

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Thalidomide Celgene 50 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 50 mg de talidomida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas blancas opacas marcadas con “Thalidomide Celgene 50 mg”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Thalidomide Celgene en combinación con melfalán y prednisona está indicado como tratamiento de primera línea de pacientes con mieloma múltiple no tratado de edad ≥ 65 años o no aptos para recibir quimioterapia a altas dosis.

Thalidomide Celgene se prescribe y dispensa conforme al Programa de Prevención de Embarazo de Thalidomide Celgene (ver sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar y controlar bajo la supervisión de médicos con experiencia en el uso de agentes inmunomoduladores o quimioterapéuticos y que comprendan todos los riesgos del tratamiento con talidomida y los requisitos de supervisión (ver sección 4.4).

Posología

La dosis recomendada de talidomida es de 200 mg al día por vía oral.

Se debe administrar un número máximo de 12 ciclos de 6 semanas (42 días).

Tabla 1: Dosis de inicio de talidomida en combinación con melfalán y prednisona.

Edad (años)	Recuento absoluto de neutrófilos (/ μ l)		Recuento de plaquetas (/ μ l)	Talidomida ^{a,b}	Melfalán ^{c,d,e}	Prednisona ^f
≤ 75	≥ 1.500	Y	≥ 100.000	200 mg al día	0,25 mg/kg al día	2 mg/kg al día
≤ 75	< 1.500 hasta ≥ 1.000	O	< 100.000 hasta ≥ 50.000	200 mg al día	0,125 mg/kg al día	2 mg/kg al día
> 75	≥ 1.500	Y	≥ 100.000	100 mg al día	0,20 mg/kg al día	2 mg/kg al día
> 75	< 1.500 hasta ≥ 1.000	O	< 100.000 hasta ≥ 50.000	100 mg al día	0,10 mg/kg al día	2 mg/kg al día

^a RAN: recuento absoluto de neutrófilos

^b Talidomida administrada una vez al día al acostarse los días del 1 al 42 de cada ciclo de 42 días.

^c Debido al efecto sedante asociado a talidomida, se sabe que la administración al acostarse mejora en general la tolerabilidad.

^d Melfalán administrado una vez al día los días del 1 al 4 de cada ciclo de 42 días.

^d Dosis de melfalán: reducir un 50 % en caso de insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina: ≥ 30 hasta < 50 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina: < 30 ml/min).

^e Dosis máxima diaria de melfalán: 24 mg (pacientes ≤ 75 años) o 20 mg (pacientes > 75 años).

^f Prednisona administrada una vez al día, los días del 1 al 4 de cada ciclo de 42 días.

Se debe hacer un seguimiento de los pacientes para verificar si presentan: episodios tromboembólicos, neuropatía periférica, reacciones cutáneas graves, bradicardia, síncope, somnolencia, neutropenia y trombocitopenia (ver las secciones 4.4 y 4.8). Puede que se deba aumentar el intervalo posológico, reducir la dosis o interrumpir el tratamiento, dependiendo del grado de toxicidad según la escala NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria - Criterios toxicológicos comunes del Instituto Estadounidense del Cáncer).

Si han transcurrido menos de 12 horas de una dosis olvidada, el paciente puede tomarla. Si han transcurrido más de 12 horas, de la hora habitual, de una dosis olvidada, el paciente no debe tomarla, sino que debe tomar la dosis siguiente a la hora habitual del día siguiente.

Episodios tromboembólicos

Debe administrarse trombopprofilaxis, como mínimo, durante los primeros 5 meses de tratamiento, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. Se recomienda el uso de fármacos profilácticos antitrombóticos, como las heparinas de bajo peso molecular o la warfarina. La decisión de adoptar medidas profilácticas antitrombóticas debe tomarse después de llevar a cabo una valoración minuciosa de los factores de riesgo individuales de cada paciente (ver las secciones 4.4, 4.5 y 4.8).

Si el paciente experimenta cualquier episodio tromboembólico, se debe interrumpir el tratamiento e iniciar una terapia estándar de anticoagulación. Una vez que el paciente esté estabilizado bajo el tratamiento anticoagulante y se hayan controlado las complicaciones del episodio tromboembólico, podrá volver a iniciarse el tratamiento con talidomida con la dosis inicial, tras una valoración beneficio/riesgo. El paciente debe continuar la terapia anticoagulante mientras dure el tratamiento con talidomida.

Neutropenia

Debe hacerse una monitorización continua del recuento de leucocitos y fórmula leucocitaria, de conformidad con las directrices oncológicas, especialmente en los pacientes más propensos a tener neutropenia. Puede que se deba aumentar el intervalo posológico, reducir la dosis o interrumpir el tratamiento, dependiendo del grado de toxicidad según la escala NCI-CTC.

Trombocitopenia

Debe hacerse una monitorización continua del recuento de plaquetas, de conformidad con las directrices oncológicas. Puede que se deba aumentar el intervalo posológico, reducir la dosis o interrumpir el tratamiento, dependiendo del grado de toxicidad según la escala NCI-CTC.

Neuropatía periférica

Los ajustes de dosis debidos a la neuropatía periférica se describen en la Tabla 2.

Tabla 2: Ajustes de la dosis recomendados para una neuropatía relacionada con talidomida en el tratamiento de primera línea del mieloma múltiple

Gravedad de la neuropatía	Ajustes de dosis / posología
Grado 1 (parestesia, debilidad y/o pérdida de reflejos) sin pérdida de función	Continúe monitorizando al paciente mediante un examen clínico. Considere la reducción de la dosis, si los síntomas empeoran. Sin embargo, la reducción de la dosis no implica necesariamente una mejoría de los síntomas.

Gravedad de la neuropatía	Ajustes de dosis / posología
Grado 2 (interfiere en la función pero no en las actividades diarias)	Reduzca la dosis o interrumpa el tratamiento y continúe monitorizando al paciente con un examen clínico y neurológico. Si la neuropatía no mejora o sigue empeorando, interrumpa el tratamiento. Si la neuropatía pasa a ser de Grado 1 o menor, puede reiniciarse el tratamiento, si la valoración beneficio/riesgo es favorable.
Grado 3 (interfiere en las actividades diarias)	Interrumpa el tratamiento
Grado 4 (neuropatía incapacitante)	Interrumpa el tratamiento.

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

Se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con talidomida en caso de exantema cutáneo de grado 2 o 3. Se debe suspender el tratamiento con talidomida en caso de angioedema, reacción anafiláctica, exantema de grado 4, exantema exfoliativo o ampolloso, o si se sospecha síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome DRESS), y no se debe reanudar después de haber suspendido el tratamiento por estas reacciones.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis en pacientes de edad avanzada ≤ 75 años. En pacientes > 75 años, la dosis de inicio recomendada de talidomida es de 100 mg al día. La dosis inicial de melfalán se reduce para las personas de edad avanzada > 75 años teniendo en cuenta la reserva de médula ósea y la función renal basales. La dosis inicial recomendada de melfalán es de 0,1 a 0,2 mg/kg al día conforme a la reserva de médula ósea junto con una reducción adicional del 50 % de la dosis en caso de insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina: ≥ 30 hasta < 50 ml/minuto) o grave (aclaramiento de creatinina: < 30 ml/minuto). La dosis máxima diaria de melfalán es de 20 mg en pacientes > 75 años (ver Tabla 1).

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Thalidomide Celgene no se ha estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No hay recomendaciones específicas de dosis para estos pacientes. Se debe monitorizar rigurosamente la aparición de reacciones adversas en pacientes con insuficiencia orgánica grave.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para Thalidomide Celgene en la población pediátrica para la indicación de mieloma múltiple.

Forma de administración

Thalidomide Celgene se debe tomaren una sola dosis al acostarse para reducir así el impacto de la somnolencia. Las cápsulas no se deben abrir o triturar (ver sección 6.6).

Se recomienda presionar solo en un extremo de la cápsula para sacarla del blíster y reducir así el riesgo de deformación o rotura de la cápsula.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a talidomida o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Mujeres que estén embarazadas (ver sección 4.6).
- Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo (ver las secciones 4.4 y 4.6).
- Pacientes varones que no puedan seguir o cumplir las medidas anticonceptivas necesarias (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos teratogénicos

Talidomida es un potente teratógeno en humanos, que provoca muy frecuentemente defectos congénitos graves y con peligro para la vida. Talidomida no debe utilizarse nunca en mujeres embarazadas o en mujeres que puedan quedarse embarazadas a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo. Las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo deben cumplirse en todos los pacientes de sexo masculino y femenino.

Criterios para definir a las mujeres que no tienen capacidad de gestación

Se considera que una paciente o la pareja de sexo femenino de un paciente varón tiene capacidad de gestación a menos que cumpla por lo menos uno de los siguientes criterios:

- Edad \geq 50 años y amenorrea natural durante \geq 1 año (la amenorrea tras un tratamiento oncológico o durante la lactancia no descartan la capacidad de gestación).
- Insuficiencia ovárica prematura, confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingo-oforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner o agenesia uterina.

Asesoramiento

En mujeres con capacidad de gestación, talidomida está contraindicada a menos que la paciente cumpla con todas las siguientes condiciones:

- Comprende el riesgo teratógeno para el feto.
- Comprende la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, desde al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la duración completa del mismo y al menos 4 semanas después de finalizarlo.
- Incluso si una mujer con capacidad de gestación tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre métodos anticonceptivos eficaces.
- Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
- Está informada y comprende las potenciales consecuencias del embarazo, y la necesidad de consultar rápidamente a su médico si hay riesgo de embarazo.
- Comprende la necesidad de comenzar el tratamiento tan pronto como se le dispense talidomida y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.
- Comprende la necesidad de realizar pruebas de embarazo y acepta hacérselas cada 4 semanas, excepto en caso de esterilización tubárica confirmada.
- Confirma que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de talidomida.

Como medida de precaución, puesto que talidomida se encuentra en el semen, todos los pacientes varones que toman talidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

- Comprende el riesgo teratógeno si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación.
- Comprende la necesidad del uso de preservativos si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o una mujer con capacidad de gestación que no esté usando un método anticonceptivo eficaz (incluso si el hombre se ha sometido a una vasectomía) durante el tratamiento, durante la interrupción de la administración y durante al menos 7 días después de la interrupción del tratamiento.
- Comprende que si su pareja se queda embarazada mientras él está tomando talidomida o 7 días después de que él haya dejado de tomar talidomida, debe informar al médico que le trata de inmediato y se recomienda derivar a la pareja a un médico especializado o con experiencia en teratología para que la evalúe y asesore.

El médico prescriptor debe comprobar que:

- El/la paciente cumple las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo, incluida la confirmación de que las ha comprendido adecuadamente.
- El/la paciente ha aceptado las condiciones mencionadas anteriormente.

Anticoncepción

Las mujeres con capacidad de gestación deben usar un método anticonceptivo eficaz desde al menos 4 semanas antes del inicio del tratamiento, durante el tratamiento y hasta al menos 4 semanas después del tratamiento con talidomida, e incluso en el caso de interrupción de la administración, a menos que la paciente se comprometa a mantener una abstinencia sexual absoluta y continua, que será confirmada mensualmente. Si la paciente no utiliza un método anticonceptivo eficaz, debe ser derivada preferiblemente a un profesional sanitario debidamente capacitado con objeto de que reciba asesoramiento para empezar a utilizar métodos anticonceptivos.

