

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Talidomide BMS 50 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 50 mg di talidomide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsule bianco opaco con impresso la scritta "Thalidomide BMS 50 mg".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Talidomide BMS, in associazione a melfalan e prednisone, è indicata per il trattamento di prima linea di pazienti con mieloma multiplo non trattato di età ≥ 65 anni o non idonei a chemioterapia a dosi elevate.

Talidomide BMS viene prescritta e dispensata in conformità al Programma di Prevenzione della Gravidanza di Talidomide BMS (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato sotto la supervisione di medici esperti nella gestione di agenti immunomodulanti o chemioterapici e con piena conoscenza dei rischi della terapia con talidomide e delle esigenze di monitoraggio (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

La dose raccomandata di talidomide è di 200 mg al giorno per via orale.

Somministrare per un massimo di 12 cicli, ognuno di 6 settimane (42 giorni).

Tabella 1: Dosi iniziali di talidomide in associazione con melfalan e prednisone

Età (anni)	ANC* (/µl)		Conta piastrinica (/µl)	Talidomide ^{a,b}	Melfalan ^{c,d,e}	Prednisone ^f
≤ 75	≥ 1.500	E	≥ 100.000	200 mg al giorno	0,25 mg/kg al giorno	2 mg/kg al giorno
≤ 75	< 1.500 ma ≥ 1.000	OPPU-RE	< 100.000 ma ≥ 50.000	200 mg al giorno	0,125 mg/kg al giorno	2 mg/kg al giorno
> 75	≥ 1.500	E	≥ 100.000	100 mg al giorno	0,20 mg/kg al giorno	2 mg/kg al giorno
> 75	< 1.500 ma ≥ 1.000	OPPU-RE	< 100.000 ma ≥ 50.000	100 mg al giorno	0,10 mg/kg al giorno	2 mg/kg al giorno

* ANC: conta assoluta dei neutrofili

^a Talidomide somministrata una volta al giorno al momento di coricarsi nei giorni da 1 a 42 di ogni ciclo di 42 giorni.

^b A causa dell'effetto sedativo associato a talidomide, è noto che la somministrazione al momento di coricarsi migliora in genere la tollerabilità.

^c Melfalan somministrato una volta al giorno nei giorni da 1 a 4 di ogni ciclo di 42 giorni.

^d Dosaggio di melfalan: ridurre del 50 % in caso di insufficienza renale moderata (clearance della creatinina: ≥ 30 ma < 50 ml/min) o severa (CrCL: < 30 ml/min).

^e Dose massima giornaliera di melfalan: 24 mg (pazienti ≤ 75 anni) o 20 mg (pazienti > 75 anni).

^f Prednisone somministrato una volta al giorno nei giorni da 1 a 4 di ogni ciclo di 42 giorni.

I pazienti devono essere tenuti sotto controllo per: eventi tromboembolici, neuropatia periferica, reazioni cutanee severe, bradicardia, sincope, sonnolenza, neutropenia e trombocitopenia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Può rendersi necessario ritardare, ridurre o sospendere la dose in base al grado NCI-CTC (Criteri di Tossicità Comuni del National Cancer Institute).

Se sono trascorse meno di 12 ore dalla dose dimenticata, il paziente può assumere la dose persa. Se sono trascorse più di 12 ore dall'orario normale di assunzione della dose dimenticata, il paziente non deve assumere la dose persa, ma assumere la dose successiva all'orario normale il giorno successivo.

Eventi tromboembolici

La tromboprofilassi va somministrata durante almeno i primi 5 mesi di trattamento soprattutto nei pazienti con fattori di rischio trombotici aggiuntivi. Si consigliano farmaci profilattici antitrombotici, come ad esempio eparine a basso peso molecolare o warfarin. La decisione di adottare misure profilattiche antitrombotiche va presa dopo un'attenta valutazione dei fattori di rischio del singolo paziente (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8).

In presenza di eventi tromboembolici, il trattamento deve essere sospeso e deve essere avviata la normale terapia anticoagulante. Dopo aver stabilizzato il paziente con il trattamento anticoagulante e aver gestito le eventuali complicanze causate dall'evento tromboembolico, il trattamento con talidomide può essere ripreso alla dose originale, a seconda della valutazione rischio/beneficio. Il paziente deve continuare la terapia anticoagulante durante la terapia con talidomide.

Neutropenia

La conta leucocitaria e differenziale deve essere costantemente monitorata, in conformità alle linee guida di oncologia, soprattutto nei pazienti che possono essere maggiormente predisposti a neutropenia. Può rendersi necessario ritardare, ridurre o sospendere la dose in base al grado NCI-CTC.

Trombocitopenia

La conta piastrinica deve essere costantemente monitorata, in conformità alle linee guida di oncologia. Può rendersi necessario ritardare, ridurre o sospendere la dose in base al grado NCI-CTC.

Neuropatia periferica

Le modifiche al dosaggio in caso di neuropatia periferica vengono descritte nella Tabella 2.

Tabella 2: Modifiche di dose raccomandate in caso di neuropatia correlata a talidomide nel trattamento di prima linea del mieloma multiplo

Gravità della neuropatia	Modifiche di dose e regime terapeutico
Grado 1 (parestesia, debolezza e/o perdita di riflessi) senza perdita di funzionalità	Continuare a monitorare il paziente tramite esame clinico. Valutare la riduzione della dose se i sintomi peggiorano. Tuttavia, la riduzione della dose non è necessariamente seguita da un miglioramento dei sintomi.
Grado 2 (interferenza con la funzionalità ma non con le attività quotidiane)	Ridurre la dose o interrompere il trattamento e continuare a monitorare il paziente tramite esame clinico e neurologico. Se non si riscontrano miglioramenti o se la neuropatia continua a peggiorare, interrompere il trattamento. Se la neuropatia rientra a Grado 1 o migliore, il trattamento può essere ripreso, sempre che il rapporto rischio/beneficio sia favorevole.
Grado 3 (interferenza con le attività quotidiane)	Interrompere il trattamento.
Grado 4 (neuropatia disabilitante)	Interrompere il trattamento.

Reazioni allergiche e reazioni cutanee severe

La sospensione o l'interruzione di talidomide deve essere considerata in caso di eruzione cutanea di grado 2-3. Il trattamento con talidomide deve essere interrotto in caso di angioedema, reazione anafilattica, eruzione cutanea di grado 4, eruzione esfoliativa o bollosa, o in caso di sospetta sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) o reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) e non deve essere ripreso dopo l'interruzione avvenuta a causa di queste reazioni.

Popolazione anziana

Non si raccomandano aggiustamenti specifici di dose negli anziani di età ≤ 75 anni. Per i pazienti di età > 75 anni, la dose iniziale raccomandata di talidomide è 100 mg al giorno. La dose iniziale di melfalan è ridotta per gli anziani di età > 75 anni, tenendo in considerazione la riserva midollare e la funzionalità renale al basale. La dose iniziale raccomandata di melfalan è da 0,1 a 0,2 mg/kg al giorno, in base alla riserva midollare, con un'ulteriore riduzione della dose del 50 % in caso di insufficienza renale moderata (clearance della creatinina: ≥ 30 ma < 50 mL/min) o severa (CrCL: < 30 mL/min). Nei pazienti di età > 75 anni, la dose massima giornaliera di melfalan è 20 mg (vedere Tabella 1).

Pazienti con compromissione renale o epatica

Non sono stati eseguiti studi ufficiali con Talidomide BMS nei pazienti affetti da insufficienza renale o epatica. Non sono disponibili raccomandazioni specifiche sulla dose da somministrare a queste popolazioni di pazienti. I pazienti che presentano organi gravemente compromessi devono essere attentamente monitorati per la comparsa di reazioni avverse.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Talidomide BMS nella popolazione pediatrica, per l'indicazione del mieloma multiplo.

Modo di somministrazione

Talidomide BMS deve essere assunta come singola dose al momento di coricarsi, per ridurre l'impatto della sonnolenza. Le capsule non devono essere aperte o frantumate (vedere paragrafo 6.6).

Si raccomanda di fare pressione su un solo lato della capsula per estrarla dal blister, riducendo così il rischio di deformarla o romperla.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a talidomide o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Donne potenzialmente fertili a meno che non vengano soddisfatte tutte le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Pazienti di sesso maschile che non sono in grado di seguire o di adottare i metodi contraccettivi richiesti (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Effetti teratogeni

Talidomide è un potente agente teratogeno nell'uomo e induce con alta frequenza gravi malformazioni congenite, pericolose per la vita. Talidomide non deve essere mai usata da donne durante la gravidanza o da donne potenzialmente fertili, a meno che non vengano soddisfatte tutte le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza. Tutti i pazienti, uomini e donne, devono soddisfare le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza.

Criteri di definizione delle donne che non sono potenzialmente fertili

Una paziente o la partner di un paziente di sesso maschile deve essere considerata potenzialmente fertile, salvo che non soddisfi almeno uno dei seguenti criteri:

- Età ≥ 50 anni e presenza di amenorrea naturale da almeno 1 anno (l'amenorrea successiva a una terapia antineoplastica o concomitante all'allattamento al seno non esclude la potenziale fertilità).
- Insufficienza ovarica precoce confermata da uno specialista ginecologo.
- Pregressa salpingo-ovariectomia bilaterale o isterectomia.
- Genotipo XY, sindrome di Turner, agenesia uterina.

Parere medico

Talidomide è controindicata nelle donne potenzialmente fertili a meno che non siano soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

- La paziente è consapevole del rischio teratogeno per il feto
- La paziente è consapevole della necessità di adottare ininterrottamente efficaci metodi contraccettivi almeno nelle 4 settimane precedenti l'inizio del trattamento, per l'intera durata della terapia e per almeno le 4 settimane successive alla fine del trattamento
- Anche in presenza di amenorrea, una donna potenzialmente fertile deve adottare tutte le misure necessarie per una efficace contraccezione
- La paziente deve essere in grado di aderire ad efficaci misure contraccettive
- La paziente è informata e comprende le potenziali conseguenze di una gravidanza e la necessità di rivolgersi immediatamente al medico nel caso vi sia il rischio di una gravidanza
- La paziente comprende la necessità di iniziare il trattamento, non appena le viene consegnata talidomide, dopo un test di gravidanza negativo
- La paziente comprende la necessità ed accetta di sottoporsi ad un test di gravidanza ogni 4 settimane, tranne in caso di sterilizzazione tubarica confermata
- La paziente dichiara di aver compreso i rischi e le precauzioni necessarie associate all'uso di talidomide.

Dato che talidomide è stata rilevata nel liquido seminale, come precauzione tutti i pazienti di sesso maschile che assumono il farmaco devono soddisfare le seguenti condizioni:

- Essere consapevoli del rischio teratogeno in caso di attività sessuale con una donna in gravidanza o potenzialmente fertile.
- Comprendere la necessità di far uso del profilattico durante il rapporto sessuale con una donna in gravidanza o potenzialmente fertile e che non adotta misure contraccettive efficaci (anche se l'uomo è stato vasectomizzato), durante il trattamento, durante l'interruzione del trattamento e per almeno 7 giorni dopo l'interruzione del trattamento.
- Comprendere che se la partner di sesso femminile inizia una gravidanza mentre sta assumendo talidomide o 7 giorni dopo che abbia smesso di assumere talidomide, deve informare immediatamente il medico. Si raccomanda di indirizzare la partner presso un medico specializzato o esperto in teratologia, per una valutazione e un consulto.

Il medico prescrittore deve verificare che:

- La paziente soddisfi le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza inclusa la conferma che la paziente abbia un livello adeguato di comprensione
- Il paziente abbia compreso le condizioni menzionate in precedenza.

