

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Talidomidă Accord 50 mg capsule

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare capsulă conține talidomidă 50 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține aproximativ 1,81 mg sodiu și 28,8 mg izomalt.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsulă.

Capsule opace, de culoare albă, de mărimea 4.

Conținutul capsulei este o pulbere albă.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

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

Talidomidă Accord este prescris și eliberat în conformitate cu Programul de Prevenire a Sarcinii elaborat pentru Talidomidă Accord (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, administrată oral.

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* ( $\mu\text{l}$ )		Număr de trombocite ( $\mu\text{l}$ )	Talidomidă <sup>a,b</sup>	Melfalan <sup>c,d,e</sup>	Prednison <sup>f</sup>
$\leq 75$	$\geq 1500$	ȘI	$\geq 100000$	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

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

<sup>b</sup> Datorită efectului sedativ asociat cu talidomida, se cunoaște că administrarea înainte de culcare îmbunătățește tolerabilitatea generală.

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

<sup>d</sup> Doza de melfalan se reduce cu 50% în caz de insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei: ≥ 30 dar < 50 ml/min) sau severă (Cl<sub>Cr</sub>: < 30 ml/min).

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

<sup>f</sup> 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 administrării dozei, reducerea dozei sau întreruperea administrării 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 ora obișnuită de administrare a unei doze la, pacientul nu trebuie să mai administreze doza omisă, dar trebuie să își administreze următoarea doză, la ora obișnuită, 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 acestor numere trebuie monitorizate permanent, în conformitate cu recomandările oncologice, în special la pacienții care pot fi mai predispuși la neutropenie. Poate fi necesară întârzierea administrării dozei, reducerea dozei sau întreruperea administrării dozei, în funcție de gradul NCI CTC.

#### *Trombocitopenie*

Numărul trombocitelor trebuie monitorizat permanent, în conformitate cu recomandările oncologice. Poate fi necesară administrării dozei, reducerea dozei sau întreruperea administrării 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 utilizarea de talidomidă în tratamentul de primă linie al mielomului multiplu**

Gravitatea neuropatiei	Modificarea dozei și a schemei de tratament
------------------------	---

Gradul 1 (parestezie, astenie și/sau pierdere a 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 examinarea clinică și neurologică. Dacă nu apar îmbunătățiri sau dacă statusul 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 (DRESS) și nu trebuie reluată după încetarea administrării din cauza acestor reacții.

#### *Pacienți vârstnici*

Nu se recomandă modificări ale dozelor pentru pacienții vârstnici cu vârsta  $\leq 75$  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:  $\geq 30$  dar  $< 50$  ml/minut) sau severă ( $Cl_{Cr}$ :  $< 30$  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 Accord 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 de organ severă trebuie să fie monitorizați cu atenție pentru a detecta reacțiile adverse.

#### *Copii și adolescenți*

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

#### Mod de administrare

Talidomidă Accord 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 o substanță cu efect teratogen puternic la om, inducând malformații congenitale severe și care pot pune în pericol viața fătului, cu frecvență mare de apariție. Talidomida nu trebuie utilizată niciodată de către femeile gravide sau de către femeile care pot rămâne gravide, cu excepția cazului în care sunt întrunite toate condițiile din Programul de Prevenire a Sarcinii. Condițiile din Programul de Prevenire a Sarcinii trebuie respectate 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  $\geq 50$  de ani și amenoree instalată în mod natural de  $\geq 1$  an (amenoreea instalată în urma tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să se afle la vârsta fertilă).
- Insuficiență ovariană precoce, confirmată de către un medic specialist ginecolog.
- Salpingo-ovarectomie 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 eficiente, fără întreruperi, 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 eficiente
- Pacienta trebuie să fie capabilă să respecte măsurile contraceptive eficiente
- 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 apariție a sarcinii
- 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 interval de 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 eficiente (chiar dacă bărbatul a avut o vasectomie), în timpul tratamentului, în timpul întreruperii administrării 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 decurs 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 administrării 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 personalului medical specializat pentru recomandări privind începerea tratamentului contraceptiv.

Următoarele exemple pot fi considerate metode contraceptive eficace:

- Implant
- Sistem intrauterin cu eliberare de levonorgestrel (SIU)
- Medroxiprogesteron acetat cu eliberare prelungită
- 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 eficace 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 eficace 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 interval de 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 administrării 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 eficace. În timpul tratamentului (inclusiv în timpul întreruperilor administrării 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.