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

- Implante
- Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel
- Sistemas «depot» de liberación de acetato de medroxiprogesterona
- Ligadura de trompas
- Relaciones sexuales solo con hombres vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis negativos de semen
- Píldoras inhibitoras de la ovulación que solo contienen progesterona (por ejemplo: desogestrel)

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso en pacientes con mieloma múltiple (MM), no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados (ver sección 4.5). Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, deberá cambiar a uno de los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente. El riesgo de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados.

Prueba de embarazo

Deben efectuarse pruebas de embarazo con una sensibilidad mínima de 25 mUI/ml bajo supervisión médica en mujeres con capacidad de gestación, tal y como se explica a continuación. Este requisito incluye a las mujeres con capacidad de gestación que practican la abstinencia absoluta y continua.

Antes de iniciar el tratamiento

Debe realizarse una prueba de embarazo bajo supervisión médica durante la consulta, en el momento de prescribir talidomida o en los 3 días anteriores a la visita al médico prescriptor, siempre que la paciente haya estado usando un método anticonceptivo eficaz durante al menos 4 semanas. La prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando inicie el tratamiento con talidomida.

Seguimiento y finalización del tratamiento

Se debe repetir cada 4 semanas una prueba de embarazo bajo supervisión médica y realizar otra 4 semanas después de la finalización del tratamiento, excepto en caso de esterilización tubárica confirmada. Estas pruebas de embarazo deben efectuarse el mismo día de la consulta en la que se prescriba el medicamento o en los 3 días anteriores a la visita al médico prescriptor.

Varones

Como medida de precaución, puesto que talidomida se encuentra en el semen, todos los pacientes varones deben usar preservativos durante el tratamiento, durante la interrupción de la administración y durante al menos 7 días después de la interrupción del tratamiento si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está utilizando un método anticonceptivo eficaz.

Los pacientes varones no deben donar semen ni esperma durante el tratamiento (incluidas las interrupciones de la administración) ni durante al menos 7 días después de la interrupción del tratamiento con talidomida.

Restricciones de prescripción y dispensación

Para las mujeres con capacidad de gestación, las prescripciones de talidomida pueden tener una duración máxima de tratamiento de 4 semanas de acuerdo con las pautas posológicas de las indicaciones aprobadas (ver sección 4.2) y para continuar con el tratamiento se necesita una nueva prescripción. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y dispensación deben realizarse el

mismo día. La dispensación de talidomida debe realizarse en un plazo máximo de 7 días después de la prescripción.

Para todos los demás pacientes, las prescripciones de talidomida pueden tener una duración máxima de tratamiento de 12 semanas y para continuar con el tratamiento se necesita una nueva prescripción.

Precauciones adicionales

Se debe indicar a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan las cápsulas sin usar al farmacéutico al final del tratamiento.

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento (incluidas las interrupciones de la administración) ni en el plazo de al menos 7 días después de la interrupción del tratamiento con talidomida.

Los profesionales sanitarios y cuidadores se deben poner guantes desechables cuando manipulen el blíster o la cápsula. Las mujeres embarazadas o que sospechen que puedan estarlo no deben manipular el blíster ni la cápsula (ver sección 6.6).

Material informativo

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a talidomida, el titular de la autorización de comercialización distribuirá material informativo a los profesionales sanitarios para reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad de talidomida, para proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y para asesorar sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo.

El médico debe informar a los y las pacientes sobre el riesgo teratogénico esperado y las estrictas medidas de prevención del embarazo especificadas en el Programa de Prevención del Embarazo, así como proporcionarles el correspondiente material informativo para pacientes, la tarjeta de paciente y/o una herramienta equivalente de conformidad con el sistema de tarjeta del paciente implantado en cada país. Se ha implantado un sistema de distribución controlado a escala nacional en colaboración con cada Autoridad Competente Nacional. El sistema de distribución controlado incluye el uso de una tarjeta de paciente y/o herramienta equivalente para realizar controles de la prescripción y/o dispensación y la recopilación de datos detallados relativos a la indicación, a fin de controlar de cerca el uso fuera de indicación dentro del territorio nacional. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación se deben realizar el mismo día. La dispensación de talidomida a mujeres con capacidad de gestación debe realizarse en los 7 días siguientes a la prescripción y tras una prueba de embarazo negativa supervisada por un médico.

Amenorrea

El uso de talidomida puede asociarse a trastornos de la menstruación, incluida amenorrea. Se deberá asumir que la amenorrea durante el tratamiento con talidomida se debe al embarazo, hasta que se confirme médicamente que la paciente no está embarazada. No se ha dilucidado el mecanismo definitivo por el que talidomida pueda inducir amenorrea. Los casos notificados ocurridos en mujeres jóvenes (premenopáusicas) (mediana de edad: 36 años) que recibieron talidomida para indicaciones que no eran mieloma múltiple, se iniciaron en el plazo de 6 meses desde el comienzo del tratamiento y revirtieron al suspenderse el tratamiento con talidomida. En casos clínicos documentados con evaluación de hormonas, la amenorrea se asoció a una disminución de los niveles de estradiol y a un aumento de los niveles de FSH/LH. Cuando se facilitaron datos, los anticuerpos antiovario dieron negativo y el nivel de prolactina estaba dentro de los niveles normales.

Trastornos cardiovasculares

Infarto de miocardio

Se ha notificado infarto de miocardio (IM) en pacientes que reciben talidomida, en concreto en pacientes con factores de riesgo. Los pacientes con factores de riesgo de IM, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente vigilados y se deben tomar las medidas oportunas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (ej.: tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

Eventos tromboembólicos venosos y arteriales

Los pacientes tratados con talidomida presentan un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (tales como trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y de tromboembolismo arterial (tales como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular), (ver sección 4.8). El riesgo parece ser mayor durante los primeros 5 meses del tratamiento. Las recomendaciones sobre la trombopprofilaxis y la administración de terapia anticoagulante se facilitan en la sección 4.2.

Los antecedentes de acontecimientos tromboembólicos o la administración concomitante de agentes eritropoyéticos u otros fármacos como la terapia hormonal sustitutiva también podrían aumentar el riesgo de tromboembolismo en estos pacientes. Por lo tanto, estos fármacos se deben usar con precaución en pacientes con mieloma múltiple que reciben talidomida con prednisona y melfalán. En particular, una concentración de hemoglobina superior a 12 g/dl debe llevar a la interrupción de los agentes eritropoyéticos. Se deben tomar las medidas oportunas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (ej.: tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

Se aconseja a pacientes y médicos que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolia. Los pacientes deben ser instruidos en solicitar atención médica si sufren síntomas como falta de aliento, dolor torácico o hinchazón de brazos o piernas.

Neuropatía periférica

La neuropatía periférica es una reacción adversa muy común y potencialmente grave del tratamiento con talidomida, que puede causar daños irreversibles (ver sección 4.8). En un estudio de fase 3, la mediana del tiempo hasta el primer episodio de neuropatía fue de 42,3 semanas.

Si el paciente sufre neuropatía periférica, siga las instrucciones de ajuste de la dosis y la pauta posológica indicadas en la sección 4.2.

Se recomienda monitorizar rigurosamente a los pacientes por si presentan síntomas de neuropatía. Los síntomas incluyen parestesia, disestesia, molestias, coordinación anormal o debilidad.

Se recomienda someter a los pacientes a reconocimientos clínicos y neurológicos antes de iniciar el tratamiento con talidomida, además de realizar un seguimiento periódico durante el tratamiento. Los medicamentos que causen neuropatía conocida deben usarse con precaución en pacientes que estén tomando talidomida (ver sección 4.5).

Talidomida también puede agravar potencialmente una neuropatía existente y por lo tanto, no debe usarse con pacientes que presenten signos clínicos o síntomas de neuropatía periférica, a menos que el beneficio clínico supere los riesgos.

Síncope, bradicardia y bloqueo auriculoventricular

Debe hacerse un seguimiento de los pacientes para comprobar si existe síncope, bradicardia y bloqueo auriculoventricular; podría requerirse reducción de la dosis o interrupción del tratamiento.

Hipertensión pulmonar

Se han notificado casos de hipertensión pulmonar, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con talidomida. Se debe evaluar a los pacientes para detectar los signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente antes y durante el tratamiento con talidomida.

Trastornos hematológicos

Neutropenia

La incidencia de neutropenia de grado 3 o 4 notificada como reacciones adversas fue mayor en los pacientes con mieloma múltiple que recibían MPT (melfalán, prednisona, talidomida) que en los que recibían MP (melfalán, prednisona): 42,7 % frente al 29,5 % respectivamente (estudio IFM 99-06). Se notificaron reacciones adversas como neutropenia febril y pancitopenia con talidomida durante la experiencia poscomercialización. Debe hacerse una monitorización de los pacientes y puede que se deba aumentar el intervalo posológico, reducir la dosis o interrumpir el tratamiento (ver sección 4.2).

Trombocitopenia

Se ha notificado trombocitopenia, incluidas reacciones adversas de grado 3 o 4, en los pacientes con mieloma múltiple que recibían MPT. Debe hacerse una monitorización de los pacientes y puede que se deba aumentar el intervalo posológico, reducir la dosis o interrumpir el tratamiento (ver sección 4.2). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias, epistaxis y hemorragia gastrointestinal, especialmente en el caso de que tomen un medicamento concomitante que sea propenso a inducir hemorragia (ver las secciones 4.5 y 4.8).

Trastornos hepáticos

Se han notificado trastornos hepáticos, principalmente resultados anómalos en las pruebas de la función hepática. No se ha identificado ningún patrón específico entre las anomalías hepatocelulares y las anomalías colestáticas, y en algunos casos la presentación era mixta. La mayoría de las reacciones se produjeron en los 2 primeros meses de tratamiento y remitieron de forma espontánea sin tratamiento tras la interrupción de talidomida. Debe hacerse una monitorización de la función hepática de los pacientes, especialmente en caso de trastornos hepáticos preexistentes o uso concomitante de un medicamento susceptible de inducir disfunción hepática (ver sección 4.8).

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de reacciones alérgicas que incluyen angioedema, reacción anafiláctica y reacciones cutáneas graves, tales como síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), con el uso de talidomida. Los médicos prescriptores deben informar a los pacientes de los signos y los síntomas de estas reacciones y de que consulten al médico inmediatamente si presentan estos síntomas. Se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con talidomida en caso de exantema de grado 2 o 3. Se debe suspender el tratamiento con talidomida en caso de angioedema, reacción anafiláctica, exantema de grado 4, exantema exfoliativo o ampoloso, o si se sospecha síndrome SJS, NET o DRESS, y no se debe reanudar tras la suspensión por estas reacciones (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Somnolencia

Es muy frecuente que talidomida cause somnolencia. Se debe advertir a los pacientes que eviten situaciones en las que la somnolencia pueda resultar un problema y de que consulten al médico antes de tomar otros medicamentos que causen somnolencia conocida. Se debe controlar a los pacientes y podría ser necesaria una reducción de la dosis.