Contraccezione

Le donne potenzialmente fertili devono adottare un metodo contraccettivo efficace almeno nelle 4 settimane precedenti l'inizio del trattamento, durante il trattamento e fino ad almeno 4 settimane successive alla fine del trattamento con talidomide e anche in caso di interruzione del trattamento, a meno che la paziente non si impegni ad osservare l'assoluta e continua astinenza sessuale, confermata

ogni mese. Nel caso non sia stata già iniziata una terapia anticoncezionale efficace, la paziente deve essere indirizzata a un medico specialista, al fine di instaurare un metodo contraccettivo efficace.

I seguenti metodi possono essere considerati esempi di contraccezione efficace:

- Impianto
- Sistema intrauterino rilasciante levonorgestrel (IUS)
- Medrossiprogesterone acetato depot
- Sterilizzazione tubarica
- Attività sessuale esclusivamente con un partner di sesso maschile vasectomizzato; la vasectomia deve essere confermata da due analisi negative del liquido seminale
- Pillole a base di solo progesterone che inibiscono l'ovulazione (per es. desogestrel)

A causa dell'aumentato rischio di tromboembolismo venoso nei pazienti con mieloma multiplo (MM), è sconsigliato l'uso di contraccettivi orali combinati (vedere paragrafo 4.5). Se una paziente sta attualmente assumendo un contraccettivo orale di tipo combinato, deve sostituire il metodo anticoncezionale con uno dei metodi efficaci sopra elencati. Il rischio di tromboembolismo venoso perdura per 4-6 settimane dopo la sospensione del contraccettivo orale di tipo combinato.

Test di gravidanza

Nelle donne potenzialmente fertili, devono essere effettuati, sotto la supervisione di un medico, test di gravidanza con una sensibilità minima di 25 mUI/mL come indicato di seguito. Questo requisito è valido anche per le pazienti potenzialmente fertili che praticano astinenza assoluta e continua.

Prima di iniziare il trattamento

Stabilito che la paziente abbia adottato un metodo contraccettivo efficace per almeno 4 settimane, deve essere eseguito un test di gravidanza sotto controllo medico durante il consulto in cui viene prescritta talidomide, oppure nei 3 giorni precedenti la visita dal medico prescrittore. Il test deve accertare l'assenza di una gravidanza prima dell'inizio del trattamento con talidomide.

Follow-up e fine del trattamento

Il test di gravidanza sotto controllo medico deve essere ripetuto ogni 4 settimane, comprese le 4 settimane successive alla fine del trattamento, tranne in caso di sterilizzazione tubarica confermata. Il test di gravidanza deve essere eseguito lo stesso giorno in cui avviene la prescrizione medica oppure nei 3 giorni precedenti la visita del medico prescrittore.

Uomini

Poiché talidomide viene rilevata nel liquido seminale, come precauzione tutti i pazienti di sesso maschile devono utilizzare profilattici per l'intera durata del trattamento, durante l'interruzione del trattamento e fino ad almeno 7 giorni dopo l'interruzione della terapia, qualora la propria partner sia in gravidanza o potenzialmente fertile e non utilizzi alcun metodo contraccettivo efficace. I pazienti di sesso maschile non devono donare liquido seminale o sperma durante il trattamento (anche durante l'interruzione della dose) e fino ad almeno 7 giorni dopo l'interruzione di talidomide.

Ulteriori precauzioni

I pazienti devono essere informati di non dare mai questo medicinale ad altre persone e di restituire al farmacista le capsule inutilizzate alla fine del trattamento.

I pazienti non devono donare sangue durante il trattamento (anche durante le interruzioni della dose) e per almeno 7 giorni dopo l'interruzione di talidomide.

Gli operatori sanitari e coloro che prestano assistenza al paziente devono indossare guanti monouso quando manipolano il blister o la capsula. Le donne in gravidanza accertata o sospetta non devono manipolare il blister o la capsula (vedere paragrafo 6.6).

Materiale educativo, limitazioni di prescrizione e dispensazione

Per aiutare i pazienti ad evitare l'esposizione del feto a talidomide, il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio fornirà agli operatori sanitari del materiale educativo per rafforzare le avvertenze sulla teratogenicità di talidomide, per offrire consigli sulla contraccezione prima che venga iniziato il trattamento e per dare indicazioni sulla necessità di eseguire il test di gravidanza. Il prescrittore deve informare il paziente riguardo al rischio teratogeno atteso e alle rigorose misure di prevenzione della gravidanza come specificato nel Programma di Prevenzione della Gravidanza e fornire ai pazienti un apposito opuscolo educativo, scheda paziente e/o strumento equivalente, come concordato con ciascuna Autorità Nazionale Competente. In collaborazione con ciascuna Autorità Nazionale Competente, è stato implementato un programma di accesso controllato che include l'impiego di una scheda paziente e/o di uno strumento equivalente per i controlli della prescrizione e/o della dispensazione, e la raccolta di informazioni relative all'indicazione al fine di monitorare l'uso al di fuori delle indicazioni approvate entro il territorio nazionale. Idealmente, il test di gravidanza, il rilascio della prescrizione e la dispensazione del farmaco dovrebbero avvenire nello stesso giorno. La dispensazione di talidomide alle donne potenzialmente fertili deve avvenire entro 7 giorni dalla prescrizione e successivamente al risultato negativo di un test di gravidanza effettuato sotto la supervisione del medico. Per le donne potenzialmente fertili la prescrizione può essere per una durata massima di trattamento di 4 settimane secondo i regimi posologici per le indicazioni approvate (vedere paragrafo 4.2), per tutti gli altri pazienti la durata massima della prescrizione è di 12 settimane.

Amenorrea

L'uso di talidomide può essere associato a disturbi mestruali, inclusa amenorrea. Durante la terapia con talidomide, si deve presumere che l'amenorrea sia dovuta a gravidanza fino a quando non sia stato accertato dal punto di vista medico che la paziente non è incinta. Non è chiaro il meccanismo preciso mediante il quale talidomide può indurre amenorrea. Gli eventi segnalati si sono verificati in giovani donne (in premenopausa, età mediana 36 anni) trattate con talidomide per indicazioni diverse dal mieloma multiplo, sono insorti entro 6 mesi dall'inizio del trattamento e sono risultati reversibili con la sospensione di talidomide. In casi clinici documentati con valutazione ormonale, l'evento di amenorrea è stato associato a una riduzione dei livelli di estradiolo e a un aumento dei livelli di FSH/LH. Limitatamente ai casi in cui i dati sono stati resi disponibili, gli anticorpi anti-ovaio sono risultati negativi e il livello di prolattina era nella norma.

Disturbi cardiovascolari

Infarto del miocardio

Sono stati osservati casi di infarto del miocardio (IM) in pazienti che hanno ricevuto talidomide, in particolare in quelli con fattori di rischio noti. I pazienti con fattori di rischio noti per IM, compresi quelli con precedente trombosi, devono essere monitorati attentamente e si deve intervenire per tentare di minimizzare tutti i fattori di rischio modificabili (ad es., fumo, ipertensione e iperlipidemia).

Eventi tromboembolici venosi e arteriosi

I pazienti trattati con talidomide hanno un rischio più elevato di tromboembolismo venoso (come trombosi venosa profonda ed embolia polmonare) e di tromboembolismo arterioso (come eventi di infarto del miocardio ed evento cerebrovascolare) (vedere paragrafo 4.8). Sembra che il rischio sia più elevato durante i primi 5 mesi di terapia. Nel paragrafo 4.2 vengono fornite raccomandazioni relative alla tromboprofilassi e al dosaggio/terapia anticoagulante.

Una pregressa anamnesi di eventi tromboembolici o la somministrazione concomitante di agenti eritropoietici o di altri agenti quali terapia ormonale sostitutiva può anch'essa aumentare il rischio tromboembolico in questi pazienti. Questi agenti devono pertanto essere utilizzati con cautela nei pazienti con mieloma multiplo che ricevono talidomide in associazione a prednisone e melfalan. In particolare una concentrazione emoglobinica superiore a 12 g/dL deve comportare l'interruzione dell'uso degli agenti eritropoietici. Si deve intervenire per tentare di minimizzare tutti i fattori di rischio modificabili (ad es., fumo, ipertensione e iperlipidemia).

I pazienti e i medici devono essere consapevoli della necessità di prestare attenzione ai possibili segni e sintomi di tromboembolia. Informare i pazienti di rivolgersi al medico nel caso di comparsa di sintomi quali respiro affannoso, dolore toracico, gonfiore agli arti superiori o inferiori.

Disturbi della tiroide

Sono stati osservati casi di ipotiroidismo. Prima di iniziare il trattamento, si raccomanda un controllo ottimale delle condizioni di comorbidità che influenzano la funzionalità tiroidea. Si raccomanda di monitorare la funzionalità tiroidea in condizioni basali e durante il trattamento.

Neuropatia periferica

La neuropatia periferica è una reazione avversa molto frequente, potenzialmente grave, del trattamento con talidomide che può comportare un danno irreversibile (vedere paragrafo 4.8). In uno studio di fase 3 il tempo mediano al primo evento neuropatico è risultato di 42,3 settimane.

Se il paziente manifesta neuropatia periferica, attenersi alle istruzioni per la modifica della dose e del regime terapeutico fornite nel paragrafo 4.2.

Si raccomanda un attento controllo dei pazienti per lo sviluppo dei sintomi neuropatici. I sintomi includono parestesia, disestesia, malessere, disturbi della coordinazione o debolezza.

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

Talidomide può inoltre potenzialmente aggravare una neuropatia pre-esistente, e quindi non deve essere usata in pazienti con segni clinici o sintomi di neuropatia periferica, a meno che i benefici clinici non ne giustifichino ampiamente i rischi.

Sincope, bradicardia e blocco atrioventricolare

I pazienti devono essere monitorati per accertare la comparsa di sincope, bradicardia e blocco atrioventricolare; può rendersi necessario ridurre la dose o interrompere la somministrazione del farmaco.

Ipertensione polmonare

Sono stati segnalati casi di ipertensione polmonare, alcuni fatali, in pazienti trattati con talidomide. I pazienti devono essere valutati per rilevare segni e sintomi di malattia cardiopolmonare preesistente prima di iniziare e durante la terapia con talidomide.

Patologie ematologiche

Neutropenia

L'incidenza di neutropenia di grado 3 o 4 riportata come reazione avversa è stata più elevata nei pazienti con mieloma multiplo trattati con MPT (melfalan, prednisone, talidomide) che in quelli trattati con MP (melfalan, prednisone): rispettivamente 42,7% vs. 29,5% (studio IFM 99-06). Reazioni avverse quali neutropenia febbrile e pancitopenia sono state riferite dall'esperienza post-marketing con talidomide. I pazienti devono essere monitorati e può rendersi necessario ritardare, ridurre o sospendere la dose (vedere paragrafo 4.2).