### Restricții privind prescrierea și eliberarea medicamentului

Pentru femeile aflate la vârsta fertilă, prescripția de talidomidă poate fi efectuată pentru o durată maximă a tratamentului de 4 săptămâni conform schemelor de administrare pentru indicațiile aprobate (vezi pct. 4.2), continuarea tratamentului necesitând o nouă prescripție. Se recomandă ca testul de sarcină, emiterea rețetei și eliberarea medicamentului să fie efectuate în aceeași zi. Eliberarea talidomidei trebuie să se facă în maxim 7 zile de la prescriere.

Pentru toți ceilalți pacienți, prescripția de talidomidă poate fi efectuată pentru o durată maximă a tratamentului de 12 săptămâni, continuarea tratamentului necesitând o nouă prescripție.

#### 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 administrării dozei) și timp de cel puțin 7 zile după încetarea tratamentului, pacienții nu trebuie să doneze sânge.

Profesioniștii 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

Pentru a ajuta pacienții să evite expunerea fătului la talidomidă, Deținătorul autorizației de punere pe piață va furniza materiale educaționale personalului medical 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 bărbați și femei în ceea ce privește riscul teratogen așteptat și măsurile stricte de prevenire a sarcinii specificate în Programul de Prevenire a Sarcinii și să ofere pacienților o broșură educațională adecvată, cardul pacientului și/sau un instrument echivalent, în conformitate cu sistemul național de carduri pentru pacienți. Un sistem de distribuție controlat național a fost implementat în colaborare cu fiecare autoritate națională competentă. Sistemul de distribuție controlată include utilizarea unui card pentru pacient și/sau a unui instrument echivalent pentru controlul prescrierilor și/sau a distribuțiilor și colectarea de date detaliate referitoare la indicație, pentru a monitoriza îndeaproape utilizarea în afara indicației pe teritoriul național. În mod ideal, testarea sarcinii, eliberarea unei prescripții și distribuirea trebuie să aibă loc în aceeași zi. Eliberarea prescripției cu talidomidă pentru femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să se realizeze în decurs de 7 zile de la prescriere și după un rezultat negativ al testului de sarcină, efectuat sub supraveghere medicală.

#### Amenoree

Utilizarea talidomidei poate fi asociată cu tulburări menstruale, inclusiv amenoree. Amenoreea apărută în cursul 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 mod special, determinarea unei concentrații 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.

### 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 de 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 mare 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

administrării dozei, reducerea dozei sau întreruperea administrării dozei (vezi pct. 4.2).

### Trombocitopenie

La pacienții cu mielom multiplu cărora li se administrează MPT, s-a raportat ca reacție adversă trombocitopenie, inclusiv de gradul 3 sau 4. Pacienții trebuie monitorizați și poate fi necesară întârzierea administrării dozei, reducerea dozei sau întreruperea administrării 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 gastro-intestinală, 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 tratamentului cu talidomidă. 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 cutanate severe

Dacă în orice moment pacientul prezintă o reacție toxică la nivelul pielii, de exemplu sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică (NET), tratamentul trebuie întrerupt permanent (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 (DRESS) 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 DRESS și nu trebuie reluată după încetarea administrării din cauza acestor reacții (vezi pct. 4.2 și 4.8).\_\_

### Somnolență

Talidomida determină, foarte frevent, 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).

### Sindrom de liză tumorală

Pacienții cu risc de a dezvolta sindrom 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 10 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 asociere de melfalan, prednison și talidomidă (MPT), s-a observat o creștere semnificativă statistic a numărului de cazuri 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 utilizarea unei doze mari 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.

#### Tulburări tiroidiene

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

### Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

Talidomidă Accord conține izomalt. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **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 non-enzimatică a talidomidei, ca principal 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 H<sub>1</sub>, opioide, barbiturice și alcool etilic. Se impun precauții în cazul administrării de talidomidă concomitent 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-blocanțele sau medicamentele anticolesterazice.

### 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 utilizarea concomitentă a dozei de talidomidă 200 mg 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 talidomidă 200 mg 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 în cazul utilizării concomitente cu corticosteroizi, se recomandă monitorizarea atentă a valorilor INR în timpul tratamentului cu asocierea 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 talidomidă 200 mg 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 intreruperilor administrării 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 administrării 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 în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt îndeplinite toate condițiile din Programul de Prevenire a Sarcinii (vezi pct. 4.3).

