

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

Comunicazione diretta agli operatori sanitari su nuove importanti informazioni sull'uso clinico di Revlimid® (lenalidomide)

Luglio 2013

Il contenuto di questa nota è stato concordato con il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

In accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (European Medicines Agency – EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco Celgene Europe Ltd desidera comunicare le nuove importanti informazioni sull'uso clinico di Revlimid® (lenalidomide), recentemente approvato per:

- il trattamento di pazienti con anemia trasfusione-dipendente dovuta a sindromi mielodisplastiche (SMD) a basso rischio o rischio intermedio-1, associate ad anomalia citogenetica da delezione del 5q isolata, quando altre opzioni terapeutiche sono insufficienti o inadeguate.

Revlimid® (lenalidomide) è approvato inoltre per:

- il trattamento, in associazione con desametasone, di pazienti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia.

Piano di gestione del rischio

Dato il rischio teratogeno di Revlimid e il suo profilo di sicurezza (mielosoppressione, eventi tromboembolici, rischio di progressione a LAM), sono state richieste dalle autorità sanitarie e sono attualmente in corso misure finalizzate alla minimizzazione del rischio. Esse comprendono, in particolare, un programma di prevenzione della gravidanza, attività di monitoraggio dei rischi associati a Revlimid®, e la diffusione di informazioni e materiale educativo a operatori sanitari e pazienti.

Progressione a leucemia acuta mieloide nelle SMD a basso rischio e rischio intermedio-1

- Uno studio clinico ha evidenziato un aumento del rischio di progressione a LAM nei pazienti trasfusione-dipendenti con anomalie citogenetiche complesse al basale, rispetto ai pazienti con anomalia Del (5q) isolata. Il rischio cumulativo di progressione a LAM stimato a 2 anni è stato del 13,8% nei pazienti con un'anomalia Del (5q) isolata, rispetto a 17,3% per i pazienti con Del (5q) e un'ulteriore anomalia citogenetica, e del 38,6% nei pazienti con cariotipo complesso. Non è noto il rapporto beneficio/rischio di Revlimid quando la SMD è associata a Del (5q) ed anomalie citogenetiche complesse. Il trattamento con Revlimid è quindi limitato ai pazienti con un'anomalia citogenetica di delezione del 5q isolata, senza ulteriori anomalie citogenetiche, ritenuti a minore rischio di progressione a LAM.
- Per raccogliere dati sulla sicurezza di Revlimid® relativamente all'uso in pazienti con SMD, è stato concordato con il CHMP uno studio sulla sicurezza post-autorizzativa (Post-Authorization Safety Study - PASS). Problemi di sicurezza specifici includono la progressione a leucemia mieloide acuta (LMA) e fattori di rischio associati a questa progressione. L'arruolamento nel PASS dovrebbe essere completato in parallelo alla prima prescrizione di lenalidomide per MDS. I dettagli dello studio Pass e le sue modalità di attuazione in Italia saranno completati dopo l'approvazione a livello europeo e dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Programma di Prevenzione della Gravidanza

Lenalidomide è strutturalmente correlata a talidomide, un principio attivo con noto effetto teratogeno nell'uomo. Uno studio sullo sviluppo embriofetale condotto negli animali ha indicato che lenalidomide causa malformazioni (arti corti, dita, polso e/o coda ricurvi, dita soprannumerarie o mancanti) nella prole di

scimmie femmine cui sia stato somministrato il farmaco durante la gestazione. Nello stesso studio talidomide ha provocato simili tipi di malformazioni. Questi risultati dimostrano che lenalidomide è teratogena negli animali, in modo analogo alla talidomide; ed è atteso che lo sia nella specie umana.

L'uso di lenalidomide è pertanto controindicato durante la gravidanza.

È controindicato inoltre nelle donne potenzialmente fertili a meno che non vengano soddisfatte tutte le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza di lenalidomide.

Desideriamo richiamare la Sua attenzione alle condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza, che devono essere rispettate in questa particolare popolazione di pazienti.