Trombocitopenia

La trombocitopenia, comprese le reazioni avverse di grado 3 o 4, è stata riportata in pazienti con mieloma multiplo trattati con MPT. I pazienti devono essere osservati e può rendersi necessario ritardare, ridurre o sospendere la dose (vedere paragrafo 4.2). I pazienti e i medici devono tenere sotto

osservazione i segni e i sintomi di sanguinamento, tra cui petecchie, epistassi ed emorragia gastrointestinale, soprattutto in caso di medicinale concomitante incline a indurre sanguinamento (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Patologie epatiche

Sono state riportate patologie epatiche, principalmente alterazioni dei test di funzionalità epatica. Le anomalie epatiche e colestatiche non sono riconducibili a nessuno schema specifico e, in alcuni casi, si presentano come miste. La maggior parte delle reazioni si è verificata entro i primi 2 mesi di terapia e si è risolta spontaneamente senza trattamento, dopo la sospensione di talidomide. La funzionalità epatica dei pazienti deve essere monitorata, in particolare in caso di patologia epatica preesistente o di uso concomitante di un medicinale che possono indurre disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni allergiche e reazioni cutanee severe

Casi di reazioni allergiche quali angioedema, reazione anafilattica e reazioni cutanee severe, incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la necrolisi epidermica tossica (TEN) e la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), sono stati riportati con l'uso di talidomide. Chi prescrive il farmaco deve avvertire i pazienti riguardo ai segni e sintomi di queste reazioni e raccomandare loro di consultare immediatamente il medico se si sviluppano tali sintomi. La sospensione o l'interruzione di talidomide deve essere considerata in caso di eruzione cutanea di grado 2-3. Il trattamento con talidomide deve essere interrotto definitivamente in caso di angioedema, reazione anafilattica, eruzione cutanea di grado 4, eruzione esfoliativa o bollosa o di sospetta SJS, TEN o DRESS, e non deve essere ripreso dopo l'interruzione avvenuta a causa di queste reazioni (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Sonnolenza

È molto comune che talidomide provochi sonnolenza. I pazienti devono essere informati della necessità di evitare situazioni in cui la sonnolenza può costituire un problema e consultare il medico prima di assumere altri medicinali che notoriamente inducono sonnolenza. I pazienti devono essere monitorati e può rendersi necessario una riduzione della dose.

I pazienti devono essere informati circa la possibile compromissione delle capacità mentali e/o fisiche richieste per lo svolgimento di attività pericolose (vedere paragrafo 4.7).

Sindrome da lisi tumorale

I pazienti a rischio di sindrome da lisi tumorale sono quelli con massa tumorale elevata prima del trattamento. Si raccomanda di monitorare attentamente tali pazienti e di adottare le precauzioni appropriate.

Infezioni

I pazienti devono essere monitorati per accertare la comparsa di infezioni gravi, inclusi sepsi e shock settico.

Sono stati segnalati casi di riattivazione virale in pazienti trattati con talidomide, inclusi casi gravi di riattivazione dell'herpes zoster o virus dell'epatite B (HBV).

Alcuni dei casi di riattivazione dell'herpes zoster hanno provocato herpes zoster disseminato, che ha richiesto la sospensione temporanea del trattamento con talidomide e un'adeguata terapia antivirale.

Alcuni dei casi di riattivazione di HBV sono progrediti in insufficienza epatica acuta e hanno richiesto l'interruzione del trattamento con talidomide. Lo stato virale dell'epatite B deve essere stabilito prima di iniziare il trattamento con talidomide. Per i pazienti che risultano positivi ai test per l'infezione da HBV, si raccomanda di consultare un medico esperto nel trattamento dell'epatite B.

I pazienti con pregressa infezione devono essere attentamente monitorati per rilevare segni e sintomi di riattivazione virale, inclusa infezione da HBV attiva, per l'intera durata della terapia.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

Sono stati segnalati casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva, compresi casi fatali, con l'uso di talidomide. La PML è stata segnalata da diversi mesi a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con talidomide. Generalmente sono stati segnalati casi in pazienti con assunzione concomitante di desametasone o trattamento precedente con altra chemioterapia immunosoppressiva. I medici devono monitorare i pazienti a intervalli regolari e considerare la PML nella diagnosi differenziale in pazienti che presentano sintomi neurologici, segni o sintomi cognitivi o comportamentali nuovi o in peggioramento. Occorre inoltre consigliare ai pazienti di informare il loro partner o coloro che li assistono circa il trattamento a cui sono sottoposti, poiché questi potrebbero notare dei sintomi di cui il paziente non è a conoscenza.

La valutazione per la PML deve basarsi su esame neurologico, risonanza magnetica per immagini del cervello e analisi del liquido cerebrospinale per il DNA del virus JC (JCV) mediante reazione a catena della polimerasi (PCR) o biopsia cerebrale con test del JCV. Una PCR negativa per il JCV non esclude la PML. Possono essere giustificati ulteriori controlli e valutazioni se non è possibile stabilire una diagnosi alternativa.

In caso di sospetta PML, le ulteriori somministrazioni devono essere sospese fino a quando la diagnosi di PML sia stata esclusa. In caso di conferma di PML, la somministrazione di talidomide deve essere definitivamente interrotta.

Leucemia mieloide acuta (LMA) e sindromi mielodisplastiche (SMD)

Durante uno studio clinico in pazienti con mieloma multiplo precedentemente non trattati che ricevevano la associazione melfalan, prednisone e talidomide (MPT) è stato osservato un aumento statisticamente significativo di casi di LMA e SMD. Il rischio è aumentato nel corso del tempo ed è risultato pari a circa il 2% dopo due anni e a circa il 4% dopo tre anni. Un aumento dell'incidenza di secondi tumori primari (*Second Primary Malignancy*, SPM) è anche stato osservato in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi trattati con lenalidomide. Tra i SPM invasivi, sono stati osservati casi di SMD/LMA in pazienti trattati con lenalidomide in associazione a melfalan o subito dopo melfalan ad alte dosi e trapianto di cellule staminali autologhe.

Il beneficio ottenuto con talidomide e il rischio di sviluppare LMA e SMD devono essere tenuti in considerazione prima di iniziare il trattamento con talidomide in associazione con melfalan e prednisone. I medici devono valutare attentamente i pazienti prima e durante il trattamento, utilizzando lo screening oncologico standard, e istituire il trattamento secondo le indicazioni.

Pazienti con compromissione renale o epatica

Gli studi eseguiti su volontari sani e su pazienti con mieloma multiplo suggeriscono che la funzionalità renale o epatica non influisce in maniera significativa su talidomide (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, non sono stati eseguiti studi formali su pazienti con disfunzione renale o epatica; quindi i pazienti con grave compromissione renale o epatica devono essere monitorati attentamente per la comparsa di qualsiasi evento avverso.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Talidomide è un substrato con scarso effetto sugli isoenzimi del citocromo P450, pertanto è improbabile che si verifichino interazioni clinicamente importanti con i farmaci inibitori e/o induttori di questo sistema enzimatico. L'idrolisi non enzimatica di talidomide, essendo il meccanismo di clearance primario, suggerisce che la possibilità di interazione farmaco-farmaco con talidomide è bassa.

Aumento degli effetti sedativi di altri medicinali

Talidomide ha proprietà sedative, quindi può potenziare la sedazione indotta da ansiolitici, ipnotici, antipsicotici, antistaminici H₁, derivati oppioidi, barbiturici ed alcool. Particolare cautela è richiesta nel somministrare talidomide in concomitanza a farmaci che inducono sonnolenza.

Effetto bradicardico

A causa della potenziale bradicardia indotta da talidomide, è necessario avere cautela nell'uso di farmaci con lo stesso effetto farmacodinamico, come ad esempio i principi attivi che notoriamente inducono torsione di punta, i betabloccanti o gli agenti anticolinesterasici.

Medicinali che notoriamente causano neuropatia periferica

I medicinali che notoriamente sono associati a neuropatia periferica (come vincristina e bortezomib) vanno usati con cautela nei pazienti che assumono talidomide.

Contraccettivi ormonali

Talidomide non interagisce con i contraccettivi ormonali. I profili farmacocinetici di noretindrone ed etinil estradiolo sono stati studiati in 10 donne sane dopo la somministrazione di una dose singola contenente 1,0 mg di noretindrone acetato e 0,75 mg di etinil estradiolo. Ai livelli di *steady-state* i risultati ottenuti con e senza cosomministrazione di 200 mg/die di talidomide sono stati simili. Tuttavia si sconsiglia l'uso di contraccettivi ormonali combinati a causa dell'aumentato rischio di malattia tromboembolica venosa.

Warfarin

In volontari sani, somministrazioni di 200 mg di talidomide una volta al giorno per 4 giorni non hanno avuto effetto sul calcolo dell'INR (International Normalized Ratio). Tuttavia, alla luce dell'aumentato rischio di trombosi nei pazienti oncologici e alla potenziale accelerazione del metabolismo di warfarin con corticosteroidi, si consiglia l'attento monitoraggio dei valori INR sia durante il trattamento combinato con talidomide-prednisone che durante le prime settimane post-trattamento.

Digossina

Talidomide non interagisce con la digossina. In 18 volontari sani di sesso maschile, la somministrazione di più dosi di 200 mg di talidomide non ha avuto effetti apparenti sulla farmacocinetica di una singola dose di digossina. Inoltre, la somministrazione di una dose singola di 0,5 mg di digossina non ha avuto effetti apparenti sulla farmacocinetica di talidomide. Non è noto se l'effetto sia diverso nei pazienti con mieloma multiplo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne potenzialmente fertili devono adottare un efficace metodo contraccettivo almeno nelle 4 settimane precedenti l'inizio del trattamento, durante il trattamento anche durante le interruzioni del trattamento e fino ad almeno 4 settimane successive la fine del trattamento con talidomide (vedere paragrafo 4.4). In presenza di una gravidanza in una donna trattata con talidomide, il trattamento deve essere sospeso immediatamente e la paziente deve essere riferita a un medico specialista o esperto in teratologia per valutazione e consulenza.

Poiché talidomide viene rilevata nel liquido seminale, nei rapporti sessuali con una partner in gravidanza o potenzialmente fertile che non utilizzi alcun metodo contraccettivo efficace, tutti i pazienti di sesso maschile, come precauzione, devono utilizzare profilattici per l'intera durata del

trattamento, durante l'interruzione del trattamento e fino ad almeno 7 giorni dopo l'interruzione della terapia, Ciò vale anche se l'uomo è stato vasectomizzato.

In caso di gravidanza della partner di un paziente di sesso maschile che assume talidomide, la partner deve essere indirizzata presso un medico specializzato o esperto in teratologia, per una valutazione e un consulto.

Gravidanza

Talidomide è controindicata durante la gravidanza e nelle donne potenzialmente fertili, a meno che non siano soddisfatte tutte le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Talidomide è un potente teratogeno nell'uomo e induce con elevata frequenza (circa il 30%) gravi anomalie congenite, pericolose per la vita, come per esempio: ectromelia (amelia, focomelia, emimelia) degli arti superiori e/o inferiori, microtia con anomalia del meato acustico esterno (cieco o assente), lesioni dell'orecchio interno e medio (meno frequente), lesioni oculari (anoftalmia, microftalmia), malattia cardiaca congenita, anomalie renali. Sono state descritte anche altre anomalie meno frequenti.

Allattamento

Non è stato determinato se talidomide venga escreta nel latte umano. Gli studi eseguiti su animali hanno mostrato che talidomide viene escreta nel latte mammario. Pertanto durante il trattamento con talidomide si deve interrompere l'allattamento al seno.

Fertilità

Uno studio su conigli non ha dimostrato effetti sugli indici di fertilità né nei maschi, né nelle femmine, sebbene sia stata osservata degenerazione testicolare nei maschi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Alla posologia raccomandata, Talidomide BMS altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Talidomide può indurre stanchezza (molto comune), capogiri (molto comune), sonnolenza (molto comune) e vista offuscata (comune) (vedere paragrafo 4.8). Pertanto ai pazienti, durante il trattamento con talidomide, deve essere sconsigliato di guidare veicoli, usare macchinari o eseguire mansioni pericolose se si sentono stanchi, con un senso di capogiro, assennati o hanno la visione offuscata.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Reazioni avverse possono verificarsi nella maggioranza dei pazienti che assumono talidomide. Le reazioni avverse osservate con maggior frequenza in associazione all'uso di talidomide in associazione con melfalan e prednisone sono: neutropenia, leucopenia, stipsi, sonnolenza, parestesia, neuropatia periferica, anemia, linfopenia, trombocitopenia, capogiri, disestesia, tremore ed edema periferico.