Talidomida este o substanță cu efect teratogen puternic la om, deoarece induce cu frecvență mare (aproximativ 30%) malformații congenitale severe și malformații 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 Accord, 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 prezintă fatigabilitate, amețeli, somnolență sau 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, modificare a stării emoționale, anxietate, vedere încețoșată, 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, în relație 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 amețeață (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 talidomidă, 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

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacție adversă</b>
<b>Infecții și infestări</b>	<u>Frecvente</u>	Pneumonie
	<u>Cu frecvență necunoscută</u>	Infecții severe (de exemplu, sepsis letal, inclusiv șoc septic) <sup>†</sup> , infecții virale, inclusiv reactivarea virusului herpes zoster și a virusului hepatitic B <sup>†</sup>
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>	<u>Frecvente</u>	Leucemie acută mieloidă <sup>*, ^</sup>
	<u>Mai puțin frecvente</u>	Sindrom mielodisplazic <sup>*, ^</sup>
	<u>Cu frecvență necunoscută</u>	Sindrom de liză tumorală <sup>†</sup>
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	<u>Foarte frecvente</u>	Neutropenie, leucopenie, anemie, limfopenie, trombocitopenie
	<u>Frecvente</u>	Neutropenie febrilă <sup>†</sup> , pancitopenie <sup>†</sup>
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	<u>Cu frecvență necunoscută</u>	Reacții alergice (hipersensibilitate, angioedem, reacție anafilactică, urticarie) <sup>†</sup>
<b>Tulburări endocrine</b>	<u>Cu frecvență necunoscută</u>	Hipotiroidism <sup>†</sup>
<b>Tulburări psihice</b>	<u>Frecvente</u>	Stare de confuzie, depresie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	<u>Foarte frecvente</u>	Neuropatie periferică <sup>*</sup> , tremor, amețeli, parestezie, disestezie, somnolență
	<u>Frecvente</u>	Convulsii <sup>†</sup> , tulburări de coordonare
	<u>Cu frecvență necunoscută</u>	Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (PRES) <sup>*, †</sup> , agravare a simptomelor bolii Parkinson <sup>†</sup>
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	<u>Frecvente</u>	Probleme cu auzul sau surditate <sup>†</sup>
<b>Tulburări cardiace</b>	<u>Frecvente</u>	Insuficiență cardiacă, bradicardie
	<u>Mai puțin frecvente</u>	Infarct miocardic <sup>†</sup> , fibrilație atrială <sup>†</sup> , bloc atrioventricular <sup>†</sup>
<b>Tulburări vasculare</b>	<u>Frecvente</u>	Tromboză venoasă profundă <sup>*</sup>
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	<u>Frecvente</u>	Embolism pulmonar <sup>*</sup> , boală pulmonară interstițială, bronhopneumopatie, dispnee
	<u>Cu frecvență necunoscută</u>	Hipertensiune pulmonară <sup>†</sup>
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	<u>Foarte frecvente</u>	Constipație
	<u>Frecvente</u>	Vărsături, xerostomie

	<u>Mai puțin frecvente</u>	Ocluzie intestinală <sup>†</sup>
	<u>Cu frecvență necunoscută</u>	Perforație gastro-intestinală <sup>†</sup> , pancreatită <sup>†</sup> , hemoragie gastro-intestinală <sup>†</sup>
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	<u>Cu frecvență necunoscută</u>	Tulburări hepatice <sup>†</sup>
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	<u>Frecvente</u>	Erupecii cutanate toxice, erupții cutanate tranzitorii, xerodermie
	<u>Cu frecvență necunoscută</u>	Sindrom Stevens-Johnson <sup>*,†</sup> , necroliză epidermică toxică <sup>*,†</sup> , Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice <sup>*,†</sup> , vasculită leucocitoclastică <sup>†</sup>
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	<u>Frecvente</u>	Insuficiență renală <sup>†</sup>
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	<u>Cu frecvență necunoscută</u>	Disfuncție sexuală <sup>†</sup> , tulburări menstruale, inclusiv amenoree <sup>†</sup>
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	<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 netratat anterior cărora li s-a administrat 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)
	<b>Gradul 3 și 4*</b>	
<b>Neutropenie</b>	57 (29,5)	53 (42,7)
<b>Leucopenie</b>	32 (16,6)	32 (25,8)
<b>Anemie</b>	28 (14,5)	17 (13,7)
<b>Limfopenie</b>	14 (7,3)	15 (12,1)
<b>Trombocitopenie</b>	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 malformații congenitale severe, în primul rând focomelie, 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, la tratamentul 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 și raportări după utilizarea de relativ scurtă durată a acestui medicament. Incidența cazurilor de neuropatie care duc la întreruperea tratamentului, reducerea dozei sau întreruperea administrării dozei crește odată cu doza cumulată 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 de vedere, cefalee, convulsii și modificării a statusului mintal, 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 mari 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 s-a administrat o asociere 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 DRESS, asociate cu utilizarea terapiei cu talidomidă. Dacă se suspectează angioedem, reacție anafilactică, sindromul Stevens-Johnson, NET sau DRESS, utilizarea talidomidei nu trebuie reluată (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### Pacienți 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 de frecvențe mai mari ale 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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **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 au utilizat talidomidă în monoterapie; cantitățile au fost 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 cefalee. La un copil de 2 ani care a ingerat 700 mg, pe lângă somnolență și iritabilitate, a existat un răspuns plantar anormal. Nu au fost raportate decese și toți pacienții la care s-a constatat 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 de talidomidă (+)-(R) și (-)-(S)-. Spectrul de acțiune al talidomidei nu este definit complet.

