

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Talidomide Accord 50 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 50 mg di talidomide.

Eccipiente con effetti noti

Ogni capsula contiene circa 1,81 mg di sodio e 28,8 mg di isomalto.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

Capsule rigide bianco opaco di misura numero 4.

Il riempimento della capsula è una polvere bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

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

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

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

Età (anni)	ANC* (/μL)		Conta piastrinica (/μL)	Talidomide ^{a,b}	Melphalan ^{c,d,e}	Prednisone ^f
≤ 75	≥ 1.500	E	≥ 100.000	200 mg al giorno	0,25 mg/kg al giorno	2 mg/kg al giorno
≤ 75	< 1.500 ma ≥ 1.000	OPP URE	< 100.000 ma ≥ 50.000	200 mg al giorno	0,125 mg/kg al giorno	2 mg/kg al giorno

Età (anni)	ANC* (/μL)		Conta piastrinica (/μL)	Talidomide^{a,b}	Melfalan^{c,d,e}	Prednisone^f
> 75	≥ 1.500	E	≥ 100.000	100 mg al giorno	0,20 mg/kg al giorno	2 mg/kg al giorno
> 75	< 1.500 but ≥ 1.000	OPP URE	< 100.000 ma ≥ 50.000	100 mg al giorno	0,10 mg/kg al giorno	2 mg/kg al giorno

*ANC: conta assoluta dei neutrofili

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

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

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

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

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

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

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

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

Eventi tromboembolici

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

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

Neutropenia

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

Trombocitopenia

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

Neuropatia periferica

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

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

Gravità della neuropatia	Modifiche di dose e regime terapeutico
Grado 1 (parestesia, debolezza e/o perdita di riflessi) senza perdita di funzionalità	Continuare a monitorare il paziente tramite esame clinico. Valutare la riduzione della dose se i sintomi peggiorano. Tuttavia, la riduzione della dose non è necessariamente seguita da un miglioramento dei sintomi.

Grado 2 (interferenza con la funzionalità ma non con le attività quotidiane)	Ridurre la dose o interrompere il trattamento e continuare a monitorare il paziente tramite esame clinico e neurologico. Se non si riscontrano miglioramenti o se la neuropatia continua a peggiorare, interrompere il trattamento. Se la neuropatia rientra a Grado 1 o migliore, il trattamento può essere ripreso, sempre che il rapporto rischio/beneficio sia favorevole.
Grado 3 (interferenza con le attività quotidiane)	Interrompere il trattamento
Grado 4 (neuropatia disabilitante)	Interrompere il trattamento

Popolazione anziana

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

Pazienti con danno renale o compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Effetti teratogeni

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

Criteri di definizione delle donne che non sono potenzialmente fertili

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

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

Parere medico

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

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

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

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

Il medico prescrittore deve verificare che:

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

Contracezione

Le donne potenzialmente fertili devono adottare un metodo contraccettivo efficace almeno nelle 4 settimane precedenti l'inizio del trattamento, durante il trattamento e fino ad almeno 4 settimane successive alla fine del trattamento con talidomide e anche in caso di interruzione del trattamento, a meno che la paziente non si impegni ad osservare l'assoluta e continua astinenza sessuale, confermata ogni mese. Nel caso non sia stata gi  iniziata una terapia anticoncezionale efficace, la paziente deve essere indirizzata a un medico specialista, al fine di instaurare un metodo contraccettivo efficace.

I seguenti metodi possono essere considerati esempi di contraccezione efficace:

- Impianto
- Sistema intrauterino rilasciante levonorgestrel (IUS)
- Medrossiprogesterone acetato depot
- Sterilizzazione tubarica
- Attivit  sessuale esclusivamente con un partner di sesso maschile vasectomizzato; la vasectomia

- deve essere confermata da due analisi negative del liquido seminale
- Pillole a base di solo progesterone che inibiscono l'ovulazione (per es. desogestrel)

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

Test di gravidanza

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

Prima di iniziare il trattamento

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

Follow-up e fine del trattamento

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

Uomini

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

Limitazioni di prescrizione e dispensazione

Per le pazienti potenzialmente fertili, le prescrizioni di talidomide devono essere limitate a un massimo di 4 settimane di trattamento; la continuazione del trattamento richiede una nuova prescrizione.