Oltre alle reazioni avverse descritte sopra, in altri studi clinici eseguiti con talidomide in associazione con desametasone, sono descritte le seguenti reazioni avverse: affaticamento (molto comune); evento ischemico transitorio (comune), sincope (comune), vertigine (comune), ipotensione (comune), alterazioni dell'umore (comune), ansia (comune), visione offuscata (comune), nausea (comune), dispepsia (comune); evento cerebrovascolare (non comune), perforazione diverticolare (non comune), peritonite (non comune), ipotensione ortostatica (non comune) e bronchite (non comune).

Le reazioni avverse clinicamente più importanti associate all'uso di talidomide in associazione con melfalan e prednisone o desametasone comprendono: trombosi venosa profonda ed embolia polmonare, neuropatia periferica, gravi reazioni cutanee compresa sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica tossica e reazione avversa da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, sincope, bradicardia e capogiri (vedere i paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 3 sono riportate solo le reazioni avverse per le quali può essere ragionevolmente stabilita una relazione causale con il trattamento osservate nello studio principale e durante l'esperienza post-marketing. Le frequenze riportate sono basate sulle osservazioni effettuate durante uno studio clinico registrativo comparativo che valutava l'effetto di talidomide in associazione con melfalan e prednisone in pazienti affetti da mieloma multiplo precedentemente non trattato.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). In ciascun gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3: Reazioni avverse al farmaco (ADR) segnalate nello studio principale con talidomide in associazione con melfalan e prednisone e durante l'uso post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	<u>Comune</u>	Polmonite
	<u>Non nota</u>	Infezioni gravi (es. sepsi fatale incluso lo shock settico) [†] , infezioni virali, inclusa riattivazione dell'herpes zoster e del virus dell'epatite B [†]
Tumori benigni, maligni e non specificati (compresi cisti e polipi)	<u>Comune</u>	Leucemia mieloide acuta ^{*,^}
	<u>Non comune</u>	Sindrome mielodisplastica ^{*,^}
	<u>Non nota</u>	Sindrome da lisi tumorale [†]
Patologie del sistema emolinfopoietico	<u>Molto comune</u>	Neutropenia, leucopenia, anemia, linfopenia, trombocitopenia
	<u>Comune</u>	Neutropenia febbrile [†] , pancitopenia [†]
Disturbi del sistema immunitario	<u>Non nota</u>	Reazioni allergiche (ipersensibilità, angioedema, reazione anafilattica, orticaria) [†]
Patologie endocrine	<u>Non nota</u>	Ipotiroidismo [†]
Disturbi psichiatrici	<u>Comune</u>	Stato confusionale, depressione
Patologie del sistema nervoso	<u>Molto comune</u>	Neuropatia periferica [*] , tremore, capogiro, parestesia, disestesia, sonnolenza
	<u>Comune</u>	Convulsioni [†] , coordinazione anormale
	<u>Non nota</u>	Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) ^{*,†} , peggioramento dei sintomi della malattia di Parkinson [†]
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<u>Comune</u>	Udito compromesso o sordità [†]
Patologie cardiache	<u>Comune</u>	Insufficienza cardiaca, bradicardia
	<u>Non comune</u>	Infarto miocardico [†] , fibrillazione atriale [†] , blocco atrio-ventricolare [†]
Patologie vascolari	<u>Comune</u>	Trombosi venosa profonda [*]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<u>Comune</u>	Embolia polmonare [*] , malattia polmonare interstiziale, broncopneumopatia, dispnea
	<u>Non nota</u>	Ipertensione polmonare [†]

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie gastrointestinali	<u>Molto comune</u>	Stipsi
	<u>Comune</u>	Vomito, bocca secca
	<u>Non comune</u>	Ostruzione intestinale [†]
	<u>Non nota</u>	Perforazione gastrointestinale [†] , pancreatite [†] , emorragia gastrointestinale [†]
Patologie epatobiliari	<u>Non nota</u>	Disturbi epatici [†]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<u>Comune</u>	Eruzione cutanea tossica, eruzione cutanea, cute secca
	<u>Non nota</u>	Sindrome di Stevens-Johnson ^{*,†} , necrolisi epidermica tossica ^{*,†} , reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici ^{*,†} , vasculite leucocitoclastica [†]
Patologie renali e urinarie	<u>Comune</u>	Insufficienza renale [†]
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<u>Non nota</u>	Disfunzione sessuale [†] , disturbi mestruali inclusa amenorrea [†]
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	<u>Molto comune</u>	Edema periferico
	<u>Comune</u>	Piressia, astenia, malessere

* vedere paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate

[†] identificato dai dati post-marketing

[^] leucemia mieloide acuta e sindrome mielodisplastica sono state segnalate in uno studio clinico in pazienti con MM non trattato in precedenza che assumevano l'associazione melfalan prednisone e talidomide (MPT)

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Patologie del sistema emolinfopoietico

Le reazioni avverse riguardanti le patologieematologiche vengono riportate rispetto al braccio di confronto, dato che questo comparatore esercita anch'esso un effetto significativo su queste patologie (Tabella 4).

Tabella 4: Confronto delle patologieematologiche indotte dalla associazione melfalan, prednisone (MP) e melfalan, prednisone, talidomide (MPT) nello studio IFM 99-06 (vedere paragrafo 5.1).

	n (% di pazienti)	
	MP (n=193)	MPT (n=124)
	Grado 3 e 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)

* Criteri OMS

Ulteriori reazioni avverse emerse dall'esperienza post-marketing con talidomide e non osservate nello studio registrativo comprendono la neutropenia febbrile e la pancitopenia.

Teratogenicità

Il rischio di morte intrauterina o di gravi anomalie congenite, in primo luogo focomelia, è estremamente alto. Talidomide non deve essere mai usata durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Eventi tromboembolici venosi e arteriosi

Un aumentato rischio di tromboembolismo venoso (come trombosi venosa profonda ed embolia polmonare) e di tromboembolismo arterioso (come eventi di infarto del miocardio ed evento cerebrovascolare) è stato riportato in pazienti trattati con talidomide (vedere paragrafo 4.4).

Neuropatia periferica

La neuropatia periferica è una reazione avversa molto comune, potenzialmente grave, del trattamento con talidomide che può comportare un danno irreversibile (vedere paragrafo 4.4). La neuropatia periferica generalmente insorge nell'arco di mesi a seguito dell'uso cronico, per quanto esistano casi anche dopo un uso relativamente breve. L'incidenza di eventi neuropatici causa di ritiro, riduzione o interruzione della dose aumenta parallelamente alla dose cumulativa e alla durata della terapia. A volte, i sintomi possono comparire dopo la fine del trattamento con talidomide e possono risolversi lentamente o non risolversi del tutto.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)/Sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS, Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome)

Sono stati riportati casi di PRES/RPLS. I segni e sintomi comprendevano disturbi della vista, cefalea, crisi convulsive e stato mentale alterato, con o senza ipertensione associata. Una diagnosi di PRES/RPLS richiede la conferma mediante *brain imaging*. La maggior parte dei casi riportati presentava fattori di rischio riconosciuti per PRES/RPLS, tra cui ipertensione, compromissione renale e uso concomitante di dosi elevate di corticosteroidi e/o chemioterapia.

Leucemia mieloide acuta (LMA) e sindromi mielodisplastiche (SMD)

Casi di LMA e SMD sono stati riportati in uno studio clinico in pazienti con mieloma multiplo precedentemente non trattato, che ricevevano l'associazione melfalan, prednisone e talidomide (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni allergiche e reazioni cutanee severe

Sono stati riportati casi di reazioni allergiche, quali angioedema, reazione anafilattica e reazioni cutanee severe incluse la sindrome di Stevens-Johnson, la TEN e la DRESS associate all'uso della terapia con talidomide. Se si sospetta angioedema, reazione anafilattica, sindrome di Stevens-Johnson, TEN o DRESS, non si deve riprendere l'uso di talidomide (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione anziana

Il profilo delle reazioni avverse riportato nei pazienti di età > 75 anni trattati con talidomide 100 mg una volta al giorno è risultato simile al profilo delle reazioni avverse osservato nei pazienti di età ≤ 75 anni trattati con talidomide 200 mg una volta al giorno (vedere Tabella 3). Tuttavia, i pazienti di età > 75 anni sono potenzialmente a rischio di una maggiore frequenza di reazioni avverse gravi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La letteratura riporta diciotto casi di sovradosaggio per dosi fino a 14,4 grammi. In tredici di questi casi, i pazienti avevano assunto talidomide da sola, in quantità comprese tra 350 mg e 4000 mg. Questi pazienti non hanno mostrato alcun sintomo o sintomi di sonnolenza, irritabilità, "stato di malessere" e/o cefalea. In un bambino di 2 anni che aveva assunto 700 mg si è verificata una risposta plantare anomala, oltre a sonnolenza e irritabilità. Non sono stati riportati casi di morte e tutti i pazienti si sono ripresi senza sequele. Non esistono antidoti specifici al sovradosaggio da talidomide. In caso di sovradosaggio, devono essere monitorati i segni vitali del paziente e devono essere garantite le adeguate terapie di sostegno per mantenere i valori pressori e lo stato respiratorio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, altri immunosoppressori, codice ATC: L04AX02.

Talidomide presenta un centro chirale e viene utilizzata nella pratica clinica nelle forme racemiche (+)-(R)- e (-)-(S)-talidomide. Lo spettro di attività di talidomide non è pienamente caratterizzato.

Meccanismo d'azione

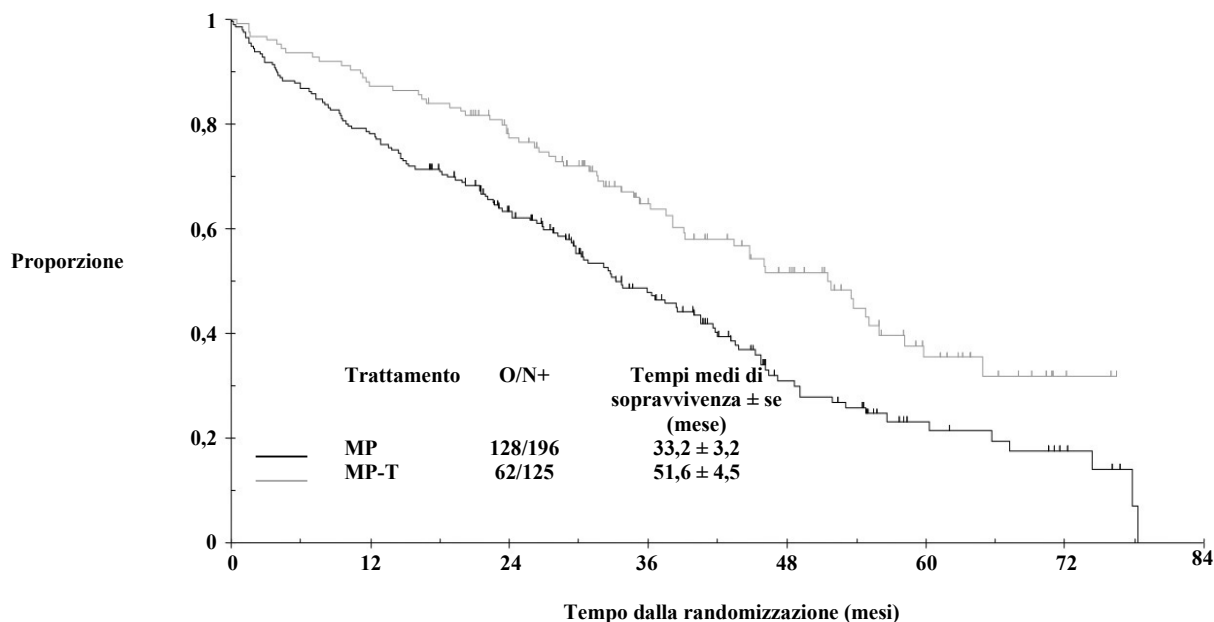
Talidomide mostra attività immunomodulante, antinfiammatoria e potenziale attività antineoplastica. Dati provenienti da studi *in vitro* e da sperimentazioni cliniche suggeriscono che gli effetti immunomodulatori, antinfiammatori ed antineoplastici di talidomide possono essere correlati alla soppressione dell'iperproduzione del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), alla sottomodulazione di selezionate molecole di adesione cellulare, coinvolte nella migrazione leucocitica e nell'attività antiangiogenica. Talidomide è anche un sedativo ipnotico, non barbiturico, attivo a livello centrale. Non ha effetti antibatterici.

