אפשריים</b>	<b>מידע חסר</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- טרשתוניות</li> <li>- זיהום חמוץ בעקבות ניטרופניה</li> <li>- ממירות ראשונית שנייה (SPM)</li> </ul> <p><u>סיכון חשוב ידוע הקשור להתוויה/אוכלוסיות עד מסויימת</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- למטופלים עם לימפומה של תא מעטפת (MCL): תגובה התלקחות של הגידול (TFR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- אי ספיקת לב</li> <li>- הפרעות בקצב הלב</li> <li>- מחלת לב איסכמית (לרבות אוטם שריר הלב)</li> <li>- שימוש לא על פי ההתויה הרשומה</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>אין</li> </ul>

## 1.5. סיכון הסיכון החשובים

הסיכון החשובים מסוכנים בטבלה 2 עד טבלה 8.

<b>טבלה 2: סיכון חשוב ידוע: טרטוגניות</b>	
<p>לנילדומיד אס. קי". דומה מבחינה מבנית לתלידומיד (thalidomide) הידוע כגורם למומים מולדים חמורים ולמוות של עוברם. במחקר לא קליניים, גרם לנילדומיד למומים דומים לאלה שתוארו בעקבות השימוש בתלידומיד. אי' לך, לנילדומיד אס. קי". צפוי להיות בעל השפעה טרטוגנית, והוא אסור לשימוש במהלך הריון.</p>	<b>ממצאים המצביעים על קשר בין הסיכון לטרופה</b>
<p>הקבוצה "בסיכון" היא נשים בעלות פוטנציאלי להרות (FCBP) או בנות זוג של מטופלים גברים המקבלים לנילדומיד אס. קי". אין גורמי סיכון.</p>	<b>גורם סיכון וקבוצות סיכון</b>
<p><b>פעולות שגרתיות לצמצום הסיכון:</b> סעיף 4.1 של סיכון מאפייני המוצר (SmPC): אסור לשימוש בנשים הרות או נשים בעלות פוטנציאלי להרות אלא אם מתקיימים כל התנאים המפורטים בתוכנית למניעת הריונות של חברות קי". אס. קי". סעיף 5 של ה-SmPC: אזהרות ואמצעי זהירות לשימוש            - קרייטריונים לנשים ללא פוטנציאלי להרות            - ייעוץ            - מניעת הריון            - בדיקות הריון            - אמצעי זהירות לגברים            - אמצעי זהירות נוספים            - הפניה לחומר הסבירה ולהגבלות על מתן מרשם ועל ניפוק הטרופה. סעיפים 8.1, 8.2 ו-8.3 של ה-SmPC: פוריות, הריון והנקה. סעיפים 4.1, 4.2 ו-5.2 של ה-SmPC: ההשפעות הטרטוגניות האפשריות של לנילדומיד אס. קי". מודגשות.</p>	<b>אמצעים לצמצום הסיכון</b>
<p><b>גודל האРИזה:</b> אריזת הטרופה מבוססת על אספקת כמוסות לארבעה שבועות לכל היוטר על מנת להבטיח שנשים בעלות פוטנציאלי להרות יצטרכו לקבל מרשם חדש נסף אחרי בדיקת הריון בפיקוח רפואי. סטטוס משפטני: לנילדומיד אס. קי". היא תרופה מרשם.</p>	
<p><b>אמצעים נוספים לצמצום הסיכון</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ התוכנית למניעת הריונות (PPP) של חברת קי". אס. קי"</li> <li>○ חומר הסבירה לאנשי צוות רפואי</li> <li>○ חומר הסבירה למטופלים</li> <li>○ חברה מידע למטופלים הכללת רשימות תיוג.</li> <li>○ עצות ב-SmPC,</li> <li>○ מערכת להבטחת נקייהת האמצעים הנדרשים.</li> </ul>	