Tutte le donne potenzialmente fertili devono:

- Essere dettagliatamente informate riguardo all'attesa teratogenicità di lenalidomide e alla necessità di evitare una gravidanza.
- Utilizzare un metodo contraccettivo efficace per 4 settimane prima della terapia, durante la terapia, durante qualsiasi sospensione del trattamento e per 4 settimane dopo la fine della terapia, a meno che la paziente non si impegni a osservare un'astinenza assoluta e continuata, da confermare mensilmente.
- Risultare negative al test di gravidanza eseguito sotto controllo medico - dopo avere stabilmente adottato un metodo contraccettivo per 4 settimane - a intervalli di 4 settimane durante la terapia e per 4 settimane dopo la fine della terapia. Questo requisito riguarda anche le donne potenzialmente fertili che osservano un'astinenza assoluta e continuata.
- Di seguito, esempi di metodi contraccettivi considerati efficaci:
 - Impianto
 - Sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel (IUS)
 - Medrossiprogesterone acetato depot
 - Legatura delle tube
 - Rapporti sessuali con partner di sesso maschile solo se 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)

A causa dell'aumentato rischio di tromboembolia venosa in pazienti con mieloma multiplo che assumono lenalidomide e desametasone, **è sconsigliato l'uso di contraccettivi orali di tipo combinato.**

Idealmente, il test di gravidanza, la prescrizione e la dispensazione del medicinale dovrebbero avvenire nello stesso giorno. **Lenalidomide deve essere dispensata entro un massimo di 7 giorni dalla data della prescrizione.**

Il paragrafo 4.4 dell'RCP allegato fornisce ulteriori linee guida sulla definizione di donna potenzialmente fertile, sull'informazione e orientamento, sui metodi contraccettivi efficaci, e sui test di gravidanza.

Verranno distribuiti i materiali per gli operatori sanitari e per i pazienti. Tali materiali includeranno la procedura relativa al piano di prevenzione della gravidanza, come già fatto per l'indicazione del mieloma multiplo

Se una paziente inizia una gravidanza mentre è in terapia con lenalidomide, il trattamento deve essere interrotto e la paziente deve essere indirizzata a un medico specialista o esperto in teratologia per valutazione e orientamento. Lei sarà inoltre tenuto/a a comunicare a Celgene S.r.l. qualsiasi gravidanza dovesse verificarsi.

I dettagli dei moduli per la registrazione della gravidanza saranno inclusi nei materiali educazionali per gli operatori sanitari come già fatto per la prescrizione nell'indicazione del mieloma multiplo.

Uomini

Lenalidomide è escreta nel liquido seminale. **Pertanto, i pazienti di sesso maschile devono utilizzare il profilattico** (anche nel caso in cui siano stati sottoposti a vasectomia) per l'intera durata della terapia,

durante le sospensioni del trattamento, e per 1 settimana dopo la fine della terapia, qualora la partner sia in stato di gravidanza o potenzialmente fertile e non adotti misure contraccettive efficaci.

In caso di gravidanza della partner di un paziente di sesso maschile che è in trattamento con lenalidomide, si raccomanda di indirizzare la partner a un medico specialista o esperto in teratologia per valutazione e orientamento. Lei sarà inoltre tenuto/a a comunicare a Celgene S.r.l. qualsiasi gravidanza dovesse verificarsi.

I dettagli dei moduli per la registrazione della gravidanza saranno inclusi nei materiali educazionali per gli operatori sanitari come già fatto per la prescrizione nell'indicazione del mieloma multiplo.

Tutti i pazienti

I pazienti devono essere consapevoli di non dover mai dare lenalidomide ad altre persone, e di dover restituire al farmacista le capsule eventualmente inutilizzate.

I pazienti non devono donare il sangue durante la terapia e per 1 settimana dopo la fine della terapia con lenalidomide.

Mielosoppressione

Le principali tossicità che richiedono un aggiustamento della dose di lenalidomide sono neutropenia e trombocitopenia.

Il quadro emocromocitometrico, compresi conta leucocitaria anche differenziale, conta piastrinica, emoglobina ed ematocrito, deve essere controllato al basale e settimanalmente per le prime 8 settimane di trattamento, e successivamente una volta al mese.

Le istruzioni relative alla riduzione della dose sono riportate nel paragrafo 4.2 dell'allegato RCP.

In caso di neutropenia, il medico deve valutare la possibilità di utilizzare fattori di crescita.

Si raccomanda cautela nella somministrazione concomitante di lenalidomide con altri agenti mielosoppressivi.

Pazienti con mieloma multiplo

Negli studi pivotal di fase III, è stata riscontrata neutropenia di grado 4 nel 5,1% dei pazienti trattati con lenalidomide/desametasone, rispetto allo 0,6% dei pazienti trattati con placebo/desametasone.

Episodi di neutropenia febbrile di grado 4 sono stati tuttavia osservati meno frequentemente (nello 0,6% dei pazienti trattati con lenalidomide/desametasone rispetto allo 0,0% dei pazienti trattati con placebo/desametasone).