Efficacia e sicurezza clinica

I risultati dello studio IFM 99-06, uno studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in aperto, su gruppi paralleli, in cui talidomide è stata usata in associazione con melfalan e prednisone per 12 cicli di 6 settimane nel trattamento di pazienti con recente diagnosi di mieloma multiplo, hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza. In questo studio, l'età dei pazienti variava tra 65 e 75 anni, con il 41% (183/447) dei pazienti di età pari o superiore a 70 anni. La dose mediana di talidomide era di 217 mg e oltre il 40% dei pazienti è stato trattato per 9 cicli. Le dosi di melfalan e prednisone erano di 0,25 mg/kg/die e 2 mg/kg/die rispettivamente, nei giorni da 1 a 4 di ciascun ciclo di 6 settimane.

In seguito all'analisi *per-protocol*, è stato eseguito un aggiornamento dello studio IFM 99-06, che fornisce dati di follow-up per ulteriori 15 mesi. La sopravvivenza complessiva mediana (OS) è risultata pari a $51,6 \pm 4,5$ e $33,2 \pm 3,2$ mesi nei gruppi di trattamento con MPT e MP rispettivamente (IC al 97,5% 0,42 – 0,84). Questa differenza di 18 mesi è statisticamente significativa, con un hazard ratio per la riduzione del rischio di morte nel braccio MPT pari a 0,59, intervallo di confidenza al 97,5% di 0,42 – 0,84 e valore $p < 0,001$ (vedere Figura 1).

Figura 1: Sopravvivenza totale in base al trattamento



Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con talidomide in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il mieloma multiplo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento di talidomide, dopo la somministrazione orale, è lento. Le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte 1-5 ore dopo la somministrazione. La cosomministrazione di alimenti ha ritardato l'assorbimento ma non ne ha alterato l'entità complessiva.

Distribuzione

È stato rilevato che la proteina plasmatica legante gli enantiomeri (+)-(R) e (-)-(S) è pari al 55% e 65% rispettivamente. Nei pazienti di sesso maschile, talidomide è presente nel liquido seminale a livelli simili alle concentrazioni plasmatiche (vedere paragrafo 4.4). La distribuzione di talidomide non è influenzata in maniera significativa da età, sesso, funzionalità renale e variabili ematochimiche.

Biotrasformazione

Talidomide è metabolizzata quasi esclusivamente per idrolisi non enzimatica. Nel plasma talidomide immodificata rappresenta l'80% dei componenti circolatori. Nelle urine talidomide immodificata è risultata essere un componente minore (< 3% della dose). Oltre a talidomide anche i prodotti idrolitici N-(o-carbossibenzoil) glutarimide e ftaloil isoglutammina formati tramite processi non enzimatici sono presenti nel plasma e in maggior quantità nelle urine. Il metabolismo ossidativo non contribuisce in modo significativo al metabolismo complessivo di talidomide. Il metabolismo epatico di talidomide, catalizzato dal citocromo P450, è minimo. I dati di studi effettuati *in vitro* indicano che il prednisone può dare origine a induzione enzimatica che può ridurre la distribuzione sistemica dei medicinali assunti in concomitanza. La rilevanza clinica *in vivo* di questi risultati non è nota.

Eliminazione

L'emivita media di eliminazione di talidomide nel plasma dopo l'assunzione di dosi orali singole comprese fra 50 mg e 400 mg varia da 5,5 a 7,3 ore. A seguito di una singola dose orale di 400 mg di talidomide radiomarcata, il recupero totale medio è stato il 93,6 della dose somministrata fino al giorno 8. La maggior parte della dose radioattiva è stata eliminata entro 48 ore dalla somministrazione della dose. La via principale di eliminazione è stata quella urinaria (> 90%), mentre l'eliminazione fecale è stata di minore entità.

Esiste una relazione lineare tra peso corporeo e clearance stimata di talidomide; nei pazienti con mieloma multiplo con peso corporeo da 47 a 133 kg, la clearance di talidomide variava approssimativamente da 6 a 12 L/h, rappresentando un aumento nella clearance di talidomide di 0,621 L/h per 10 kg di aumento di peso corporeo.

Linearità/Non linearità

L'esposizione sistemica totale (AUC) è proporzionale alla dose in condizioni di monodose. Non è stata osservata dipendenza temporale della farmacocinetica.

Compromissione epatica e renale

L'entità del metabolismo di talidomide da parte del sistema epatico del citocromo P450 è minima e talidomide immutata non è soggetta a escrezione renale. Misurazioni della funzionalità renale (CrCl) e della funzionalità epatica (composizione chimica del sangue) evidenziano un effetto minimo della

funzionalità renale ed epatica sulla farmacocinetica di talidomide. In quanto tale non ci si attende che il metabolismo di talidomide sia influenzato da disfunzione epatica o renale. I dati dei pazienti con malattia renale allo stadio terminale non suggeriscono alcun impatto della funzionalità renale sulla farmacocinetica di talidomide.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel cane maschio, dopo un anno di somministrazione sono stati osservati tappi reversibili nei canalicoli biliari a esposizioni superiori a 1,9 volte quella umana.

È stata riscontrata una diminuzione delle conte piastriniche negli studi su topi e ratti, che in questi ultimi sembra correlata a talidomide ed avveniva a esposizioni superiori a 2,4 volte l'esposizione umana. Tale diminuzione non ha provocato segni clinici.

In uno studio di un anno sul cane, nelle femmine è stato osservato ingrossamento e/o colorazione blu delle ghiandole mammarie e prolungamento del ciclo estrale a esposizioni rispettivamente pari a 1,8 o superiori a 3,6 volte quella umana. La rilevanza per l'uomo è sconosciuta.

L'effetto di talidomide sulla funzione tiroidea è stato valutato sia nei ratti che nei cani. Non sono stati osservati effetti nei cani, mentre nei ratti è stata rilevata una apparente riduzione dose-dipendente del T4 totale e libero, più consistente nelle femmine.

Nel corso di una serie standard di test di genotossicità di talidomide, non sono emersi effetti mutageni o genotossici. Non sono state osservate evidenze di carcinogenicità ad esposizioni di circa 15, 13 e 39 volte l'AUC clinica stimata della dose iniziale raccomandata, rispettivamente nei topi, nei ratti maschi e nei ratti femmine.

Gli studi condotti su animali hanno dimostrato differenze nella suscettibilità delle specie agli effetti teratogenici di talidomide. È stato provato che talidomide è teratogena nell'uomo.

Uno studio su conigli non ha dimostrato effetti sugli indici di fertilità né nei maschi, né nelle femmine, sebbene sia stata osservata degenerazione testicolare nei maschi.

Uno studio di tossicità peri e postnatale condotto sul coniglio, nel quale talidomide è stata somministrata a dosi fino a 500 mg/kg/die, ha provocato aborti, un aumento del numero di nati morti e una ridotta capacità di sopravvivenza dei cuccioli durante l'allattamento. Nei cuccioli di madri trattate con talidomide si è riscontrato un numero più elevato di aborti, un ridotto aumento del peso corporeo, alterazioni dell'apprendimento e mnemoniche, ridotta fertilità e minor indice di gravidanza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule

Amido pregelatinizzato
Magnesio stearato

Rivestimento della capsula

Gelatina
Titanio diossido (E171)

Inchiostro da stampa

Gomma lacca
Ferro ossido nero (E172)
Glicole propilenico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PCTFE/alluminio contenente 14 capsule.

Formato della confezione: 28 capsule (due blister) in una confezione a portafoglio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le capsule non devono essere aperte o frantumate. Se la polvere di talidomide viene a contatto con la cute, la cute deve essere lavata immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. Se la talidomide viene a contatto con le mucose, sciacquare accuratamente con acqua.

Gli operatori sanitari e coloro che prestano assistenza al paziente devono indossare guanti monouso quando manipolano il blister o la capsula. I guanti devono essere poi rimossi con cautela per evitare l'esposizione della pelle, collocati in una busta in polietilene sigillabile e smaltiti in conformità alle normative locali. Lavare poi accuratamente le mani con acqua e sapone. Le donne in gravidanza accertata o sospetta non devono manipolare il blister o la capsula (vedere paragrafo 4.4).

Tutte le capsule inutilizzate devono essere restituite al farmacista alla fine del trattamento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/443/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 aprile 2008

Data del rinnovo più recente: 08 febbraio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

1. Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio dovrà concordare con le Autorità Nazionali Competenti i dettagli di un programma di accesso controllato e deve attuare tale programma a livello nazionale in modo da assicurare che:
 - Prima del lancio del medicinale, tutti i medici che intendono prescrivere Talidomide BMS e tutti i farmacisti che lo dispensano, ricevono una Nota Informativa Importante (*Direct Healthcare Professional Communication*), come descritto di seguito.
 - Prima della prescrizione (e dispensazione ove appropriato, e in accordo con l'Autorità Nazionale Competente) tutti gli operatori sanitari che intendono prescrivere (e dispensare) Talidomide BMS abbiano ricevuto il Materiale educativo per l'operatore sanitario, contenente:
 - Opuscolo educativo per l'operatore sanitario

- Opuscoli educazionali per i pazienti
 - Schede paziente
 - Moduli di sensibilizzazione sul rischio
 - Informazioni su dove reperire il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) più recente
2. Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio dovrà implementare un Programma di Prevenzione della Gravidanza (PPG) in ciascuno Stato Membro. I dettagli sul PPG devono essere concordati con le Autorità Nazionali Competenti in ciascuno Stato Membro e messi in atto prima del lancio del medicinale.
 3. Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve concordare, con l'Autorità Nazionale Competente in ciascuno Stato Membro il testo finale della Nota Informativa Importante e i contenuti del Materiale educazionale per l'operatore sanitario prima del lancio del medicinale; deve inoltre assicurarsi che il materiale contenga gli elementi chiave descritti di seguito.
 4. Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve trovare un accordo sull'implementazione del programma di accesso controllato in ciascuno Stato Membro.
 5. Prima dell'approvazione dell'Autorità Nazionale Competente e prima del lancio del medicinale sul mercato, il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve garantire che tutti i materiali educazionali siano forniti, per validazione, alle organizzazioni nazionali di pazienti o, nel caso in cui queste non esistessero o non potessero venire coinvolte, ad un gruppo significativo di pazienti preferibilmente non a conoscenza della storia di talidomide. I risultati della verifica saranno forniti all'Autorità Nazionale Competente e il materiale finale deve essere approvato a livello nazionale.
 6. Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve concordare anche con ciascuno Stato Membro prima del lancio del medicinale:
 - Le strategie più adeguate per monitorare l'uso off-label nel territorio nazionale
 - La raccolta di dati dettagliati per comprendere i dati demografici della popolazione interessata, l'indicazione di utilizzo e il numero di donne potenzialmente fertili, al fine di controllare l'uso off-label nel territorio nazionale
 7. Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve comunicare all'EMA e agli opportuni rappresentanti nazionali dei pazienti e delle vittime di talidomide la data del lancio proposto in ogni Stato Membro prima del lancio stesso.