Idealmente il test di gravidanza, la prescrizione e la consegna del farmaco dovrebbero avvenire lo stesso giorno. Talidomide deve essere consegnata entro un massimo di 7 giorni dalla prescrizione.

Per tutti gli altri pazienti, le prescrizioni di talidomide devono essere limitate a un massimo di 12 settimane di trattamento e la continuazione del trattamento richiede una nuova prescrizione.

Ulteriori precauzioni

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

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

Materiale informativo

Per aiutare i pazienti ad evitare l'esposizione del feto a talidomide, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà ai professionisti sanitari del materiale informativo per rafforzare le avvertenze sulla teratogenicità della molecola, per offrire consigli sulla contraccezione prima che venga iniziato il trattamento e dare indicazioni sulla necessità di eseguire il test di gravidanza.

Il prescrittore deve informare i pazienti di sesso maschile e femminile riguardo al previsto rischio teratogeno e alle rigorose misure di prevenzione della gravidanza specificate nel Programma di Prevenzione della Gravidanza e fornire loro un'adeguata brochure informativa per i pazienti, una scheda pazienti e/o uno strumento equivalente conforme al sistema di tracciatura del paziente attuato a livello nazionale. Un sistema nazionale di distribuzione controllata è stato attuato in collaborazione con ciascuna autorità nazionale competente. Il sistema nazionale di distribuzione controllata include l'impiego di una scheda paziente e/o di uno strumento equivalente per i controlli della prescrizione e/o della dispensazione, e la raccolta di dati dettagliati relativi all'indicazione al fine di monitorare attentamente l'uso al di fuori delle indicazioni approvate entro il territorio nazionale. Idealmente l'esecuzione del test di gravidanza, la prescrizione e la dispensazione del farmaco dovrebbero avvenire nella stessa giornata. La dispensazione di talidomide alle donne potenzialmente fertili deve avvenire entro 7 giorni dalla prescrizione e successivamente al risultato negativo di un test di gravidanza effettuato sotto la supervisione del medico.

Amenorrea

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

Disturbi cardiovascolari

Infarto del miocardio

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

Eventi tromboembolici venosi e arteriosi

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

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

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

Neuropatia periferica

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

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

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

Si raccomanda di sottoporre i pazienti ad esami neurologici e clinici prima di iniziare la terapia con talidomide e di effettuare il monitoraggio standard durante il trattamento.

I medicinali per i quali è nota la correlazione con la neuropatia devono essere usati con cautela nei pazienti che assumono talidomide (vedere paragrafo 4.5).

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

Sincope, bradicardia e blocco atrioventricolare

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

Ipertensione polmonare

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

Patologie ematologiche

Neutropenia

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

Trombocitopenia

La trombocitopenia, comprese le reazioni avverse di grado 3 o 4, è stata riportata in pazienti con mieloma multiplo trattati con MPT. I pazienti devono essere osservati e può rendersi necessario ritardare, ridurre o sospendere la dose (vedere paragrafo 4.2). I pazienti e i medici devono tenere sotto osservazione i segni e i sintomi di sanguinamento, tra cui petecchie, epistassi ed emorragia gastrointestinale, soprattutto in caso di medicinale concomitante incline a indurre sanguinamento (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Patologie epatiche

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

Reazioni cutanee severe

Il trattamento con talidomide deve essere interrotto definitivamente nel caso in cui il paziente manifesti una reazione cutanea tossica come ad esempio sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la necrolisi epidermica tossica (TEN) (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni allergiche

Sono stati riportati casi di reazioni allergiche/angioedema. La sospensione di talidomide deve essere considerata in caso di eruzione cutanea e la terapia deve essere ripresa solo in seguito ad una appropriata valutazione clinica. Se si verifica angioedema, l'uso di talidomide non deve essere ripreso.

