

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Talidomidă BMS 50 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține talidomidă 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsule opace, de culoare albă, marcate cu „Thalidomide BMS 50 mg”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Talidomidă BMS în asociere cu melfalan și prednison este indicat ca tratament de primă linie la pacienții cu mielom multiplu netratat, cu vârsta ≥ 65 de ani sau care nu sunt eligibili pentru chimioterapie cu doze mari.

Talidomidă BMS este prescris și eliberat în conformitate cu Programul de Prevenire a Sarcinii în cazul utilizării Talidomidă BMS (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de medici cu experiență în administrarea medicamentelor imunomodulatoare sau chimioterapice și cu înțelegerea completă a riscurilor tratamentului cu talidomidă și a cerințelor de monitorizare (vezi pct. 4.4).

Doze

Doza recomandată de talidomidă este de 200 mg pe zi, cu administrare orală.

Trebuie utilizat un număr maxim de 12 cicluri de câte 6 săptămâni (42 zile).

Tabelul 1: Dozele pentru inițierea tratamentului cu talidomidă în asociere cu melfalan și prednison

Vârsta (ani)	NAN* (/ μ L)		Număr de trombocite (/ μ L)	Talidomidă ^{a,b}	Melfalan ^{c,d,e}	Prednison ^f
≤ 75	≥ 1500	ȘI	≥ 100000	200 mg pe zi	0,25 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
≤ 75	< 1500 dar ≥ 1000	SAU	< 100000 dar ≥ 50000	200 mg pe zi	0,125 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
> 75	≥ 1500	ȘI	≥ 100000	100 mg pe zi	0,20 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
> 75	< 1500 dar ≥ 1000	SAU	< 100000 dar ≥ 50000	100 mg pe zi	0,10 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi

* NAN: Număr absolut de neutrofile

^a Doza de talidomidă se administrează o dată pe zi, înainte de culcare, în Zilele 1-42 ale fiecărui ciclu de 42 zile.

^b Datorită efectului sedativ asociat cu talidomida, se cunoaște că administrarea înainte de culcare îmbunătățește tolerabilitatea generală..

^c Doza de melfalan se administrează o dată pe zi, în Zilele 1-4 ale fiecărui ciclu de 42 zile.

^d Doza de melfalan se reduce cu 50% în caz de insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei: ≥ 30 dar < 50 ml/min) sau severă (CrCl: < 30 ml/min)

^e Doza zilnică maximă de melfalan: 24 mg (subiecți cu vârsta ≤ 75 ani) sau 20 mg (subiecți cu vârsta > 75 ani).

^f Doza de prednison se administrează o dată pe zi, în Zilele 1-4 ale fiecărui ciclu de 42 zile.

Pacienții trebuie monitorizați pentru: evenimente tromboembolice; neuropatie periferică; reacții cutanate severe; bradicardie, sincopă, somnolență, neutropenie și trombocitopenie (vezi pct. 4.4 și 4.8). Poate fi necesară întârzierea, reducerea sau întreruperea dozei, în funcție de gradul NCI CTC (Criteriile comune de toxicitate ale Institutului Național de Oncologie).

Dacă au trecut mai puțin de 12 ore de la omiterea unei doze, pacientul își poate administra doza. Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la omiterea unei doze la ora normală, pacientul nu trebuie să o mai administreze, dar trebuie să își administreze următoarea doză la ora normală în ziua următoare.

Evenimente tromboembolice

Tromboprofilaxia trebuie administrată cel puțin în primele 5 luni de tratament, în special la pacienți cu factori de risc trombotic suplimentari. Trebuie recomandate medicamente antitrombotice profilactice, cum sunt heparinele cu greutate moleculară mică sau warfarina. Decizia de a lua măsuri profilactice antitrombotice trebuie să fie luată după o evaluare atentă a factorilor de risc individuali ai pacientului (vezi pct. 4.4, 4.5 și 4.8).

Dacă pacientul prezintă evenimente tromboembolice, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie începută terapia anticoagulantă standard. După ce pacientul a fost stabilizat cu tratamentul anticoagulant și toate complicațiile asociate evenimentului tromboembolic au fost rezolvate, tratamentul cu talidomidă poate fi reînceput cu doza inițială, însă numai după efectuarea unei evaluări a riscurilor și beneficiilor. Pacientul trebuie să continue terapia cu anticoagulante pe durata tratamentului cu talidomidă.

Neutropenie

Numărul celulelor sanguine albe și variațiile acestora trebuie monitorizate permanent, în conformitate cu recomandările oncologice, în special la pacienții care pot fi mai predispuși la neutropenie. Poate fi necesară întârzierea, reducerea sau întreruperea dozei, în funcție de gradul NCI CTC.

Trombocitopenie

Numărul trombocitelor trebuie monitorizat permanent, în conformitate cu recomandările oncologice. Poate fi necesară întârzierea, reducerea sau întreruperea dozei, în funcție de gradul NCI CTC.

Neuropatie periferică

Modificarea dozei din cauza neuropatiei periferice este prezentată în Tabelul 2.

Tabelul 2: Modificări recomandate ale dozei pentru neuropatie asociată cu talidomidă în tratamentul de primă linie al mielomului multiplu

Gravitatea neuropatiei	Modificarea dozei și a schemei de tratament
Gradul 1 (parestezie, astenie și/sau pierderea reflexelor) fără pierderea funcțiilor	Continuarea monitorizării pacientului cu examinarea clinică. Se va lua în considerare reducerea dozei dacă simptomele se agravează. Pe de altă parte, reducerea dozei nu este neapărat urmată de o ameliorare a simptomelor.
Gradul 2 (interferează cu funcțiile, dar nu cu activitățile zilnice)	Reducerea dozei sau întreruperea tratamentului și continuarea monitorizării pacientului împreună cu examinare clinică și neurologică. Dacă nu apar îmbunătățiri sau dacă starea neuropatiei se agravează, se întrerupe tratamentul. Dacă neuropatia a fost rezolvată până la Gradul 1 sau mai mult, tratamentul poate fi reînceput, dar numai dacă raportul risc/beneficiu este favorabil.
Gradul 3 (interferează cu activitățile zilnice)	Se întrerupe tratamentul.
Gradul 4 (neuropatie care provoacă invaliditate)	Se întrerupe tratamentul.

Reacții alergice și reacții cutanate severe

În caz de erupție cutanată tranzitorie de gradele 2-3, trebuie luată în considerare întreruperea sau încetarea administrării de talidomidă. Administrarea talidomidei trebuie încetată în caz de angioedem,

reacție analifactică, erupție cutanată tranzitorie de gradul 4, erupție cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspectează sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET) sau reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS) și nu trebuie reluată după încetarea administrării din cauza acestor reacții.

Pacienți vârstnici

Nu se recomandă modificări ale dozelor pentru pacienții vârstnici cu vârsta ≤ 75 ani. Pentru pacienții cu vârsta > 75 ani, doza recomandată pentru inițierea tratamentului cu talidomidă este de 100 mg pe zi. Doza inițială de melfalan se reduce pentru vârstnicii cu vârsta > 75 ani, în funcție de rezerva de măduvă osoasă și funcția renală la momentul inițierii tratamentului. Doza recomandată pentru inițierea tratamentului cu melfalan este cuprinsă între 0,1 și 0,2 mg/kg pe zi, conform rezervei de măduvă osoasă, împreună cu o reducere suplimentară de 50% a dozei în caz de insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei: ≥ 30 dar < 50 ml/minut) sau severă (CrCl: < 30 ml/minut). Doza zilnică maximă de melfalan este de 20 mg la pacienții cu vârsta > 75 ani (vezi Tabelul 1).

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Talidomidă BMS nu a fost studiat, în mod specific, la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Nu sunt disponibile recomandări privind dozele specifice pentru aceste grupe de pacienți. Pacienții cu insuficiență gravă de organ trebuie să fie monitorizați cu atenție pentru a detecta reacțiile adverse.

Copii și adolescenți

Talidomidă BMS nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația de mielom multiplu.

Mod de administrare

Talidomidă BMS trebuie administrat într-o singură doză, înainte de culcare, pentru a reduce impactul somnolenței. Capsulele nu trebuie deschise sau zdrobite (vezi pct. 6.6).

Se recomandă a se apăsa pe un singur capăt al capsulei pentru scoaterea acesteia din blister, reducând astfel riscul deformării sau ruperii capsulei.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la talidomidă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Femei gravide (vezi pct. 4.6).
- Femei aflate la vârsta fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt respectate toate condițiile din Programul de Prevenire a Sarcinii (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Pacienți bărbați incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte teratogene

Talidomida este un teratogen uman puternic, deoarece are o frecvență mare de apariție a unor anomalii congenitale grave și care pot pune în pericol viața fătului. Talidomida nu trebuie utilizată niciodată de către femeile gravide sau de către femeile care pot rămâne gravide, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite toate condițiile din Programul de Prevenire a Sarcinii. Condițiile din Programul de Prevenire a Sarcinii trebuie îndeplinite de toți pacienții, bărbați și femei.

Criterii pentru femeile care nu se află la vârsta fertilă

Se consideră că o pacientă sau partenera unui pacient de sex masculin se află la vârsta fertilă cu excepția cazului în care îndeplinește cel puțin unul dintre următoarele criterii:

- Vârsta ≥ 50 de ani și amenoree instalată în mod natural de ≥ 1 an (Amenoreea instalată în urma tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să se afle la vârsta fertilă).
- Insuficiență ovariană prematură, confirmată de către un medic specialist ginecolog.

- Salpingo-ovariectomie bilaterală sau histerectomie în antecedente.
- Genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină.

Recomandări

Talidomida este contraindicată la femeile aflate la vârsta fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt îndeplinite toate condițiile următoare:

- Pacienta înțelege riscul teratogen pentru făt
- Pacienta înțelege necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficace, fără întrerupere, cu cel puțin 4 săptămâni înaintea începerii tratamentului, pe toată durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după terminarea tratamentului
- Chiar dacă o femeie aflată la vârsta fertilă prezintă amenoree, ea trebuie să urmeze toate recomandările privind măsurile contraceptive eficace
- Pacienta trebuie să fie capabilă să respecte măsurile contraceptive eficace
- Pacienta este informată și înțelege eventualele consecințe ale unei sarcini, precum și necesitatea de a se adresa imediat medicului său, în cazul în care există riscul de sarcină
- Pacienta înțelege necesitatea de a începe imediat tratamentul cu talidomidă după ce i se eliberează medicamentul, numai dacă rezultatul obținut la testul de sarcină a fost negativ
- Pacienta înțelege necesitatea și acceptă efectuarea testelor de sarcină la fiecare 4 săptămâni, cu excepția cazului în care există o sterilizare tubară confirmată
- Pacienta confirmă că înțelege riscurile și precauțiile necesare, asociate tratamentului cu talidomidă.

Deoarece s-a observat că talidomida se regăsește în spermă, ca măsură de precauție, toți pacienții de sex masculin cărora li se administrează talidomidă trebuie să respecte următoarele condiții:

- Să înțeleagă riscul teratogen, în cazul în care au raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată la vârsta fertilă.
- Să înțeleagă necesitatea utilizării prezervativelor dacă au raporturi sexuale cu o gravidă sau cu o femeie aflată la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri contraceptive eficace (chiar dacă bărbatul a avut o vasectomie), în timpul tratamentului, în timpul întreruperii dozei și timp de cel puțin 7 zile după încetarea tratamentului.
- Să înțeleagă că, dacă femeia rămâne gravidă în timpul tratamentului cu talidomidă sau în termen de 7 zile după ce a întrerupt tratamentul cu talidomidă, trebuie să informeze imediat medicul curant și că este recomandat să trimită partenera la un medic specializat sau cu experiență în domeniul teratologiei pentru evaluare și recomandări.

Medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure că:

- Pacientul îndeplinește condițiile necesare menționate în Programul de Prevenire a Sarcinii, inclusiv faptul că are un nivel de înțelegere adecvat
- Pacientul (pacienta) a luat la cunoștință condițiile menționate mai sus.

Contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească o metodă de contracepție eficace timp de cel puțin 4 săptămâni înaintea inițierii tratamentului, în timpul tratamentului și cel puțin 4 săptămâni după încheierea tratamentului cu talidomidă, chiar și în cazul întreruperii dozei, cu excepția cazului în care pacienta se angajează să mențină o abținere totală și continuă, confirmată lunar. Dacă nu utilizează o metodă contraceptivă eficace, pacienta trebuie să se adreseze de preferință unui profesionist specializat din domeniul sănătății pentru recomandări privind începerea tratamentului contraceptiv.