Elementi chiave che devono essere inclusi

Nota Informativa Importante (prima del lancio)

La Nota Informativa Importante dovrà essere composta da due parti:

- Un testo principale come concordato con il Comitato per i medicinali per uso umano CHMP.
- Requisiti nazionali specifici, come concordato con l'Autorità Nazionale Competente riguardanti:
 - distribuzione del medicinale
 - procedure per garantire che siano state messe in atto tutte le misure appropriate prima della dispensazione di Talidomide BMS

Materiale educazionale per l'operatore sanitario

Il materiale educazionale per l'operatore sanitario dovrà contenere i seguenti elementi:

Opuscolo Educazionale per l'operatore sanitario

- Storia e descrizione di talidomide
- Durata massima del trattamento prescritto
 - 4 settimane per le donne potenzialmente fertili
 - 12 settimane per gli uomini e per le donne non potenzialmente fertili
- Teratogenicità e necessità di evitare l'esposizione del feto
- Linee guida sulla manipolazione del blister o della capsula di Talidomide BMS per gli operatori sanitari e per coloro che prestano assistenza al paziente

- Obblighi degli operatori sanitari che intendono prescrivere o dispensare Talidomide BMS
 - Necessità di fornire informazioni esaurienti e orientamento (counselling) ai pazienti
 - Certezza che i pazienti siano in grado di adempiere ai requisiti per un uso sicuro di Talidomide BMS
 - Necessità di fornire ai pazienti opuscoli educazionali adeguati, schede paziente e/o strumenti equivalenti
- Avvisi di sicurezza importanti per tutti i pazienti
 - Descrizione e gestione della cardiopatia ischemica (compreso infarto del miocardio)
 - Procedure locali specifiche per nazione per la prescrizione e dispensazione della talidomide.
 - Le eventuali capsule inutilizzate devono essere restituite al farmacista alla fine del trattamento
 - Il paziente non deve donare sangue durante il trattamento (anche durante l'interruzione della dose) e per almeno 7 giorni dopo l'interruzione di Talidomide BMS
- Descrizione del PPG e divisione dei pazienti in categorie in base al sesso e alla condizione di potenziale fertilità
 - Algoritmo per l'implementazione del PPG
 - Definizione di donne potenzialmente fertili e iniziative da intraprendere da parte del medico prescrittore in caso di dubbio
- Avvisi di sicurezza per le donne potenzialmente fertili
 - Necessità di evitare l'esposizione del feto
 - Descrizione del PPG
 - Necessità di contraccezione efficace (anche in caso di amenorrea) e definizione di contraccezione efficace
 - Necessità, nel caso in cui ci fosse bisogno di modificare o interrompere il metodo contraccettivo, di informare:
 - il medico che prescrive il contraccettivo dell'assunzione di talidomide
 - il medico che prescrive talidomide dell'interruzione o modifica del metodo contraccettivo
 - Regime dei test di gravidanza:
 - Consigli sui test appropriati
 - Prima di iniziare il trattamento
 - Durante il trattamento, in base al metodo di contraccezione adottato
 - Al termine del trattamento
 - Necessità di interrompere il trattamento con Talidomide BMS immediatamente in caso di sospetta gravidanza
 - Necessità di informare immediatamente il medico responsabile del trattamento in caso di sospetta gravidanza
- Avvisi di sicurezza per pazienti di sesso maschile
 - Necessità di evitare l'esposizione del feto
 - Necessità di usare profilattici se la partner sessuale è in stato di gravidanza o è una donna potenzialmente fertile che non usa contraccettivi efficaci (anche nel caso in cui l'uomo abbia effettuato un intervento di vasectomia)
 - Durante il trattamento con Talidomide BMS
 - Per almeno 7 giorni dopo l'ultima dose
 - Il paziente non deve donare liquido seminale o spermatozoi durante il trattamento (anche durante l'interruzione della dose) e per almeno 7 giorni dopo l'interruzione del trattamento con Talidomide BMS
 - Il paziente deve informare immediatamente il medico responsabile del trattamento nel caso in cui la propria partner inizi una gravidanza mentre il paziente è in terapia con Talidomide BMS o poco dopo l'interruzione della terapia
- Obblighi in caso di gravidanza
 - Istruzioni di interrompere il trattamento con Talidomide BMS immediatamente in caso di sospetta gravidanza nelle pazienti di sesso femminile

- Necessità per la paziente di rivolgersi ad un medico con specializzazione o con esperienza nel campo della teratologia per valutazione e consiglio
- Informazioni sui contatti locali per la segnalazione immediata di ogni sospetta gravidanza
- Informazioni sui contatti locali per la segnalazione delle reazioni avverse

Opuscoli educazionali per i pazienti

Gli opuscoli educazionali per i pazienti devono essere di 3 tipi:

- Opuscolo per le pazienti di sesso femminile potenzialmente fertili e i loro partner
- Opuscolo per le pazienti di sesso femminile potenzialmente non fertili
- Opuscolo per i pazienti di sesso maschile

Tutti gli opuscoli educazionali per i pazienti devono contenere i seguenti avvertimenti:

- Talidomide è teratogena
- Talidomide può provocare cardiopatia ischemica (compreso infarto del miocardio)
- Descrizione della scheda paziente e della sua necessità
- Linee guida sulla manipolazione di Talidomide BMS per i pazienti, per coloro che prestano assistenza al paziente e per i familiari
- Disposizioni Nazionali o altre disposizioni specifiche applicabili per la prescrizione e la dispensazione di Talidomide BMS
- Il paziente non deve dare mai Talidomide BMS ad altre persone
- Il paziente non deve donare il sangue durante il trattamento (anche durante l'interruzione della dose) e per almeno 7 giorni dopo l'interruzione del trattamento con Talidomide BMS
- Il paziente deve riferire al medico qualunque evento avverso
- L'eventuali capsule inutilizzate devono essere restituite al farmacista alla fine del trattamento

Negli opuscoli appropriati devono essere fornite anche le seguenti informazioni:

Opuscolo per le pazienti di sesso femminile potenzialmente fertili

- Necessità di evitare l'esposizione del feto
- Descrizione del PPG
- Necessità di contraccezione efficace e definizione di contraccezione efficace
- Necessità, nel caso in cui ci fosse bisogno di modificare o interrompere l'uso del contraccettivo, di informare:
 - il medico che prescrive il contraccettivo dell'assunzione di talidomide
 - il medico che prescrive talidomide dell'interruzione o variazione del metodo contraccettivo
- Il regime dei test di gravidanza
 - Prima di iniziare il trattamento
 - Durante il trattamento (anche durante l'interruzione della dose), almeno ogni 4 settimane, ad eccezione dei casi di confermata sterilizzazione tramite legatura delle tube
 - Al termine del trattamento
- Necessità di interrompere il trattamento con Talidomide BMS immediatamente in caso di sospetta gravidanza
- Necessità di contattare immediatamente il medico in caso di sospetta gravidanza

Opuscolo per i pazienti di sesso maschile

- Necessità di evitare l'esposizione del feto
- Necessità di usare profilattici se la partner sessuale è in stato di gravidanza o è una donna potenzialmente fertile e non usa contraccettivi efficaci (anche nel caso in cui l'uomo abbia effettuato un intervento di vasectomia)
 - Durante il trattamento con Talidomide BMS (anche durante l'interruzione della dose)
 - Per almeno 7 giorni dopo l'ultima dose

- Il paziente deve informare immediatamente il medico responsabile del trattamento se la partner inizia una gravidanza
- Il paziente non deve donare liquido seminale o spermatozoi durante il trattamento (anche durante l'interruzione della dose) e per almeno 7 giorni dopo l'interruzione del trattamento con Talidomide BMS

Scheda paziente o strumento equivalente

La scheda paziente dovrà contenere i seguenti elementi:

- Verifica che siano state condotte adeguate sedute di orientamento (counselling).
- Documentazione della condizione di potenziale fertilità
- Lista di controllo (o similare) sulla quale il medico conferma che il paziente sta utilizzando un contraccettivo efficace (se è una donna potenzialmente fertile)
- Data ed esito dei test di gravidanza

Moduli di sensibilizzazione sul rischio

Esistono 3 tipi di moduli di sensibilizzazione sul rischio:

- Donne potenzialmente fertili
- Donne non potenzialmente fertili
- Pazienti di sesso maschile

Tutti i moduli di sensibilizzazione sul rischio devono includere i seguenti elementi:

- avvertenze sulla teratogenicità
- consulenza adeguata ai pazienti prima dell'inizio del trattamento
- dichiarazione di presa conoscenza del paziente relativamente al rischio di talidomide e alle misure previste dal PPG
- data del consulto
- dati del paziente, firma e data
- nome del prescrittore, firma e data
- scopo di questo documento come dichiarato nel PPG: "lo scopo del modulo di sensibilizzazione sul rischio è di proteggere i pazienti e ogni eventuale feto assicurando che i pazienti siano bene informati e comprendano il rischio di teratogenicità e le altre reazioni avverse associate all'uso di talidomide. Non è un contratto e non solleva alcuno dalle proprie responsabilità in relazione all'uso sicuro del medicinale e alla prevenzione dell'esposizione fetale".

Inoltre i moduli di sensibilizzazione sul rischio per le donne potenzialmente fertili devono includere:

- Conferma che il medico abbia discusso quanto segue:
 - della necessità di evitare l'esposizione al feto
 - che in caso di gravidanza o pianificazione di una gravidanza la paziente non deve assumere talidomide
 - che lei comprenda la necessità di evitare l'uso di talidomide durante la gravidanza e di adottare ininterrottamente metodi contraccettivi efficaci almeno 4 settimane prima di iniziare il trattamento, per l'intera durata del trattamento e per almeno 4 settimane dopo la fine del trattamento
 - della necessità, nel caso in cui ci fosse bisogno di modificare o interrompere l'uso del contraccettivo, di informare:
 - il medico che prescrive il contraccettivo dell'assunzione di Talidomide BMS
 - il medico che prescrive Talidomide BMS dell'interruzione o variazione del metodo contraccettivo
 - della necessità di eseguire test di gravidanza prima del trattamento, almeno ogni 4 settimane durante il trattamento e dopo il trattamento
 - della necessità di interrompere immediatamente Talidomide BMS in caso di sospetta gravidanza
 - della necessità di contattare immediatamente il medico in caso di sospetta gravidanza
 - che la paziente non deve condividere il medicinale con altre persone

- che la paziente non deve donare sangue durante il trattamento (anche durante l'interruzione della dose) e per almeno 7 giorni dopo l'interruzione di Talidomide BMS
- che la paziente deve restituire al farmacista le capsule inutilizzate alla fine del trattamento

I moduli di sensibilizzazione sul rischio per le donne non potenzialmente fertili devono inoltre includere:

- Conferma che il medico abbia discusso quanto segue:
 - che la paziente non deve condividere il medicinale con altre persone
 - che la paziente non deve donare sangue durante il trattamento (anche durante l'interruzione della dose) e per almeno 7 giorni dopo l'interruzione di Talidomide BMS
 - che la paziente deve restituire al farmacista le capsule inutilizzate alla fine del trattamento.

I moduli di sensibilizzazione sul rischio per i pazienti di sesso maschile devono inoltre includere:

- Conferma che il medico abbia discusso quanto segue:
 - della necessità di evitare l'esposizione del feto
 - che talidomide viene rilevata nel liquido seminale ed è pertanto necessario usare il profilattico se la partner sessuale è in gravidanza o è una donna potenzialmente fertile che non adotta un metodo contraccettivo efficace (anche nel caso in cui l'uomo abbia effettuato un intervento di vasectomia)
 - della necessità di informare immediatamente il medico responsabile del trattamento e di usare sempre un profilattico se la partner inizia una gravidanza
 - che il paziente non deve condividere il medicinale con altre persone
 - di non donare sangue o liquido seminale durante il trattamento (anche durante l'interruzione della dose) e per almeno 7 giorni dopo l'interruzione di Talidomide BMS
 - che il paziente deve restituire al farmacista le capsule inutilizzate alla fine del trattamento.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE A PORTAFOGLIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Talidomide BMS 50 mg capsule rigide
talidomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 50 mg di talidomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

AVVERTENZA: Talidomide causa difetti congeniti e morte fetale. Non usare durante la gravidanza e l'allattamento.