Sonnolenza

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

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

Sindrome da lisi tumorale

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

Infezioni

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

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

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

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

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

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

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

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

Pazienti con disfunzione renale o epatica

Gli studi eseguiti su volontari sani e su pazienti con mieloma multiplo suggeriscono che la funzionalità renale o epatica non influisce in maniera significativa su talidomide (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, non sono stati eseguiti studi formali su pazienti con disfunzione renale o epatica; quindi i pazienti con

grave disfunzione renale o epatica devono essere monitorati attentamente per la comparsa di qualsiasi evento avverso.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per capsula, cioè essenzialmente “senza sodio”.

Talidomide Accord contiene isomalto. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Aumento degli effetti sedativi di altri medicinali

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

Effetto bradicardico

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

Medicinali che notoriamente causano neuropatia periferica

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

Contraccettivi ormonali

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

Warfarin

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

Digossina

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/Contracezione negli uomini e nelle donne

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

Poiché talidomide viene rilevata nel liquido seminale, nei rapporti sessuali con una partner in gravidanza o potenzialmente fertile che non utilizzi alcun metodo contraccettivo efficace, tutti i pazienti di sesso maschile, come precauzione, devono utilizzare profilattici per l'intera durata del trattamento, durante l'interruzione del trattamento e fino ad almeno 7 giorni dopo l'interruzione della terapia. Ciò vale anche se l'uomo è stato vasectomizzato.

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

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Reazioni avverse possono verificarsi nella maggioranza dei pazienti che assumono talidomide.

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

Oltre alle reazioni avverse descritte sopra, in altri studi clinici eseguiti con talidomide in associazione con desametasone, è stata riportata reazione avversa molto comune di affaticamento; reazioni avverse comuni di evento ischemico transitorio, sincope, vertigine, ipotensione, alterazioni dell'umore, ansia,

visione offuscata, nausea e dispepsia; reazioni avverse non comuni di evento cerebrovascolare, perforazione diverticolare, peritonite, ipotensione ortostatica e bronchite.

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

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 3 sono riportate solo le reazioni avverse per le quali può essere ragionevolmente stabilita una relazione causale con il trattamento osservate nello studio principale e durante l'esperienza postmarketing.

Le frequenze riportate sono basate sulle osservazioni effettuate durante uno studio clinico registrativo comparativo che valutava l'effetto di talidomide in associazione con melfalan e prednisone in pazienti affetti da mieloma multiplo precedentemente non trattati.

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

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

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

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
		emorragia gastrointestinale†
Patologie epatobiliari	Non nota	Disturbi epatici†
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea tossica, eruzione cutanea, cute secca
	Non nota	Sindrome di Stevens-Johnson*,†, necrolisi tossica epidermica*,†, vasculite leucocitoclastica†
Patologie renali e urinarie	Comune	Insufficienza nella funzione renale†
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	Disfunzione sessuale†, disturbi mestruali inclusa amenorrea†
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Edema periferico
	Comune	Piressia, astenia, malessere

* vedere paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate

† identificato dai dati post-marketing

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

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

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

* Criteri OMS

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

Teratogenicità

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

Eventi tromboembolici venosi e arteriosi

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

Neuropatia periferica

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

lentamente o non risolversi del tutto.

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

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

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

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

Reazioni cutanee severe

Reazioni cutanee serie incluse la sindrome di Stevens-Johnson, la TEN e la DRESS sono state segnalate con l'uso della terapia con talidomide. Se si sospetta la sindrome di Stevens-Johnson, la TEN o la DRESS, non si deve riprendere l'uso di talidomide (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione anziana

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Meccanismo d'azione

Talidomide mostra attività immunomodulante, antinfiammatoria e potenziale attività antineoplastica. Dati provenienti da studi *in vitro* e da sperimentazioni cliniche suggeriscono che gli effetti