Debe informarse a los pacientes sobre la posible alteración de las capacidades mentales y/o físicas necesarias para llevar a cabo tareas peligrosas (ver sección 4.7).

Síndrome de lisis tumoral

Los pacientes con riesgo de síndrome son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes y se deben adoptar las precauciones adecuadas.

Infecciones

Debe hacerse un seguimiento de los pacientes para comprobar si existen infecciones graves, entre ellas septicemia y shock séptico.

Se han notificado casos de reactivación viral en pacientes tratados con talidomida, incluidos casos graves de reactivación del herpes zóster o del virus de la hepatitis B (VHB).

Algunos de los casos de reactivación del herpes zóster produjeron la diseminación del herpes zóster, teniendo que suspender temporalmente el tratamiento con talidomida y administrar un tratamiento antiviral adecuado.

Algunos de los casos de reactivación del VHB progresaron a insuficiencia hepática aguda y dieron lugar a la interrupción del tratamiento con talidomida. Antes de iniciar el tratamiento con talidomida, se debe determinar la presencia del virus de la hepatitis B. En los pacientes con un resultado positivo

para la infección por el VHB, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes previamente infectados para detectar los signos y síntomas de la reactivación viral, incluida la infección activa por el VHB durante todo el tratamiento.

Leucemia mieloide aguda (LMA) y síndromes mielodisplásicos (SMD)

Se observó un aumento estadísticamente significativo de LMA y SMD en un estudio clínico en pacientes con mieloma múltiple previamente sin tratar que recibían la combinación de melfalán, prednisona y talidomida (MPT). El riesgo aumentó con el tiempo y fue aproximadamente del 2 % después de dos años y aproximadamente del 4 % después de tres años. También se ha observado un aumento en la incidencia de segundas neoplasias malignas primarias (SNMP) en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado que recibían lenalidomida. Entre las SNMP, se observaron casos de SMD/LMA en pacientes que recibían lenalidomida en combinación con melfalán o inmediatamente después de melfalán a altas dosis y trasplante de células madre autólogas.

Se debe tener en cuenta el beneficio obtenido con talidomida y el riesgo de aparición de LMA y SMD antes de iniciar el tratamiento con talidomida en combinación con melfalán y prednisona. Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer e instaurar el tratamiento indicado.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Los estudios realizados en sujetos sanos y en pacientes con mieloma múltiple sugieren que la función renal o hepática no ejercen ninguna influencia significativa en talidomida (ver sección 5.2). Sin embargo, esto no se ha estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia renal o hepática; por lo tanto, se debe monitorizar rigurosamente la posible aparición de algún acontecimiento adverso en los pacientes que tengan insuficiencia renal o hepática graves.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Talidomida no es un buen sustrato para las isoenzimas del citocromo P450 y por lo tanto, es improbable que se produzcan interacciones clínicamente importantes con medicamentos que son inhibidores y/o inductores de este sistema enzimático. La hidrólisis no enzimática de talidomida, la cual constituye el principal mecanismo de aclaramiento, sugiere que el potencial de interacciones medicamentosas con talidomida es bajo.

Aumento de los efectos sedantes de otros medicamentos

Talidomida tiene propiedades sedantes, por lo que puede aumentar la sedación inducida por ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos, antihistamínicos H₁, derivados opiáceos, barbitúricos o alcohol. Se recomienda tener precaución al administrar talidomida con otros medicamentos que puedan producir somnolencia.

Inducción de bradicardia

Debido al potencial de talidomida para inducir bradicardia, se recomienda tener precaución con fármacos que tengan el mismo efecto farmacodinámico, como son los principios activos que inducen *torsade de pointes*, los betabloqueantes o los inhibidores de la colinesterasa.

Medicamentos que causan neuropatía periférica conocida

Los medicamentos conocidos por su relación con la neuropatía periférica (por ejemplo, vincristina y bortezomib) deben usarse con precaución en los pacientes tratados con talidomida.

Anticonceptivos hormonales

Talidomida no interactúa con los anticonceptivos hormonales. Se han estudiado en 10 mujeres sanas los perfiles farmacocinéticos de la noretindrona y del etinil estradiol después de la coadministración de una dosis única de 1,0 mg de acetato de noretindrona y 0,75 mg de etinil estradiol. Los resultados fueron similares independientemente de la coadministración o no de 200 mg/día de talidomida hasta el

estado estacionario. Sin embargo, la combinación de anticonceptivos hormonales no se recomienda debido al aumento del riesgo de tromboembolismo venoso.

Warfarina

La administración de dosis repetidas de talidomida 200 mg/día durante 4 días no tuvo ningún efecto sobre el cociente normalizado internacional (INR) en voluntarios sanos. Sin embargo, debido al aumento de riesgo de trombosis en pacientes con cáncer y a la potencial aceleración del metabolismo de la warfarina por los corticoesteroides, se aconseja una monitorización rigurosa de los valores del INR durante el tratamiento de combinación de talidomida-prednisona, así como durante las primeras semanas después de la finalización de dichos tratamientos.

Digoxina

Talidomida no interactúa con la digoxina. En 18 voluntarios varones sanos, la administración de dosis repetidas de 200 mg de talidomida no causó ningún efecto aparente sobre la farmacocinética de dosis única de digoxina. Además, la administración de una dosis única de 0,5 mg de digoxina no causó ningún efecto aparente en la farmacocinética de talidomida. No se sabe si el efecto será distinto en los pacientes con mieloma múltiple.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad de gestación/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante al menos las 4 semanas anteriores al inicio del tratamiento, a lo largo del tratamiento, incluidas las interrupciones de la administración, y hasta al menos 4 semanas tras finalizar el tratamiento con talidomida (ver sección 4.4). Si una mujer tratada con talidomida se queda embarazada, se debe interrumpir el tratamiento de manera inmediata y se debe derivar a la paciente a un médico especializado o con experiencia en teratología para realizar una evaluación y recibir asesoramiento.

Como medida de precaución, puesto que talidomida se encuentra en el semen, todos los pacientes varones deben usar preservativos durante el tratamiento, durante la interrupción de la administración y durante al menos 7 días después de la interrupción del tratamiento, cuando mantengan relaciones sexuales con una mujer embarazada o una mujer con capacidad de gestación que no use un método anticonceptivo eficaz. Esto es aplicable incluso si el hombre se ha sometido a una vasectomía. Si la pareja de un paciente que toma talidomida se queda embarazada, se debe derivar a un médico especializado o con experiencia en teratología para realizar una evaluación y recibir asesoramiento.

Embarazo

Talidomida está contraindicada durante el embarazo y en las mujeres con capacidad de gestación a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo (ver sección 4.3).

Talidomida es un teratógeno potente en humanos, que provoca muy frecuentemente (aprox. 30 %) defectos congénitos graves y que pueden poner en peligro la vida del niño: ectromelia (amelia, focomelia, hemimelia) de las extremidades superiores y/o inferiores, microtia con anomalía del meato auditivo externo (ciega o ausente), lesiones del oído medio e interno (menos frecuentes), lesiones oculares (anofthalmia, microftalmia), enfermedad cardíaca congénita o anomalías renales. También se han descrito otras anomalías menos frecuentes.

Lactancia

Se desconoce si talidomida se excreta en la leche materna. Los estudios en animales muestran que talidomida se excreta en la leche. Por lo tanto, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con talidomida.

Fertilidad

Un estudio realizado con conejos no ha mostrado efectos en los índices de fertilidad de machos o hembras, aunque se observó degeneración testicular en machos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Cuando se utiliza conforme a la posología recomendada, la influencia de Thalidomide Celgene sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Talidomida puede causar fatiga (muy frecuente), mareo (muy frecuente), somnolencia (muy frecuente) y visión borrosa (frecuente) (ver sección 4.8). Se debe indicar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas o realicen tareas peligrosas mientras dure el tratamiento con talidomida si notan cansancio, mareos, somnolencia o visión borrosa.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de los pacientes que toman talidomida pueden experimentar reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentemente observadas asociadas al uso de talidomida en combinación con melfalán y prednisona son: neutropenia, leucopenia, estreñimiento, somnolencia, parestesia, neuropatía periférica, anemia, linfopenia, trombocitopenia, mareos, disestesia, temblores y edema periférico.

Además de las reacciones adversas anteriormente indicadas, cuando se administró talidomida junto con dexametasona en otros estudios clínicos se observó la reacción adversa muy frecuente de fatiga; reacciones adversas frecuentes de accidente isquémico transitorio, síncope, vértigo, hipotensión, alteración del estado de ánimo, ansiedad, visión borrosa, náuseas y dispepsia; y reacciones adversas poco frecuentes de accidente cerebrovascular, perforación diverticular, peritonitis, hipotensión ortostática y bronquitis.

Las reacciones adversas clínicamente más importantes asociadas con el uso de talidomida en combinación con melfalán y prednisona o dexametasona incluyen: trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, neuropatía periférica, reacciones cutáneas graves, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y la reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, síncope, bradicardia y mareos (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 3 contiene únicamente las reacciones adversas en las que puede establecerse razonablemente una relación causal con el medicamento observadas en el estudio pivotal y la experiencia poscomercialización. La frecuencia de su aparición se basa en las observaciones realizadas durante un ensayo clínico comparativo y pivotal que investiga el efecto de talidomida en combinación con melfalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple no tratados anteriormente.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (1/10); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 3: Reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas en un estudio clínico pivotal con talidomida en combinación con melfalán y prednisona y tras el uso poscomercialización.