Următoarele exemple pot fi considerate metode contraceptive eficace:

- Implant
- Sistem intrauterin cu eliberare de levonorgestrel (SIU)
- Medroxiprogesteron acetat, retard
- Sterilizare tubară

- Raporturi sexuale numai cu un partener vasectomizat; vasectomia trebuie confirmată prin două analize ale spermei cu rezultate negative
- Comprimate anticoncepționale care inhibă ovulația, care conțin numai progesteron (adică, desogestrel)

Din cauza faptului că pacienții cu mielom multiplu (MM) prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă, nu se recomandă administrarea contraceptivelor orale combinate (vezi pct. 4.5). Dacă o pacientă utilizează, în prezent, un contraceptiv oral combinat, acesta trebuie înlocuit cu una dintre metodele contraceptive eficiente enumerate mai sus. Riscul tromboemboliei venoase se menține timp de 4-6 săptămâni după întreruperea administrării contraceptivelor orale combinate.

Testul de sarcină

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să efectueze, sub supraveghere medicală, teste de sarcină având o sensibilitate de cel puțin 25 mUI/ml, așa cum este prezentat mai jos. Această cerință include femeile aflate la vârsta fertilă care practică abținerea absolută și continuă.

Anterior inițierii tratamentului

Testul de sarcină trebuie efectuat sub supraveghere medicală, la vizita la care se prescrie talidomidă sau în interval de 3 zile înainte de această vizită, numai după ce pacienta a utilizat o metodă eficientă de contracepție timp de cel puțin 4 săptămâni. Testul trebuie să confirme faptul că pacienta nu este gravidă în momentul inițierii tratamentului cu talidomidă.

Monitorizarea și încheierea tratamentului

Un nou test de sarcină, efectuat sub supraveghere medicală, trebuie repetat la fiecare 4 săptămâni, inclusiv la 4 săptămâni după terminarea tratamentului, cu excepția cazului în care există o sterilizare tubară confirmată. Aceste teste de sarcină trebuie efectuate în ziua vizitei medicale pentru prescrierea tratamentului sau în interval de 3 zile înainte de această vizită.

Pacienții de sex masculin

Deoarece talidomida se regăsește în spermă, ca măsură de precauție, toți pacienții de sex masculin trebuie să folosească prezervative pe durata tratamentului, în timpul întreruperii dozei și timp de cel puțin 7 zile după încetarea tratamentului dacă partenera lor este gravidă sau se află la vârsta fertilă și nu utilizează o metodă de contracepție eficientă.

În timpul tratamentului (inclusiv în timpul întreruperilor dozei) și timp de cel puțin 7 zile după încetarea tratamentului cu talidomidă, pacienții de sex masculin nu trebuie să doneze lichid seminal sau spermă.

Precauții suplimentare

Pacienții trebuie instruiți să nu dea niciodată acest medicament unei alte persoane, iar la sfârșitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate.

În timpul tratamentului (inclusiv în timpul întreruperilor dozei) și timp de cel puțin 7 zile după încetarea tratamentului, pacienții nu trebuie să doneze sânge.

Profioniștii din domeniul sănătății și persoanele care au grijă de pacienți trebuie să poarte mănuși de unică folosință la manipularea blisterului sau capsulei. Femeile gravide sau care suspectează că ar putea fi gravide nu trebuie să manipuleze blisterul sau capsula (vezi pct. 6.6).

Materiale educaționale, restricții privind prescrierea și distribuția

Pentru a ajuta pacienții să evite expunerea fătului la talidomidă, deținătorul autorizației de punere pe piață va furniza materiale educaționale profioniștilor din domeniul sănătății, pentru a accentua atenționările privind efectul teratogen al talidomidei, pentru a oferi recomandări cu privire la utilizarea metodelor de contracepție înainte de începerea tratamentului, precum și recomandări referitoare la

necesitatea efectuării testelor de sarcină. Medicul care prescrie medicamentul trebuie să informeze pacienții în ceea ce privește riscul teratogenic așteptat și măsurile stricte de prevenire a sarcinii specificate în Programul de Prevenire a Sarcinii și să ofere pacienților o broșură educativă adecvată, cardul pacientului și/sau un instrument echivalent, după cum s-a convenit de comun acord cu fiecare autoritate națională competentă. În colaborare cu fiecare autoritate națională competentă, s-a implementat un program de acces controlat care include utilizarea unui card pentru pacient și/sau a unui instrument echivalent pentru controlul prescrierilor și/sau a distribuțiilor și colectarea de informații referitoare la indicație pentru a monitoriza utilizarea în afara indicației pe teritoriul național. În mod ideal, testarea sarcinii, eliberarea unei prescripții și distribuirea trebuie să aibă loc în aceeași zi. Distribuirea talidomidei la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să se realizeze în termen de 7 zile de la prescriere și după un rezultat negativ al testului de sarcină, efectuat sub supraveghere medicală. Prescrierile pentru femeile aflate la vârsta fertilă pot fi pentru o durată maximă a tratamentului de 4 săptămâni, conform schemelor de administrare pentru indicațiile aprobate (vezi pct. 4.2), iar prescrierile pentru toți ceilalți pacienți pot fi pentru o durată maximă a tratamentului de 12 săptămâni.

Amenoree

Utilizarea talidomidei poate fi asociată cu tulburări menstruale, inclusiv amenoree. Amenoreea apărută în timpul tratamentului cu talidomidă trebuie considerată ca fiind cauzată de sarcină până în momentul în care se confirmă prin mijloace medicale că pacienta nu este gravidă. Nu este elucidat un mecanism exact prin care talidomida induce amenoreea. Reacțiile raportate au apărut la femei tinere (aflate în pre-menopauză) (cu valoarea mediană a vârstei de 36 ani) cărora li s-a administrat tratament cu talidomidă pentru alte indicații decât mielomul multiplu, la care amenoreea s-a instalat în decurs de 6 luni de la inițierea tratamentului și a dispărut după întreruperea tratamentului cu talidomidă. În cazurile raportate în care s-a făcut evaluarea hormonală, apariția amenoreei s-a asociat cu scăderea concentrațiilor estradiolului și creșterea concentrațiilor FSH/LH. În momentul determinării, anticorpii antiovariari au fost negativi, iar concentrația de prolactină a fost în limite normale.

Tulburări cardiovasculare

Infarct miocardic

S-au raportat cazuri de infarct miocardic (IM) la pacienții cărora li s-a administrat talidomidă, în special la cei cu factori de risc cunoscuți. Pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru IM, incluzând tromboză în antecedente, trebuie monitorizați atent și trebuie întreprinse măsuri pentru a încerca reducerea la minimum a tuturor factorilor de risc modificabili (de exemplu fumatul, hipertensiunea arterială și hiperlipidemia).

Evenimente tromboembolice venoase și arteriale

Pacienții tratați cu talidomidă prezintă un risc crescut de apariție a tromboemboliei venoase (precum tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP) și a tromboemboliei arteriale (precum infarct miocardic și eveniment cerebral vascular) (vezi pct. 4.8). Riscul pare să fie mai mare în primele 5 luni de tratament. Recomandările privind profilaxia trombozelor și dozele/terapia anticoagulantă sunt prezentate la pct. 4.2.

Antecedentele de evenimente tromboembolice sau administrarea concomitentă a medicamentelor care stimulează eritropoieza sau a altor medicamente, cum sunt cele pentru terapia de substituție hormonală, poate crește, de asemenea, riscul tromboembolic la acești pacienți. Ca urmare, aceste medicamente trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu mielom multiplu cărora li se administrează talidomidă în asociere cu prednison și melfalan. În special, o concentrație de hemoglobină peste 12 g/dl trebuie să fie urmată de întreruperea administrării medicamentelor care stimulează eritropoieza. Trebuie întreprinse măsuri pentru a încerca reducerea la minimum a tuturor factorilor de risc modificabili (de exemplu fumatul, hipertensiunea arterială și hiperlipidemia).

Pacienților și medicilor li se recomandă să fie atenți la semnele și simptomele de tromboembolie. Pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală dacă dezvoltă simptome cum sunt dispnee, durere toracică, edem al brațelor sau picioarelor.

Tulburări tiroidiene

S-au raportat cazuri de hipotiroidism. Se recomandă un control optim al comorbidităților înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă monitorizarea inițială și continuă a funcției tiroidiene.

Neuropatie periferică

Neuropatia periferică reprezintă o reacție adversă foarte frecventă, potențial severă, a tratamentului cu talidomidă, care poate avea ca rezultat producerea unor leziuni ireversibile (vezi pct. 4.8). Într-un studiu de fază 3, durata mediană până la primul eveniment de neuropatie a fost 42,3 săptămâni.

Dacă pacientul dezvoltă neuropatie periferică, trebuie urmate instrucțiunile de modificare a dozei și a schemei terapeutice de la pct. 4.2.

Este recomandată monitorizarea atentă a pacienților pentru a decela simptomele de neuropatie. Simptomele includ parestezie, dizestezie, disconfort, tulburări de coordonare sau slăbiciune.

Este recomandat ca examinarea clinică și neurologică a pacienților să se efectueze înainte de inițierea tratamentului cu talidomidă și pe întreaga durată a tratamentului să se efectueze periodic controale de rutină. Medicamentele despre care se cunoaște că sunt asociate cu neuropatie trebuie utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează talidomidă (vezi pct. 4.5).

De asemenea, talidomida poate să agraveze neuropatia existentă și, din această cauză, nu trebuie utilizată la pacienți cu semne sau simptome clinice de neuropatie periferică, cu excepția cazului în care beneficiile clinice depășesc riscurile.

Sincopă, bradicardie și bloc atrioventricular

Pacienții trebuie monitorizați pentru sincopă, bradicardie și bloc atrioventricular; poate fi necesară reducerea dozei sau întreruperea tratamentului.

Hipertensiune pulmonară

La pacienții tratați cu talidomidă au fost raportate cazuri de hipertensiune pulmonară, dintre care unele letale. Pacienții trebuie evaluați pentru depistarea semnelor și simptomelor unei boli cardiopulmonare subiacente înainte de inițierea și în timpul tratamentului cu talidomidă.

Tulburări hematologice

Neutropenie

Incidența neutropeniei de gradul 3 sau 4, raportată ca reacție adversă, a fost mai ridicată la pacienții cu mielom multiplu cărora li se administrează MPT (melfalan, prednison, talidomidă) decât la cei cărora li se administrează MP (melfalan, prednison): 42,7% comparativ cu 29,5% (studiul IFM 99-06). Reacțiile adverse din experiența după punerea pe piață, cum sunt neutropenia febrilă și pancitopenia, au fost raportate în asociere cu talidomida. Pacienții trebuie monitorizați și poate fi necesară întârzierea, reducerea sau întreruperea dozei (vezi pct. 4.2).

Trombocitopenie

La pacienții cu mielom multiplu cărora li se administrează MPT, s-a raportat trombocitopenie, inclusiv de gradul 3 sau 4 ca reacție adversă. Pacienții trebuie monitorizați și poate fi necesară întârzierea, reducerea sau întreruperea dozei (vezi pct. 4.2). Se recomandă ca pacienții și medicii să urmărească cu atenție apariția semnelor și simptomelor determinate de evenimentele hemoragice, inclusiv peteșii, epistaxis și hemoragie gastrointestinală, în special în cazul administrării concomitente de medicamente care pot induce hemoragie (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Tulburări hepatice

S-au raportat tulburări hepatice, în special rezultate anormale ale testelor hepatice. Nu a fost identificat un tipar specific între anomaliile hepatocelulare și cele colestatice, unele cazuri având o prezentare mixtă. Majoritatea reacțiilor s-au produs în decursul primelor 2 luni de tratament și s-au rezolvat spontan, fără tratament, după întreruperea talidomidei. Pacienților trebuie să le fie monitorizată funcția hepatică, în special în cazul unei afecțiuni hepatice preexistente sau al utilizării concomitente de medicamente susceptibile să inducă disfuncții hepatice (vezi pct. 4.8).