### Mecanism de acțiune

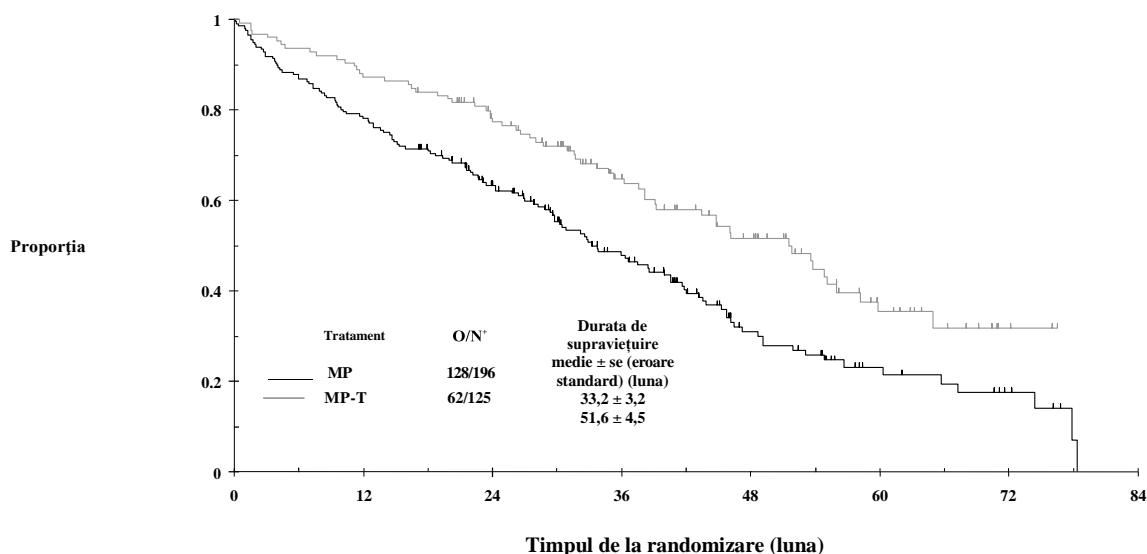
Talidomida prezintă acțiune imunomodulatoare, antiinflamatoare și potențial antitumorală. Datele obținute din studiile *in vitro* și din studiile clinice sugerează că efectele imunomodulatoare, antiinflamatoare și antitumorale ale talidomidei pot fi determinate de inhibarea producerii în exces a factorului de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ), 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 asocieră 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 cu vârsta 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 de  $51,6 \pm 4,5$  luni în grupul de tratament cu MPT și de  $33,2 \pm 3,2$  luni în grupul de tratament cu MP (Î 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 de tratament cu 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

Agentia 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.

### Distribuire

Legarea de proteinele plasmatice a enantiomerilor (+)-(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 non-enzimatică. 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 non-enzimatice, 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 utilizate concomitent. Importanța *in vivo* a acestor constatări nu este cunoscută.

### 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 talidomidă 400 mg marcată radioactiv, recuperarea medie totală a fost de 93,6% din doza administrată până în ziua 8. Cea mai mare parte din doza marcată radioactiv 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.

### Liniaritate/Non-liniaritate

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. Evaluările funcției renale ( $Cl_{Cr}$ ) 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 terminal 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 șoarece și șobolan. 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 efectuat la câine, cu durata 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 șobolan cât și la câine. Nu s-au observat efecte la câine; cu toate acestea, la șobolan 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 șoarece, șobolan mascul și, respectiv, femela de șobolan.

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

Un studiu la iepure 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 iepure 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

Izomalt (E953)

Croscarmeloză sodică

Stearilfumarat de sodiu

#### Capsulă

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC-PCTFE/aluminiu care conțin 14 capsule. Mărime de ambalaj cu 28 de capsule (2 blistere) într-o cutie tip portofel.

Blistere cu doze unitare din PVC-PCTFE/aluminiu, care conțin 1 x 7 capsule. Mărime de ambalaj cu 1 x 28 de capsule (4 blistere) într-o cutie.

#### **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**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa  
Polonia

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13193/2020/01-02

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Mai 2020

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2022