**טבלה 3: סיכון חשוב ידוע:>Zיהום חמור בעקבות נויטרופניה**

ממצאים המצביעים על קשר בין הסיכון לתרופה	במסגרת ניסויים קליניים דוח על נויטרופניה כתוצאה של הטיפול בלנילדומיד או. קי".; על רקע המויטרופניה (בכל דרגה) התרחשו זיהומים בדרגה 3 ובדרגה ≤ 4.
גורמי סיכון וקבוצות סיכון	הטיפול המשולב בלנילדומיד או. קי. ובמלפאלאן (melphalan) ופרדניזון (prednisone) במסגרת ניסויים קליניים על מטופלים עם מיאלומה נפוצה שאובחנה לאחרונה (NDMM) לווה בהיקרות גבוהה יותר של מקרי נויטרופניה בדרגה 4 מאשר ההיקרות בקרב מטופלים שקיבלו ק+ק'לואן MP (מלפאלאן, פרדניזון ולצ'בו, ואז פלצ'בו) (SmPC, סעיף 5.3).
שיעור המטופלים שסבלו מדיוקן חיסוני בדרגה 3 או 4 במחקר אחד על מטופלים עם מיאלומה נפוצה שקיבלו לנילדומיד או. קי", היה גבוה במידה מובהקת בקרב המטופלים שטופלו לפני כן בכימותרפיה במינון גבוה ובהשתלת תא גזע לעומת אלה שלא קיבלו טיפולים כאלה (Richardson et al., 2006).	פגיעה בתגובה נגדנים, נויטרופניה, טיפול בגלאוקורטיקוידים וירידה בכמות ה- IgG הרגיל מגדים כולם את הסבירות לזריהם. אף כי שיעור המטופלים שסבלו מנויטרופניה היה גדול בהרבה בקרב אלה שטופלו בלנילדומיד או. קי"./דקסמטזון מאשר בקרב אלה שקיבלו פלצ'בו/דקסמטזון, עלייה זו בסיכון לא התבטאה בסיכון לזריהם באותה הרמה, לא בקרב אוכלוסיית המחקר הכללית ולא בקרב אוכלוסיית המחקר שהוגבלה למטופלים עם תופעות רעריאות בדרגה 3 או 4.
הטיפול בלנילדומיד או. קי". במטופלים עם תסמונות מיאלודיספלסיות מוביל להיקרות גבוהה יותר של אירובי נויטרופניה בדרגה 3 או 4 בהשוואה למטופלים המקבלים פלצ'בו (SmPC, סעיף 5.3). בקרב המטופלים עם תסמונות מיאלודיספלסיות, אלה הסובלים מנויטרופניה במהלך הטיפול בלנילדומיד או. קי". עלולים להיות בסיכון מוגבר לזריהם.	
פעולות שגרתיות לצמצום הסיכון:	○ סעיף 2.1 של ה-SmPC: הצעה להקטנת המינון במרקם נויטרופניה. ○ סעיף 5.3 של ה-SmPC- B: אזהרה לגבי נויטרופניה וזריהם עם או בלי נויטרופניה, והצעה לנטר את המטופלים, לרבות בדיקותدم לגילוי נויטרופניה. הצעה להורות למטופלים לדוח מידיית על מקרים של עלילית חום. הצעה לבדוק את סטטוס הפטיטיס B (HBV) לפני הטיפול או השימוש בקרב מטופלים שהיה להם בעבר זיהום HBV וניטור סימנים ותסמינים של זיהום HBV פעיל לכל אורך הטיפול. ○ נרשם כתגובה חריגות לתכשיר (ADR) בסעיף 6 של ה-SmPC- B. ○ בעלון המודיע למטופל מצין שמומלץ לרופא לבדוק אם המטופל סובל אי- פעם מזריהם HBV לפני תחילת הטיפול בלנילדומיד או. קי".
אמצעים לצמצום הסיכון:	אמצעים נוספים לצמצום הסיכון: ○ אין.

<b>טבלה 4: סיכון חשוב ידוע: ממאירות ראשונית שנייה (SPM)</b>	
<p>בניסויים קליניים דוח על מקרים של לוקמיה מיאלאידית חrifpa (AML) ושל ממאירות של תא B בקרב מטופלים שטופלו בלנליידומיד או. קי".</p> <p>על סמך הנתונים מניסויים קליניים, יתכן שהטיפול בלנליידומיד או. קי". מגדייל את הסיכון להתקפות מחלות סרטן עור שאין מלנומה (NMSC). גם למטופלים עם מיאלומה נפוצה יש סיכון גבוה יותר לנ-SPM.</p> <p>מטופלים המקבלים לנליידומיד או. קי". עלולים להיות בסיכון מוגבר להתקפות מחלות סרטן חדשות. הסיבה לכך אינה ברורה, אך נערכים מחקרים נוספים.</p>	<b>מצאים המצביעים על קשר בין הסיכון לתרופה</b>
<p><b>פעולות שגרתיות לצמצום הסיכון:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>סעיף 5.2 של ה-PC-Sm כולל אזהרה מפני מקרים של ממאירות ראשונית שנייה (SPM) והצעה לביקורות סקר למחלות סרטן.</li> <li>נרשמו כתגובה חריגות לתכשיר (ADR) בסעיף 6.1 של ה-PC-Sm.</li> <li>הצעות למטופלים מובאות בעלון המידע למטופל.</li> </ul>	<b>אמצעים לצמצום הסיכון</b>

<b>טבלה 5: סיכון חשוב ידוע: תגובה התקאות של הגידול (בהתייחס למופמה של תא מעטפת)</b>	
<p>על סמך הנתונים מניסויים קליניים, יתכן שהטיפול בלנליידומיד או. קי". מגדייל את הסיכון להתקפות תגובה התקאות של הגידול בקרב מטופלים עם למופמה של תא מעטפת.</p>	<b>מצאים המצביעים על קשר בין הסיכון לתרופה</b>
<p>תגובה התקאות של הגידול נקשרה למסת גידול גדולה יותר בלוקמיה למופzieית קרונית (CLL) (Ferrajoli, 2008). במחקר רב המשתנים האחרון נמצא כי ציון-hMIP1 (מדד הפגונזוזה הבין לאומי למופמה של תא המעטפה) בעת האבחון (<math>P=0.084</math>) והצעה עם מסת גידול גבוהה בנקודת ההתחלה (<math>P=0.020</math>) הם גורמי סיכון חזקים ובלתי תלויים לתגובה התקאות של הגידול.</p>	<b>גורם סיכון וקבוצות סיכון</b>
<p><b>פעולות שגרתיות לצמצום הסיכון:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>סעיף 2.4 של ה-PC-Sm: הצעה לעזר את הטיפול במקרים מסוימים התקאות של הגידול.</li> <li>ażherah בסעיף 5.3 של ה-PC-Sm.</li> <li>נרשם כתגובה חריגה לתכשיר (ADR) בסעיף 6.1 של ה-PC-Sm.</li> </ul>	<b>אמצעים לצמצום הסיכון</b>