Reacții alergice și reacții cutanate severe

Au fost raportate cazuri de reacții alergice, inclusiv angioedem, reacție anafilactică și reacții cutanate severe, inclusiv sindrom Stevens Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS) la utilizarea de talidomidă. Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele acestor reacții de către medicul curant și trebuie să li se recomande să solicite imediat asistență medicală în cazul în care dezvoltă aceste simptome. În caz de erupție cutanată tranzitorie de gradele 2-3, trebuie luată în considerare întreruperea sau încetarea administrării de talidomidă. Administrarea talidomidei trebuie încetată în caz de angioedem, reacție anafilactică, erupție cutanată tranzitorie de gradul 4, erupție cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspectează SSJ, NET sau RMESS și nu trebuie reluată după încetarea administrării din cauza acestor reacții (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Somnolență

Talidomida determină, foarte frecvent, somnolență. Pacienții trebuie instruiți să evite situațiile în care somnolența poate fi o problemă și să se adreseze medicului pentru recomandări înainte de a lua alte medicamente despre care se cunoaște că pot cauza somnolență. Pacienții trebuie monitorizați și poate fi necesară o reducere a dozei.

Pacienții trebuie să fie informați despre posibilitatea apariției unor tulburări ale capacităților mintale și/sau fizice necesare pentru efectuarea unor sarcini periculoase (vezi pct. 4.7).

Sindromul de liză tumorală

Pacienții cu risc de a dezvolta sindromul de liză tumorală sunt cei care prezintă înainte de tratament o încărcătură tumorală mare. Acești pacienți trebuie monitorizați atent și trebuie luate măsurile de precauție corespunzătoare.

Infecții

Pacienții trebuie monitorizați pentru detectarea infecțiilor severe, inclusiv sepsis și șoc septic.

La pacienții cărora li s-a administrat talidomidă au fost raportate cazuri de reactivare virală, inclusiv cazuri grave de reactivare a virusului herpes zoster sau a virusului hepatitic B (VHB).

Unele dintre cazurile de reactivare a virusului herpes zoster au avut ca rezultat zona zoster diseminată, care a impus o întrerupere temporară a tratamentului cu talidomidă și administrarea tratamentului antiviral adecvat.

Unele dintre cazurile de reactivare a VHB au progresat la insuficiență hepatică acută și au avut ca rezultat întreruperea tratamentului cu talidomidă. Statusul virusului hepatitic B trebuie stabilit înainte de inițierea tratamentului cu talidomidă. Pentru pacienții care sunt testați pozitiv la testul pentru depistarea infecției cu VHB, se recomandă consultarea cu un medic cu experiență în tratamentul hepatitei B.

Pacienții cu antecedente de infecție trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor și simptomelor de reactivare virală, inclusiv pentru infecția activă cu VHB, pe tot parcursul tratamentului.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

În asociere cu talidomida au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP), inclusiv decese. Prezența LMP a fost raportată la interval de câteva luni până la câțiva ani după începerea tratamentului cu talidomidă. În general, cazurile au fost raportate la pacienții tratați concomitent cu dexametazonă sau tratați anterior cu alt tip de chimioterapie imunosupresoare. Medicii trebuie să monitorizeze pacienții la intervale regulate și să ia în considerare prezența LMP în diagnosticul diferențial la pacienții cu simptome neurologice nou apărute sau agravate, cu semne sau simptome cognitive sau comportamentale. De asemenea, pacienții trebuie sfătuiți să informeze partenerul de viață sau îngrijitorii cu privire la tratamentul urmat, deoarece este posibil ca aceștia să observe simptome pe care pacientul nu le observă singur.

Evaluarea pentru LMP trebuie să se bazeze pe consult neurologic, examinare prin rezonanță magnetică cerebrală și analiza lichidului cefalorahidian pentru depistarea ADN-ului virusului JC (JCV) prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) sau biopsie cerebrală însoțită de un test pentru depistarea JCV. Un rezultat negativ la PCR pentru evidențierea JCV nu exclude LMP. Pot fi necesare monitorizarea și evaluarea suplimentară, dacă nu se poate stabili un diagnostic alternativ.

În cazul în care se suspectează prezența LMP, se va întrerupe administrarea altor doze până la excluderea prezenței LMP. În cazul în care se confirmă prezența LMP, administrarea de talidomidă trebuie definitiv oprită.

Leucemie mieloidă acută (LMA) și sindroame mielodisplazice (SMD)

În cadrul unui studiu clinic, efectuat la pacienți cu mielom multiplu netratat anterior cărora li se administrează o combinație de melfalan, prednison și talidomidă (MPT), s-a observat o creștere semnificativă statistic a numărului de LMA și SMD. Riscul a crescut în timp și era de aproximativ 2% după doi ani și de aproximativ 4% după trei ani. O creștere a incidenței tumorilor maligne primare suplimentare (TMPS) s-a observat și la pacienții cu mielom multiplu nou-diagnosticat cărora li se administrează lenalidomidă. Dintre TMPS invazive, cazurile de SMD/LMA s-au observat la pacienții cărora li se administrează lenalidomidă în asociere cu melfalan sau imediat după o doză ridicată de melfalan și transplantul autolog de celule stem.

Beneficiul obținut prin administrarea talidomidei și riscul de LMA și SMD trebuie avute în vedere înaintea începerii tratamentului cu talidomidă în asociere cu melfalan și prednison. Medicii trebuie să evalueze atent pacienții înaintea și în timpul tratamentului, utilizând metodele standard de screening al cancerului și să instituie tratamentul după cum este indicat.

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Studiile efectuate la subiecți sănătoși și pacienți cu mielom multiplu sugerează că talidomida nu este influențată în mod semnificativ de funcția renală sau hepatică (vezi pct. 5.2). Totuși, acest aspect nu a fost studiat în mod convențional la pacienți cu funcție renală sau hepatică afectată; prin urmare, pacienții cu insuficiență renală sau hepatică severă trebuie monitorizați cu atenție în vederea observării oricăror reacții adverse.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Talidomida este un substrat slab pentru izoenzimele citocromului P450 și, prin urmare, sunt puțin probabile interacțiuni importante din punct de vedere clinic cu medicamentele care sunt inhibitori și/sau inductori ai acestui sistem enzimatic. Hidroliza neenzimatică a talidomidei, fiind principalul mecanism de clearance, sugerează faptul că posibilitatea interacțiunilor medicamentoase este scăzută în cazul talidomidei.

Potențarea efectelor sedative ale altor medicamente

Talidomida are proprietăți sedative și, în consecință, poate crește gradul de sedare indus de anxiolitice, hipnotice, antipsihotice, antihistaminice H₁, opioizi, barbiturice și alcool etilic. Se impun precauții în cazul administrării de talidomidă în asociere cu medicamente care determină somnolență.

Efect bradicardic

Din cauza potențialului talidomidei de a determina bradicardie, se impune precauție când se administrează medicamente care au același efect farmacodinamic cum sunt substanțele active care induc torsada vârfurilor, beta-blocantele sau medicamentele anticolinergice.

Medicamente despre care se cunoaște că determină neuropatie periferică

Medicamentele despre care se cunoaște că sunt asociate cu neuropatia periferică (de exemplu vincristină și bortezomib) trebuie utilizate cu precauție la pacienții cărora li se administrează talidomidă.

Contraceptive hormonale

Talidomida nu interacționează cu contraceptivele hormonale. La 10 femei sănătoase, s-au studiat profilurile farmacocinetice ale noretindronei și etinilestradiolului după administrarea unei doze unice de 1,0 mg acetat de noretindronă și 0,75 mg etinil estradiol. Rezultatele obținute în cazul administrării cu sau fără 200 mg talidomidă pe zi au fost similare, la starea de echilibru. Cu toate acestea, utilizarea contraceptivelor hormonale combinate nu este recomandată din cauza riscului crescut de boală venoasă tromboembolică.

Warfarină

Administrarea unor doze repetate de 200 mg talidomidă zilnic, timp de 4 zile nu a avut niciun efect asupra raportului internațional normalizat (INR) la voluntari sănătoși. Cu toate acestea, din cauza riscului crescut de tromboză la pacienții cu neoplasm și a eventualei metabolizări accentuate a warfarinei cu corticosteroizi, se recomandă monitorizarea atentă a valorilor INR în timpul tratamentului asociat talidomidă-prednison, cât și în primele săptămâni după încheierea acestui tratament.

Digoxină

Talidomida nu interacționează cu digoxina. La 18 voluntari sănătoși de sex masculin administrarea repetată a unor doze de 200 mg talidomidă nu a avut niciun efect aparent asupra farmacocineticii unei doze unice de digoxină. În plus, administrarea unei doze unice de 0,5 mg digoxină nu a avut niciun efect aparent asupra farmacocineticii talidomidei. Nu se cunoaște dacă efectul va fi diferit la pacienții cu mielom multiplu.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de începerea tratamentului, în timpul tratamentului, inclusiv în timpul întreruperilor dozei, și până la cel puțin 4 săptămâni după încheierea tratamentului cu talidomidă (vezi pct. 4.4). În cazul în care o pacientă aflată în tratament cu talidomidă rămâne gravidă, tratamentul trebuie oprit imediat, iar pacienta trebuie îndrumată să se adreseze unui medic specializat sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări.

Deoarece talidomida se regăsește în spermă, ca măsură de precauție, toți pacienții de sex masculin trebuie să utilizeze prezervative pe durata tratamentului, în timpul întreruperii dozei și timp de cel puțin 7 zile după încetarea tratamentului când au contact sexual cu o gravidă sau cu o femeie aflată la vârsta fertilă, care nu utilizează o metodă contraceptivă eficientă. Acest lucru este valabil chiar dacă bărbatului i-a fost efectuată o vasectomie.

În cazul în care partenera unui pacient de sex masculin tratat cu talidomidă rămâne gravidă, partenera trebuie îndrumată să se adreseze unui medic specializat sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări.

Sarcina

Talidomida este contraindicată în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt îndeplinite toate condițiile din Programul de Prevenire a Sarcinii (vezi pct. 4.3).

Talidomida este un teratogen uman puternic, deoarece are o frecvență mare (aproximativ 30%) de apariție a unor anomalii congenitale severe și care poate determina anomalii congenitale care pun în pericol viața cum sunt: ectromelie (amelie, focomelie, hemimelie) a membrilor superioare și/sau inferioare, microtie cu malformații ale conductului auditiv extern (închis sau absent), leziuni ale urechii medii și interne (mai puțin frecvente), leziuni oculare (anoftalmie, microftalmie), afecțiuni congenitale cardiace, malformații renale. Au fost descrise și alte malformații mai puțin frecvente.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă talidomida este excretată în laptele uman. Studiile la animale au demonstrat excreția talidomidei în lapte. În consecință, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu talidomidă.

Fertilitatea

Un studiu la iepuri a demonstrat că nu există nicio influență asupra indicilor de fertilitate la masculi și femele, deși la masculi s-a observat degenerare testiculară.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Talidomidă BMS, în dozele recomandate, are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Talidomida poate determina fatigabilitate (foarte frecvent), amețeli (foarte frecvent), somnolență (foarte frecvent) și vedere încețoșată (frecvent) (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie atenționați să nu conducă vehicule, să nu folosească utilaje sau să efectueze sarcini periculoase în timpul tratamentului cu talidomidă dacă simt fatigabilitate, amețeli, somnolență sau au vedere încețoșată.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

La majoritatea pacienților care utilizează talidomidă se anticipează apariția reacțiilor adverse. Cel mai frecvent observate reacții adverse asociate cu utilizarea talidomidei în asociere cu melfalan și prednison sunt: neutropenie, leucopenie, constipație, somnolență, parestezie, neuropatie periferică, anemie, limfopenie, trombocitopenie, amețeală, disestezie, tremor și edeme periferice.

Pe lângă reacțiile adverse menționate mai sus, administrarea talidomidei în asociere cu dexametazonă în alte studii clinice a determinat reacția adversă foarte frecventă de fatigabilitate; reacții adverse frecvente cum sunt accident vascular ischemic tranzitor, sincopă, vertij, hipotensiune arterială, alterare a stării emoționale, anxietate, vedere neclară, greață și dispepsie; și reacții adverse mai puțin frecvente cum sunt accident vascular cerebral, perforație diverticulară, peritonită, hipotensiune arterială ortostatică și bronșită.