Deve seguire il Programma di Prevenzione della Gravidanza previsto per Talidomide BMS.

Mantenere la confezione intatta.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Il prodotto non utilizzato deve essere restituito al farmacista di riferimento.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/08/443/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Talidomide BMS 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Talidomide BMS 50 mg
talidomide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Talidomide BMS 50 mg capsule rigide talidomide

AVVERTENZA

Talidomide causa difetti congeniti e morte fetale. Non assuma talidomide se è in gravidanza o può iniziare una gravidanza. Deve seguire i consigli sui metodi contraccettivi forniti dal medico.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Talidomide BMS e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Talidomide BMS
3. Come prendere Talidomide BMS
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Talidomide BMS
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Talidomide BMS e a cosa serve

Cos'è Talidomide BMS

Talidomide BMS contiene un principio attivo chiamato "talidomide". Appartiene a un gruppo di farmaci che influiscono sul funzionamento del sistema immunitario.

A cosa serve Talidomide BMS

Talidomide BMS si usa con altri due medicinali, chiamati "melfalan" e "prednisone", per il trattamento di adulti affetti da un tipo di tumore chiamato mieloma multiplo. È usato in persone a cui è stato recentemente diagnosticato e a cui non sono mai stati prescritti altri medicinali per il mieloma multiplo con 65 o più anni di età, o con meno di 65 anni di età che non possono essere trattate con chemioterapia a dosi elevate, che può essere molto difficile da tollerare per l'organismo.

Che cos'è il mieloma multiplo

Il mieloma multiplo è un tipo di tumore che colpisce un certo tipo di globuli bianchi, chiamati plasmacellule. Queste cellule si raccolgono nel midollo osseo e si dividono in modo incontrollato. Ciò può danneggiare le ossa e i reni. Il mieloma multiplo è in genere incurabile. Tuttavia, i segni e i sintomi possono essere notevolmente ridotti o scomparire per un certo periodo, definito "remissione".

Come agisce Talidomide BMS

Talidomide BMS agisce aiutando il sistema immunitario dell'organismo e attaccando direttamente il tumore. Agisce in una serie di modi diversi:

- arrestando lo sviluppo delle cellule tumorali
- arrestando la crescita dei vasi sanguigni all'interno del tumore
- stimolando parte del sistema immunitario perché attacchi le cellule tumorali.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Talidomide BMS

Il medico le avrà dato informazioni specifiche, in particolare sugli effetti di talidomide sul feto (descritti nel Programma per la prevenzione della gravidanza di Talidomide BMS).

Il medico le avrà consegnato del materiale informativo per i pazienti. Legga attentamente il materiale e si attenga alle relative istruzioni.

Se non comprende esattamente queste istruzioni, chieda al medico ulteriori spiegazioni prima di prendere talidomide. Si rinvia anche alle ulteriori informazioni in questo paragrafo alle voci “Avvertenze e precauzioni” e “Gravidanza e allattamento”.

Non prenda Talidomide BMS

- se è in gravidanza o pensa di poterlo essere oppure sta programmando una gravidanza, **poiché Talidomide BMS provoca difetti congeniti e morte fetale**
- se è in età fertile, a meno che non sia in grado di seguire o attenersi alle misure anticoncezionali richieste per prevenire una gravidanza (vedere paragrafo 2 “Avvertenze e precauzioni” e “Gravidanza e allattamento”)
- se è in età fertile, con ogni prescrizione il medico annoterà che sono state prese le misure necessarie e le fornirà questa conferma
- se è allergico a talidomide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 “Contenuto della confezione e altre informazioni”).

Non assuma Talidomide BMS se una qualsiasi di queste condizioni si applica al suo caso. Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Talidomide BMS.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere prima di prendere questo medicinale nelle situazioni seguenti:

Per le donne che assumono Talidomide BMS

Prima di iniziare il trattamento, deve chiedere al medico se esiste per lei la possibilità di rimanere in stato di gravidanza, anche se pensa che sia improbabile. Anche se dopo la terapia antitumorale non ha un sanguinamento mestruale, può rimanere in stato di gravidanza.

Se è in età fertile:

- Il medico verificherà che vengano effettuati i test di gravidanza:
 - prima del trattamento
 - ogni 4 settimane durante il trattamento
 - 4 settimane dopo la fine del trattamento
- Deve adottare un metodo contraccettivo efficace:
 - per almeno 4 settimane precedenti l’inizio del trattamento
 - durante il trattamento
 - fino ad almeno 4 settimane dopo la fine del trattamento

Il medico le suggerirà quale metodo di contraccezione usare.

Se è in età fertile, ad ogni prescrizione di talidomide il medico dovrà registrare che siano state adottate le necessarie misure contraccettive, descritte sopra.

Per gli uomini che assumono Talidomide BMS

Talidomide penetra nel liquido seminale. Pertanto, non deve avere rapporti sessuali non protetti, anche se è stato vasectomizzato.

- È necessario evitare la gravidanza e qualsiasi esposizione al farmaco durante la gravidanza. Usi sempre un preservativo:
 - durante il trattamento
 - per almeno 7 giorni dopo la fine del trattamento
- Non deve donare liquido seminale:
 - durante il trattamento

- per almeno 7 giorni dopo la fine del trattamento

Per tutti i pazienti

Si rivolga al medico prima di prendere Talidomide BMS se

- non comprende quanto consigliatole dal medico a riguardo delle misure anticoncezionali oppure se non si sente in grado di seguire questo consiglio
- ha avuto un attacco di cuore, ha avuto un coagulo di sangue in passato, o se fuma, ha la pressione sanguigna alta o alti livelli di colesterolo. Durante il trattamento con Talidomide BMS il rischio di formazione di coagoli di sangue (trombi) nelle vene e nelle arterie aumenta (vedere anche paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”)
- ha o ha avuto in passato neuropatia, cioè danno ai nervi che causa formicolio, anomalie della coordinazione o dolore di mani o piedi (vedere anche paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”)
- ha o ha avuto in passato frequenza cardiaca lenta (che può essere un sintomo di bradicardia)
- ha la pressione alta nelle arterie dei polmoni (vedere anche paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”)
- ha una riduzione della conta dei globuli bianchi (neutropenia) accompagnata da febbre e infezione.
- ha una riduzione della conta delle piastrine. Sarà più soggetto a sanguinamento e lividi
- ha o ha avuto danno al fegato (disturbi epatici) inclusi risultati anomali dei test di funzionalità del fegato
- ha o ha avuto in passato reazioni cutanee gravi chiamate sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica tossica o reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (nota anche come DRESS o sindrome da ipersensibilità a farmaci). (Per una descrizione dei sintomi, vedere paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”)
- ha avuto una reazione allergica durante il trattamento con Talidomide BMS, come eruzione cutanea, prurito, gonfiore, capogiri o difficoltà di respirazione
- ha avuto sonnolenza
- ha avuto febbre, brividi e tremolio intenso, eventualmente complicati da pressione arteriosa bassa e confusione (che possono essere sintomi di infezioni gravi)
- ha o ha avuto in passato un’infezione virale, in particolare varicella, infezione da virus dell’epatite B o da HIV. Se ha dubbi consulti il medico. Il trattamento con Talidomide BMS può causare la riattivazione del virus nei pazienti che ne sono portatori, con conseguente ricomparsa dell’infezione. Il medico deve verificare se lei ha mai avuto un’infezione da virus dell’epatite B.
- ha problemi ai reni o al fegato (vedere anche paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”)

Prima di assumere talidomide, potrà esserle richiesto il controllo della funzionalità tiroidea e il suo monitoraggio durante il trattamento.

In qualsiasi momento durante o dopo il trattamento informi immediatamente il medico o l’infermiere se accusa visione offuscata, perdita della visione o visione doppia, difficoltà a parlare, debolezza ad un braccio o ad una gamba, cambiamenti nel modo di camminare o problemi di equilibrio, intorpidimento persistente, sensibilità ridotta o perdita di sensazione, perdita di memoria o confusione. Questi possono essere sintomi di una malattia del cervello grave e che può causare la morte nota come leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). Se presentava questi sintomi prima del trattamento con Talidomide BMS, informi il medico di ogni variazione di questi sintomi.

Il medico può verificare se lei ha un elevato carico tumorale in tutto l’organismo, incluso il midollo osseo. Ciò può provocare una malattia in cui i tumori si disgregano e causano la presenza di livelli insoliti di sostanze chimiche nell’organismo, che possono portare a insufficienza renale (questa malattia si chiama sindrome da lisi tumorale) (vedere anche paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”).

Il medico deve valutare se lei sviluppa altri tipi di tumori del sangue (chiamati leucemia mieloide acuta e sindromi mielodisplastiche) durante il trattamento con Talidomide BMS (vedere anche paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”).

Lei non deve donare sangue durante il trattamento con Talidomide BMS e per almeno 7 giorni dopo la fine del trattamento.

Se non è certo che una qualsiasi delle summenzionate circostanze sia pertinente al suo caso, si rivolga al medico prima di prendere Talidomide BMS.

Bambini e adolescenti

L'uso di Talidomide BMS non è raccomandato nei bambini e nei giovani di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Talidomide BMS

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica, inclusi i prodotti erboristici.

Si assicuri di informare il medico se sta assumendo altri medicinali che:

- provocano sonnolenza, poiché talidomide può aumentarne gli effetti. Questi comprendono sedativi (come ansiolitici, ipnotici, antipsicotici, antistaminici H₁, derivati oppiacei e barbiturici)
- riducono la frequenza cardiaca (inducono bradicardia, come anticolinesterasici e beta-bloccanti)
- sono utilizzati per problemi e complicazioni cardiaci (come digossina) o per fluidificare il sangue (come warfarin)
- si associano a neuropatia, come altri trattamenti antitumorali
- sono utilizzati per la contraccezione.

Talidomide BMS con cibi, bevande e alcol

Non faccia uso di alcol durante il trattamento con Talidomide BMS, poiché l'alcol può causare sonnolenza, che può essere potenziata da Talidomide BMS.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Talidomide causa gravi anomalie congenite o la morte del feto.

- È sufficiente che una gestante assuma solo una capsula per causare gravi difetti congeniti nel neonato.
- Questi difetti possono includere braccia o gambe di lunghezza ridotta, malformazione delle mani o dei piedi, difetti agli occhi o alle orecchie e problemi agli organi interni.

Se è in gravidanza, non deve assumere Talidomide BMS. Inoltre, se assume Talidomide BMS, deve evitare di iniziare una gravidanza.

Se è una donna in età fertile, deve usare un metodo contraccettivo efficace (vedere paragrafo 2 “Cosa deve sapere prima di prendere Talidomide BMS”).

Deve interrompere il trattamento ed informare immediatamente il proprio medico se:

- Salta una mestruazione o pensa di averla saltata oppure se nota un insolito sanguinamento mestruale o se sospetta di essere in gravidanza.
- È sessualmente attiva senza adottare un efficace metodo di contraccezione.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con talidomide, deve interrompere il trattamento e informare immediatamente il medico.

Per uomini che assumono Talidomide BMS, la cui partner è in età fertile, vedere paragrafo 2 “Cosa deve sapere prima di prendere Talidomide BMS”. Se la sua partner inizia una gravidanza mentre lei sta assumendo talidomide, deve informare immediatamente il medico.

Allattamento

Non allatti al seno durante l'assunzione di Talidomide BMS, perché non è stato determinato se talidomide passa nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidi o non usi strumenti o macchinari se nota la comparsa di effetti indesiderati come capogiri, stanchezza, sonnolenza o vista offuscata.