**טבלה 9: סיכון חשוב לב והפרעות בקצב הלב (חלק 2/1)**

ממצאים המצביעים על קשר בין הסיכון לתרופה	על סמך הנתונים מניסויים קליניים, נראה היה כי קיימות גבואה יותר של אי ספיקת לב. הסיבה לכך אינה ברורה.
גורמי סיכון וקבוצות סיכון	על סמך הנתונים מניסויים קליניים, הקיימות של הפרעות בקצב הלב הייתה גבואה יותר בזרוע הטיפול בלבד בלבנליידomid אס. קי.
לא זהה קבוצות סיכון או גורמי סיכון מסוימים עם לנליידomid אס. קי. במטופלים עם מיילומה נפוצה ועם תסמונות מיילודיספלסיטיות לא נראה הבדלים בשיכחות, בחומרה, בתוצאות הרציניות או ברמת הסיכון הנראית לאירועים חריגים מסווג אי ספיקת לב.	תסמנינימ ללבבים במטופלים עם תסמונות מיילודיספלסיטיות נובעים לעיתים קרובות מאנומיה, ועלולים לנבוע מעונש יתר של ברזל ומונופעות הלוואי של הטיפול (Mateeck, 2006). במחקר שנערך על 840 מטופלים עם תסמונות מיילודיספלסיטיות, דיווח החוקר דלה פורטה (Della Porta) (2007) שמרקורי אי ספיקת לב (28% לעומת 18%, $p=0.001$ ) וממות על רקע לבבי ( $p=0.03$ לעומת 69%, 55% לעומת 28%) היו נפוצים יותר במידעה מובהקת בקרב מטופלים עם תלות עירונית. ניתוח Cox עם משתנים מסבירים התלויים בזמן היה למטופלים עם תלות עירונית סיכון מוגבר לממות מסיבה שאינה לוקמיה ( $HR = 2.12$ ; $p=0.001$ ), לאו ספיקת לב ( $HR = 1.34$ ; $p=0.03$ ) ולמוות על רקע לבבי ( $HR = 2.99$ ; $p=0.01$ ). ההתקפות השניות של עונש יתר של ברזל השפיעה באופן מובהק על הסיכון לממות מסיבה שאינה לוקמיה ולאירועי OS (הישרדות כוללית) ( $HR = 1.25$ ו- $1.16$ ; $p < 0.001$ ), והשפעה זו נשמרה גם לאחר התקיקן לפיעום העירוניים. עונש יתר של ברזל הגדייל באופן ספציפי את הסיכון להתקפות אי ספיקת לב ( $HR = 1.17$ ; $p < 0.001$ ). גורמי הסיכון הכלליים לאו ספיקת לב כרונית (CHF) כוללים עליה בגין, מחלת לב קודמת, סוכרת, לחץ דם גבוה,AMILOIDIOSIS וטיפול קודם בכימותרפיה המבוססת על אנטרכyclין (anthracycline) (Hershman, 2008).
גורמי הסיכון הרגילים לפרפור פרזודורים כוללים גיל מתקדם, מוצא אירופי, גודל הגוף (גובה רם יותר ומדד מסת הגוף גדול יותר), מאפיינים אלקטרוקרדיוגרפיים (היפרטופיה של החדר השמאלי, הגדלה של העלייה השמאלית), סוכרת, לחץ דם סיסטולי, ומחלת קרדיויסකולרית (מחלות לב כלילית (CHD), אי ספיקת לב, מחלת בסיסתמי הלב). גורמי סיכון נוספים הם פעילות יתר קלינית או תatk קלינית של בלוטות התrais, מחלת כליות כרונית וצריכת אלכוהול מופרצת.	גורמי הסיכון הרגילים לפרפור פרזודורים כוללים גיל מתקדם, מוצא אירופי, גודל הגוף (גובה רם יותר ומדד מסת הגוף גדול יותר), מאפיינים אלקטרוקרדיוגרפיים (היפרטופיה של החדר השמאלי, הגדלה של העלייה השמאלית), סוכרת, לחץ דם סיסטולי, ומחלת קרדיויסකולרית (מחלות לב כלילית (CHD), אי ספיקת לב, מחלת בסיסתמי הלב). גורמי סיכון נוספים הם פעילות יתר קלינית או תatk קלינית של בלוטות התrais, מחלת כליות כרונית וצריכת אלכוהול מופרצת.
במחקריהם לבחינת השיכחות של מחלות במשפחות (Familial aggregation) נמצא שגורמים גנטיים ממלאים תפקיד ברמת הסיכון, אך גורמים אלה מסבירים ככל הנראה רק חלק קטן מהמקרים (Go, 2014). במחקר מקירה-ביבורת על 385 מקרים מתאימים של פרפור פרזודורים חדש במסגרת המחקר Rotterdam, היה הסיכון לפרפור פרזודרים חדש גבוה יותר באופן מובהק בקרב אנשים שנרשמו להם קורטיקויסטרואידים בחודש שלפני מקירה הופעת פרפור פרזודרים בהתאם למדד (van der Hooft, 2006).	