Trombocitopenia di grado 3 e di grado 4 è stata riscontrata rispettivamente nel 9,9% e nell'1,4% dei pazienti trattati con lenalidomide/desametasone, rispetto al 2,3% e al 0,0% dei pazienti trattati con placebo/desametasone.

Pazienti con sindromi mielodisplastiche

In uno studio clinico di fase III in pazienti con SMD, lenalidomide ha dimostrato una più elevata incidenza di neutropenia di grado 3 o 4 rispetto al placebo (74,6% dei pazienti trattati con lenalidomide, rispetto al 14,9% dei pazienti che hanno ricevuto placebo).

Episodi di neutropenia febbrile di grado 3 o 4 sono stati osservati nel 2,2% dei pazienti trattati con lenalidomide rispetto allo 0,0% dei pazienti che hanno ricevuto placebo. Lenalidomide è associata a una più elevata incidenza di trombocitopenia di grado 3 o 4 (37% nei pazienti trattati con lenalidomide, rispetto all'1,5% nei pazienti a cui è stato somministrato placebo).

Eventi tromboembolici venosi e arteriosi

Nei pazienti con mieloma multiplo, la combinazione di lenalidomide e desametasone è associata a un aumentato rischio di tromboembolismo venoso e arterioso (principalmente trombosi venosa profonda, embolia polmonare, infarto del miocardio ed evento cerebrovascolare).

In seguito alla revisione degli eventi tromboembolici arteriosi (ETEA) nel database di farmacovigilanza di Celgene fino al 26 dicembre 2009 è risultato un totale di 493 segnalazioni di ETEA accertate dal punto di vista medico. Il tasso di segnalazione complessivo per gli ETEA è stato dello 0,5%, e la maggior parte di questi eventi si riferiva ad eventi cardiaci (65,7%, principalmente di infarto del miocardio con 319 segnalazioni). Non è possibile, quindi, escludere una relazione causale tra lenalidomide e ETEA. Restano, tuttavia, da determinare le possibili spiegazioni e i fattori predisponenti, così come non sono ancora noti i meccanismi coinvolti nella fisiopatologia dell'infarto del miocardio.

L'impiego di tromboprolifassi non è stato documentato nella maggior parte dei pazienti con ETEA (> 60%) ed eventi tromboembolici venosi (> 80%), mentre i fattori di rischio sono stati individuati nella maggior parte dei pazienti con evento tromboembolico accertato dal punto di vista medico.

Nei pazienti con sindromi mielodisplastiche, il trattamento con lenalidomide in monoterapia è stato inoltre associato a un rischio di tromboembolia venosa (principalmente trombosi venosa profonda ed embolia polmonare), ma in misura minore rispetto ai pazienti con mieloma multiplo.

A scopo profilattico, deve essere raccomandata l'assunzione di farmaci antitrombotici, soprattutto in pazienti con ulteriori fattori di rischio trombotico. **Se il paziente manifesta un qualsiasi evento tromboembolico, il trattamento deve essere interrotto e si deve iniziare una terapia anticoagulante standard.** Una volta che il paziente viene stabilizzato mediante terapia anticoagulante, e che tutte le complicanze dell'evento tromboembolico sono state risolte, il trattamento con lenalidomide può essere ripreso nuovamente alla dose iniziale, a seguito di una valutazione del rapporto beneficio-rischio. Il paziente deve continuare la terapia anticoagulante durante il trattamento con la lenalidomide.

Il paragrafo 4.4 dell'RCP allegato fornisce ulteriori informazioni sui rischi specifici di lenalidomide.

Dose iniziale nei pazienti con insufficienza renale

Lenalidomide viene eliminata prevalentemente per escrezione renale.

Le dosi iniziali devono essere ridotte nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min.

Specifiche istruzioni in merito alla dose iniziale per i pazienti con insufficienza renale sono riportate nel paragrafo 4.2 dell'RCP allegato.

Ipotiroidismo

Poiché sono stati osservati casi di ipotiroidismo, **si consiglia di valutare la possibilità di controllare la funzionalità tiroidea.**

Neuropatia periferica

Lenalidomide è strutturalmente correlata a talidomide, che notoriamente causa una grave neuropatia periferica. Al momento attuale, non è possibile escludere un potenziale effetto neurotossico di lenalidomide associato ad un impiego a lungo termine.