Sistema de Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	<u>Frecuentes</u>	Neumonía
	<u>Frecuencia no conocida</u>	Infecciones graves (por ejemplo, sepsis mortal, incluyendo shock séptico) [†] , Infecciones víricas, que incluyen herpes zóster y reactivación del virus de la hepatitis B [†]
Neoplasias benignas, malignas y no	<u>Frecuentes</u>	Leucemia mielógena aguda ^{*·^}
	<u>Poco frecuentes</u>	Síndrome mielodisplásico ^{*·^}

Sistema de Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
especificadas (incl quistes y pólipos)	<u>Frecuencia no conocida</u>	Síndrome de lisis del tumor [†]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u>	Neutropenia, leucopenia, anemia, linfopenia, trombocitopenia
	<u>Frecuentes</u>	Neutropenia febril [†] , pancitopenia [†]
Trastornos del sistema inmunológico	<u>Frecuencia no conocida</u>	Reacciones alérgicas (hipersensibilidad, angioedema, reacción anafiláctica, urticaria) [†]
Trastornos endocrinos	<u>Frecuencia no conocida</u>	Hipotiroidismo [†]
Trastornos psiquiátricos	<u>Frecuentes</u>	Estado confusional, depresión
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u>	Neuropatía periférica*, temblor, mareo, parestesia, disestesia, somnolencia
	<u>Frecuentes</u>	Convulsiones [†] , coordinación anormal
	<u>Frecuencia no conocida</u>	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)* [†] , empeoramiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson [†]
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Frecuentes</u>	Audición alterada o sordera [†]
Trastornos cardiacos	<u>Frecuentes</u>	Insuficiencia cardiaca, bradicardia
	<u>Poco frecuentes</u>	Infarto de miocardio [†] , fibrilación auricular [†] , Bloqueo auriculoventricular [†]
Trastornos vasculares	<u>Frecuentes</u>	Trombosis venosa profunda*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Frecuentes</u>	Embolia pulmonar*, enfermedad pulmonar intersticial, bronconeumopatía, disnea
	<u>Frecuencia no conocida</u>	Hipertensión pulmonar [†]
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u>	Estreñimiento
	<u>Frecuentes</u>	Vómitos, boca seca
	<u>Poco frecuentes</u>	Obstrucción intestinal [†]
	<u>Frecuencia no conocida</u>	Perforación gastrointestinal [†] , pancreatitis [†] , Hemorragia gastrointestinal [†]
Trastornos hepato biliares	<u>Frecuencia no conocida</u>	Trastornos hepáticos [†]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Frecuentes</u>	Erupción cutánea tóxica, erupción, piel seca
	<u>Frecuencia no conocida</u>	Síndrome de Stevens-Johnson* [†] , necrólisis epidérmica tóxica* [†] , reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos* [†] , vasculitis leucocitoclástica [†]
Trastornos renales y urinarios	<u>Frecuentes</u>	Fallo renal [†]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<u>Frecuencia no conocida</u>	Disfunción sexual [†] , trastornos menstruales, que incluye amenorrea [†]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u>	Edema periférico
	<u>Frecuentes</u>	Pirexia, astenia, malestar general

* Ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

[†] Identificados a partir datos de poscomercialización.

[^] La leucemia mielógena aguda y el síndrome mielodisplásico se notificaron en un estudio clínico en pacientes con MM previa sin tratar que recibían la combinación de melfalán, prednisona y talidomida (MPT).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se enumeran las reacciones adversas de trastornos hematológicos cotejadas con el brazo del comparador, ya que el comparador tiene un efecto significativo en dichos trastornos (Tabla 4).

Tabla 4: Comparación de los trastornos hematológicos en combinaciones de melfalán + prednisona (MP) y melfalán + prednisona + talidomida (MPT) en el estudio IFM 99-06 (ver sección 5.1).

	n (% de pacientes)	
	MP (n=193)	MPT (n=124)
	Grados 3 y 4*	
Neutropenia	57 (29,5)	53 (42,7)
Leucopenia	32 (16,6)	32 (25,8)
Anemia	28 (14,5)	17 (13,7)
Linfopenia	14 (7,3)	15 (12,1)
Trombocitopenia	19 (9,8)	14 (11,3)

* Criterios de la OMS

Otras reacciones adversas notificadas durante la fase de comercialización con talidomida y no observadas en el estudio pivotal son neutropenia febril y pancitopenia.

Teratogenicidad

El riesgo de sufrir muerte intrauterina o defectos congénitos graves, especialmente focomelia, es extremadamente alto. No debe usarse talidomida en ningún momento durante el embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).

Eventos tromboembólicos venosos y arteriales

Se ha experimentado un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (tales como trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y de tromboembolismo arterial (tales como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes tratados con talidomida (ver sección 4.4).

Neuropatía periférica

La neuropatía periférica es una reacción adversa muy frecuente y potencialmente grave del tratamiento con talidomida, que puede causar daños irreversibles (ver sección 4.4). La neuropatía periférica aparece, generalmente, después de su uso crónico durante meses. Sin embargo, también se ha notificado esta reacción adversa con el uso a corto plazo. La incidencia de acontecimientos de neuropatía que requieren la interrupción temporal o permanente del tratamiento o a la reducción de la dosis, aumenta con la dosis acumulada y la duración de la terapia. Pueden aparecer síntomas algún tiempo después de la interrupción del tratamiento con talidomida, que pueden resolverse lentamente o no resolverse en absoluto.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) / Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

Se han notificado casos de PRES y SLPR. Los signos y los síntomas incluyeron alteración visual, cefalea, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES/SLPR requiere la confirmación con técnicas de imagen del cerebro. La mayor parte de los casos notificados tenían factores de riesgos para PRES/SLPR, incluidos hipertensión, insuficiencia renal y uso concomitante de corticoesteroides a altas dosis y/o quimioterapia.

Leucemia mieloide aguda (LMA) y síndromes mielodisplásicos (SMD)

La LMA y el SMD se notificaron en un estudio clínico en pacientes con mieloma múltiple previamente sin tratar que recibían la combinación de melfalán, prednisona y talidomida (ver sección 4.4).

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de reacciones alérgicas que incluyen angioedema, reacción anafiláctica y reacciones cutáneas graves, tales como síndrome de Stevens-Johnson, NET y Síndrome DRESS, con el uso de un tratamiento con talidomida. En caso de sospecha de angioedema, reacción anafiláctica, síndrome de Stevens-Johnson, NET o Síndrome DRESS, no se debe reiniciar la administración de talidomida (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Población de edad avanzada

El perfil de reacciones adversas notificado en los pacientes > 75 años tratados con 100 mg de talidomida una vez al día fue similar al perfil de reacciones adversas observado en los pacientes ≤ 75 años tratados con 200 mg de talidomida una vez al día (ver Tabla 3). Sin embargo, los pacientes > 75 años tienen un riesgo potencial a una mayor frecuencia de reacciones adversas graves.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han presentado dieciocho casos de sobredosis en la bibliografía con dosis de hasta 14,4 gramos. En trece de esos casos, los pacientes tomaron talidomida sola; las cantidades oscilaron entre 350 mg y 4000 mg. Dichos pacientes no presentaron síntomas o bien presentaron síntomas de somnolencia, irritabilidad, “malestar” y/o cefalea. En un niño de 2 años de edad que tomó 700 mg se produjo una respuesta plantar anormal además de somnolencia e irritabilidad. No se han producido muertes y todos los pacientes que sufrieron sobredosis se han recuperado sin secuelas. No existe ningún antídoto específico para tratar una sobredosis de talidomida. En caso de sobredosis, deben monitorizarse los signos vitales del paciente y deben proporcionarse los cuidados de soporte adecuados para mantener la presión sanguínea y el estado respiratorio.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, otros inmunosupresores, código ATC: L04AX02.

Talidomida tiene un centro quiral y se usa clínicamente como racemato de (+)-(R) talidomida y (-)-(S) talidomida. El espectro de actividad de talidomida no se ha caracterizado completamente.

Mecanismo de acción

Talidomida muestra actividad inmunomoduladora, anti-inflamatoria y potencialmente anti-neoplásica. Los datos de estudios *in vitro* y pruebas clínicas sugieren que los efectos inmunomoduladores, anti-inflamatorios y anti-neoplásicos de talidomida pueden estar relacionados con la supresión de la producción excesiva del factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la regulación negativa de la expresión de determinadas moléculas de adhesión intercelular, involucradas en la migración de leucocitos y en la actividad anti-angiogénica. Talidomida es también un sedante hipnótico no barbitúrico activo a nivel central. No tiene efectos antibacterianos.

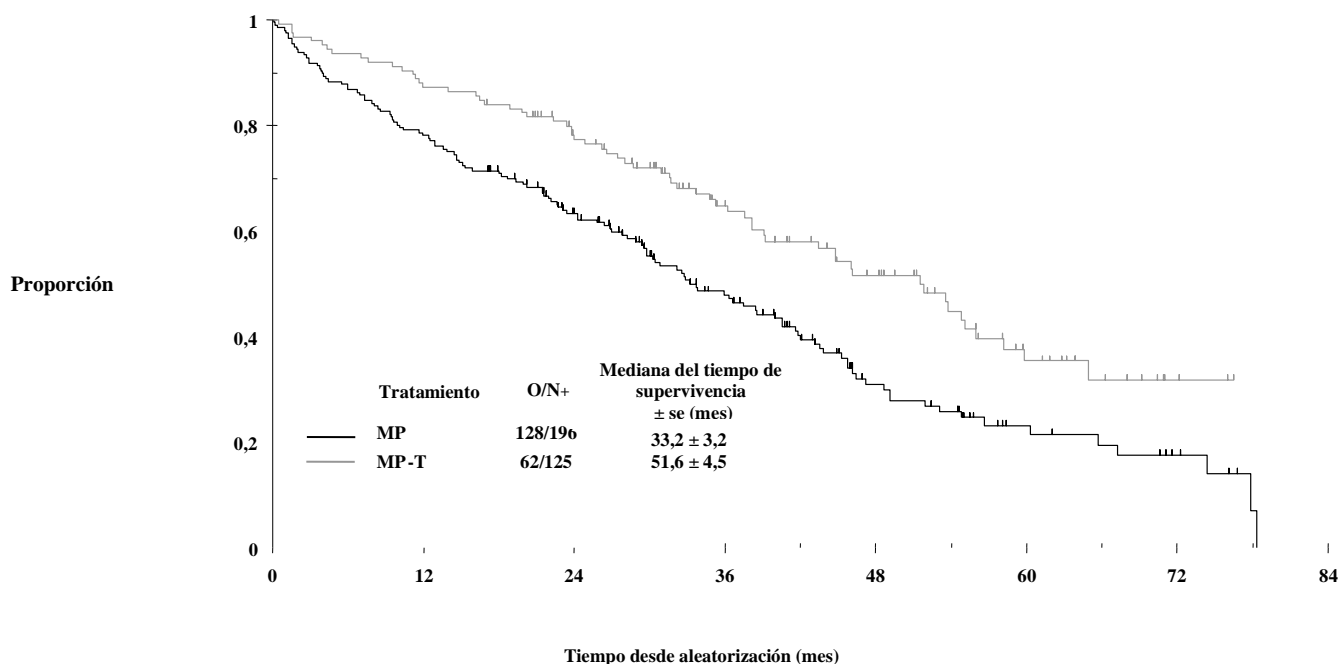
Eficacia clínica y seguridad

Los resultados del ensayo IFM 99-06, un ensayo de fase 3, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos y multicéntrico, han demostrado una ventaja de supervivencia cuando se usa talidomida en combinación con melfalán y prednisona durante 12 ciclos de 6 semanas, en el tratamiento de pacientes recientemente diagnosticados de mieloma múltiple. En este ensayo, el intervalo de edad de los pacientes era de 65-75 años, un 41 % (183/447) de los cuales tenían 70 años o más. La mediana de la dosis de talidomida fue de 217 mg y más del 40 % de los pacientes recibieron 9 ciclos. El melfalán y

la prednisona se dosificaron a 0,25 mg/kg/día y 2 mg/kg/día, respectivamente, en los días del 1 al 4 de cada ciclo de 6 semanas.

Después del análisis por protocolo se realizó una actualización para el ensayo IFM 99-06 que proporcionó datos adicionales de 15 meses de seguimiento. La mediana de la supervivencia global (SG) fue de $51,6 \pm 4,5$ y $33,2 \pm 3,2$ meses en los grupos MPT y MP, respectivamente (97,5 % IC 0,42 a 0,84). Esta diferencia de 18 meses fue estadísticamente significativa, con una razón de riesgos de reducción del riesgo de muerte en el grupo MPT de 0,59, un intervalo de confianza del 97,5 % de 0,42-0,84 y un valor $p < 0,001$ (ver Figura 1).