<b>טבלה 9: סיכון חשוב אפשרי: אי ספיקת לב והפרעות בקצב הלב (המשר) (חלק 2/2)</b>	
<p>רק השימוש בקורטייקוסטרואידים במינון גבוה הגדיל את הסיכון (<math>OR = 6.07</math>; רוח סマー: 95% (CI: 3.90-9.42). הקשר לפרפוף פרוזודרים לא היה תלוי בהתויה לשימוש.</p> <p>הסיכוןים היו גדולים יותר לא רק בקרב מטופלים עם אסתמה או עם מחלת ריאות חסימית כרונית, אלא גם בקרב מטופלים עם מחלות שיגרוןיות, אלרגיות או עם מחלות ממאיות המטולוגיות.</p>	<b>גורמי סיכון וקבוצות סיכון (המשר)</b>
<p><b>פעולות שגרתיות לצמצום הסיכון:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– נרשמו כתגובה חריגות לתחסיר (ADR) בסעיף 6.1 של ה-SmPC.</li> <li>– נרשמו בעlion לצרכן.</li> </ul> <p><b>אמצעים נוספים לצמצום הסיכון:</b></p> <p>אין.</p>	<b>אמצעים לצמצום הסיכון</b>

<b>טבלה 7: סיכון חשוב אפשרי: מחלות לב איסכמיות (לרובות אוטם שריר הלב)</b>	
<p>בניסויים קליניים דווח על מחלות לב איסכמיות בקרב מטופלים שקייבלו לנליידומיד או. קי. אוטם שריר הלב מתרחש לעיתים קרובות יחסית בקרב אנשים מקבוצות הגיל המבוגרות יותר, הסובבות בדרך כלל מהתוויות העד מיאולומה נפוצה, תסמנות מיאלודיספלסיטיות ולימפהה של תא המעתפת.</p>	<b>ממצאים המצביעים על קשר בין הסיכון לתרופה</b>
<p>על פי הממחקר Framingham Heart Study גורמי הסיכון למחלות לב בטוחו عشر שנים כוללים לחץ דם גבוה, רמת כולסטרול גבוהה, ליפופורטאן C בصفיפות גבוהה, סוכרת ועישון סיגריות (Go, 2014). גורמים אלה נוספים לקשרים היודיעים בין הסיכון למחלות לב בין הגיל והמין.</p> <p>באירופה, עישון עודנו בעיה בולטת בבריאות הציבור, וכ-20% מקרים המות ממחלות קרדיויסකולריות בגברים וכ-3% מקרים המות ממחלות כל קרדיויסקולריות בנשים נובעים מעישון. רמות השמנת יתר גבוהות בכל אירופה, הן בקרב בוגרים והן בקרב ילדים, אף כי השיעורים משתנים במידה ניכרת בין המדינות השונות. העיסוק בפעולות גופניות הוא נמוך. כמעט בכל המדינות נרשמו עלויות במידה מסוימת הגוף של האוכלוסייה בין שנת 1980 לשנת 2008. השכיחות של סוכרת באירופה גבוהה ועתה בקצב מהיר בעשור האחרון, ביותר מ-50% במדינות רבות (Nichols, 2012).</p>	<b>גורם סיכון וקבוצות סיכון</b>
<p><b>פעולות שגרתיות לצמצום הסיכון:</b> הקשר בין מחלות לב איסכמיות לבין הטיפול לנליידומיד או. קי. אינו ברור. הניטור הקפדי ימשך.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- אוטם שריר הלב מצוין בסעיפים 5.3 ו-6.1 של ה-SmPC.</li> </ul> <p><b>אמצעים נוספים לצמצום הסיכון:</b> אין.</p>	<b>אמצעים לצמצום הסיכון</b>

<b>טבלה 8: סיכון חשוב אפשרי: שימוש שלא על פי ההתוויה הרשומה</b>	
<p>יתכן שימוש לנליידומיד או. קי. לטיפול בהתוויות שאינן ההתוויות המאושרות.</p>	<b>ממצאים המצביעים על קשר בין הסיכון לתרופה</b>
<p>לא ישים</p>	<b>גורם סיכון וקבוצות סיכון</b>
<p><b>פעולות שגרתיות לצמצום הסיכון:</b> - איסוף נתונים לגבי שימוש שלא על פי ההתוויה הרשומה בהתאם לדרישות המעקב התרופתי בישראל.</p> <p><b>אמצעים נוספים לצמצום הסיכון:</b> אין.</p>	<b>אמצעים לצמצום הסיכון</b>

## 2. התוכנית למניעת הריונות (PPP) -

### 2.1 הסברה, ניהול הטיפול, בקרה על ההפעלה

לנילדומיד אס. קי". קשר מבחן מבנית לתילדומיד, המוכר כחומר טרטוגני הגורם למומים מולדים מסכני חיים. לנילדומיד אס. קי". גרם בקופים למומים דומים לאלה שתוארו בעקבות השימוש בתילדומיד. אם לנילדומיד אס. קי". נלקח במהלך הירון בבני אדם, צפיה לו השפעה טרטוגנית.

או לכך, לנילדומיד אס. קי". אסור לשימוש במהלך הירון ובൺשים בעלות פוטנציאל להרות, אלא אם הן מקיימות את התנאים המתוארים בתוכנית למניעת הריונות המתוארת בטיק הגשה זה.

אחת מהדרישות בתוכנית למניעת הריונות היא שלכל אנשי הצוות הרפואי יודאו כי הם קראו והבינו את חビルת מסמכים זו לפני שהם רושמים או מנפקים לנילדומיד אס. קי", **לכל המטופלים**.