Reacțiile adverse cele mai importante din punct de vedere clinic, asociate cu utilizarea talidomidei în asociere cu melfalan și prednison sau dexametazonă includ: tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară, neuropatie periferică, reacții cutanate severe inclusiv sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică și reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice, sincopă, bradicardie și amețală (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 3 conține numai reacțiile adverse pentru care poate fi stabilită, în mod rezonabil, o relație cauzală cu tratamentul efectuat cu acest medicament, observate în timpul studiului pivot și pe baza experienței după punerea pe piață. Frecvențele prezentate se bazează pe observațiile efectuate într-un studiu clinic comparativ de tip pivot, care a investigat efectul talidomidei în asociere cu melfalan și prednison la pacienții netratați anterior pentru mielom multiplu.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Reacțiile adverse la medicament (RAM) raportate în timpul studiului clinic pivot cu talidomidă în asociere cu melfalan și prednison și pe baza experienței după punerea pe piață

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	<u>Frecvente</u>	Pneumonie
	<u>Cu frecvență necunoscută</u>	Infecții severe (de exemplu, sepsis letal, inclusiv șoc septic) [†] , Infecții virale, inclusiv reactivarea virusului herpes zoster și a virusului hepatitei B [†]
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	<u>Frecvente</u>	Leucemie acută mieloidă ^{*,^}
	<u>Mai puțin frecvente</u>	Sindrom mielodisplazic ^{*,^}
	<u>Cu frecvență necunoscută</u>	Sindrom de liză tumorală [†]
Tulburări hematologice și limfatice	<u>Foarte frecvente</u>	Neutropenie, Leucopenie, Anemie, Limfopenie, Trombocitopenie
	<u>Frecvente</u>	Neutropenie febrilă [†] , Pancitopenie [†]
Tulburări ale sistemului imunitar	<u>Cu frecvență necunoscută</u>	Reacții alergice (hipersensibilitate, angioedem, reacție anafilactică, urticarie) [†]
Tulburări endocrine	<u>Cu frecvență necunoscută</u>	Hipotiroidism [†]
Tulburări psihice	<u>Frecvente</u>	Stare de confuzie, Depresie
Tulburări ale sistemului nervos	<u>Foarte frecvente</u>	Neuropatie periferică [*] , Tremor, Amețeli, Parestezie, Disestezie, Somnolență
	<u>Frecvente</u>	Convulsii [†] , Tulburări de coordonare
	<u>Cu frecvență necunoscută</u>	Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (PRES) ^{*,†} , Agravarea simptomelor bolii Parkinson [†]
Tulburări acustice și vestibulare	<u>Frecvente</u>	Probleme cu auzul sau surditate [†]
Tulburări cardiace	<u>Frecvente</u>	Insuficiență cardiacă, Bradicardie
	<u>Mai puțin frecvente</u>	Infarct miocardic [†] , Fibrilație atrială [†] , Bloc atrioventricular [†]
Tulburări vasculare	<u>Frecvente</u>	Tromboză venoasă profundă [*]
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<u>Frecvente</u>	Embolism pulmonar [*] , Boală pulmonară interstițială, Bronhopneumopatie, Dispnee
	<u>Cu frecvență necunoscută</u>	Hipertensiune pulmonară [†]

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări gastro-intestinale	<u>Foarte frecvente</u>	Constipație
	<u>Frecvente</u>	Vărsături, Xerostomie
	<u>Mai puțin frecvente</u>	Ocluzie intestinală [†]
	<u>Cu frecvență necunoscută</u>	Perforație gastrointestinală [†] , Pancreatită [†] , Hemoragie gastrointestinală [†]
Tulburări hepatobiliare	<u>Cu frecvență necunoscută</u>	Tulburări hepatice [†]
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<u>Frecvente</u>	Erupții cutanate toxice, Erupții cutanate tranzitorii, Xerodermie
	<u>Cu frecvență necunoscută</u>	Sindrom Stevens-Johnson ^{*,†} , Necroliză epidermică toxică ^{*,†} , Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice ^{*,†} , Vasculită leucocitoclastică [†]
Tulburări renale și ale căilor urinare	<u>Frecvente</u>	Insuficiență renală [†]
Tulburări ale aparatului genital și sânului	<u>Cu frecvență necunoscută</u>	Disfuncție sexuală [†] , Tulburări menstruale, inclusiv amenoree [†]
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<u>Foarte frecvente</u>	Edem periferic
	<u>Frecvente</u>	Pirexie, Astenie, Stare generală de rău

* vezi pct. 4.8 privind descrierea reacțiilor adverse selectate

[†] identificate din datele obținute din experiența după punerea pe piață

[^] Leucemia mieloidă acută și sindromul mielodisplazic au fost raportate într-un studiu clinic la pacienții cu MM netratată anterior care au primit tratament asociat cu melfalan, prednison și talidomidă (MPT)

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări hematologice și limfatice

Reacțiile adverse din cadrul tulburărilor hematologice sunt prezentate în comparație cu grupul martor, deoarece comparatorul are un efect important în aceste tulburări (Tabelul 4).

Tabelul 4: Compararea tulburărilor hematologice pentru asocierile de melfalan, prednison (MP) și melfalan, prednison, talidomidă (MPT) în studiul IFM 99-06 (vezi pct. 5.1).

	n (% de pacienți)	
	MP (n = 193)	MPT (n = 124)
	Gradul 3 și 4*	
Neutropenie	57 (29,5)	53 (42,7)
Leucopenie	32 (16,6)	32 (25,8)
Anemie	28 (14,5)	17 (13,7)
Limfopenie	14 (7,3)	15 (12,1)
Trombocitopenie	19 (9,8)	14 (11,3)

* Criterii OMS

Reacțiile adverse suplimentare rezultate din experiența după punerea pe piață a talidomidei și care nu au fost observate în studiul pivot includ neutropenie febrilă și pancitopenie.

Teratogenitate

Riscul de moarte intrauterină sau de apariție a unor anomalii congenitale severe, focomelie primară, este foarte mare. Talidomida nu trebuie administrată niciodată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Evenimente tromboembolice venoase și arteriale

La pacienții tratați cu talidomidă a fost raportat un risc crescut de apariție a tromboemboliei venoase (precum tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară) și a tromboemboliei arteriale (precum infarct miocardic și eveniment cerebral vascular) (vezi pct. 4.4).

Neuropatie periferică

Neuropatia periferică este o reacție adversă foarte frecventă, potențial severă, a tratamentului cu talidomidă, care poate determina leziuni ireversibile (vezi pct. 4.4). Neuropatia periferică apare, în general, după utilizarea cronică pe o perioadă de mai multe luni. Cu toate acestea, există, de asemenea, raportări după utilizarea de relativ scurtă durată a acestui medicament. Incidența cazurilor de neuropatie care duc la întreruperea tratamentului, reducerea sau întreruperea dozei crește odată cu doza cumulativă și durata tratamentului. Simptomele pot să apară uneori după ce tratamentul cu talidomidă a fost oprit și se pot remite lent sau deloc.

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR)/sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile (SLPR)

Au fost raportate cazuri de SEPR/SLPR. Semnele și simptomele includ tulburări vizuale, cefalee, convulsii și alterare a stării mintale, cu sau fără hipertensiune arterială asociată. Un diagnostic de SEPR/SLPR necesită confirmarea prin imagistică cerebrală. Majoritatea cazurilor raportate au prezentat factori de risc cunoscuți pentru SEPR/SLPR, inclusiv hipertensiune arterială, insuficiență renală și utilizarea concomitentă a unei doze ridicate de corticosteroizi și/sau chimioterapie.

Leucemie mieloidă acută (LMA) și sindroame mielodisplazice (SMD)

LMA și SMD au fost raportate în cadrul unui studiu clinic, efectuat la pacienți cu mielom multiplu netratat anterior cărora li se administrează o combinație de melfalan, prednison și talidomidă (vezi pct. 4.4).

Reacții alergice și reacții cutanate severe

Au fost raportate cazuri de reacții alergice, inclusiv angioedem, reacție anafilactică și reacții cutanate severe, inclusiv sindrom Stevens-Johnson, NET și RMESS, asociate cu utilizarea terapiei cu talidomidă. Dacă se suspectează angioedem, reacție anafilactică, sindromul Stevens-Johnson, NET sau RMESS, utilizarea talidomidei nu trebuie reluată (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Vârstnici

Profilul reacțiilor adverse raportate la pacienții cu vârsta > 75 ani tratați cu talidomidă 100 mg o dată pe zi a fost similar cu profilul reacțiilor adverse observate la pacienții cu vârsta ≤ 75 ani tratați cu talidomidă 200 mg o dată pe zi (vezi Tabelul 3). Cu toate acestea, pacienții cu vârsta > 75 ani sunt potențial expuși riscului unei frecvențe mai mari a reacțiilor adverse grave.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În literatura de specialitate au fost raportate optsprezece cazuri de supradozaj cu doze de până la 14,4 grame. În treisprezece dintre aceste cazuri, pacienții și-au administrat talidomidă în monoterapie; cantități cuprinse între 350 mg și 4000 mg. Acești pacienți nu au prezentat niciun simptom sau au prezentat simptome de somnolență, iritabilitate, o „stare generală de rău” și/sau dureri de cap. La un copil de 2 ani la care s-a administrat 700 mg, pe lângă somnolență și iritabilitate, a existat un răspuns plantar anormal. Nu au fost raportate decese și toți pacienții cu supradozaj s-au recuperat fără sechele. Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu talidomidă. În caz de supradozaj trebuie monitorizate semnele vitale ale pacientului și trebuie asigurate măsurile de susținere adecvate pentru a menține tensiunea arterială și statusul respirator.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, alte imunosupresoare, codul ATC: L04AX02.

Talidomida are un centru chiral și este folosită clinic sub formă de racemat al (+)-(R)- și (-)-(S)-talidomidă. Spectrul de acțiune al talidomidei nu este definit complet.

Mecanism de acțiune

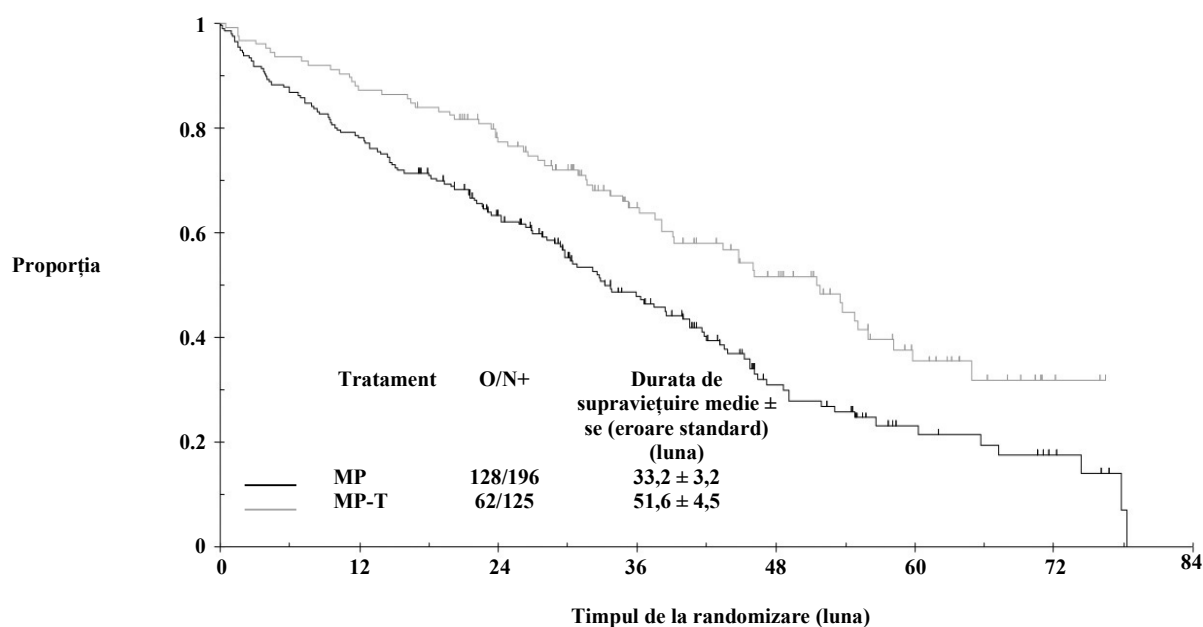
Talidomida prezintă acțiune imunomodulatoare, antiinflamatoare și potențial antitumorală. Datele obținute din studiile *in vitro* și din studiile clinice sugerează că efectele imunomodulatoare, antiinflamatoare și antitumorale ale talidomidei pot fi determinate de inhibarea producerii în exces a factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α), supresia moleculelor de adeziune de la suprafața unor celule selecționate, implicate în migrarea leucocitelor și în acțiunile antiangiogenice. Talidomida este, de asemenea, un sedativ hipnotic nebarbituric cu acțiune centrală. Nu are efecte antibacteriene.

