

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

Aprile 2009

**INFORMAZIONI DI SICUREZZA RELATIVE ALL'USO DI
THALIDOMIDE CELGENE (PRINCIPIO ATTIVO: TALIDOMIDE)**

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

Desideriamo fornirle alcune importanti informazioni di sicurezza relative all'utilizzo clinico di Thalidomide Celgene (talidomide) che ha ottenuto l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, in associazione a melfalan e prednisone, per il trattamento di prima linea di pazienti con mieloma multiplo non trattato di età ≥ 65 anni o non idonei a ricevere una chemioterapia a dosi elevate. La sezione 4.1 ("Indicazioni terapeutiche") del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) autorizzato dall'EMA e allegato alla presente comunicazione, specifica, inoltre, che Thalidomide Celgene "viene prescritta e dispensata in conformità al Programma di Prevenzione della Gravidanza".

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato sotto la supervisione di medici esperti nella gestione di agenti immunomodulanti o chemioterapici e con piena conoscenza dei rischi della terapia con talidomide e delle esigenze di monitoraggio.

A causa dei potenti effetti teratogenici di talidomide e dei suoi importanti rischi clinici nell'uomo, è stato stabilito, in accordo con l'EMA e con l'AIFA, un Piano di Gestione del Rischio associato alla terapia con talidomide. Questo Piano include: un Programma di Prevenzione della Gravidanza, che ha lo scopo di minimizzare il rischio di esposizione fetale alla talidomide; il monitoraggio di altri rischi clinici importanti associati alla terapia con talidomide, come ad esempio la neuropatia periferica e il tromboembolismo; la distribuzione di materiali educativi. I materiali educativi comprendono:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Thalidomide Celgene 50 mg capsule rigide;
- Un opuscolo per l'operatore sanitario contenente tutte le informazioni necessarie circa le condizioni che devono essere seguite per iniziare e proseguire il trattamento;
- Opuscoli per il paziente.

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 Thalidomide Celgene 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.

Di seguito, desideriamo informarla circa le importanti informazioni di sicurezza destinate ad un utilizzo clinico sicuro di Thalidomide Celgene. Tutte le informazioni specifiche riguardanti misure restrittive esistenti in Italia per la prescrizione e la dispensazione di talidomide vengono elencate nella sezione dedicata alle informazioni di sicurezza.

1) Teratogenicità e Programma di Prevenzione della Gravidanza

La talidomide è un noto agente teratogeno nell'uomo, una singola dose di Thalidomide Celgene 50 mg capsule rigide assunta da una donna in gravidanza può causare gravi anomalie congenite o la morte del feto. Negli anni '50 e '60 la talidomide è stata prescritta a donne in gravidanza come sedativo e per alleviare la nausea mattutina. In conseguenza di ciò, sono nati circa 12.000 bambini con gravi malformazioni congenite provocate dalla talidomide. Circa 5.000 sono a tutt'oggi viventi.

Thalidomide Celgene 50 mg capsule rigide è pertanto controindicata durante la gravidanza e le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza (PPG) devono essere soddisfatte da tutti i pazienti di ambo i sessi.

Il mieloma multiplo è una malattia principalmente diagnosticata in pazienti anziani. Tuttavia, le 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 descritti nella sezione 4.4 dell'RCP (vedasi allegato) a cui dovrà attenersi per questa tipologia di pazienti.

Prima di iniziare la terapia con Thalidomide Celgene

- Tutti i pazienti devono essere dettagliatamente istruiti sugli effetti teratogenici della talidomide; inoltre, devono essere informati che l'uso della talidomide è strettamente personale, che devono restituire al farmacista le capsule non utilizzate e che non devono donare sangue durante la terapia e fino a 1 settimana dopo la sua interruzione.
- Tutti i pazienti devono essere valutati e assegnati ad una delle tre seguenti categorie: donne potenzialmente fertili, donne non potenzialmente fertili e pazienti di sesso maschile. A seconda dell'appartenenza a una di queste categorie vengono stabiliti i requisiti educazionali e di minimizzazione del rischio che devono essere seguiti dai pazienti. Tutte le pazienti di sesso femminile, o le partners di un paziente di sesso maschile, devono essere considerate potenzialmente fertili salvo che non soddisfino i criteri definiti nella sezione 4.4 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
- Tutti i pazienti devono compilare il modulo di "Consenso Informato". Il medico prescrittore deve conservare in cartella clinica il modulo originale firmato e fornirne una copia al paziente. Tale modulo attesta che la o il paziente ha ricevuto tutte le informazioni necessarie ed ha compreso i messaggi educazionali chiave.
- Tutti i pazienti devono ricevere un opuscolo informativo per il paziente che sintetizza i requisiti del Programma di Prevenzione della Gravidanza che devono essere soddisfatti e gli avvisi di sicurezza.