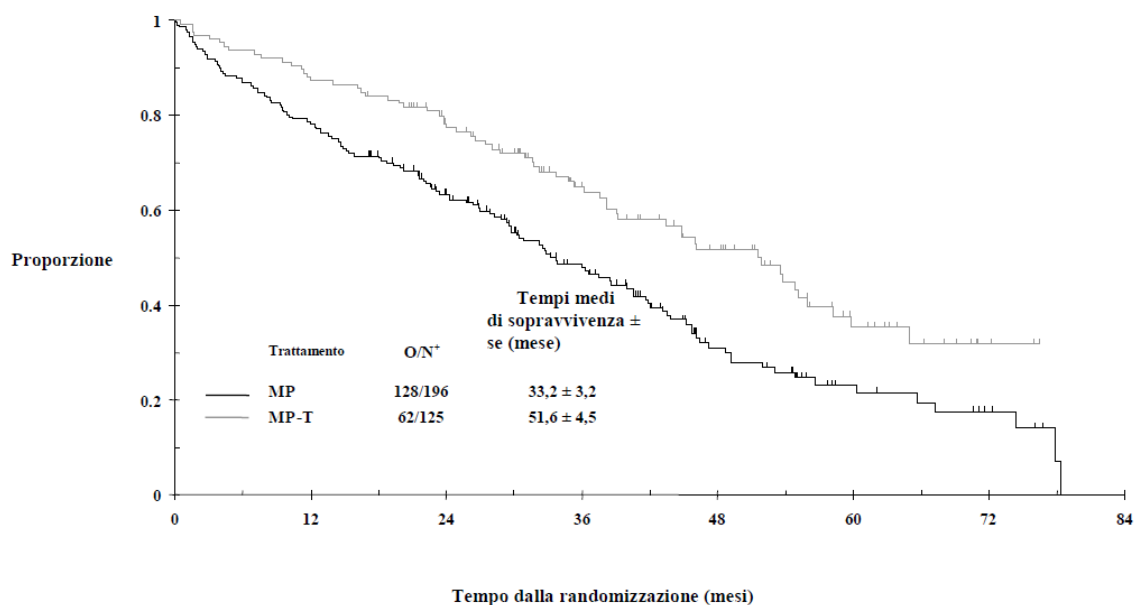
immunomodulatori, antinfiammatori ed antineoplastici di talidomide possono essere correlati alla soppressione dell'iperproduzione del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), alla sotto modulazione di selezionate molecole di adesione cellulare, coinvolte nella migrazione leucocitica e nell'attività antiangiogenica. Talidomide è anche un sedativo ipnotico, non barbiturico, attivo a livello centrale. Non ha effetti antibatterici.

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

Figura 1: Sopravvivenza totale in base al trattamento



Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

È stato rilevato che la proteina plasmatica legante gli enantiomeri (+)-(R) e (-)-(S) è pari al 55 % e

65 % rispettivamente. Nei pazienti maschi, talidomide è presente nel liquido seminale a livelli simili alle concentrazioni plasmatiche (vedere paragrafo 4.4). La distribuzione di talidomide non è influenzata in maniera significativa da età, sesso, funzionalità renale e variabili ematochimiche.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

Linearità/Non linearità

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

Compromissione epatica e danno renale

L'entità del metabolismo di talidomide da parte del sistema epatico del citocromo P450 è minima e talidomide immutata non è soggetta a escrezione renale. Misurazioni della funzionalità renale (CrCl) e della funzionalità epatica (composizione chimica del sangue) evidenziano un effetto minimo della funzionalità renale ed epatica sulla farmacocinetica di talidomide. In quanto tale non ci si attende che il metabolismo di talidomide sia influenzato da disfunzione epatica o renale. I dati dei pazienti con malattia renale allo stadio terminale non suggeriscono alcun impatto della funzionalità renale sulla farmacocinetica di talidomide.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule

Isomalto (E953)
Croscarmellosa sodica
Sodio stearil fumarato

Rivestimento della capsula

Gelatina
Biossido di titanio (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PCTFE/Alluminio contenente 14 capsule. Le confezioni da 28 capsule (2 blister) sono confezionate in confezione a portafoglio.

Blister a dose unitaria PVC/PCTFE/Alluminio contenente 1 x 7 capsule. Le confezioni da 1 x 28 capsule (4 blister) sono confezionate in astuccio di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

048246019 - "50 MG CAPSULE RIGIDE" 28 CAPSULE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL
048246021 - "50 MG CAPSULE RIGIDE" 28 CAPSULE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL DIVISIBILE PER
DOSE UNITARIA

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 Ottobre 2020
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agosto 2021