Figura 1: Supervivencia global según el tratamiento



Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con talidomida en todos los grupos de la población pediátrica en mieloma múltiple (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de talidomida es lenta tras su administración oral. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan de 1 a 5 horas después de su administración. La administración simultánea de alimentos retrasó la absorción pero no alteró la magnitud de la absorción.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de los enantiómeros (+)-(R) y (-)-(S) fue del 55 % y 65 %, respectivamente. Talidomida está presente en el semen de los pacientes varones en niveles similares a las concentraciones plasmáticas (ver sección 4.4). La distribución de talidomida no se ve influida de modo significativo por la edad, el sexo, la función renal o las variables de la bioquímica sanguínea.

Biotransformación

Talidomida se metaboliza casi exclusivamente mediante hidrólisis no enzimática. En el plasma, la talidomida sin alterar representa el 80 % de los componentes circulantes. La talidomida sin alterar fue un componente menor (< 3 % de la dosis) en la orina. Además de talidomida, los productos

hidrolíticos N-(o-carboxibenzoil) glutarimida y ftaloilisoglutamina formados mediante procesos no enzimáticos están, asimismo, presentes en el plasma y, principalmente, en la orina. El metabolismo oxidativo no contribuye significativamente al metabolismo global de talidomida. Existe un metabolismo hepático mínimo de talidomida catalizado por el citocromo P450. Hay datos *in vitro* que indican que la prednisona podría dar lugar a una inducción enzimática capaz de reducir la exposición sistémica de los fármacos usados concomitantemente. Se desconoce la relevancia *in vivo* de estos hallazgos.

Eliminación

La semivida de eliminación plasmática de talidomida tras una dosis oral única de entre 50 y 400 mg fue de 5,5 a 7,3 horas. No se ha observado dependencia del tiempo en la farmacocinética. Tras una sola dosis oral de 400 mg de talidomida radiomarcada, la recuperación media total en el día 8 fue del 93,6 % de la dosis administrada. La mayor parte de la dosis radiactiva se excretó en las 48 horas siguientes a la administración de la dosis. La vía principal de excreción fue a través de la orina (> 90 %) mientras que la excreción fecal fue menor.

Existe una relación lineal entre el peso corporal y el aclaramiento estimado de talidomida; en pacientes con mieloma múltiple con un peso entre 47 kg y 133 kg, el aclaramiento de talidomida osciló aproximadamente entre 6-12 l/h, lo que representa un aumento en el aclaramiento de talidomida de 0,621 l/h por cada 10 kg de aumento del peso corporal.

Linealidad/No linealidad

La exposición sistémica total (AUC) es proporcional a la dosis cuando se administra una dosis única. No se ha observado ninguna dependencia respecto al tiempo de los parámetros farmacocinéticos.

Insuficiencia hepática y renal

El grado de metabolismo de talidomida por el sistema del citocromo P450 hepático es mínimo y no se excreta talidomida intacta por el riñón. Las determinaciones de la función renal (aclaramiento de la creatinina – CrCl) y de la función hepática (bioquímica sanguínea) indican un efecto mínimo de la función renal y hepática en la farmacocinética de talidomida. Por tanto, no se espera que el metabolismo de talidomida se vea afectado por la insuficiencia hepática o renal. Los datos de los pacientes con enfermedad renal terminal sugieren que la función renal no tiene impacto en la farmacocinética de talidomida.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En perros macho, después de un año de administración, se observaron taponos de bilis reversibles en los canalículos con exposiciones superiores en 1,9 veces a la exposición en seres humanos.

Se observaron reducciones en los recuentos de plaquetas en los estudios realizados en ratones y ratas. Estos últimos parecen estar relacionados con talidomida y se produjeron con exposiciones superiores en 2,4 veces a la exposición en seres humanos. Esta disminución no produjo signos clínicos.

En un estudio de 1 año realizado en perros, se observó un agrandamiento y/o un cambio de color a azul de las glándulas mamarias y una prolongación del celo en hembras con exposiciones iguales a 1,8 o superiores en 3,6 veces a la exposición en seres humanos, respectivamente. Se desconoce la relevancia para los seres humanos.

Se evaluó el efecto de talidomida sobre la función tiroidea en ratas y perros. No se observaron efectos en los perros; pero en las ratas había una disminución aparente en la T4 total y libre dependiente de la dosis, que era más consistente en las hembras.

No se ha revelado ningún efecto mutagénico ni genotóxico de talidomida en una batería estándar de ensayos de genotoxicidad. No se ha observado evidencia de carcinogenicidad en exposiciones de aproximadamente 15, 13 y 39 veces el AUC estimado en clínica con la dosis inicial recomendada en ratones, ratas macho y ratas hembra, respectivamente.

Los estudios con animales han demostrado diferencias en la susceptibilidad de las especies a los efectos teratogénicos de talidomida. En los humanos, talidomida es un teratógeno comprobado.

Un estudio realizado con conejos no ha mostrado efectos en los índices de fertilidad de machos o hembras, aunque se observó degeneración testicular en machos.

Un estudio de toxicidad perinatal y postnatal realizado con conejos a los que se administró talidomida en dosis de hasta 500 mg/kg/día dio como resultado abortos, aumento de mortalidad neonatal y disminución de la viabilidad de las crías durante la lactancia. Las crías de madres tratadas con talidomida presentaron un aumento de abortos, una disminución de la ganancia de peso corporal, alteraciones del aprendizaje y la memoria, disminución de la fertilidad y un índice reducido de embarazos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas

Almidón, pregelatinizado
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión

Goma laca
Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase blíster de PVC/PCTFE/aluminio que contiene 14 cápsulas

Tamaño del envase: Díptico con 28 cápsulas (dos blísters)

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las cápsulas no se deben abrir o triturar. En el caso de que el polvo de lenalidomida entre en contacto con la piel, se debe lavar la piel de forma inmediata y cuidadosa con agua y jabón. En el caso de que el polvo de lenalidomida entre en contacto con las membranas mucosas, estas se deben lavar cuidadosamente con agua.

Los profesionales sanitarios y cuidadores se deben poner guantes desechables cuando manipulen el blíster o la cápsula. Posteriormente, se deben quitar los guantes con cuidado para evitar la exposición cutánea, introducirlos en una bolsa de plástico de polietileno sellable y eliminarlos de acuerdo con los requisitos locales. A continuación, se deben lavar bien las manos con agua y jabón. Las mujeres embarazadas o que sospechen que puedan estarlo no deben manipular el blíster ni la cápsula (ver sección 4.4).

Todas las cápsulas sin utilizar se deben devolver al farmacéutico al final del tratamiento.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/443/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16/abril/2008
Fecha de la última renovación: 08/febrero/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**
 1. El TAC acordará las características de un sistema de distribución controlada con las Autoridades nacionales competentes y deberá implementar dicho programa a nivel nacional para asegurar que:
 - Antes del lanzamiento, todos los médicos y farmacéuticos con intención de prescribir o dispensar Thalidomide Celgene reciban la Información para Profesionales Sanitarios, conforme a la descripción que aparece a continuación.
 - Previamente a la prescripción, todos los profesionales sanitarios que tengan la intención de prescribir (y de acuerdo con la Autoridad nacional competente, dispensar) Thalidomide Celgene reciban material informativo para el profesional sanitario, que contenga lo siguiente:
 - Folleto informativo para el profesional sanitario

- Folletos informativos para el paciente
 - Tarjetas de paciente
 - Ficha técnica o resumen de las características del producto, prospecto y etiquetado
2. El TAC implementará un Programa de Prevención de Embarazo (PPE) en cada Estado Miembro. La información sobre el PPE debe acordarse con las Autoridades nacionales competentes en cada uno de los estados miembros y debe ponerse en marcha el programa antes del lanzamiento del medicamento.
 3. El TAC debe acordar el texto final de la Información para Profesionales Sanitarios y el contenido del material informativo para el profesional sanitario con la Autoridad nacional competente en cada uno de los Estados Miembros antes del lanzamiento del medicamento y asegurarse de que los materiales contengan los elementos clave que se describen más adelante.
 4. El TAC debe acordar la implementación del sistema de tarjeta del paciente en cada uno de los Estados Miembros.
 5. Antes de la aprobación por parte de la Autoridad nacional competente y el lanzamiento del medicamento, el TAC debe asegurarse de que los materiales informativos se proporcionen y sean revisados por las organizaciones nacionales de pacientes o, si no existen dichas organizaciones o no pueden involucrarse, por un grupo relevante de pacientes. Los pacientes involucrados preferiblemente no deberían haber tenido noticia de la historia de talidomida. Los resultados de las pruebas en usuarios deben ser facilitados a la autoridad competente nacional y los materiales finales deben ser validados a nivel nacional.
 6. El TAC debe acordar también con cada uno de los estados miembros, antes del lanzamiento del medicamento:
 - Las estrategias más adecuadas para monitorizar el uso en indicaciones distintas a las que figuran en la ficha técnica dentro de los territorios nacionales.
 - La recopilación de datos detallados para conocer las características demográficas de la población diana, la indicación y el número de mujeres con capacidad de gestación para monitorizar rigurosamente el uso fuera de indicación (*off-label*) dentro del territorio nacional.
 7. El TAC notificará a la EMA y a los representantes de víctimas y pacientes nacionales correspondientes la fecha propuesta para el lanzamiento del medicamento antes del lanzamiento en cada uno de los Estados Miembros.