Requisiti specifici per le donne potenzialmente fertili:

- **Contraccezione:** Tutte le donne potenzialmente fertili devono adottare un metodo contraccettivo efficace nelle 4 settimane precedenti l'inizio della terapia, a meno che la paziente non si impegni ad osservare l'assoluta e continua astinenza sessuale, confermata ogni mese. Nel caso non sia stata già iniziata una terapia anticoncezionale efficace, la paziente deve essere indirizzata a un medico specialista, al fine di instaurare un metodo contraccettivo efficace. Esempi di contraccezione efficace sono elencati nel paragrafo 4.4. del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. A causa dell'aumentato rischio di tromboembolismo venoso nei pazienti con mieloma multiplo, è sconsigliato l'uso di contraccettivi orali combinati (vedere paragrafi 4.4 e 4.5 dell'RCP allegato).
- **Test di gravidanza:** Una volta instaurata la terapia anticoncezionale per almeno 4 settimane, **eseguire il test sotto la supervisione di un medico nei 3 giorni**

precedenti la visita del medico prescrittore. Il test deve accertare l'assenza di una gravidanza prima dell'inizio del trattamento con talidomide.

- **Limitazioni di prescrizione:** La prescrizione di Thalidomide Celgene deve essere limitata a 4 settimane di trattamento per le donne potenzialmente fertili ed a 12 settimane di trattamento per gli altri pazienti; la continuazione del trattamento richiede una nuova prescrizione.
- **Limitazioni di dispensazione:** I farmacisti non possono dispensare più di 4 settimana di trattamento per le donne potenzialmente fertili e di 12 settimane di terapia per gli altri pazienti.

Idealmente il test di gravidanza, la prescrizione e la dispensazione del farmaco dovrebbero avvenire lo stesso giorno. La dispensazione di Thalidomide Celgene 50 mg capsule rigide deve essere fatta entro un massimo di 7 giorni dalla prescrizione.

Durante la terapia con Thalidomide Celgene e al termine della terapia

Requisiti specifici per le donne potenzialmente fertili

- **Contracezione:** continuare ad adottare un metodo di contraccezione efficace durante la terapia e fino a 4 settimane dopo il termine della terapia, ed anche in caso di temporanea interruzione della dose/trattamento a meno che la paziente non si impegni ad osservare l'assoluta e continua astinenza sessuale, confermata ogni mese.
- **Test di gravidanza:** eseguire sotto la supervisione di un medico il test di gravidanza ogni 4 settimane durante la terapia e dopo quattro settimane dal termine della terapia. Il test deve essere eseguito nei 3 giorni precedenti la visita del medico prescrittore.

Requisiti specifici per i pazienti di sesso maschile

Poiché talidomide viene rilevata nel liquido seminale, i pazienti di sesso maschile devono utilizzare profilattici per l'intera durata del trattamento e fino ad una settimana dopo la sospensione della dose/l'interruzione della terapia, qualora la propria partner sia in gravidanza, o potenzialmente fertile, e non utilizzi alcun metodo contraccettivo efficace.

Nel caso dovesse verificarsi una gravidanza in una paziente in trattamento con talidomide, 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 talidomide.

Il modulo con cui segnalare una gravidanza in corso di trattamento con Thalidomide Celgene si trova all'interno del "Registro dei Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio".