#### להלן הדרישות המרכזיות של התוכנית למניעת הריונות

- כל אנשי הצוות הרפואי המנפקים לנילדומיד אס. קי". או רושמים את התרופה נדרשין לקרוא את "חברת המידע לאי צוות רפואי" על למילדומיד אס. קי".
  - על כל הרופאים הרושים לנילדומיד אס. קי". להסכים לנוקוט אמצעים לצמצום הסיכון על ידי רישום בקי". אס. קים באמצעות "טופס הרשמה לרופאים".
  - בכל בית מרתקת המנפק לנילדומיד אס. קי". על הרוקח האחראי לרשום את בית המרתקחת ולהסכים לנוקוט אמצעים לצמצום הסיכון על ידי רישום בקי". אס. קים באמצעות "טופס הרשמה לבתי מרתקת". אם הרוקח האחראי של המוסד הרפואי יתחלף, על הרוקח האחראי לדוח על שינוי זה לקי". אס. קים באמצעות רישום מחדש שיתועד בטופס ההרשמה לבתי מרתקת.
  - יש לשולח את כל המרשימים של לנילדומיד אס. קי". לקבלת אישור מחברת קי". אס. קים. כל מרשם ללילדומיד אס. קי". חייב להיות מלאה באישור למtran מרשימים ללילדומיד אס. קי".  
באמצעות "טופס בדיקת הירון חודשית", אלא אם המטופל פטור לכך, והדבר מצין ב"טופס הרשמה למטופלים".
- כל המטופלים, גברים או נשים, צריכים למלא את תנאי התוכנית למניעת הריונות, אלא אם ישנים ממצאים מהימנים המעידים על כך שהמטופל אין פורה. הרופא הרושים את התרופה צריך לספק ייעוץ מקיף לכל המטופלים.

הרופא הרושם את התרופה צריך להבטיח שבמקרה של נשים בעלות פוטנציאל להרות (בין אם הן המטופלות ובין אם בנות הזוג של מטופלים):

- המטופל מקיים את כל תנאי התוכנית למניעת הריונות, לרבות:
  - a. וודא כי רמת ההבנה שלו מספקת
  - b. המטופל אישר את התנאים שצינו
  - c. הrhoauf הרושם את התרופה צריך לספק למטופלים את "חברת המידע למטופל".
  - d. המרשם ינתן לאربעה שבועות לכל היתר.

## **2.2. הסברת למטופלים ולאנשי הצוות הרפואי**

כל המטופלים צריכים לחזור על טופס הסכמה מדעת המאשר שהם מודעים לסיכון הטמוניים בטיפול, ובמיוחד לשיכונים הקשורים לחשיפת עוברים, ומאשר את הסכמתם **למלא את דרישות התוכנית**. "טופס הרשמה למטופלים".

כל מטופל יוכל לקבל עותק של "חברת המידע למטופל" שיוכל לקחת לבתו.

"חברת המידע למטופל" כוללת סעיפים נפרדים הכוללים מידע לנשים בעלות פוטנציאל להרות, לנשים שלא פוטנציאלי להרות ולגברים, וכן סעיף המתאר מידע בתייחות הרלוונטי לכל המטופלים.

כל אנשי הצוות הרפואי המעורבים בניתוח ובמתן מרשםים ללנילדומיד אס. קי. צריכים לאשר שהם קראו את "חברת המידע לאיש צוות רפואי" וכן את "חברת המידע למטופל". על מנת לאשר זאת, על הרופא הרושם **למלא את "טופס הרשמה לרופאים"** ולהחותם עליו, ועל הרוקח האחראי **למלא את "טופס הרשמה לבתי מרפחת"** ולהחותם עליו.

## **2.3. הנחיות לניהול הטיפול למניעת חשיפת עוררים**

### **למטופלים גברים**

נתוני הפרמקוקינטיקה הוכחו כי גברים המטופלים בלנילדomid או. קי". יש נוכחות של התרפופה בnzל הזרע בבני אדם. כל המטופלים הגברים המקבלים לנילדomid או. קי". צריכים לעמוד בתנאים הבאים כאמור זירות, תור התחשבות באוכלוויות מיוחדות עם זמני פינוי ארוכים של התרפופה, כגון מטופלים עם אי ספיקת כלוות:

- הסביר להם על הסיכון הטרטוגני בעקבות פעילות מינית עם נשים הרות או בעלות פוטנציאל להרות.
- הסביר להם הצורך להשתמש בקונדומים בזמן פעילות מינית עם נשים הרות או בעלות פוטנציאל להרות שאין משתמשות באמצעות ייעלים (אפילו אם המטופל עבר ניתוח לכריית צינור הזרע), במהלך הטיפול ולמשך ארבעה שבועות אחרי עזירה זמנית /או הפסקה של הטיפול.
- הסביר למטופל שאם בת הזוג שלו תהרנה בזמן הטיפול שלו בלנילדomid או. קי". או זמן קצר אחרי שהוא הפסיק לקבל לנילדomid או. קי", עליו לדוח על כך מיד לרופא המטופל, ושמומלץ להפנות את בת הזוג לרופא מומחה או מנוסה לבדיקה וליעוץ טרטולוגי.

### **נשים ללא פוטנציאל להרות**

נשים השVICות לקבוצות הבאות נחשות כאלה שאין בעלות פוטנציאל להרות, והן אין צורך לעבור בבדיקות הירין או לקבל ייעוץ בדבר מניעת הירין.

- גיל ≤ 50 עם אל וסת טבעי במשך ≤ 24 חודשים.
  - לתשומתיכם, אל וסת אחריו טיפול נגד מחלת הסרטן או במהלך הנקה אינו שולל פוטנציאל להרות.
  - אי ספיקה שחילתי מוקדמת שאומתה בידי גינקולוג מומחה
  - כריתת חצוצרות ושהלוות דו צדדיות או כריתת רחם
  - גנטיפ YX, תסמנות טרנר, היעדר רחם (uterine agenesis).
- אם יש לרופא המטופל ספק כלשהו בשאלת אם אישה עונה על הקритריונים לחוסר פוטנציאל להרות, מומלץ להפנות את המטופלת ליעוץ גינקולוגי.