Elementos fundamentales a incluir

Información para el Profesional Sanitario

La Información para el Profesional Sanitario constará de dos partes:

- Texto central acordado por el CHMP (Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos)
- Requisitos nacionales específicos acordados con las Autoridades nacionales competentes relacionados con:
 - La distribución del producto
 - Los procedimientos para garantizar que se han tomado todas las medidas adecuadas antes de dispensar talidomida

Material informativo para el profesional sanitario

El material informativo para el profesional sanitario incluirá los siguientes elementos:

- Folleto para el profesional sanitario
 - Antecedentes de talidomida, información de referencia de Thalidomide Celgene y su indicación aprobada
 - Posología

- Duración máxima del tratamiento prescrito de acuerdo con las pautas posológicas de las indicaciones aprobadas
 - 4 semanas de tratamiento para mujeres con capacidad de gestación
 - 12 semanas de tratamiento para hombres y mujeres sin capacidad de gestación
- Teratogenicidad y la necesidad de evitar la exposición fetal
- Indicaciones sobre la manipulación del blíster o la cápsula de Thalidomide Celgene para los profesionales sanitarios y cuidadores
- Obligaciones de los profesionales sanitarios que tienen intención de prescribir o dispensar Thalidomide Celgene, incluyendo
 - La necesidad de proporcionar consejo y asesoramiento exhaustivos a los pacientes
 - La garantía de que los pacientes deben ser capaces de cumplir los requisitos para el uso seguro de talidomida
 - La necesidad de proporcionar a los pacientes el material informativo adecuado
 - La notificación de cualquier embarazo o reacciones adversas a Celgene y a las Autoridades Sanitarias locales (si es aplicable a un Estado Miembro) utilizando los formularios proporcionados en el “Material informativo para el profesional sanitario”
- Consejos sobre la seguridad relevantes para todos los pacientes
 - Descripción y manejo de cardiopatía isquémica (incluido el infarto de miocardio) Eliminación de residuos o excedentes del medicamento
 - No donar sangre durante el tratamiento (incluidas las interrupciones de la administración) y durante al menos 7 días después de la interrupción del tratamiento con talidomida
- Algoritmo de aplicación del Plan de Prevención del Embarazo
 - Esto ayudará a clasificar a los pacientes y a determinar las medidas de prevención del embarazo y las pruebas necesarias.
- Información sobre el Programa de Prevención de Embarazo
 - Definición de mujeres con capacidad de gestación y medidas que debe tomar el médico en caso de duda
 - Información sobre métodos anticonceptivos efectivos
 - Consejos de seguridad para las mujeres con capacidad de gestación
 - Necesidad de evitar la exposición fetal
 - Requisito de prevención del embarazo, definición y necesidad de métodos anticonceptivos adecuados
 - Que si necesita cambiar o dejar de utilizar su método anticonceptivo, debe informar:
 - al médico que le prescribe el anticonceptivo de que está tomando talidomida
 - al médico que le prescribe talidomida de que ha interrumpido o cambiado su método anticonceptivo
 - Requisitos de las pruebas de embarazo
 - Consejos sobre las pruebas adecuadas
 - Frecuencia (antes de comenzar, mensualmente durante el tratamiento y después de su finalización)
 - Necesidad de interrumpir el tratamiento con talidomida inmediatamente ante una posible sospecha de embarazo
 - Necesidad de comunicar de forma inmediata al médico prescriptor ante una posible sospecha de embarazo
 - Consejos de seguridad para hombres
 - La necesidad de evitar la exposición fetal
 - Que talidomida se encuentra en el semen y la necesidad de usar preservativos si la pareja sexual está embarazada o es una mujer con capacidad de gestación que no está usando un anticonceptivo eficaz
 - Que en caso de que su pareja se quede embarazada debe informar inmediatamente al médico que le trate y usar siempre un preservativo durante las relaciones sexuales

- Que no deben donar semen durante el tratamiento (incluidas las interrupciones de la administración) ni durante al menos 7 días después de la interrupción del tratamiento con talidomida
- Requisitos de comunicación del embarazo
 - Instrucciones para interrumpir el tratamiento con talidomida inmediatamente ante una sospecha de embarazo si se trata de una paciente de sexo femenino
 - Necesidad de derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología, para asesoramiento y evaluación
 - Completar el formulario de notificación de embarazo proporcionado en el “Material informativo para el profesional sanitario”
 - Información de contacto local para comunicar cualquier sospecha de embarazo
- Formularios de notificación de inicio y desenlace del embarazo
- Valoración de la poscomercialización y el cumplimiento (según proceda para un Estado Miembro)
- Formularios de notificación de reacción adversa
- Formularios de inicio del tratamiento y/o instrumento equivalente
- Debe haber 3 tipos de formularios de inicio del tratamiento y/o instrumento equivalente:
 - Mujeres con capacidad de gestación
 - Mujeres sin capacidad de gestación
 - Paciente varón
- Todos los formularios de inicio del tratamiento y/o instrumento equivalente deben contener los siguientes elementos:
 - Advertencia sobre teratogenicidad
 - Que los pacientes reciben el asesoramiento adecuado antes del inicio del tratamiento
 - Fecha del asesoramiento
 - Afirmación del conocimiento del paciente con respecto al riesgo de talidomida y las medidas del PPE
 - Información del paciente, firma y fecha
 - Nombre del médico prescriptor, firma y fecha
 - Objetivo de este documento, es decir, como se indica en el PPE: “El objetivo del formulario de inicio del tratamiento es proteger a los pacientes y a los posibles fetos asegurándose que los pacientes estén perfectamente informados y entiendan el riesgo de teratogenia y otras reacciones adversas asociadas al uso de talidomida. No es un contrato y no exime a nadie de sus responsabilidades con respecto al uso seguro del producto y la prevención de la exposición fetal”.
- Los formularios de inicio del tratamiento y/o instrumento equivalente para mujeres con capacidad de gestación también deben incluir:
 - Una confirmación de que el médico ha discutido lo siguiente:
 - La necesidad de evitar la exposición fetal
 - Que si se queda embarazada o lo tiene previsto, no debe tomar talidomida
 - La necesidad de usar anticonceptivos eficaces, sin interrupción, al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante todo el tiempo que dure el tratamiento y al menos 4 semanas después de finalizar el tratamiento
 - Que si necesita cambiar o dejar de utilizar su método anticonceptivo, debe informar:
 - al médico que le prescribe el anticonceptivo de que está tomando talidomida
 - al médico que le prescribe talidomida de que ha suspendido o cambiado su método anticonceptivo
 - La necesidad de realizar pruebas de embarazo, es decir, antes del tratamiento, al menos cada 4 semanas durante el tratamiento y después del tratamiento

- La necesidad de interrumpir talidomida inmediatamente ante una sospecha de embarazo
 - La necesidad de ponerse inmediatamente en contacto con el médico ante una sospecha de embarazo
 - Que no debe compartir el tratamiento con ninguna otra persona
 - Que no debe donar sangre durante el tratamiento (incluidas las interrupciones de la administración) ni durante al menos 7 días después de la interrupción del tratamiento con talidomida
 - Que debe devolver las cápsulas al farmacéutico al final del tratamiento
- Los formularios de inicio del tratamiento y/o instrumento equivalente para mujeres sin capacidad de gestación también deben incluir:
 - Una confirmación de que el médico ha hablado de lo siguiente:
 - Que no debe compartir el tratamiento con ninguna otra persona
 - Que no debe donar sangre durante el tratamiento (incluidas las interrupciones de la administración) ni durante al menos 7 días después de interrumpir talidomida
 - Que debe devolver las cápsulas al farmacéutico al final del tratamiento
- Los formularios de inicio del tratamiento y/o instrumento equivalente para pacientes varones también deben incluir:
 - Una confirmación de que el médico ha hablado de lo siguiente:
 - La necesidad de evitar la exposición fetal
 - Que talidomida se encuentra en el semen y la necesidad de usar preservativos si la pareja sexual está embarazada o es una mujer con capacidad de gestación que no está utilizando un anticonceptivo eficaz
 - Que en caso de que su pareja se quede embarazada él debe informar inmediatamente al médico que le trate y usar siempre un preservativo
 - Que no debe donar sangre o semen durante el tratamiento (incluidas las interrupciones de la administración) ni durante al menos 7 días después de la interrupción del tratamiento con talidomida
 - Que no debe compartir el tratamiento con ninguna otra persona
 - Que debe devolver las cápsulas al farmacéutico al final del tratamiento
- Tarjetas de pacientes y/o instrumentos equivalentes:
 - verificación de que ha tenido lugar el asesoramiento debido
 - documentación de la capacidad de gestación
 - casilla para marcar (o similar) que marca el médico para confirmar que el paciente está utilizando anticonceptivos eficaces (si es una mujer con capacidad de gestación)
 - verificación de que la prueba de embarazo inicial anterior al inicio del tratamiento es negativa (si es una mujer con capacidad de gestación)
 - fechas y resultados de las pruebas de embarazo
- Folletos informativos para pacientes:
 - Los folletos informativos para pacientes deben ser de 3 tipos:
 - Folleto para mujeres con capacidad de gestación
 - Folleto para mujeres sin capacidad de gestación
 - Folleto para pacientes varones
- Todos los folletos informativos para pacientes deben incluir la siguiente información
 - Que talidomida es teratógena
 - Que talidomida podría causar cardiopatía isquémica (incluido el infarto de miocardio)
 - Descripción de la tarjeta del paciente y su uso en ese Estado Miembro concreto
 - Indicaciones sobre la manipulación de Thalidomide Celgene para los pacientes, cuidadores y familiares

- Disposiciones nacionales u otras disposiciones especiales aplicables para dispensar una prescripción de talidomida
 - Que talidomida no se debe dar a ninguna otra persona
 - Que el paciente no debe donar sangre
 - Que el paciente debe informar a su médico de cualquier reacción adversa
 - Que se deben devolver al farmacéutico todas las cápsulas sin utilizar al final del tratamiento
- También debe proporcionarse la información siguiente en el folleto informativo para pacientes correspondiente:
 - Mujeres con capacidad de gestación
 - La necesidad de evitar la exposición fetal
 - La necesidad de usar métodos anticonceptivos efectivos
 - Que si necesita cambiar o dejar de utilizar su método anticonceptivo, debe informar:
 - al médico que le prescribe el anticonceptivo de que está tomando talidomida
 - al médico que le prescribe talidomida de que ha suspendido o cambiado su método anticonceptivo
 - La necesidad de realizar pruebas de embarazo, es decir, antes del tratamiento, al menos cada 4 semanas durante el tratamiento y al menos 4 semanas después del tratamiento
 - La necesidad de interrumpir talidomida de forma inmediata si hay sospecha embarazo
 - La necesidad de ponerse en contacto con el médico de forma inmediata si se sospecha embarazo
 - Pacientes varones
 - La necesidad de evitar la exposición fetal
 - Que talidomida se encuentra en el semen y la necesidad de usar preservativos si la pareja sexual está embarazada o es una mujer con capacidad de gestación que no está utilizando un anticonceptivo eficaz
 - Que en caso de que su pareja se quede embarazada debe informar inmediatamente al médico que le trate y usar siempre un preservativo
 - Que no deben donar semen durante el tratamiento (incluidas las interrupciones de la administración) ni durante al menos 7 días después de la interrupción del tratamiento con talidomida

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

DÍPTICO (envase que contiene el blíster)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Thalidomide Celgene 50 mg cápsulas duras
talidomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 50 mg de talidomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Utilizar únicamente de acuerdo con las instrucciones indicadas por su médico.

ADVERTENCIA: Talidomida provoca defectos congénitos y muerte del feto.

Los pacientes deben seguir el Programa de Prevención del Embarazo de Thalidomide Celgene.

Mantener el envase intacto.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

El medicamento no utilizado debe devolverse al farmacéutico.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/443/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Thalidomide Celgene 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Thalidomide Celgene 50 mg
talidomida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Celgene Europe B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Thalidomide Celgene 50 mg cápsulas duras talidomida

ADVERTENCIA

Talidomida provoca defectos congénitos y muerte del feto. No tome talidomida si está o podría quedarse embarazada. Tiene que seguir los consejos sobre anticoncepción de su médico.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Thalidomide Celgene y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Thalidomide Celgene
3. Cómo tomar Thalidomide Celgene
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Thalidomide Celgene
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Thalidomide Celgene y para qué se utiliza

Qué es Thalidomide Celgene

Thalidomide Celgene contiene un principio activo denominado talidomida, que pertenece a un grupo de fármacos que afectan al modo en que funciona su sistema inmunitario.