Ai fini della segnalazione delle sospette reazioni avverse occorse durante il trattamento, è stata inserita all'interno del Registro dei Farmaci Oncologici una versione informatizzata della scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa. Una volta compilati i campi richiesti, la scheda dovrà essere stampata, firmata e consegnata al responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza affinché questi provveda al suo inserimento nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza e a tutti gli adempimenti previsti dalla normativa vigente in tema di farmacovigilanza.

Si ricorda, inoltre, che Thalidomide Celgene è inserito nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo e che questo comporta la segnalazione di qualsiasi reazione avversa, seria, non seria, attesa ed inattesa.

2) Neuropatia periferica

E' ampiamente noto che talidomide causa danni neurologici che possono rivelarsi permanenti (vedere paragrafi 4.4. e 4.8 dell'RCP allegato). La neuropatia è un evento avverso molto comune, potenzialmente grave, del trattamento con talidomide, che potrebbe comportare un danno irreversibile. La neuropatia periferica generalmente insorge nell'arco di mesi a seguito dell'uso cronico. Sono stati tuttavia descritti anche casi dopo un uso relativamente breve.

Si raccomanda di sottoporre i pazienti ad esami neurologici e clinici prima di iniziare la terapia con talidomide e di effettuare regolarmente il monitoraggio standard durante il trattamento (vedere il paragrafo 4.4 dell'RCP allegato). I medicinali per i quali è nota la correlazione con la neuropatia devono essere usati con cautela nei pazienti che assumono talidomide (vedere il paragrafo 4.5 dell'RCP allegato).

Se il paziente soffre di neuropatia periferica, potrebbe essere necessario ritardare la somministrazione, ridurre il dosaggio o sospendere la terapia. Si raccomanda di fare riferimento alle modifiche della dose o al regime terapeutico descritte nel paragrafo 4.2 dell'RCP allegato.

Inoltre, in caso si osservino sintomi neuropatici, si raccomanda di compilare un'apposita scheda informatizzata di segnalazione di sospetta reazione avversa presente nel Registro AIFA dei Farmaci Oncologici; questa, oltre alle informazioni di base, richiede l'inserimento di dati specifici per la neuropatia e dovrà essere stampata, firmata e consegnata al responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza affinché questi provveda al suo inserimento nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza e a tutti gli adempimenti previsti dalla normativa vigente in tema di farmacovigilanza.

3) Eventi tromboembolici

Nei pazienti trattati con talidomide, è stato riportato un rischio più elevato di trombosi venosa profonda e di embolia polmonare, soprattutto durante i primi 5 mesi di terapia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8 dell'RCP allegato). I pazienti devono essere informati di tale rischio e devono essere istruiti a prestare attenzione ai possibili segni e sintomi di tromboembolia. È opportuno somministrare una tromboprolifassi almeno per i primi 5 mesi di trattamento, specialmente in pazienti che presentano fattori di rischio trombotico aggiuntivi (ad esempio la somministrazione concomitante di agenti eritropoietici o una storia pregressa positiva per trombosi venosa profonda) (vedere paragrafo 4.2 dell'RCP allegato).

4) Sincope e bradicardia

A causa della potenziale bradicardia indotta da talidomide, i pazienti devono essere monitorati per accertare la comparsa di sintomi di sincope e bradicardia. Potrebbe rendersi necessario ridurre il dosaggio o sospendere la somministrazione del farmaco (vedere paragrafi 4.4 e 4.8 dell'RCP allegato).

E' necessario avere cautela nell'uso di farmaci con lo stesso effetto farmacodinamico, come ad esempio i principi attivi che notoriamente inducono torsione di punta, i beta-bloccanti o gli agenti anticolinesterasici (vedere paragrafo 4.5 dell'RCP allegato).

5) Reazioni cutanee

Sono state riportate reazioni dermatologiche gravi, tra cui la Sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica. Se, in qualsiasi momento, il paziente presenta reazioni cutanee gravi, come ad esempio la Sindrome di Stevens Johnson, il trattamento va interrotto definitivamente (vedere paragrafo 4.4. dell'RCP allegato).

6) Sonnolenza e capogiri

Talidomide provoca frequentemente sonnolenza e vertigini. Thalidomide Celgene deve essere, pertanto, assunta in una singola dose alla sera prima di andare a dormire (vedere paragrafo 4.2 dell'RCP allegato).

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.