Sindrome da lisi tumorale

A causa dell'attività anti-neoplastica di lenalidomide, può manifestarsi la sindrome da lisi tumorale. **I pazienti a rischio di sindrome da lisi tumorale sono quelli con un'importante massa tumorale prima del trattamento. Si raccomanda di tenere attentamente sotto controllo tali pazienti e di adottare le appropriate precauzioni.**

Reazioni allergiche

Sono stati riportati casi di reazioni allergiche/ipersensibilità. **Si raccomanda di tenere attentamente sotto controllo i pazienti che hanno avuto precedenti reazioni allergiche a talidomide**, in quanto in letteratura è stata descritta una possibile reazione crociata tra lenalidomide e talidomide.

Gravi reazioni cutanee

Sono stati riportati casi di sindrome di Stevens-Johnson (SSJ) e di necrolisi tossica epidermica (NTE). **Il trattamento con lenalidomide deve essere interrotto in caso di rash esfoliativo o bolloso, o se si sospetta l'insorgenza di SSJ o NTE, e non deve essere ripreso dopo la sospensione avvenuta a causa di queste reazioni. L'interruzione o la sospensione di lenalidomide devono essere valutate in caso di altre forme di reazioni cutanee, e a seconda della loro gravità. I pazienti con un'anamnesi precedente di rash in forma grave associato al trattamento con talidomide non devono essere trattati con lenalidomide.**

Patologie epatiche

In pazienti trattati con lenalidomide in associazione a desametasone sono stati osservati casi di insufficienza epatica, anche con esito fatale: insufficienza epatica acuta e colestasi, epatite citolitica, epatite mista citolitica/colestatica ed epatite tossica. I meccanismi di grave epatotossicità da farmaco restano sconosciuti sebbene, in alcuni casi, una epatopatia virale preesistente, elevati valori basali degli enzimi epatici, ed eventualmente il trattamento con antibiotici possano essere considerati fattori di rischio.

Alterazioni dei test di funzionalità epatica sono state segnalate con frequenza di tipo comune ed erano in genere asintomatiche e reversibili in seguito a sospensione del trattamento. **Una volta che i parametri sono tornati ai valori basali, si può considerare di riprendere il trattamento ad un dosaggio inferiore.**

Lenalidomide è escreta per via renale. **È importante regolare la dose nei pazienti con insufficienza renale, così da evitare il raggiungimento di livelli plasmatici elevati che potrebbero aumentare il rischio di effetti indesiderati ematologici più importanti o di epatotossicità. Si raccomanda di controllare la funzionalità epatica, soprattutto** in caso di precedente o concomitante infezione epatica virale, oppure nel caso in cui lenalidomide sia somministrata contemporaneamente a medicinali noti per essere associati a disfunzione epatica.

Secondi tumori primari

Nel corso di studi clinici è stato osservato un aumento di secondi tumori primari (*Second Primary Malignancy*, SPM) nei pazienti affetti da mieloma che erano stati precedentemente trattati con lenalidomide/desametasone (3,98 per 100 anni-paziente) rispetto ai pazienti dei gruppi di controllo (1,38 per 100 pazienti-anno). Gli SPM non invasivi sono costituiti da carcinomi cutanei basocellulari o squamocellulari. La maggior parte degli SPM invasivi era rappresentata da tumori solidi.

Negli studi clinici sul mieloma multiplo di nuova diagnosi, è stata osservata un'incidenza di SPM quattro volte superiore nei pazienti trattati con Revlimid (7,0%) rispetto ai gruppi di controllo (1,8%). Tra gli SPM invasivi, sono stati osservati casi di leucemia mieloide acuta (LAM), sindrome mielodisplastica (SMD) e tumori solidi nei pazienti trattati con Revlimid in associazione con melfalan o subito dopo melfalan ad alte dosi e trapianto autologo di cellule staminali (ASCT); casi di tumori maligni delle cellule B (incluso il linfoma di Hodgkin) sono stati osservati negli studi clinici in cui i pazienti hanno ricevuto Revlimid successivamente a ASCT.

Il rischio di comparsa di SPM deve essere tenuto in considerazione prima di iniziare il trattamento con Revlimid. I medici devono valutare attentamente i pazienti prima e durante il trattamento, utilizzando lo screening oncologico standard per il verificarsi di SPM, e impostare la terapia secondo le indicazioni.

Donazione di sangue

I pazienti non devono donare il sangue durante il trattamento e per una settimana dopo la fine della terapia con Revlimid.

Richiamo alla segnalazione

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

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

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.