Para qué se utiliza Thalidomide Celgene

Thalidomide Celgene se utiliza con otros dos medicamentos llamados “melfalán” y “prednisona” para tratar a adultos con un tipo de cáncer llamado mieloma múltiple. Se utiliza en personas de 65 años o más que han sido recientemente diagnosticadas y que no han utilizado antes ningún medicamento para el mieloma múltiple, o en personas de menos de 65 años que no pueden ser tratadas con quimioterapia a altas dosis, ya que puede ser difícil de asimilar para el organismo.

Qué es el mieloma múltiple

El mieloma múltiple es un tipo de cáncer que afecta a un tipo de glóbulos blancos, llamados células plasmáticas. Estas células se producen en la médula ósea y se dividen sin control. Esto puede dañar los huesos y los riñones. El mieloma múltiple por lo general no tiene cura. Sin embargo, los signos y síntomas pueden disminuir en gran medida o desaparecer durante un periodo de tiempo. A esto se le llama “remisión”.

Cómo actúa Thalidomide Celgene

Thalidomide Celgene actúa ayudando al sistema inmunitario del organismo y atacando directamente al cáncer. Actúa de diferentes maneras:

- frenando el desarrollo de las células cancerosas;
- frenando el crecimiento de vasos sanguíneos en el cáncer;
- estimulando parte del sistema inmunitario para que ataque a las células cancerosas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Thalidomide Celgene

Debe recibir instrucciones específicas de su médico, particularmente sobre los efectos de talidomida en el feto (que se explican en el Programa de Prevención de Embarazo de Thalidomide Celgene). Debe recibir un folleto informativo para pacientes de su médico. Léalo detenidamente y siga sus instrucciones.

Si no entiende completamente estas instrucciones, pídale a su médico que se las explique de nuevo antes de tomar talidomida. Puede encontrar más información en esta sección en los apartados “Advertencias y precauciones” y “Embarazo y lactancia”.

No tome Thalidomide Celgene

- si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, **ya que Thalidomide Celgene provoca defectos congénitos y muerte del feto.**
- si tiene posibilidad de quedarse embarazada a menos que sea capaz de seguir o cumplir las medidas anticonceptivas exigidas para evitar quedarse embarazada (ver sección 2 “Advertencias y precauciones” y “Embarazo y lactancia”).
- si tiene posibilidad de quedarse embarazada, su médico registrará con cada receta, que se han tomado las medidas necesarias y le proporcionará esta confirmación.
- si es alérgico a talidomida o a alguno de los demás componentes de este medicamento incluidos en la sección 6 “Contenido del envase e información adicional”.

No tome Thalidomide Celgene si cualquiera de los puntos anteriores le aplica. Si no está seguro/a, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Thalidomide Celgene.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar este medicamento en los siguientes casos:

Para las mujeres que toman Thalidomide Celgene

Antes de iniciar el tratamiento, debe consultar con su médico si existe la posibilidad de que pueda quedarse embarazada, aunque crea que esto es poco probable. Incluso si no tiene sangrado menstrual tras un tratamiento para el cáncer, puede quedarse embarazada.

Si tiene posibilidades de quedarse embarazada:

- Su médico se asegurará de que le hagan las pruebas de embarazo
 - antes del tratamiento
 - cada 4 semanas durante el tratamiento
 - 4 semanas después de finalizar el tratamiento
- Debe usar un método eficaz de anticoncepción:
 - durante al menos 4 semanas antes de empezar el tratamiento
 - durante el tratamiento
 - hasta al menos las 4 semanas siguientes a la finalización del tratamiento

Su médico le indicará qué método anticonceptivo debe usar.

Si tiene probabilidades de quedarse embarazada, su médico registrará con cada receta que se han tomado las medidas necesarias, descritas anteriormente.

Para los hombres que toman Thalidomide Celgene

Talidomida pasa al semen. Por lo tanto, no mantenga relaciones sexuales sin protección, incluso si se ha sometido a una vasectomía.

- Debe evitar el embarazo y cualquier exposición durante el embarazo. Use siempre un preservativo:
 - durante el tratamiento
 - durante al menos 7 días después de finalizar el tratamiento
- No debe donar semen:
 - durante el tratamiento
 - durante al menos 7 días después de finalizar el tratamiento

Para todos los pacientes

Antes de tomar Thalidomide Celgene consulte a su médico si:

- no entiende las indicaciones sobre anticoncepción que le ha dado su médico o no cree ser capaz de seguirlos;
- ha tenido un ataque al corazón, alguna vez en el pasado ha tenido un coágulo de sangre, o si fuma, o tiene la tensión arterial alta o los niveles de colesterol altos. Durante el tratamiento con Thalidomide Celgene, tiene un mayor riesgo de desarrollar coágulos de sangre en las venas y en las arterias (ver también sección 4 “Posibles efectos secundarios”);
- ha tenido o tiene neuropatía, es decir, daños en los nervios que provocan hormigueo, coordinación anormal o dolor en las manos o pies (ver también sección 4 “Posibles efectos secundarios”);
- ha tenido o tiene la frecuencia cardiaca lenta (puede ser un síntoma de bradicardia);
- tiene la tensión arterial alta en las arterias que salen de los pulmones (ver también sección 4 “Posibles efectos secundarios”);
- sufre una disminución del número de leucocitos (neutropenia) acompañada de fiebre e infección;
- sufre una disminución del número de plaquetas. Será más propenso a sufrir hemorragia y moratones;
- tiene o ha tenido alguna lesión en el hígado (trastornos hepáticos), tales como resultados anormales en pruebas hepáticas;
- tiene o ha tenido en el pasado erupciones cutáneas graves llamadas síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de DRESS (también llamado DRESS o síndrome de hipersensibilidad a medicamentos). (Para una descripción de los síntomas, ver sección 4 “Posibles efectos adversos”);
- ha tenido una reacción alérgica mientras tomaba Thalidomide Celgene, como erupción, picor, hinchazón, mareos o problemas respiratorios;
- ha tenido somnolencia;
- ha tenido fiebre, escalofríos y temblores intensos, y posiblemente se han complicado con tensión arterial baja y confusión (pueden ser síntomas de infecciones graves);
- tiene o ha tenido alguna vez una infección vírica, en concreto varicela zóster, herpes zóster, infección de la hepatitis B o VIH. En caso de duda, consulte a su médico. El tratamiento con Thalidomide Celgene puede hacer que el virus se active de nuevo en los pacientes portadores del mismo, dando lugar a la reaparición de la infección. Su médico debe comprobar si alguna vez ha tenido una infección de la hepatitis B;
- tiene problemas renales o hepáticos (ver también sección 4 “Posibles efectos secundarios”);

Su médico puede comprobar si tiene una cantidad total de tumores por todo el cuerpo elevada, incluyendo la médula ósea. Esto podría dar lugar a una enfermedad en la que los tumores se descomponen y producen niveles anómalos de químicos en la sangre que pueden producir un fallo renal (esta enfermedad se llama síndrome de lisis tumoral) (ver también sección 4 “Posibles efectos secundarios”).

Su médico debe evaluar si presenta otros tipos de neoplasias hematológicas malignas (llamadas leucemia mielógena aguda y síndromes mielodisplásicos) durante su tratamiento con Thalidomide Celgene (ver también sección 4 “Posibles efectos secundarios”).

No debe donar sangre durante el tratamiento con Thalidomide Celgene, ni en al menos 7 días después de la finalización del tratamiento.

Si no está seguro/a de si alguno de los casos anteriores le aplica, consulte a su médico antes de empezar a tomar Thalidomide Celgene.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Thalidomide Celgene en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Thalidomide Celgene

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta y los preparados a base de plantas.

Asegúrese de advertir a su médico si está tomando algún medicamento que:

- cause somnolencia, ya que talidomida podría incrementar ese efecto. Entre estos medicamentos se encuentran los sedantes (como ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos, antihistamínicos H1, derivados del opio y barbitúricos);
- ralentece la frecuencia cardíaca (induzca bradicardia, como las anticolinesterasas y los beta-bloqueantes);
- se utilice para problemas y complicaciones del corazón (como la digoxina) o para fluidificar la sangre (como la warfarina);
- esté asociado a neuropatía, tales como otros tratamientos para el cáncer;
- se utilice para anticoncepción.

Toma de Thalidomide Celgene con alimentos, bebidas y alcohol

No beba alcohol si está tomando Thalidomide Celgene. El motivo es que el alcohol le dará sueño y Thalidomide Celgene puede darle aún más.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

Talidomida provoca defectos de nacimiento graves y la muerte del feto.

- El hecho de que una mujer embarazada tome incluso una dosis tan pequeña como una cápsula puede hacer que el bebé nazca con defectos congénitos graves.
- Estos defectos pueden incluir brazos o piernas más cortos, deformación en manos o pies, problemas en los ojos, en los oídos o en los órganos internos.

Si está embarazada no debe tomar Thalidomide Celgene. Además, no debe quedarse embarazada si está tomando Thalidomide Celgene.

Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz (consulte la sección 2, “Qué necesita saber antes de empezar a tomar Thalidomide Celgene”).

Debe interrumpir el tratamiento e informar inmediatamente a su médico si:

- No tiene un período o cree que no ha tenido un período, en caso de hemorragia menstrual no habitual o si sospecha que puede estar embarazada.
- Mantiene relaciones heterosexuales sin usar un método anticonceptivo eficaz.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con talidomida, tiene que interrumpir el tratamiento e informar a su médico inmediatamente.

Los hombres que tomen Thalidomide Celgene y tengan una pareja que pueda quedarse embarazada deben leer la sección 2 “Qué necesita saber antes de empezar a tomar Thalidomide Celgene”. Si su pareja se queda embarazada mientras usted toma talidomida, debe informar a su médico inmediatamente.

Lactancia

No debe dar el pecho cuando tome Thalidomide Celgene, ya que no se sabe si talidomida pasa a la leche materna humana.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni use herramientas ni máquinas si sufre efectos adversos como mareos, cansancio, somnolencia o visión borrosa.

3. Cómo tomar Thalidomide Celgene

Siga exactamente las instrucciones de administración de Thalidomide Celgene indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto tomar

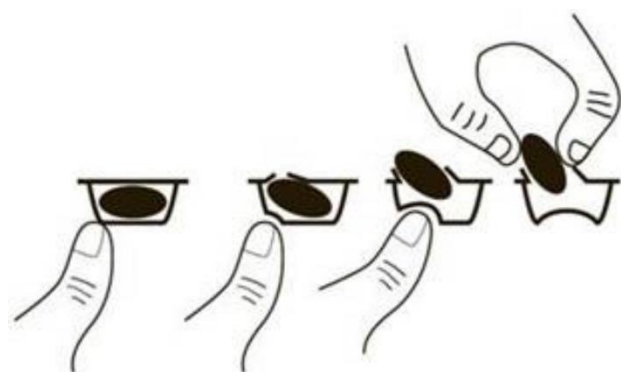
La dosis recomendada es de 200 mg (4 cápsulas de 50 mg) al día en adultos de 75 años de edad o menos o de 100 mg (2 cápsulas de 50 mg) al día en adultos mayores de 75 años de edad. Sin embargo, su médico elegirá la dosis más adecuada en su caso, hará un seguimiento de su progreso y podrá ajustar la dosis. Su médico le indicará cómo debe tomar Thalidomide Celgene y durante cuánto tiempo tendrá que tomarlo (ver sección 2, “Qué necesita saber antes de empezar a tomar Thalidomide Celgene”).