3. Come prendere Talidomide BMS

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto medicinale prendere

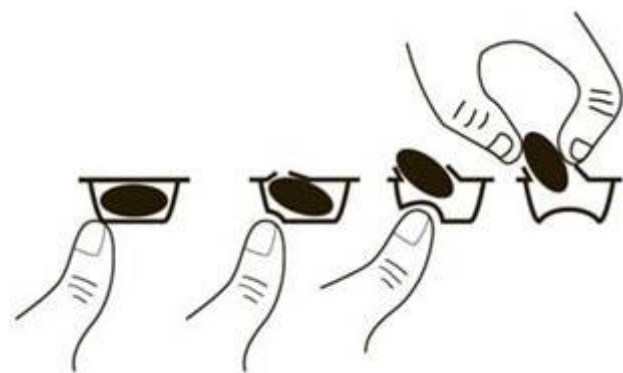
La dose raccomandata è 200 mg (4 capsule x 50 mg) al giorno per gli adulti di 75 anni di età e meno, mentre è 100 mg (2 capsule x 50 mg) al giorno per gli adulti di età superiore a 75 anni. Tuttavia sarà il medico a scegliere la sua dose, controllare il suo progresso, e può modificare la dose. Il medico le indicherà come assumere Talidomide BMS e per quanto tempo deve assumerla (vedere paragrafo 2 “Cosa deve sapere prima di prendere Talidomide BMS”).

Talidomide BMS viene assunta ogni giorno in cicli di trattamento ciascuno di 6 settimane, in associazione con melfalan e prednisone (assunti il giorno 1 e il giorno 4 di ciascun ciclo di 6 settimane).

Come prendere questo medicinale

- Non spezzare, aprire né masticare le capsule. Se la polvere di una capsula spezzata di Talidomide BMS viene a contatto con la cute, lavare la cute immediatamente e accuratamente con acqua e sapone.
- Gli operatori sanitari, coloro che prestano assistenza al paziente e i familiari devono indossare guanti monouso quando manipolano il blister o la capsula. I guanti devono essere poi rimossi con cautela per evitare l'esposizione della pelle, collocati in una busta in polietilene sigillabile e smaltiti in conformità alle normative locali. Lavare poi accuratamente le mani con acqua e sapone. Le donne in gravidanza accertata o sospetta non devono manipolare il blister o la capsula.
- Assuma questo medicinale per bocca.
- Ingerisca le capsule intere con un bicchiere pieno d'acqua.
- Non rompa e non mastichi la capsula.
- Prenda la capsula in dose singola prima di coricarsi. Questo per rendere meno probabile il senso di sonnolenza in altri momenti.

Per estrarre la capsula dal blister, fare pressione su un solo lato della capsula, spingendola attraverso il foglio d'alluminio. Non premere sul centro della capsula, altrimenti si rischia di romperla.



Se prende più Talidomide BMS di quanto deve

Se prende più Talidomide BMS di quanto deve, si rivolga al medico oppure si rechi in ospedale immediatamente. Se possibile, porti con sé la confezione del medicinale e questo foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere Talidomide BMS

Se dimentica di prendere Talidomide BMS all'orario abituale e

- sono trascorse meno di 12 ore: assuma immediatamente le capsule.
- sono trascorse più di 12 ore: non prenda le capsule. Prenda le capsule successive, all'orario abituale il giorno seguente.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'uso di questo medicinale può indurre i seguenti effetti indesiderati:

Smetta di prendere Talidomide BMS e consulti immediatamente il medico se nota la comparsa dei seguenti effetti indesiderati gravi. Può aver bisogno di cure mediche d'urgenza:

- Reazioni cutanee estremamente intense e gravi. La reazione avversa della pelle può presentarsi sotto forma di eruzioni cutanee con o senza vesciche. Possono verificarsi irritazione cutanea, ulcere o gonfiore nella bocca, nella gola, negli occhi, nel naso e nell'area genitale, edema e febbre e sintomi simil-influenzali. Questi sintomi possono essere segni di reazioni cutanee rare e gravi, della sindrome di Stevens-Johnson, della necrolisi epidermica tossica o della sindrome DRESS.
- Reazioni allergiche, come rash localizzato o generalizzato con prurito, angioedema e reazione anafilattica (tipi di reazioni allergiche gravi che possono manifestarsi come orticaria, eruzioni cutanee, gonfiore degli occhi, della bocca o del viso, respirazione difficoltosa o prurito).

Se nota la comparsa di uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi, informi immediatamente il medico:

- **Insensibilità, formicolio, disturbi della coordinazione o dolore alle mani e ai piedi.**
Questi possono essere causati da danno ai nervi ("neuropatia periferica"), un effetto indesiderato molto comune. Esso può diventare molto grave, doloroso e disabilitante. Se manifesta tali sintomi si rivolga immediatamente al medico che può ridurre la dose o interrompere il trattamento. Questo effetto indesiderato si verifica generalmente quando si assume questo medicinale per molti mesi, ma può manifestarsi anche dopo tempi più brevi. Può inoltre insorgere anche qualche tempo dopo l'interruzione del trattamento. È possibile che non si risolva o che si risolva lentamente.
- **Improvviso dolore al torace o difficoltà di respirazione.**
Può essere causato dalla presenza di trombi nelle arterie che portano sangue ai polmoni ("embolia polmonare"), un effetto indesiderato comune. I trombi possono formarsi in corso di terapia o dopo la fine del trattamento.
- **Dolore o gonfiore alle gambe, specialmente alla parte inferiore delle gambe o ai polpacci.**
Può essere causato dalla presenza di trombi nelle vene degli arti inferiori ("trombosi venosa profonda"), un effetto indesiderato comune. I trombi possono formarsi in corso di terapia o dopo la fine del trattamento.
- **Dolore al petto che si irradia alle braccia, al collo, alla mandibola, alla schiena o allo stomaco, con sensazione di sudorazione e mancanza di respiro, con sensazione di malessere o vomito.**
Possono essere sintomi di un attacco di cuore/infarto del miocardio (che può essere causato dalla presenza di trombi nelle arterie del cuore).
- **Difficoltà temporanea nel vedere o parlare.**
Possono essere sintomi di un ictus (che può essere causato da un trombo in un'arteria cerebrale).
- **Febbre, brividi, mal di gola, tosse, ulcere nella bocca o qualsiasi altro sintomo di infezione.**
- **Sanguinamento o lividi in assenza di lesione.**

Altri effetti indesiderati sono elencati di seguito:

Si consideri che un piccolo numero di pazienti con mieloma multiplo può sviluppare altri tipi di cancro, soprattutto tumori del sangue, ed è possibile che questo rischio possa aumentare con il trattamento con Talidomide BMS; pertanto, il medico deve valutare attentamente il beneficio e il rischio quando le prescrive Talidomide BMS.

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- Stipsi.
- Senso di capogiro.
- Sonnolenza, sensazione di stanchezza.
- Tremolio (tremore).
- Sensibilità ridotta o anormale (disestesia).
- Gonfiore alle mani e ai piedi.
- Conte ematiche ridotte. Ciò può significare che è più probabile per lei sviluppare infezioni. Durante il trattamento con Talidomide BMS il medico può monitorare le conte delle cellule ematiche.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Indigestione, sensazione di malessere (nausea), stato di malessere (vomito), secchezza delle fauci.
- Eritema, secchezza cutanea.
- Una riduzione della conta dei globuli bianchi (neutropenia) accompagnata da febbre e infezione.
- Una riduzione della conta dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine contemporaneamente (pancitopenia).
- Sensazione di debolezza, svenimento o instabilità, mancanza di energia o forza, pressione bassa.
- Febbre, sensazione di malessere generalizzato.
- Convulsioni.
- Vertigini, che rendono difficile restare eretti e muoversi normalmente.
- Vista offuscata.
- Infezione toracica (polmonite), malattia polmonare.
- Bassa frequenza cardiaca, insufficienza cardiaca.
- Depressione, confusione, alterazioni dell'umore, ansia.
- Abbassamento dell'udito o sordità.
- Malattia renale (insufficienza renale).

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Infiammazione e gonfiore dei dotti polmonari (bronchite).
- Infiammazione delle cellule che ricoprono la parete dello stomaco.
- Perforazione di una parte dell'intestino crasso (colon) che può causare infezione.
- Ostruzione intestinale.
- Riduzione della pressione sanguigna in posizione eretta che può portare a svenimento.
- Irregolarità del battito cardiaco (blocco cardiaco o fibrillazione atriale), sensazione di svenimento o svenimento.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Ipofunzionalità della tiroide (ipotiroidismo).
- Disfunzione sessuale, per esempio impotenza.
- Grave infezione del sangue (sepsi), accompagnata da febbre, brividi e tremolio intenso, con possibile complicazione dovuta a pressione sanguigna bassa e confusione (shock settico).
- Sindrome da lisi tumorale - complicanze metaboliche che possono presentarsi durante il trattamento tumorale e, a volte, anche in assenza di trattamento. Tali complicanze sono causate dai prodotti della decomposizione delle cellule tumorali che stanno morendo e possono includere quanto segue: modifiche dei parametri chimici del sangue; elevati valori di potassio,

di fosforo e di acido urico; e bassi valori di calcio che portano, di conseguenza, a cambiamenti della funzionalità renale, del battito cardiaco, a convulsioni e, a volte, alla morte.

- Danno al fegato (disturbi epatici), compresa alterazione dei test di funzionalità del fegato.
- Sanguinamento dallo stomaco o dall'intestino (emorragia gastrointestinale).
- Peggioramento dei sintomi della malattia di Parkinson (quali tremore, depressione o confusione).
- Dolore alla parte superiore dell'addome e/o alla schiena, che può essere intenso e persistere per alcuni giorni e che può essere accompagnato da nausea, vomito, febbre e polso accelerato: questi sintomi possono essere dovuti all'infiammazione del pancreas (pancreatite).
- Aumento della pressione nei vasi sanguigni che alimentano i polmoni, che può provocare fiato corto, stanchezza, capogiro, dolore al torace, battito cardiaco accelerato o gonfiore alle gambe o alle caviglie (ipertensione polmonare).
- Infezioni virali, incluso herpes zoster (noto anche come "fuoco di Sant'Antonio", una malattia virale che causa eruzione cutanea dolorosa con vesciche) e ricomparsa dell'infezione da epatite B (che può causare ingiallimento della pelle e degli occhi, urine di colore marrone scuro, dolore allo stomaco sul lato destro, febbre e sensazione di nausea o stato di malessere).
- Una condizione cerebrale con sintomi che includono modificazioni della vista, mal di testa, convulsioni e confusione con o senza pressione sanguigna alta (sindrome da encefalopatia posteriore reversibile o PRES).
- Una condizione che colpisce la pelle, causata dall'infiammazione dei piccoli vasi sanguigni, con dolore alle articolazioni e febbre (vasculite leucocitoclastica).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Talidomide BMS

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione a portafoglio e sul blister dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non usi questo medicinale se nota che la confezione è stata danneggiata o mostra segni di manomissione.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Alla fine del trattamento, restituire tutte le capsule inutilizzate al farmacista o al medico. Queste misure prevengono l'uso improprio.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Talidomide BMS

- Il principio attivo è talidomide. Ogni capsula contiene 50 mg di talidomide
- Gli altri componenti sono:
 - L'interno della capsula contiene amido pregelatinizzato e magnesio stearato.
 - L'involucro della capsula contiene gelatina e titanio diossido (E171).
 - L'inchiostro da stampa è composto di gomma lacca, ferro ossido nero (E172) e glicole propilenico.

Descrizione dell'aspetto di Talidomide BMS e contenuto della confezione

Talidomide BMS si presenta sotto forma di capsule rigide, bianche, contrassegnate con la dicitura "Thalidomide BMS 50 mg". Le capsule vengono fornite in confezioni wallet contenenti 28 capsule (2 blister da 14 capsule ciascuno).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Produttore

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.is
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.