### **בשים בעלות פוטנציאל להרhot**

הפוטנציאל להרhot הוא התווית נגד לשימוש בלנליידomid אס. ק"י., אלא אם מתקיימים התנאים הבאים:

- הסביר להן הסיכון הטרטוגני הצפוי לעוברים
- הסביר להן הצורך להשתמש באמצעות מנעהיעילים באופן רציף ארבעה שבועות לפני תחילת הטיפול, לכל אורך הטיפול ולמשך ארבעה שבועות אחרי סוף הטיפול
- נשים בעלות פוטנציאל להרhot צרicates למלא את ההוראות לגבי מנעת הירון עיליה, אפילו אם יש להן אל וות
- עליה להיות מסוגלת להיענות לשימוש באמצעות מנעהיעילים
- דוחה לה על ההשלכות האפשריות של הירון ועל הצורך לקבלת ייעוץ ללא דיחוי אם יש סיכון להירון, והיא הבינה את האמור
- דוחה לה על הצורך להתחיל את הטיפול עם ניפוק לנליידomid אס. ק"י. אחרי קבלת תוצאה שלילית בבדיקה הירון
- דוחה לה על הצורך לעבור בדיקות הירון פעמי ארבעה שבועות, והיא מסכימה לכך
- היא מצהירה שהסבירו לה הסכנות ואפשרות הנחוצים בעת השימוש בלנליידomid אס. ק"י.
- אם היא תהרה במהלך הטיפול בלנליידomid אס. ק"י., עליה להפסיק את הטיפול ולדוח על כך לרופא המתפל ללא דיחוי. מומלץ להפנות את בנה בת הזוג לרופא מומחה או מנוסה לבדיקה וליעוץ טריטולוג.

## **2.4. מניעת הירין**

נשים בעלות פוטנציאל להורות צריכות להשתמש בשיטה ייעלה למניעת הירון במשך ארבעה שבועות לפני הטיפול, במהלך הטיפול ועד ארבעה שבועות אחרי הטיפול בלנילדומיד אס. קי", ואפיו בקרה של עצירת הטיפול, אלא אם המטופלת מתחייבת להתנזרות מוחלטת מקיום יחס מיין באופן רצוף, שתואמת פעם מחדש. אם המטופלת אינה משתמשת כבר באמצעות מניעה עילית, יש להפנותה אל איש מקצוע מיומן מתחום הבראיות לקבלת ייעוץ בדבר השימוש באמצעות מנעה, כדי שהיא תוכל להשתמש באמצעות מנעה.

להלן דוגמאות לשיטות מתאימות למניעת הירון:

- שתל
- התקן תור רחמי המשחרר לבונורGESTREL (levonorgestrel) (IUS)
- דפו מדראקס'progesteron אצטט
- עיקור חצוצרות
- קיומ יחס מיין אך ורק עם בן זוג שעבר ניתוח לכרייתה של צינור הזרע; יש לאמת את הצלחת הניתוח בשתי בדיקות זרע שליליות
- גלולות למניעת הביצ המכילות פרוגסטרון בלבד (desogestrel [desogestrel])

### **גלאולות משולבות למניעת הירין**

גלאולות משולבות למניעת הירון אין מומלצות בגלל הסיכון לתסחיף פקייקי ורידי בקרב מטופלים עם מיאלומה נפוצה הנוטלים לנילדומיד אס. קי". בטיפול משולב, ובמידה פחותה יותר בקרב מטופלים עם מיאלומה נפוצה, תסמונות מיאלודיספלטיות או למפומה של תא מעתפת הנוטלים לנילדומיד אס. קי". בטיפול חד תרופתי.

אם המטופלת משתמשת כיום בגלאולות משולבות למניעת הירון, עליה לעבור לשימוש באחת השיטות הייעילות המפורטת לעיל. הסיכון לתסחיף פקייקי ורידי ימשך לאורך תקופת של ארבעה עד שישה שבועות אחרי הפסיקת השימוש בגלאולות משולבות למניעת הירון. עלותם של סטרואידים למניעת הירון עלולה להיות פחותה במהלך הטיפול בו-זמן עם דקססמטזון.

### **שתלים והתקנים תור רחמיים**

שתלים והתקנים תור רחמיים המשחררים לבונורGESTREL מגדים את הסיכוןanzihom בעת החדרתם ולדיומים חריג מהנרתית. יש לשקל טיפול מוגן באנטיביוטיקה, בעיקר בקרב מטופלות עם נויטרופניה.

התקנים תור רחמיים המשחררים נחותת אינם מומלצים באופן כללי בגלל הסיכון האפשריanzihom בעת החדרתם ואייבוד הדם בזמן הווסת, העולם לסכן מטופלות עם נויטרופניה או תרומבווציטופניה.

## **2.5. בדיקות הירין**

נשים בעלות פוטנציאל להרות צריכות לעבור בדיקות הירין עם רגישות  $L/m\text{U}m$  25 לפחות, בפיקוח רפואי, בהתאם למוגם המקומי, כמפורט להלן. דרישת זו כוללת נשים בעלות פוטנציאל להרות המתנזרות באופן מוחלט ורציף מקרים יחסית מין. באופן אידיאלי יש לבצע את בדיקת הירין, לחת את המרשם ולנקק את התרפיה באותו היום, אך ניתן לרשום את התרפיה בתוך שלושה ימים מהבדיקה. יש לנפק למדomid אס. קי". נשים בעלות פוטנציאל להרות בתוך שבעה ימים מחתם המרשם.

## **2.6. לפני תחילת הטיפול**

יש לבצע בדיקות הירין ביום הביקור שבו ניתן המרשם או במהלך שלושת הימים שלפני הביקור אצל הרופא הרושם את התרפיה, אחרי שהמתופלת כבר השתמשה באמצעי מניעהיעילים במשך ארבעה שבועות לפחות. בדיקה זו אמורה להבטיח שהמתופלת אינה הרה כאשר היא מתחלת את הטיפול בלנילדומיד אס. קי".  
**חובה** לכלול את תוצאות הבדיקה ב"טופס הרשמה למטופל", וכן ניתן לכלול אותן גם "טופס בדיקת הירין החודשית", וכן יש לשלחן אותן לחברת קי". אס. קים.

## **2.7. מעקב וסוף הטיפול**

יש לחזור על בדיקת הירין בפיקוח רפואי פעמיים במהלך ארבעה שבועות אחורי סוף הטיפול, אלא במקורה של עיקור חצירות מואמת. יש לבצע את בדיקות הירין ביום הביקור שבו ניתן המרשם או במהלך שלושת הימים שלפני הביקור אצל הרופא הרושם את התרפיה. יש לכלול את תוצאות הבדיקה ב"טופס בדיקת הירין החודשית", וכן לשלחן אותן לחברת קי". אס. קים.

## **2.8. הדרישות במקורה הירין**

ברגע שמתעורר חשד להריון במהלך הטיפול בלנילדומיד אס. קי". (או עד ארבעה שבועות אחריו הפסקת הטיפול), על הרופא לדוח על כך לחברת קי". אז. קים ללא דוחו.

דיווח על הירון (במהלך הטיפול בלנילדומיד אס. קי"). יועבר באמצעות מיilo "דיווח על הירון".

## **2.9. חומרה הסברת והגבלות על מתן מרשםים ועל ניוף התרופה**

על מנת לסייע למטופלים למנוע חשיפת עוברים לנליידומייד אס. קי". יספק בעל הרישום חומרה הסברת לאנשי הצוות הרפואי ולמטופלים כדי לתקף את האזהרות בדבר הטרטוגניות הצפיה של לנליידומייד אס. קי". ולספק "יעוז לגבי מניעת הריאן לפני תחילת הטיפול, ולגביה הצורך בבדיקות הריאן. הרופא צריך לדוח לכל המטופלים על הסיכון הטרטוגני הצפוי ועל האמצעים הקפדיים הנדרשים למניעת הריאן, כמו כן בתוכנית למניעת הריאנות, ועליו לתת למטופלים את חברת המדע למטופל המתאימה. הווקמה מערךת הפצה מבוקרת לאומית בשיתוף עם משרד הבריאות.

חברת מידע לאיש צוות רפואי	-
חברת מידע למטופל	-
טופס הרשמה לרופאים	-
טופס הרשמה לבתי מರקחת	-
טופס הרשמה למטופלים	-
טופס בדיקת הריאן חדשית	-
דיווח על הריאן	-

## **2.10. הפצה מבוקרת**

על מנת להקל את הפצה המבוקרת של המוצר לנליידומייד אס. קי". ישמר בחברת קי". אס. קים בסיס נתונים מאושר הכלל נתונים רפואיים. כל הוצאות החתוםות הבאות ישמרו בחברת קי". אס. קים, תוך שמירה על הדרישות החוקיות לניהול בסיס נתונים של רפואיים.

לפני שיזנו פרטי המטופלים ואנשי הצוות הרפואי לטור בסיס הנתונים, יתקבלו מהם טופס ההסכמה החתוםים. לפני הרשמה, על כל אנשי הצוות הרפואי לקרוא על תחומי האחריות שלהם הנוגעים לכל **שבעת מסמכי המידע** והטפסים שנמננו לעיל, להבין אותם ולהסכים להם.

לפני הרשמה, כל המטופלים צריכים לקבל את "חברת המדע למטופל" ולקבל "יעוז לגבי התוכנית לניהול סיכונים". הרופא צריך לחתום על טופס הרשמה להצטרפות לתוכנית לניהול הסיכון, וכדי לאשר את שמירת המידע האישי שלו בחברת קי". אס. קים ולשלוח אותו לחברת קי". אס. קים. (טופס הרשמה לרופאים).

טופס הרשמה לבתי המרಕחת ולרופא האחראי, ואישור לשמירת המידע האישי שלו בחברת קי". אס. קים, לרבות מספר הרישון של הרופך ופרטיו הקשר שלו, וציון שבבית המר堪חת ניתן אישור חדש לניפוק לנליידומייד אס. קי". לנשים בעלות פוטנציאל להרות רק כגד תוצאות שליליות בבדיקה הריאן שאושרו בידי רופא. (טופס הרשמה לבתי מrankחת)

טופס הרשמה למטופלים המכין שהם קיבלו והבינו את המידע על אודוט האמצעים לצמצום הסיכונים, ושהם מאשרים את שמירת המידע האישי שלהם בחברת קי". אס. קים. (טופס הרשמה למטופלים)

המוצר "لنליידומייד אס. קי". ישלח אל בית המר堪חת מהמפעץ של חברת קי". אס. קים, חברת "נובלוג", **בק אחריו** של כל הוצאות של בית המר堪חת, הרופא והמטופל נחתמו וווזנו לבסיס הנתונים של קי". אס. קים.