Thalidomide Celgene se toma cada día en ciclos de tratamiento, cada uno de los cuales dura 6 semanas, en combinación con melfalán y prednisona, que se toman los días 1 a 4 de cada ciclo de 6 semanas.

Cómo tomar Thalidomide Celgene

- No rompa, abra ni mastique las cápsulas. Si los polvos de una cápsula rota de Thalidomide Celgene entran en contacto con la piel, lave la piel de forma inmediata y cuidadosa con agua y jabón.
- Los profesionales sanitarios, cuidadores y familiares se deben poner guantes desechables cuando manipulen el blíster o la cápsula. Posteriormente, se deben quitar los guantes con cuidado para evitar la exposición cutánea, introducirlos en una bolsa de plástico de polietileno sellable y eliminarlos de acuerdo con los requisitos locales. A continuación, se deben lavar bien las manos con agua y jabón. Las mujeres embarazadas o que sospechen que puedan estarlo no deben manipular el blíster ni la cápsula.
- Tome este medicamento por vía oral.
- Tráguese las cápsulas enteras con un vaso lleno de agua.
- No las machaque ni las mastique.
- Tome las cápsulas como dosis única antes de irse a dormir. Esto hará que sienta menos somnolencia en otros momentos.

Para sacar la cápsula del blíster, presione solo un extremo de la cápsula para que salga a través de la lámina. No presione en el centro de la cápsula ya que podría romperla.



Si toma más Thalidomide Celgene del que debe

Si toma una cantidad de Thalidomide Celgene mayor que la indicada, consulte a un médico o vaya directamente a un hospital. Si es posible, lleve consigo el envase del medicamento y este prospecto.

Si olvidó tomar Thalidomide Celgene

Si se olvida de tomar Thalidomide Celgene a su hora habitual y

- han transcurrido menos de 12 horas: tome las cápsulas inmediatamente.
- han transcurrido más de 12 horas: no tome las cápsulas. Tome las siguientes cápsulas a la hora habitual al día siguiente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Este medicamento puede causar los siguientes efectos adversos:

Deje de tomar Thalidomide Celgene y consulte inmediatamente a un médico si nota los siguientes efectos adversos graves – podría necesitar tratamiento médico urgente:

- Reacciones cutáneas extremadamente intensas y graves. La reacción adversa de la piel puede aparecer como erupciones con o sin ampollas. Pueden aparecer irritación de la piel, llagas o hinchazón en la boca, garganta, ojos, nariz y alrededor de los genitales, edema y fiebre y síntomas seudogripales. Estos síntomas pueden ser signos de las reacciones cutáneas raras y graves síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de DRESS.
- Reacciones alérgicas tales como exantema pruriginoso localizado o generalizado, angioedema y reacción anafiláctica (tipos graves de reacciones alérgicas que pueden manifestarse como urticaria, erupciones cutáneas, inflamación de los ojos, la boca o la cara, dificultad para respirar o picor).

Consulte inmediatamente a su médico si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves:

- **Entumecimiento, hormigueo, coordinación anormal o dolor en las manos y pies.**
Esto puede deberse a daños en los nervios (neuropatía periférica), que es un efecto adverso muy frecuente. Puede llegar a ser muy grave, doloroso e incapacitante. Si presenta estos síntomas, consulte a su médico inmediatamente, que puede reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. Este efecto adverso generalmente se presenta después de tomar este medicamento durante algunos meses, pero puede suceder antes. También puede suceder algún tiempo después de la finalización del tratamiento. Puede que no desaparezca o que lo haga lentamente.
- **Dolor repentino en el pecho o dificultad para respirar.**
Puede deberse a coágulos de sangre en las arterias que van hasta los pulmones (embolia pulmonar), que es un efecto adverso frecuente. Puede aparecer durante el tratamiento o una vez finalizado.
- **Dolor o inflamación en las piernas, sobre todo en la parte inferior o en las pantorrillas.**
Puede deberse a coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda), que es un efecto adverso frecuente. Puede aparecer durante el tratamiento o una vez finalizado el tratamiento.
- **Dolor de pecho que se extiende a brazos, cuello, mandíbula, espalda o estómago, sudoración y falta de aliento, náuseas o vómitos.**
Pueden ser síntomas de un ataque al corazón/infarto de miocardio (que se puede deber a coágulos sanguíneos en las arterias del corazón).
- **Dificultad temporal para ver o hablar.**
Pueden ser síntomas de un infarto cerebral (ictus) (que se puede deber a un coágulo sanguíneo en una arteria del cerebro).
- **Fiebre, escalofríos, dolor de garganta, tos, úlceras bucales o cualquier otro síntoma de infección.**
- **Hemorragia o moratones en ausencia de lesión.**

Otros efectos adversos incluyen:

Es importante señalar que un número pequeño de pacientes con mieloma múltiple puede desarrollar otros tipos de cáncer, especialmente neoplasias hematológicas malignas, y es posible que este riesgo

aumente con el tratamiento con Thalidomide Celgene; por lo tanto, su médico debe evaluar cuidadosamente los beneficios y los riesgos al recetarle Thalidomide Celgene.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Estreñimiento.
- Mareos.
- Somnolencia, cansancio.
- Temblores.
- Disminución de las sensaciones o sensaciones anormales (disestesia).
- Inflamación de manos y pies.
- Recuentos bajos de células sanguíneas, lo que podría significar una mayor probabilidad de desarrollar infecciones. Su médico puede controlar los recuentos de sus células sanguíneas durante el tratamiento con Thalidomide Celgene.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Indigestión, náuseas, vómitos, boca seca.
- Erupción, piel seca.
- Disminución del número de leucocitos (neutropenia) acompañada de fiebre e infección.
- Disminución del número de glóbulos rojos y leucocitos, y de plaquetas al mismo tiempo (pancitopenia).
- Debilidad, desmayo o inestabilidad, falta de energía o fuerza, tensión arterial baja.
- Fiebre, malestar general.
- Convulsiones.
- Sensación de que la cabeza le da vueltas, lo que hace que resulte difícil estar de pie y moverse con normalidad.
- Visión borrosa.
- Neumonía, enfermedad pulmonar.
- Ritmo cardíaco lento, insuficiencia cardíaca.
- Depresión, confusión, cambios en el humor, ansiedad.
- Audición disminuida o sordera.
- Enfermedad renal (fallo renal).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Inflamación e hinchazón de los tubos pulmonares (bronquitis).
- Inflamación de la pared del estómago.
- Perforación del intestino grueso (colon), lo que puede causar una infección.
- Obstrucción intestinal.
- Disminución de la presión arterial en posición de pie, que puede provocar desfallecimiento.
- Latido cardíaco irregular (bloqueo cardíaco o fibrilación auricular), sensación de pérdida del conocimiento o desfallecimiento.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Tiroides hipoactiva (hipotiroidismo).
- Disfunción sexual, por ejemplo, impotencia.
- Infección grave de la sangre (septicemia) acompañada de fiebre, escalofríos y temblores graves, y posiblemente complicada por tensión arterial baja y confusión (shock séptico).
- Síndrome de lisis tumoral – complicaciones metabólicas que pueden producirse durante el tratamiento del cáncer y a veces incluso sin tratamiento. Estas complicaciones se deben a los productos de descomposición de las células cancerosas que mueren y pueden incluir lo siguiente: cambios en la bioquímica sanguínea; niveles altos de potasio, fósforo, ácido úrico y niveles bajos de calcio, que como consecuencia, producen cambios en la función renal, latido cardíaco, convulsiones y, a veces, la muerte.
- Lesión hepática (trastorno hepático) incluidos resultados anómalos en las pruebas de la función hepática.
- Hemorragia en el estómago o los intestinos (hemorragia gastrointestinal).

- Empeoramiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson (tales como temblores, depresión o confusión).
- Dolor en la parte superior del abdomen y/o espalda, que puede ser intenso y durar varios días, posiblemente acompañado de náuseas, vómitos, fiebre y pulso rápido – estos síntomas pueden deberse a la inflamación del páncreas (pancreatitis).
- Aumento de la presión arterial en los vasos sanguíneos que suministran la sangre a los pulmones, lo que puede dar lugar a dificultad respiratoria, cansancio, mareo, dolor de pecho, latido cardíaco más rápido o hinchazón de piernas o tobillos (hipertensión pulmonar).
- Infecciones víricas, incluido el herpes zóster (también llamado «culebrilla», una enfermedad vírica que produce un doloroso sarpullido con ampollas) y recurrencia de la infección de la hepatitis B (que puede producir que la piel y los ojos tomen un color amarillo, orina de color marrón oscuro, dolor de estómago en el lado derecho, fiebre, náuseas o vómitos).
- Una enfermedad del cerebro con síntomas como cambios en la visión, cefalea, convulsiones y confusión, con o sin tensión arterial alta (síndrome de encefalopatía posterior reversible o PRES).
- Una enfermedad que afecta a la piel causada por la inflamación de pequeños vasos sanguíneos, acompañada de dolor en las articulaciones y fiebre (vasculitis leucocitoclástica).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Thalidomide Celgene

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster, después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice este medicamento si observa deterioro o signos de manipulación del cierre de garantía.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Al final de su tratamiento debe devolver todas las cápsulas no utilizadas al farmacéutico o al médico, para evitar el uso indebido.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Thalidomide Celgene:

- El principio activo es talidomida. Cada cápsula contiene 50 mg de talidomida.
- Los demás excipientes son:
 - La cápsula contiene almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.
 - La cubierta de la cápsula contiene gelatina y dióxido de titanio (E171).
 - La tinta de impresión está compuesta por goma laca, óxido de hierro negro (E172) y propilenglicol.

Aspecto del producto y contenido del envase

Las cápsulas duras de Thalidomide Celgene son blancas marcadas con “Thalidomide Celgene 50 mg”. Las cápsulas se suministran en un envase que contiene 28 cápsulas (2 blísters de 14 cápsulas cada uno).

Titular de la autorización de comercialización

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Países Bajos

Responsable de la fabricación

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Países Bajos

Fecha de la última revisión de este prospecto**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para talidomida, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

Teniendo en cuenta que la talidomida ha estado en el mercado durante más de 10 años y que, por lo tanto, se ha adquirido una considerable experiencia en el uso de la talidomida, y teniendo en cuenta que no ha habido ningún cambio reciente para la implementación del programa de prevención de embarazos (PPP), los informes semestrales a la EMA por parte de cada Estado miembro sobre el estado de implementación del PPP y la estimación del uso en cada Estado miembro podrían sustituirse por una notificación por parte de los titulares de la autorización de comercialización en el marco de los IPS anuales.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para talidomida, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) talidomida no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la Anexo 127a.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.