Eficacitate și siguranță clinică

Rezultatele obținute în studiul IFM 99-06, multicentric, randomizat, deschis, de fază 3, cu grup paralel, au demonstrat un avantaj în ceea ce privește durata de supraviețuire când talidomida este utilizată în asociere cu melfalan și prednison timp de 12 cicluri cu durata de 6 săptămâni, în tratamentul pacienților care au fost recent diagnosticați cu mielom multiplu. În acest studiu, intervalul de vârstă al pacienților a fost între 65-75 de ani, iar 41% (183/447) dintre pacienți erau în vârstă de 70 de ani sau peste. Doza mediană de talidomidă a fost de 217 mg și > 40% dintre pacienți au fost tratați cu 9 cicluri de tratament. Melfalanul și prednisonul au fost utilizate în doze de 0,25 mg/kg și zi, respectiv 2 mg/kg și zi - administrate în zilele 1-4 ale fiecărui ciclu de 6 săptămâni.

În continuarea analizei de protocol a fost efectuată o actualizare pentru studiul IFM 99-06, oferind date suplimentare de urmărire pentru încă 15 luni. Durata mediană de supraviețuire generală (SG) a fost $51,6 \pm 4,5$ și $33,2 \pm 3,2$ luni în grupurile MPT, respectiv MP (ÎI 97,5% 0,42 până la 0,84). Această diferență de 18 luni a fost statistic semnificativă cu un risc relativ de reducere a riscului de deces în grupul MPT de 0,59, interval de încredere 97,5% de 0,42-0,84 și valoare p de < 0,001 (vezi Figura 1).

Figura 1: Supraviețuirea generală în funcție de tratament



Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu talidomidă la toate subgrupele de copii și adolescenți în indicația de mielom multiplu (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția talidomidei este lentă după administrare orală. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse la 1-5 ore după administrare. Administrarea concomitentă cu alimentele întârzie absorbția, dar nu afectează gradul absorbției totale.

Distribuție

Legarea proteinelor plasmatice de enantiomerii (+)-(R) și (-)-(S) a fost de 55%, respectiv 65%. Talidomida se regăsește în sperma pacienților de sex masculin în concentrații similare cu cele plasmatice (vezi pct. 4.4). Distribuția talidomidei nu este influențată în mod semnificativ de vârstă, sex, funcție renală și de variabilele parametrilor chimici sanguini.

Metabolizare

Talidomida este metabolizată aproape exclusiv prin hidroliză neenzimatică. În plasmă, talidomida nemodificată reprezintă 80% din componentele circulatorii. Talidomida nemodificată a fost o componentă minoră (< 3% din doză) în urină. Pe lângă talidomidă, produșii de hidroliză N-(o-carboxibenzoil) glutarimidă și ftaloil izoglutamină, formați prin procese neenzimatică, sunt, de asemenea, prezenți în plasmă și majoritar în urină. Metabolizarea oxidativă nu contribuie în mod semnificativ la metabolizarea generală a talidomidei. Se produce o metabolizare hepatică minimă a talidomidei catalizată de citocromul P450. Există date *in vitro* care indică faptul că prednisonul poate determina inducție enzimatică, care ar putea reduce expunerea sistemică la medicamentele folosite concomitent. Importanța *in vivo* a acestor constatări este necunoscută.

Eliminare

Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare a talidomidei după administrarea de doze unice cuprinse între 50 mg și 400 mg a fost de 5,5 până la 7,3 ore. După administrarea pe cale orală a unei doze unice de 400 mg de talidomidă marcată radioactiv, recuperarea medie totală a fost de 93,6% din doza administrată până în ziua 8. Cea mai mare parte din doza radioactivă a fost excretată într-un interval de 48 de ore după administrarea dozei. Calea principală de excreție a fost prin urină (> 90%), în timp ce excreția prin materii fecale a fost minoră.

Există o relație liniară între greutatea corporală și clearance-ul estimat al talidomidei; la pacienții cu mielom multiplu și greutate corporală cuprinsă între 47 și 133 kg, clearance-ul talidomidei a fost de aproximativ 6-12 l/oră, ceea ce reprezintă o creștere a clearance-ului talidomidei de 0,621 l/oră pentru o creștere ponderală de 10 kg.

Linearitate/Non-linearitate

Expunerea sistemică totală (ASC) este proporțională cu doza, în condițiile administrării unei doze unice. Nu s-a observat dependența parametrilor farmacocinetici față de timp.

Insuficiență hepatică și renală

Metabolizarea talidomidei prin intermediul sistemului citocromului P450 hepatic este minimă iar talidomida sub formă nemodificată nu este excretată renal. Măsurările funcției renale (CrCl) și funcției hepatice (parametrii chimici sanguini) indică efectul minim al funcției renale și hepatice asupra

farmacocineticii talidomidei. Prin urmare, nu se anticipează ca metabolizarea talidomidei să fie afectată în cazul disfuncției hepatice sau renale. Datele provenite de la pacienți cu boală renală în stadiu final nu sugerează niciun impact al funcției renale asupra farmacocineticii talidomidei.

5.3 Date preclinice de siguranță

La câini masculi, după un an de administrare, s-au observat dopuri biliare reversibile în canaliculi la expuneri de 1,9 ori mai mari față de expunerea la om.

S-a observat scăderea numărului de trombocite în studii la șoareci și șobolani. Cel din urmă pare să fie legat de talidomidă și a apărut la expuneri de 2,4 ori mai mari față de expunerea la om. Această scădere nu a determinat semne clinice.

Într-un studiu la câini cu durată de un an, la femele s-au observat mărirea și/sau colorarea în albastru a glandelor mamare și estru prelungit la expuneri de 1,8 ori sau respectiv de 3,6 ori mai mari decât expunerea la om. Nu se cunoaște relevanța acestor date la om.

Efectul talidomidei asupra funcțiilor tiroidiene a fost evaluat atât la șobolani cât și la câini. Nu s-au observat efecte la câini; cu toate acestea, la șobolani a existat o scădere vizibilă, dependentă de doză, a valorilor T4 total și liber, care a fost mai evidentă la femele.

Nu s-au evidențiat efecte mutagene sau genotoxice când talidomida a fost evaluată într-o baterie standard de teste de genotoxicitate. Nu s-au observat dovezi de carcinogenitate la expuneri de aproximativ 15, 13 și 39 de ori mai mari față de expunerea clinică (ASC) estimată la doza recomandată pentru inițierea tratamentului la șoareci și șobolani masculi și, respectiv femele de șobolan.

Studiile la animale au demonstrat diferențe în sensibilitatea speciilor la efectele teratogene ale talidomidei. La om, talidomida este un teratogen dovedit.

Un studiu la iepuri a demonstrat că nu există nicio influență asupra indicilor de fertilitate la masculi și femele, deși la masculi s-a observat degenerare testiculară.

Un studiu de toxicitate peri- și postnatală efectuat la iepuri cu talidomidă administrată în doze de până la 500 mg/kg și zi a provocat avorturi, număr crescut de nașteri de pui morți și scăderea viabilității puiului în timpul alăptării. Puii provenind de la femele tratate cu talidomidă au prezentat o creștere a frecvenței avorturilor, creștere redusă a greutateii corporale, afectare a memoriei și capacității de învățare, fertilitate redusă și indice de sarcini redus.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Amidon pregelatinizat
Stearat de magneziu

Capsulă

Gelatină
Dioxid de titan (E 171)

Cerneală pentru inscripționare

Shellac
Oxid negru de fer (E 172)
Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC/PCTFE/aluminiu conținând 14 capsule

Mărimi de ambalaj: 28 capsule (două blistere) în cutie tip portofel.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Capsulele nu trebuie deschise sau zdrobite. Dacă pulberea de talidomidă vine în contact cu pielea, aceasta trebuie spălată imediat și riguros cu apă și săpun. Dacă talidomida vine în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate bine cu apă.

Profesioniștii din domeniul sănătății și persoanele care au grijă de pacienți trebuie să poarte mănuși de unică folosință la manipularea blisterului sau capsulei. Mănușile trebuie scoase apoi cu grijă, pentru a preveni expunerea pielii, plasate într-o pungă sigilabilă din plastic polietilenic și eliminate în conformitate cu cerințele locale. Măinile trebuie spălate apoi bine, cu săpun și apă. Femeile gravide sau care suspectează că ar putea fi gravide nu trebuie să manipuleze blisterul sau capsula (vezi pct. 4.4).

Toate capsulele neutilizate trebuie înapoiate farmacistului la terminarea tratamentului.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/443/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 aprilie 2008
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 08 februarie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Olanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2.).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente.
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

1. DAPP trebuie să adopte, de comun acord cu Autoritățile Naționale Competente, detaliile unui program de acces controlat și trebuie să implementeze acest program la nivel național, pentru a se asigura că:
 - Înainte de punerea pe piață a medicamentului, toți medicii care intenționează să prescrie Talidomidă BMS, precum și toți farmaciștii care pot elibera Talidomidă BMS vor primi o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății, descris în continuare.
 - Înainte de prescriere (de eliberare, dacă acest lucru este posibil, în funcție de decizia Autorității Naționale Competente), toți profesioniștii din domeniul sănătății care intenționează să prescrie (și să elibereze) Talidomidă BMS vor primi un pachet educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății, care include următoarele elemente:
 - Broșura educativă pentru profesioniștii din domeniul sănătății
 - Broșurile educative pentru pacienți

- Carnetul pacientului
 - Formularele pentru conștientizarea riscurilor
 - Informații privind unde poate fi găsit cel mai recent Rezumat al caracteristicilor produsului (RCP)
2. DAPP trebuie să implementeze un program de prevenire a sarcinii (PPS) în fiecare stat membru. Detaliile PPS trebuie adoptate de comun acord cu Autoritățile Naționale Competente ale fiecărui stat membru, iar programul trebuie pus în aplicare înainte de lansarea pe piață a medicamentului.
 3. DAPP trebuie să stabilească, de comun acord cu Autoritatea Națională Competentă a fiecărui stat membru, înainte de punerea pe piață a medicamentului, textul final al comunicării directe adresate profesioniștilor din domeniul sănătății, precum și conținutul pachetului educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății, și trebuie să se asigure că aceste documente conțin elementele cheie descrise în continuare.
 4. DAPP trebuie să aprobe implementarea programului de acces controlat în fiecare stat membru.
 5. Înainte de aprobarea de către Autoritatea Națională Competentă și înainte de punerea pe piață a medicamentului, DAPP trebuie să se asigure că materialele educaționale sunt asigurate și examinate de organizațiile naționale ale pacienților sau dacă o astfel de organizație nu există sau nu poate fi implicată, de un grup relevant de pacienți. Pacienții implicați trebuie să fie, de preferință, netratați cu talidomidă. Rezultatele testării utilizatorilor vor trebui să fie furnizate Autorității Naționale Competente și materialele finale trebuie validate la nivel național.
 6. Înainte de punerea pe piață a medicamentului, DAPP trebuie să stabilească, de comun acord cu fiecare dintre statele membre, următoarele:
 - Cele mai adecvate strategii pentru supravegherea utilizării în indicații terapeutice neaprobată oficial pe teritoriul național
 - Colectarea informațiilor detaliate pentru a înțelege datele demografice ale grupului țintă, indicația terapeutică și numărul de femei aflate la vârsta fertilă, cu scopul de a supraveghea utilizarea medicamentului în indicații terapeutice neaprobată oficial pe teritoriul național.
 7. DAPP trebuie să înștiințeze EMA și pe reprezentanții naționali corespunzători ai pacienților și victimelor în privința datei propuse de punere pe piață înainte de punerea pe piață în fiecare stat membru.

Elementele cheie care trebuie incluse

Comunicările directe către profesioniștii din domeniul sănătății (înaintea punerii pe piață)

Comunicarea directă adresată profesioniștilor din domeniul sănătății trebuie să includă două componente:

- Un text principal, aprobat de către Comitetul pentru medicamentele de uz uman (CHMP)
- Cerințele naționale specifice, stabilite de comun acord cu Autoritatea Națională Competentă, cu privire la:
 - Distribuția medicamentului
 - Procedurile pentru asigurarea luării tuturor măsurilor adecvate înainte de eliberarea Talidomidă BMS.

