NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

Marzo 2008

Informazioni di sicurezza relative all'uso di Revlimid®
(principio attivo: lenalidomide)

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

Desideriamo fornirLe alcune importanti informazioni di sicurezza relative all'utilizzo clinico di Revlimid® (lenalidomide), farmaco che ha ottenuto l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio per il trattamento, in combinazione con desametasone, di pazienti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia.

Programma di Prevenzione della Gravidanza

Lenalidomide è strutturalmente correlata a talidomide, principio attivo il cui effetto teratogeno è ben noto. Se lenalidomide viene assunta durante la gravidanza, non può essere escluso un potenziale effetto teratogeno. Lenalidomide è quindi controindicata in gravidanza. Inoltre, è controindicata nelle donne potenzialmente fertili a meno che non siano state attuate tutte le misure previste dal Programma di Prevenzione della Gravidanza.

Il mieloma multiplo è una malattia diagnosticata maggiormente in pazienti anziani; tuttavia, donne potenzialmente fertili potrebbero far parte della popolazione oggetto di trattamento.
Desideriamo quindi richiamare la Sua attenzione sui requisiti del Programma di Prevenzione della Gravidanza a cui dovrà attenersi per questa tipologia di pazienti.

Donne potenzialmente fertili

Tutte le donne potenzialmente fertili devono:

- ricevere adeguate informazioni sul potenziale teratogeno della lenalidomide e sulla necessità di evitare una gravidanza;
- utilizzare metodi efficaci di contraccezione per 4 settimane prima dell'inizio della terapia, durante tutto il periodo di trattamento e fino a 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento, a meno che la donna si impegni ad una assoluta e continua astinenza dai rapporti sessuali, confermata mensilmente;
- eseguire, sotto la supervisione di un medico, un test di gravidanza una volta instaurata la terapia anticoncezionale per 4 settimane, ad intervalli di 4 settimane durante il trattamento e per 4 settimane al termine del trattamento con lenalidomide.

Di seguito, sono riportati alcuni esempi di metodi contraccettivi considerati adeguati:

- impianto;

- sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel (IUS);
- medrossiprogesterone acetato depot;
- sterilizzazione tubarica;
- rapporto sessuale solo con partner di sesso maschile vasectomizzato; la vasectomia deve essere confermata da due analisi negative del liquido seminale;
- pillole a base di solo progestinico per inibire l'ovulazione (ad es. desogestrel)

Non è raccomandata la terapia anticoncezionale orale combinata a causa dell'aumentato rischio di tromboembolie venose nei pazienti con mieloma multiplo in trattamento con lenalidomide e desametasone.
Il test di gravidanza, idealmente, dovrebbe essere effettuato nello stesso giorno della prescrizione e della dispensazione di lenalidomide. In ogni caso, la dispensazione di lenalidomide deve avvenire entro un massimo di 7 giorni dalla prescrizione.

L'adesione del medico prescrittore al Programma di Prevenzione della Gravidanza viene assicurata da un sistema informatico appositamente realizzato all'interno del "Registro dei Farmaci Oncologi sottoposti a Monitoraggio" dell'AIFA (http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it, categoria Antineoplastici).
La compilazione delle schede di raccolta dati disponibili sul sito del Registro permette la corretta gestione di tutti gli aspetti legati al paziente e al trattamento, garantendo l'appropriatezza d'uso di Revlimid attraverso il controllo dei requisiti necessari per la dispensazione del farmaco. Il sistema è dinamico e fornisce le informazioni necessarie per la corretta compilazione dei campi e le avvertenze da seguire a seconda delle caratteristiche del paziente (uomo, donna non potenzialmente fertile, donna potenzialmente fertile).
Una volta compilata la scheda anagrafica del paziente e la scheda di diagnosi, che comporta la valutazione di eleggibilità al trattamento, si potrà accedere al modulo di richiesta farmaco. La prescrizione non potrà comunque essere effettuata se la data del test di gravidanza è antecedente di oltre 3 giorni quella della prescrizione stessa.
All'interno del Piano di Prevenzione della Gravidanza, il farmacista, all'atto della dispensazione, verifica che la data del test di gravidanza sia ancora valida In caso contrario, il farmacista dovrà informare il medico della necessità di effettuare un nuovo test di gravidanza e di procedere con una nuova prescrizione.