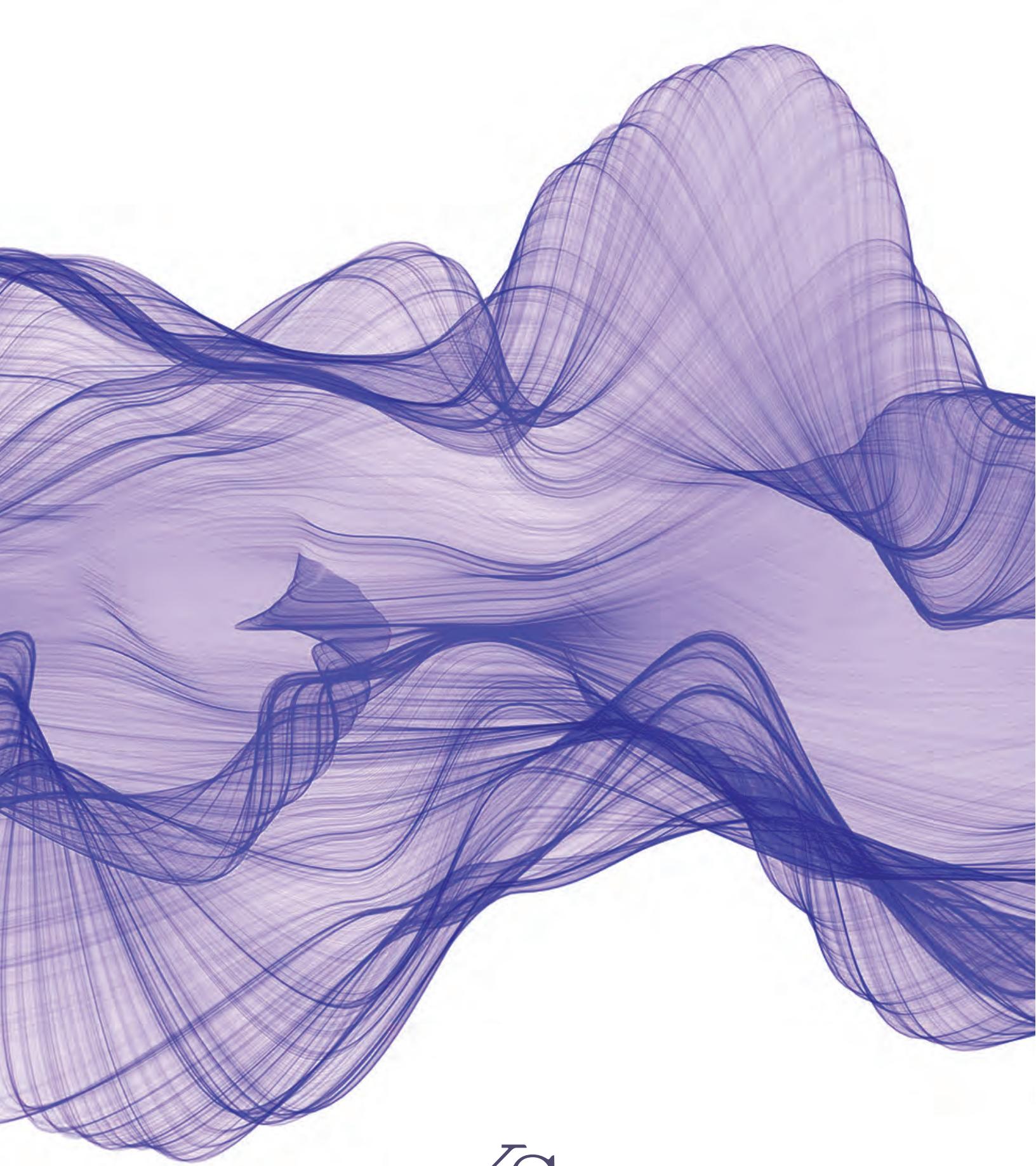
אם המטופלת היא אישה בעלת פוטנציאל להרות נדרש גם תוצאה שלילית בבדיקה הריאן.

יש לבצע בבדיקה הריאן לפני תחילת הטיפול ביום הביקור, שבו ניתן המרשם, או במהלך שלושת הימים שלאפני הביקור אצל הרופא רושם התרופה; אחרי שהמטופלת כבר השתמשה באמצעות המנוחה הייעלים במשך ארבעה שבועות לפחות.

יש לבצע את בדיקת הירין **לכל היוטר שלושה הימים** לפני מתן המרשם לנליידomid אס. קי". יש לנפק לנליידomid אס. קי". לנשים בעלות פוטנציאל להרות בתוך שבעה ימים ממתן המרשם.

כל משלוּח של התורופה מחברת "נובלוג" לבית מרפקחת חייב באישור מחברת קי". אס. קים, לאחר ידוא שככל המסמכים שצינו לעיל קי"מים. לרבות טופס תוצאות בדיקת הירין החדשית (השליליות) בפיקוח רפואי, עם חתימת הרופא רושם התורופה. (טופס בדיקת הירין חדשית)

אם מתרכש הירין במהלך הטיפול לנליידomid אס. קי", יש למלא "דיווח על הירין" ולשלוח אותו לחברת קי". אס. קים.



K.S. KIM INTERNATIONAL

[www.sk-pharma.com](http://www.sk-pharma.com)