Pachetul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Pachetul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să conțină următoarele elemente:

Broșura educativă pentru profesioniștii din domeniul sănătății

- Istoricul și o scurtă prezentare a talidomidei
- Durata maximă a tratamentului
 - 4 săptămâni pentru femeile aflate la vârsta fertilă
 - 12 săptămâni pentru bărbați și femeile care nu se află la vârsta fertilă
- Teratogenitatea și necesitatea de a evita expunerea fetală
- Îndrumări privind manipularea blisterului sau capsulei de Talidomidă BMS pentru profesioniștii din domeniul sănătății și persoanele care au grijă de pacienți

- Obligațiile profesioniștilor din domeniul sănătății care intenționează să prescrie sau să elibereze Talidomidă BMS
 - Necesitatea de a furniza recomandări complete și consiliere pentru pacienți
 - Faptul că pacienții trebuie să fie capabili să respecte cerințele privind utilizarea Talidomidă BMS în siguranță
 - Necesitatea de a furniza pacienților broșura educativă corespunzătoare, carnetul pacientului și/sau un instrument echivalent
- Recomandări privind siguranța aplicabile în cazul tuturor pacienților
 - Descrierea și abordarea terapeutică în cazul bolii cardiace ischemice (inclusiv al infarctului miocardic)
 - Cerințele naționale specifice privind eliberarea talidomidei pe baza prescripției medicale
 - Mențiunea că eventualele capsule neutilizate trebuie returnate farmacistului la încheierea tratamentului
 - Mențiunea că pacientul nu trebuie să doneze sânge pe durata tratamentului (inclusiv în timpul întreruperilor dozei) și timp de cel puțin 7 zile după încheierea tratamentului cu Talidomidă BMS
- Descrierea PPS și clasificarea pacienților în funcție de sex și de potențialul reproductiv
 - Algoritmul pentru implementarea PPS
 - Criteriile de definire a femeilor aflate la vârsta fertilă și măsurile care trebuie luate de către medicul prescriptor în caz de incertitudine
- Recomandări privind siguranța aplicabile în cazul femeilor aflate la vârsta fertilă
 - Necesitatea de a evita expunerea fetală
 - Descrierea PPS
 - Necesitatea de a utiliza metode contraceptive eficiente (inclusiv în cazul femeilor cu amenoree) și definirea acestor metode eficiente
 - Dacă trebuie să schimbe sau să oprească utilizarea metodei sale contraceptive, pacienta trebuie să informeze:
 - medicul care prescrie metoda contraceptivă cu privire la faptul că utilizează talidomidă
 - medicul care prescrie talidomidă cu privire la faptul că a încetat să utilizeze sau că a schimbat metoda contraceptivă
 - Informații referitoare la testele de sarcină
 - Recomandări privind testele de sarcină adecvate
 - Înainte de inițierea tratamentului
 - În timpul tratamentului, în funcție de metoda contraceptivă
 - După încheierea tratamentului
 - Necesitatea de a opri imediat tratamentul cu Talidomidă BMS în cazul în care se suspicionează o sarcină
 - Necesitatea de a informa imediat medicul curant în cazul în care se suspicionează o sarcină
- Recomandări privind siguranța aplicabile în cazul pacienților de sex masculin
 - Necesitatea de a evita expunerea fetală
 - Necesitatea de a utiliza prezervative dacă partenera sexuală este gravidă sau se află la vârsta fertilă și nu folosește metode contraceptive eficiente (chiar dacă pacientul este vasectomizat)
 - În timpul tratamentului cu Talidomidă BMS
 - Timp de cel puțin 7 zile după administrarea ultimei doze
 - Interdicția de a dona spermă sau spermatozoizi în timpul tratamentului (inclusiv în timpul întreruperilor dozei) și timp de cel puțin 7 zile după încheierea tratamentului cu Talidomidă BMS
 - Dacă partenera sa rămâne gravidă în timp ce pacientul urmează tratamentul cu Talidomidă BMS sau la scurt timp după încheierea tratamentului cu Talidomidă BMS, pacientul trebuie să-și informeze imediat medicul curant
- Cerințele în cazul în care survine o sarcină
 - Instrucțiuni de a opri imediat tratamentul cu Talidomidă BMS în cazul în care se suspicionează o sarcină la pacienți de sex feminin

- Necesitatea de a oferi pacientei trimitere la un medic specialist sau cu experiență în teratologie și în diagnosticarea acesteia, pentru evaluare și recomandări
- Detaliile persoanei de contact la nivel local pentru raportarea imediată a oricărei sarcini suspionate
- Detaliile persoanei de contact la nivel local în vederea raportării evenimentelor adverse

Broșuri educative pentru pacienți

Broșurile educative pentru pacienți trebuie să fie de 3 tipuri:

- Broșură pentru femeile aflate la vârsta fertilă și partenerii acestora
- Broșură pentru paciente care nu se află la vârsta fertilă
- Broșură pentru pacienții de sex masculin

Toate broșurile educative pentru pacienți trebuie să conțină următoarele elemente:

- Talidomida are efect teratogen
- Talidomida poate provoca boală cardiacă ischemică (inclusiv infarct miocardic)
- Descrierea carnetului pacientului și a necesității acestuia
- Instrucțiuni privind manipularea Talidomidă BMS pentru pacienți, persoanele care îi îngrijesc și membrii familiei
- Cerințele naționale specifice sau alte cerințe privind eliberarea Talidomidă BMS pe bază de prescripție medicală
- Pacientul nu trebuie să dea Talidomidă BMS niciunei alte persoane
- Pacientul nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului (inclusiv în timpul întreruperii dozelor) și timp de cel puțin 7 zile după încheierea tratamentului cu Talidomidă BMS
- Pacientul trebuie să-și informeze medicul privind apariția oricărui eveniment advers
- Eventualele capsule neutilizate trebuie returnate farmacistului la încheierea tratamentului

Următoarele informații trebuie, de asemenea, să figureze în broșurile corespunzătoare:

Broșura pentru femeile aflate la vârsta fertilă

- Necesitatea de a evita expunerea fetală
- Descrierea PPS
- Necesitatea de a utiliza metode contraceptive eficiente și definirea acestor metode eficiente
- Dacă trebuie să schimbe sau să oprească utilizarea metodei sale contraceptive, pacienta trebuie să informeze:
 - Medicul care prescrie metoda contraceptivă cu privire la faptul că utilizează talidomidă
 - Medicul care prescrie talidomidă cu privire la faptul că a încetat să utilizeze sau că a schimbat metoda contraceptivă
- Informații referitoare la testele de sarcină
 - Înainte de inițierea tratamentului
 - În timpul tratamentului (inclusiv în timpul întreruperilor dozei), cel puțin din 4 în 4 săptămâni, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată
 - După încheierea tratamentului
- Necesitatea de a întrerupe imediat tratamentul cu Talidomidă BMS în cazul în care se suspicionează o sarcină
- Necesitatea de a contacta imediat medicul curant în cazul în care se suspicionează o sarcină

Broșura pentru pacienții de sex masculin

- Necesitatea de a evita expunerea fetală
- Necesitatea de a utiliza prezervative dacă partenera sexuală este gravidă sau se află la vârsta fertilă și nu folosește metode contraceptive eficiente (chiar dacă pacientul este vasectomizat)
 - În timpul tratamentului cu Talidomidă BMS (inclusiv în timpul întreruperilor dozei)
 - Timp de cel puțin 7 zile după administrarea ultimei doze

- Dacă partenera sa rămâne gravidă, pacientul trebuie să-și informeze imediat medicul curant
- Interdicția de a dona spermă sau spermatozoizi în timpul tratamentului (inclusiv în timpul întreruperilor dozei) și timp de cel puțin 7 zile după încheierea tratamentului cu Talidomidă BMS

Carnetul pacientului sau un instrument echivalent

Carnetul pacientului trebuie să conțină următoarele elemente:

- Verificarea că a avut loc consilierea adecvată
- Informații referitoare la potențialul reproductiv
- O casetă de bifare (sau ceva similar) pe care medicul o bifează pentru a confirma că pacientul folosește metode contraceptive eficiente (în cazul unei femei cu potențial fertil)
- Datele la care au fost efectuate testele de sarcină și rezultatele acestora

Formulare pentru conștientizarea riscurilor

Ar trebui să existe 3 tipuri de formulare pentru conștientizarea riscurilor:

- Femei aflate la vârsta fertilă
- Femei care nu se află la vârsta fertilă
- Pacienții de sex masculin

Toate formularele pentru conștientizarea riscurilor trebuie să cuprindă următoarele elemente:

- avertizarea pentru medicamente teratogene
- faptul că pacienții primesc consiliere adecvată înainte de începerea tratamentului
- afirmarea înțelegerii de către pacient a riscului talidomidei și a măsurilor PPS
- data consilierii
- detaliile pacientului, semnătura și data
- detaliile medicului care a prescris medicamentul, semnătura și data
- scopul acestui document așa cum este indicat în PPS: „Scopul formularului pentru conștientizarea riscurilor este pentru protejarea pacienților și a oricăror eventuali fetești, prin asigurarea că pacienții sunt complet informați și înțeleg riscul teratogenității și a altor reacții adverse asociate cu folosirea talidomidei. Acesta nu este un contract și nu scutește pe nimeni de responsabilitățile care îi revin cu privire la folosirea sigură a medicamentului și la prevenirea expunerii fătului.”

Formularele pentru conștientizarea riscurilor, pentru femeile aflate la vârsta fertilă, trebuie să includă, de asemenea:

- Confirmarea că medicul a discutat despre următoarele:
 - necesitatea de a evita expunerea fătului
 - dacă este gravidă sau intenționează să rămână gravidă, nu trebuie să utilizeze talidomidă
 - pacienta înțelege necesitatea de a evita utilizarea talidomidei în timpul sarcinii și de a aplica măsuri contraceptive eficiente, în mod continuu, începând cu cel puțin 4 săptămâni înainte de începerea tratamentului, pe toată durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după încheierea tratamentului
 - dacă trebuie să schimbe sau să oprească utilizarea metodei sale contraceptive, pacienta trebuie să informeze:
 - medicul care prescrie metoda contraceptivă cu privire la faptul că utilizează Talidomidă BMS
 - medicul care prescrie Talidomidă BMS cu privire la faptul că a încetat să utilizeze sau a schimbat metoda contraceptivă
 - necesitatea efectuării unor teste de sarcină înainte de tratament, cel puțin la fiecare 4 săptămâni în timpul tratamentului, precum și după tratament
 - necesitatea de a opri imediat tratamentul cu Talidomidă BMS în cazul în care se suspicionează o sarcină
 - necesitatea de a contacta imediat medicul curant în cazul în care se suspicionează o sarcină

- interdicția de a furniza medicamentul de tratament altei persoane
- interdicția de a dona sânge în timpul tratamentului (inclusiv în timpul întreruperilor dozei) și timp de cel puțin 7 zile după încheierea tratamentului cu Talidomidă BMS
- capsulele neutilizate trebuie returnate farmacistului la încheierea tratamentului

Formularele pentru conștientizarea riscurilor pentru femeile care nu se află la vârsta fertilă, trebuie să includă, de asemenea:

- Confirmarea că medicul a discutat despre următoarele:
 - interdicția de a furniza medicamentul de tratament altei persoane
 - interdicția de a dona sânge în timpul tratamentului (inclusiv în timpul întreruperilor dozei) și timp de cel puțin 7 zile după încheierea tratamentului cu Talidomidă BMS
 - capsulele neutilizate trebuie returnate farmacistului la încheierea tratamentului

Formularele pentru conștientizarea riscurilor, pentru pacienții de sex masculin, trebuie să includă de asemenea:

- Confirmarea că medicul a discutat despre următoarele:
 - necesitatea de a evita expunerea fătului
 - faptul că talidomida este depistată în spermă și necesitatea de a utiliza prezervative dacă partenera sexuală este gravidă sau se află la vârsta fertilă și nu folosește metode contraceptive eficiente (chiar dacă pacientul este vasectomizat)
 - dacă partenera sa rămâne gravidă, pacientul trebuie să își informeze imediat medicul curant și să utilizeze întotdeauna un prezervativ
 - interdicția de a furniza medicamentul de tratament altei persoane
 - faptul că nu trebuie să doneze sânge sau spermă în timpul tratamentului (inclusiv în timpul întreruperilor dozei) și timp de cel puțin 7 zile după încheierea tratamentului cu Talidomidă BMS
 - capsulele neutilizate trebuie returnate farmacistului la încheierea tratamentului

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE TIP PORTOFEL****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Talidomidă BMS 50 mg capsule
talidomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține talidomidă 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare pe cale orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

ATENȚIONARE: Talidomida provoacă anomalii congenitale și mortalitate fetală. A nu se utiliza în timpul sarcinii sau alăptării.

Trebuie să respectați Programul de Prevenire a Sarcinii în cazul utilizării Talidomidă BMS.

Păstrați cutia intactă

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Medicamentele neutilizate trebuie returnate farmacistului dumneavoastră.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/443/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Talidomidă BMS 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Talidomidă BMS 50 mg
talidomidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Talidomidă BMS 50 mg capsule talidomidă

ATENȚIE

Talidomida provoacă anomalii congenitale și moartea fătului. Nu luați talidomidă dacă sunteți gravidă sau puteți rămâne gravidă. Trebuie să urmați sfaturile privind contracepția care v-au fost oferite de medicul dumneavoastră.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Talidomidă BMS și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Talidomidă BMS
3. Cum să luați Talidomidă BMS
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Talidomidă BMS
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Talidomidă BMS și pentru ce se utilizează

Ce este Talidomidă BMS

Talidomidă BMS conține o substanță activă numită talidomidă. Acesta face parte dintr-o clasă de medicamente care influențează funcționarea sistemului dumneavoastră imunitar.

Pentru ce se utilizează Talidomidă BMS

Talidomidă BMS este utilizat în asociere cu alte două medicamente denumite „melfalan” și „prednison” în tratamentul adulților care au un tip de cancer numit mielom multiplu. Acesta este utilizat la persoanele care au fost diagnosticate recent și cărora nu li s-a prescris anterior niciun alt medicament pentru mielom multiplu cu vârsta de 65 de ani și peste, sau cu vârsta sub 65 de ani, care nu pot fi tratate cu chimioterapie cu doză mare, care poate fi dificil de suportat de către organism.

Ce este mielomul multiplu

Mielomul multiplu este un tip de cancer care afectează un anumit tip de celule albe ale sângelui, denumite celule plasmatică. Aceste celule se adună în măduva osoasă și se divizează în mod necontrolat. Acest fapt poate deteriora osul și rinichii. În general, mielomul multiplu nu poate fi vindecat. Cu toate acestea, semnele și simptomele pot fi reduse semnificativ sau pot dispărea pentru o perioadă de timp. Acesta poartă denumirea de „remisiune”.

Cum funcționează Talidomidă BMS

Talidomidă BMS funcționează ajutând sistemul imunitar al organismului și atacând direct cancerul. Funcționează într-o serie de modalități diferite:

- prin oprirea creșterii celulelor canceroase
- prin prevenirea creșterii vaselor de sânge în zona afectată de cancer
- prin stimularea parțială a sistemului imunitar pentru a ataca celulele canceroase.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Talidomidă BMS

Medicul dumneavoastră vă va oferi instrucțiuni specifice, în special referitoare la efectele talidomidei asupra fătului (subliniate în Programul de Prevenire a Sarcinii în cazul utilizării Talidomidă BMS).

Probabil că medicul dumneavoastră v-a dat o broșură educativă pentru pacient. Citiți-l cu atenție și urmați instrucțiunile respective.

Dacă nu înțelegeți în totalitate aceste instrucțiuni, vă rugăm să cereți medicului să vi le explice din nou, înainte de a lua talidomidă. De asemenea, consultați informațiile următoare din secțiunea „Atenționări și precauții” și „Sarcina și alăptarea”).

Nu luați Talidomidă BMS

- dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă sau doriți să rămâneți gravidă, **deoarece Talidomidă BMS provoacă anomalii congenitale și decesul fătului.**
- dacă puteți rămâne gravidă, cu excepția cazului în care puteți respecta măsurile contraceptive necesare pentru a nu rămâne gravidă (vezi pct. 2 „Atenționări și precauții” și „Sarcina și alăptarea”).
- dacă puteți rămâne gravidă, medicul dumneavoastră va înregistra, odată cu fiecare prescripție, faptul că au fost luate măsurile necesare și vă va furniza această confirmare.
- dacă sunteți alergic la talidomidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament, enumerate la pct. 6 „Conținutul ambalajului și alte informații”

Nu luați Talidomidă BMS dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală, înainte de a lua Talidomidă BMS.

Atenționări și precauții

În următoarele situații, discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală înainte de a lua acest medicament:

Pentru femeile care iau Talidomidă BMS

Înainte începerii tratamentului, trebuie să întrebați medicul dacă puteți rămâne gravidă, chiar dacă dumneavoastră credeți că nu mai este posibil. Chiar dacă nu aveți sângerări menstruale după terapia pentru cancer, puteți rămâne gravidă.

Dacă puteți rămâne gravidă:

- Medicul dumneavoastră se va asigura că ați efectuat testele de sarcină
 - înainte de începerea tratamentului
 - la fiecare 4 săptămâni pe durata tratamentului
 - la 4 săptămâni după oprirea tratamentului
- Trebuie să utilizați una dintre metodele contraceptive eficiente:
 - cu cel puțin 4 săptămâni înainte de începerea tratamentului
 - în timpul tratamentului
 - până la cel puțin 4 săptămâni după oprirea tratamentului

Medicul dumneavoastră vă va spune ce metodă de contracepție puteți utiliza.

Dacă puteți rămâne gravidă, medicul dumneavoastră va înregistra la fiecare rețetă dacă măsurile necesare au fost luate, așa cum este evidențiat mai sus.

Pentru bărbații care iau Talidomidă BMS

Talidomida se regăsește în spermă. Ca urmare, nu trebuie să aveți contacte sexuale neprotejate, chiar dacă v-a fost efectuată o vasectomie.

- Sarcina și orice expunere în timpul sarcinii trebuie evitate. Întotdeauna folosiți un prezervativ:
 - în timpul tratamentului
 - timp de cel puțin 7 zile după oprirea tratamentului

- Nu trebuie să donați spermă:
 - în timpul tratamentului
 - timp de cel puțin 7 zile după oprirea tratamentului

Pentru toți pacienții

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Talidomidă BMS dacă:

- nu înțelegeți recomandările privind contracepția, recomandări date de către medicul dumneavoastră sau nu vă simțiți capabil să urmați aceste sfaturi.
- ați avut un infarct miocardic, ați avut vreodată în trecut un cheag de sânge, sau dacă fumați, aveți tensiunea arterială mare sau valori mari ale colesterolului. În timpul tratamentului cu Talidomidă BMS aveți un risc crescut de formare a cheagurilor de sânge în vene și artere (vezi și pct. 4 „Reacții adverse posibile”).
- ați avut sau aveți în prezent neuropatie, adică afectare nervoasă ce determină senzație de furnicăture, coordonare anormală sau durere la nivelul mâinilor sau picioarelor (vezi și pct. 4 „Reacții adverse posibile”).
- ați avut sau aveți în prezent bătăi rare ale inimii (acestea pot fi un simptom al bradicardiei).
- aveți tensiune mare în arterele de la plămâni (vezi și pct. 4 „Reacții adverse posibile”).
- ați avut o scădere a numărului celulelor albe sanguine (neutropenie), însoțită de febră și infecție.
- ați avut o scădere a numărului de trombocite. Veți fi mai predispus la sângerări și echimoze.
- aveți sau ați avut o afecțiune a ficatului (tulburări ale ficatului) inclusiv rezultate anormale ale analizelor pentru ficat.
- aveți sau ați avut în trecut reacții severe ale pielii, denumite sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică sau sindrom RMES (denumit de asemenea RMES sau sindrom de hipersensibilitate la medicament). (Pentru descrierea simptomelor, vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).
- ați avut o reacție alergică în timpul tratamentului cu Talidomidă BMS, cum sunt erupții trecătoare pe piele, mâncărime, umflare, amețeli sau probleme de respirație.
- ați avut somnolență.
- ați avut febră, frisoane sau tremor sever, posibil complicate de tensiune arterială mică și confuzie (acestea pot fi simptome ale infecțiilor severe).
- aveți în prezent sau ați avut vreodată în trecut o infecție virală, în special varicelă zoster, infecție cu virus hepatitic B, HIV. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră. Tratamentul cu Talidomidă BMS poate face ca virusul să redevină activ la pacienții purtători, ceea ce duce la reapariția infecției. Medicul dumneavoastră trebuie să verifice dacă ați avut vreodată o infecție cu virusul hepatitei B.
- aveți probleme cu rinichii sau cu ficatul (vezi și pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

Funcția tiroidiană v-ar putea fi verificată înainte să luați talidomidă și monitorizată pe durata tratamentului.

În orice moment pe durata tratamentului și după încheierea acestuia, informați-vă imediat medicul sau asistenta medicală dacă vă confrunțați cu: vedere încețoșată, pierdere a vederii sau vedere dublă, dificultăți de vorbire, slăbiciune la nivelul unui braț sau picior, modificare a modului în care mergeți sau probleme de echilibru, senzație de amorțeală persistentă, scădere sau pierdere a capacității de percepere a senzațiilor, pierdere de memorie sau confuzie. Toate acestea pot fi simptomele unei afecțiuni cerebrale grave și care poate duce la deces, cunoscută sub denumirea de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP). Dacă ați avut aceste simptome înainte de tratamentul cu Talidomidă BMS, informați-vă medicul despre orice modificare a acestor simptome.

Medicul dumneavoastră poate să verifice dacă aveți un număr total ridicat de tumori în organism, inclusiv în măduva osoasă. Acest fapt poate duce la o afecțiune în care tumorile se descompun și cauzează o cantitate neobișnuită de substanțe chimice în organismul dumneavoastră ceea ce poate duce la insuficiență renală (această afecțiune este denumită sindrom de liză tumorală) (vezi și pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

Medicul dumneavoastră trebuie să evalueze dacă dezvoltați alte tipuri de malignități hematologice (numite leucemie mieloidă acută și sindroame mielodisplazice) în timpul tratamentului cu Talidomidă BMS (vezi și pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

Nu trebuie să donați sânge pe durata tratamentului cu Talidomidă BMS și timp de cel puțin 7 zile după încheierea tratamentului.

Dacă nu sunteți sigur dacă oricare dintre situațiile descrise mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul înainte de a lua Talidomidă BMS.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea Talidomidă BMS la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Talidomidă BMS împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele eliberate fără prescripție medicală și preparatele din plante medicinale.

Asigurați-vă că îi spuneți medicului dumneavoastră dacă luați orice medicamente care:

- cauzează somnolență deoarece talidomida poate intensifica efectele acestora. Acestea includ sedative (cum sunt anxioliticele, hipnoticele, antipsihoticele, antihistaminicele H₁, derivații de opioace și barbituricele).
- răresc bătăile inimii (induc bradicardie, cum sunt anticolinesterazicele și beta-blocanții)
- sunt utilizate pentru probleme și complicații ale inimii (cum este digoxina) sau pentru subțierea sângelui (cum este warfarina).
- sunt asociate cu neuropatie, cum sunt alte tratamente pentru cancer.
- sunt utilizate pentru contracepție.

Talidomidă BMS împreună cu alimente, băuturi și alcool

Nu consumați băuturi alcoolice în timp ce luați Talidomidă BMS. Alcoolul vă poate provoca somnolență și Talidomidă BMS poate amplifica această stare.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Talidomida produce anomalii congenitale severe sau decesul fătului.

- Chiar și numai o capsulă luată de o femeie gravidă poate avea ca efect producerea unor anomalii congenitale severe.
- Aceste defecte includ: brațe sau picioare mai scurte, malformații ale mâinilor și picioarelor, ale ochilor și urechilor și probleme ale organelor interne.

Dacă sunteți gravidă, nu trebuie să luați Talidomidă BMS. În plus, nu trebuie să rămâneți gravidă în timp ce luați Talidomidă BMS.

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, trebuie să folosiți una dintre metodele eficace de contracepție (vezi pct. 2 „Ce trebuie să știți înainte să luați Talidomidă BMS”).

Trebuie să opriți tratamentul și să îi spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă:

- Nu ați avut sau credeți că nu ați avut menstruație sau dacă ați avut o sângerare menstruală neobișnuită sau dacă credeți că sunteți gravidă.
- Ați avut un raport heterosexual fără a folosi o metodă de contracepție eficace.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu talidomidă, trebuie să opriți tratamentul și să îi spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Pentru bărbații care iau Talidomidă BMS și ale căror partenere pot rămâne gravide, vă rugăm să citiți pct. 2 „Ce trebuie să știți înainte să luați Talidomidă BMS”. Dacă partenera dumneavoastră rămâne gravidă în timp ce luați talidomidă, trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Alăptarea

Nu alăptați când luați Talidomidă BMS deoarece nu se cunoaște dacă talidomida se elimină în laptele uman.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă prezentați reacții adverse, cum sunt amețeală, oboseală, somnolență sau vedere încețoșată.

3. Cum să luați Talidomidă BMS

Luați întotdeauna Talidomidă BMS exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult să luați

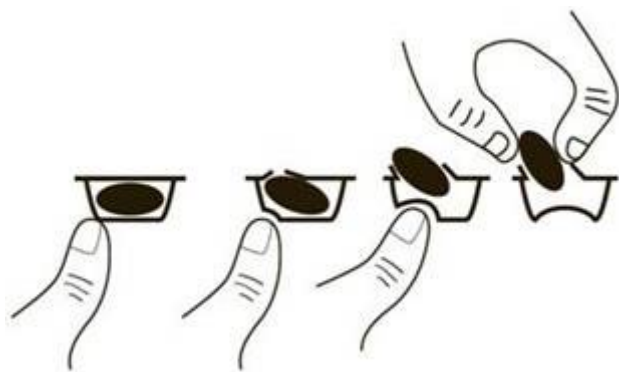
Doza recomandată este de 200 mg (4 capsule a 50 mg) pe zi pentru adulții cu vârsta de 75 de ani și mai mică sau de 100 mg (2 capsule a 50 mg) pe zi pentru adulții cu vârsta mai mare de 75 de ani. Cu toate acestea, medicul va alege doza pentru dumneavoastră, va urmări progresul și poate ajusta doza. Medicul dumneavoastră vă va spune cum să luați Talidomidă BMS și cât timp va trebui să-l luați (vezi pct. 2 „Ce trebuie să știți înainte să luați Talidomidă BMS”).

Talidomidă BMS se administrează zilnic în cicluri de tratament, fiecare ciclu având durata de 6 săptămâni, în asociere cu melfalan și prednison care sunt luate în zilele 1 - 4 din fiecare ciclu de 6 săptămâni.

Administrarea acestui medicament

- Nu sfărâmați, nu deschideți și nu mestecați capsulele. În cazul în care pulberea de la o capsulă de Talidomidă BMS spartă intră în contact cu pielea, spălați imediat pielea cu săpun și apă din abundență.
- Profesioniștii din domeniul sănătății, persoanele care au grijă de pacienți și membrii familiei trebuie să poarte mănuși de unică folosință la manipularea blisterului sau capsulei. Mănușile trebuie scoase apoi cu grijă, pentru a preveni expunerea pielii, plasate într-o pungă sigilabilă din plastic polietilenic și eliminate în conformitate cu cerințele locale. Măinile trebuie spălate apoi bine, cu săpun și apă. Femeile gravide sau care suspectează că ar putea fi gravide nu trebuie să manipuleze blisterul sau capsula.
- Luați acest medicament pe cale orală.
- Înghițiți capsula întreagă cu un pahar plin cu apă.
- Nu o zdrobiți sau mestecați.
- Luați capsulele într-o singură doză, înainte de culcare. Astfel, veți evita apariția senzației de somnolență la alte ore.

Pentru a scoate capsula din blister, apăsați un singur capăt al capsulei în afară, pentru a-l împinge prin folie. Nu apăsați pe centrul capsulei, întrucât aceasta se poate rupe.



Dacă luați mai mult Talidomidă BMS decât trebuie

Dacă ați luat mai mult Talidomidă BMS decât ar trebui, discutați cu medicul sau mergeți imediat la spital. Dacă puteți, luați ambalajul medicamentului și acest prospect cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Talidomidă BMS

Dacă ați uitat să luați Talidomidă BMS la ora obișnuită și

- au trecut mai puțin de 12 ore: luați capsulele imediat.
- au trecut mai mult de 12 ore: nu luați capsulele. Luați capsulele următoare la ora obișnuită în ziua următoare.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse pot apărea la administrarea acestui medicament:

Opriți administrarea Talidomidă BMS și adresați-vă imediat unui medic dacă observați următoarele reacții adverse grave – s-ar putea să aveți nevoie de tratament medical urgent:

- Reacții pe piele extrem de intense și grave. Reacțiile adverse ale pielii pot apărea sub formă de erupții trecătoare pe piele, cu sau fără vezicule. Pot apărea iritație a pielii, ulceratii sau umflare la nivelul gurii, gâtului, ochilor, nasului și în jurul organelor genitale, edem și febră și simptome asemănătoare gripei. Aceste simptome pot fi semne ale următoarelor reacții rare și grave ale pielii: sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică sau sindrom RMESS.
- Reacții alergice, cum sunt erupție trecătoare pe piele localizată sau generalizată care provoacă mâncărimi, angioedem și reacție anafilactică (tipuri grave de reacții alergice care se pot manifesta sub formă de urticarie, erupții trecătoare pe piele, umflare a ochilor, gurii sau feței, dificultăți de respirație sau mâncărimi).

Informați imediat medicul dumneavoastră dacă observați următoarele reacții adverse grave:

- **Amorțeală, furnicături, coordonare anormală sau durere la nivelul mâinilor și picioarelor.** Acestea pot fi cauzate de o afecțiune a sistemului nervos (numită neuropatie periferică), care este o reacție adversă foarte frecventă. Ea poate deveni foarte gravă, dureroasă și invalidantă. Dacă suferiți astfel de simptome, vorbiți imediat cu medicul dumneavoastră, care poate reduce doza sau poate întrerupe tratamentul. Această reacție adversă se produce, în general, dacă ați luat aceste medicamente timp de mai multe luni, dar se poate produce și mai repede. De asemenea, se poate întâmpla să apară uneori și după oprirea tratamentului. S-ar putea să nu dispară sau să dispară foarte greu.

- **Dureri subite în piept sau dificultăți la respirație.**
Acestea pot apărea din cauza formării unor cheaguri de sânge în arterele care ajung la plămânii dumneavoastră (reacție numită embolie pulmonară), care este o reacție adversă frecventă. Acestea pot apărea în timpul tratamentului sau după oprirea acestuia.
- **Dureri sau umflarea picioarelor, în special în partea de jos a picioarelor sau la glezne.**
Acestea pot apărea din cauza formării unor cheaguri de sânge în venele picioarelor dumneavoastră (tromboză venoasă profundă), care este o reacție adversă frecventă. Acestea pot apărea în timpul tratamentului sau după oprirea acestuia.
- **Durere în piept care se răspândește la brațe, ceafă, mandibulă, spate sau stomac, senzație de transpirație și dificultăți de respirație, senzație de greață sau vărsături.**
Acestea pot fi simptome ale unui infarct miocardic (care poate fi cauzat de prezența cheagurilor de sânge în arterele inimii).
- **Dificultăți ale văzului și vorbirii, de durată temporară.**
Acestea pot fi simptome ale unui accident vascular cerebral (care poate fi cauzat de prezența unui cheag de sânge într-o arteră din creierul dumneavoastră).
- **Febră, frisoane, durere în gât, tuse, ulcerații la nivelul gurii sau orice ale simptome de infecție.**
- **Sângerare sau vânătăie fără a vă fi rănit.**

Alte reacții adverse includ:

Este important de remarcat faptul că un număr mic de pacienți cu mielom multiplu pot dezvolta un tip suplimentar de cancer, în special cancere ale sângelui, și este posibil ca acest risc să fie crescut în cazul tratamentului cu Talidomidă BMS; prin urmare, medicul dumneavoastră trebuie să evalueze cu atenție beneficiul și riscul atunci când vi se prescrie Talidomidă BMS.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- Constipație.
- Senzație de amețală.
- Somnolență, senzație de oboseală.
- Tremurături (tremor).
- Senzații diminuate sau anormale (disestezie).
- Umflarea mâinilor și picioarelor.
- Număr redus de celule sanguine. Aceasta poate însemna că sunteți predispus la infecții. Este posibil ca medicul dumneavoastră să supravegheze numărul celulelor sanguine în timpul tratamentului cu Talidomidă BMS.

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- Indigestie, greață, vărsături, gură uscată.
- Erupție trecătoare pe piele, uscăciunea pielii.
- Scădere a numărului celulelor albe sanguine (neutropenie), însoțită de febră și infecție.
- Scădere a numărului de globule roșii și albe din sânge și de trombocite, în același timp (pancitopenie).
- Stare de slăbiciune, stare de leșin sau instabilitate, lipsă de energie sau de putere, tensiune arterială scăzută.
- Febră, stare generală de rău.
- Convulsii.
- O senzație de amețală în cap, care face ca statul în picioare și mișcarea să fie îngreunate.
- Vedere încețoșată.
- Infecții pulmonare (pneumonie), boli de plămâni.
- Frecvență cardiacă redusă, insuficiență cardiacă.
- Depresie, confuzie, modificări ale dispoziției, anxietate.
- Scăderea auzului sau surditate.
- Afectare a rinichiului (insuficiență renală).

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- Inflamația și umflarea canalelor din plămâni (bronșită).
- Inflamația celulelor care căptușesc stomacul.
- O gaură pe o porțiune a intestinului gros (colon) care poate produce infecții.
- Obstrucție a intestinului.
- Scădere a tensiunii arteriale la ridicarea în picioare, care poate duce la leșin.
- Bătăi neregulate ale inimii (bloc cardiac sau fibrilație atrială), senzație de leșin sau leșin.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Scădere a funcției tiroidei (hipotiroidism).
- Disfuncții sexuale, de exemplu impotență.
- Infecție severă a sângelui (sepsis) însoțită de febră, frisoane și tremor puternic, posibil complicată de scăderea tensiunii arteriale și stare de confuzie (șoc septic).
- Sindrom de liză tumorală – o complicație metabolică care poate apărea în timpul tratamentului cancerului și uneori chiar în absența tratamentului. Aceste complicații sunt determinate de producții de degradare ai celulelor canceroase pe cale de distrugere și pot include următoarele: modificări ale parametrilor chimici în sânge, valori crescute ale potasiului, fosforului, acidului uric și valori scăzute ale calciului, având drept consecință modificări ale funcțiilor rinichiului, bătăilor inimii, convulsii și uneori deces.
- Leziuni ale ficatului (tulburare a ficatului), inclusiv rezultate anormale ale testelor funcțiilor ficatului.
- Sângerare la nivelul stomacului sau intestinelor (hemoragie gastrointestinală).
- Agravare a simptomelor bolii Parkinson (precum tremurăturile, depresia sau confuzia).
- Durere în partea de sus a abdomenului și/sau spate, care poate fi severă și care persistă timp de câteva zile, posibil însoțită de greață, vărsături, febră și puls rapid – aceste simptome pot apărea din cauza inflamării pancreasului (pancreatită).
- Creștere a tensiunii arteriale la nivelul vaselor de sânge care asigură fluxul sângelui către plămâni, ceea ce poate duce la dificultăți de respirație, oboseală, amețeli, durere în piept, bătăi mai rapide ale inimii sau umflarea picioarelor sau gleznelor (hipertensiune pulmonară).
- Infecții virale, inclusiv infecția cu herpes zoster (cunoscută drept „zona zoster”, o boală virală care se manifestă prin erupții dureroase pe piele însoțite de pustule) și reapariția infecției cu virus hepatitic B (care poate cauza îngălbenirea pielii și ochilor, urină de culoare maro închis, durere de stomac pe partea dreaptă, febră și greață ori stare de rău).
- O afecțiune a creierului cu simptome care includ tulburări de vedere, dureri de cap, convulsii și confuzie, cu sau fără tensiune arterială mare (sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă sau PRES).
- O afecțiune ce afectează pielea, cauzată de inflamația vaselor mici de sânge, însoțită de durere la nivelul articulațiilor și febră (vasculită leucocitoclastică).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Talidomidă BMS

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutia tip portofel și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice semne de deteriorare sau falsificare.

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

La încheierea tratamentului, trebuie să returnați toate capsulele neutilizate farmacistului sau medicului. Aceste măsuri vor împiedica utilizarea greșită.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Talidomidă BMS

- Substanța activă este talidomida. Fiecare capsulă conține talidomidă 50 mg.
- Ceilalți excipienți sunt:
 - Capsula conține amidon pregelatinizat și stearatul de magneziu.
 - Capsula conține gelatină și dioxid de titan (E 171).
 - Cerneala pentru inscripționare este compusă din shellac, oxid negru de fer (E 172) și propilenglicol.

Cum arată Talidomidă BMS și conținutul ambalajului

Talidomidă BMS sunt capsule de culoare albă, inscripționate cu „Thalidomide BMS 50 mg”.

Capsulele sunt furnizate într-o cutie tip portofel care conține 28 capsule (2 blistere a câte 14 capsule).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.