Il paragrafo 4.4 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), reperibile al seguente indirizzo:
http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/revlimid/revlimid.htm,
fornisce ulteriori informazioni sulla definizione di donna potenzialmente fertile, sui consigli da fornire, sui sistemi di contraccezione efficace e sui test di gravidanza.

Nel caso dovesse verificarsi una gravidanza in una paziente in trattamento con lenalidomide, la paziente deve informare prontamente il medico prescrittore e il trattamento deve essere interrotto; in questo caso, è necessaria anche una valutazione da parte di un medico specialista o esperto in teratologia.

In questi casi, il medico deve comunicare immediatamente a Celgene S.r.l., Dr.ssa Roberta Di Menno Di Bucchianico – tel: 02/91434340, fax: 02/63471119 cell.: 340/8369630, qualsiasi gravidanza instauratasi durante il trattamento con lenalidomide.
Il modulo con cui segnalare una gravidanza in corso di trattamento con Revlimid si trova all'interno del "Registro dei Farmaci Oncologi sottoposti a Monitoraggio".

Inoltre, ai fini della segnalazione delle sospette reazioni avverse occorse durante il trattamento, è stato predisposto un modulo informatizzato disponibile sul sito del Registro Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio. Tale modulo dovrà essere compilato, stampato e consegnato al Responsabile della Farmacovigilanza della struttura di appartenenza.

Pazienti di sesso maschile
Non è noto se la lenalidomide sia presente nel liquido seminale. Pertanto tutti i pazienti di sesso maschile, qualora la propria partner sia in età potenzialmente fertile e non utilizzi alcun metodo anticoncezionale, devono utilizzare profilattici per l'intera durata del trattamento, anche durante la sospensione del farmaco e fino ad una settimana dopo l'interruzione della terapia.

Tutti i pazienti
I pazienti devono essere istruiti a non cedere mai questo medicinale ad altre persone ed a restituire al farmacista, alla fine del trattamento, le capsule non utilizzate.

I pazienti non devono donare sangue o liquido seminale durante la terapia con lenalidomide e per almeno una settimana dopo l'interruzione del trattamento.

Mielosoppressione
La combinazione di lenalidomide con desametasone in pazienti con mieloma multiplo è associata ad un'incidenza del 5,1% di neutropenia di grado 4. Episodi di neutropenia febbrile di grado 4 sono stati osservati infrequentemente (0,6% dei pazienti trattati con lenalidomide/desametasone). La combinazione di lenalidomide con desametasone in pazienti con mieloma multiplo è associata ad un'aumentata incidenza di trombocitopenia di grado 3 e 4, rispettivamente del 9,9% e 1,4%.

Tromboembolia venosa
Negli studi clinici si è evidenziato un aumentato rischio di sviluppo di eventi avversi di natura tromboembolica (trombosi venosa profonda, embolia polmonare) nei pazienti trattati con lenalidomide/desametasone rispetto a quelli trattati con placebo/desametasone (9,1% verso 4,3% e 4,0% verso 0,9%, rispettivamente). Sono stati identificati numerosi fattori che possono aumentare il rischio di incidenza di fenomeni tromboembolici nei pazienti trattati con lenalidomide e desametasone; fra questi, la somministrazione concomitante di agenti che stimolano l'eritropoiesi e/o precedenti episodi di trombosi venosa profonda.

Ulteriori informazioni sono contenute nel paragrafo 4.4 dell'RCP, reperibile al seguente indirizzo: http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/revlimid/revlimid.htm.

Dosaggio iniziale in pazienti con funzionalità renale alterata
La lenalidomide viene escreta principalmente attraverso i reni.

La dose iniziale deve essere ridotta nei pazienti con una clearance della creatinina al di sotto di 50 ml/min.

Il paragrafo 4.2 dell'RCP, reperibile al seguente indirizzo: http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/revlimid/revlimid.htm, contiene informazioni sulla dose iniziale raccomandata nei pazienti con insufficienza renale.

Ipotiroidismo
Essendo stati osservati casi di ipotiroidismo, deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità tiroidea.

Neuropatia periferica
Lenalidomide è strutturalmente correlata a talidomide, che è nota causare una grave neuropatia periferica. Al momento attuale non è possibile escludere un potenziale effetto neurotossico della lenalidomide associato ad un suo impiego a lungo termine.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle loro reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza.