

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Talidomida Accord 50 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 50 mg de talidomida.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula contiene aproximadamente 1,81 mg de sodio y 28,8 mg de isomalta.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas duras blancas opacas del número 4.

El contenido de la cápsula es un polvo blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

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

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

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

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

> 75	< 1.500 hasta ≥ 1.000	O	< 100.000 hasta ≥ 50.000	100 mg al día	0,10 mg/kg al día	2 mg/kg al día
------	----------------------------	---	-------------------------------	---------------	-------------------	----------------

* RAN: recuento absoluto de neutrófilos

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

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

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

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

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

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

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

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

Episodios tromboembólicos

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

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

Neutropenia

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

Trombocitopenia

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

Neuropatía periférica

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

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

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

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

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

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

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

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

Población pediátrica

No existe un uso relevante de Talidomida en la población pediátrica para la indicación de mieloma múltiple.

Forma de administración

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

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos teratogénicos

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

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

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

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

Asesoramiento

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

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

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

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

El médico prescriptor debe garantizar que:

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

Anticoncepción

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

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

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

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

Prueba de embarazo

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

Antes de iniciar el tratamiento

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

Seguimiento y finalización del tratamiento

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

Varones

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

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

Restricciones de prescripción y dispensación

Para las mujeres con capacidad de gestación, las prescripciones de talidomida pueden tener una duración máxima de tratamiento de 4 semanas de acuerdo con las pautas posológicas de las indicaciones aprobadas (ver sección 4.2) y para continuar con el tratamiento se necesita una nueva prescripción. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y dispensación deben realizarse el mismo día. La dispensación de talidomida debe realizarse en un plazo máximo de 7 días después de la prescripción.

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

Precauciones adicionales

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

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

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

Materiales educacionales

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

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

Amenorrea

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

Trastornos cardiovasculares

Infarto de miocardio

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

Eventos tromboembólicos venosos y arteriales

Los pacientes tratados con talidomida presentan un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (tales como trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y de tromboembolismo arterial (tales como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular), (ver sección 4.8). El riesgo parece ser mayor durante los primeros

5 meses del tratamiento. Las recomendaciones sobre la tromboprolifaxis y la posología/administración de terapia anticoagulante se facilitan en la sección 4.2.

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

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

Neuropatía periférica

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

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

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

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

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

Síncope, bradicardia y bloqueo auriculoventricular

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

Hipertensión pulmonar

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

Trastornos hematológicos

Neutropenia

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

Trombocitopenia

Se ha notificado trombocitopenia, incluidas reacciones adversas de grado 3 o 4, en los pacientes con mieloma múltiple que recibían MPT. Debe hacerse una monitorización de los pacientes y puede que se

deba aumentar el intervalo posológico, reducir la dosis o interrumpir el tratamiento (ver sección 4.2). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias, epistaxis y hemorragia gastrointestinal, especialmente en el caso de que tomen un medicamento concomitante que sea propenso a inducir hemorragia (ver las secciones 4.5 y 4.8).

Trastornos hepáticos

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

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

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

Somnolencia

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

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

Síndrome de lisis tumoral

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

Infecciones

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

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

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

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

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, algunos de ellos mortales, causados por la talidomida. La LMP se notificó entre varios meses y varios años después del comienzo del tratamiento con talidomida. En general, los casos se han notificado en pacientes que recibían dexametasona concomitante o que habían recibido tratamiento previo con otra quimioterapia inmunosupresora. Los médicos deben vigilar a los pacientes a intervalos regulares y tener en cuenta la LMP en el diagnóstico diferencial en los pacientes con síntomas neurológicos nuevos o que hayan empeorado y con signos o síntomas cognitivos o conductuales. También se debe aconsejar a los pacientes que informen a su pareja o a sus cuidadores sobre su tratamiento, ya que pueden notar síntomas de los que el propio paciente no sea consciente.

La evaluación de la LMP debe basarse en una exploración neurológica, una resonancia magnética del cerebro y un análisis de líquido cefalorraquídeo en busca de ADN del virus JC (VJC) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o una biopsia cerebral con análisis de VJC. Un resultado negativo en la PCR del VJC no descarta la LMP. Puede estar justificado continuar con el seguimiento y la evaluación si no es posible establecer un diagnóstico alternativo.

Si se sospecha la existencia de una LMP, no se debe continuar con el tratamiento hasta que se haya descartado esa posibilidad. Si se confirma la LMP, se suspenderá definitivamente la administración de talidomida.

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

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

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

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

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

Trastornos tiroideos

Se han notificado casos de hipotiroidismo. Se recomienda un control óptimo de las comorbilidades que afectan a la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Se recomienda una monitorización basal y continua de la función tiroidea.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”

Este medicamento contiene Isomalta. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Aumento de los efectos sedantes de otros medicamentos

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

Inducción de bradicardia

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

Medicamentos que causan neuropatía periférica conocida

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

Anticonceptivos hormonales

Talidomida no interactúa con los anticonceptivos hormonales. Se han estudiado en 10 mujeres sanas los perfiles farmacocinéticos de la noretindrona y del etinil estradiol después de la administración de una dosis única de 1,0 mg de acetato de noretindrona y 0,75 mg de etinil estradiol. Los resultados fueron similares independientemente de la coadministración o no de 200 mg/día de talidomida hasta el estado estacionario. Sin embargo, los anticonceptivos hormonales combinados no se recomiendan debido al aumento del riesgo de tromboembolismo venoso.

Warfarina

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

Digoxina

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad de gestación/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante al menos las 4 semanas anteriores al inicio del tratamiento, a lo largo del tratamiento, incluidas las interrupciones de la administración, y hasta al menos 4 semanas tras finalizar el tratamiento con talidomida (ver sección 4.4).

Si una mujer tratada con talidomida se queda embarazada, se debe interrumpir el tratamiento de manera inmediata y se debe derivar a la paciente a un médico especializado o con experiencia en teratología para realizar una evaluación y recibir asesoramiento.

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

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

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

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

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Neumonía
	Frecuencia no conocida	Infecciones graves (por ejemplo, sepsis mortal, incluyendo shock séptico) †, Infecciones víricas, que incluyen herpes zóster y reactivación del virus de la hepatitis B †
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Frecuentes	Leucemia mielógena aguda *·^
	Poco frecuentes	Síndrome mielodisplásico *·^
	Frecuencia no conocida	Síndrome de lisis del tumor †
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia, leucopenia, anemia, linfopenia, trombocitopenia
	Frecuentes	Neutropenia febril †, pancitopenia †
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Reacciones alérgicas (hipersensibilidad, angioedema, reacción anafiláctica, urticaria) †
Trastornos endocrinos	Frecuencia no conocida	Hipotiroidismo †
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Estado confusional, depresión
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía periférica*, temblor, mareo, parestesia, disestesia, somnolencia
	Frecuentes	Convulsiones †, coordinación anormal
	Frecuencia no conocida	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)* †, empeoramiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson †
Trastornos del oído y del	Frecuentes	Audición alterada o sordera †

laberinto		
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Insuficiencia cardiaca, bradicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio†, fibrilación auricular†, Bloqueo auriculoventricular†
Trastornos vasculares	Frecuentes	Trombosis venosa profunda*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Embolia pulmonar*, enfermedad pulmonar intersticial, bronconeumopatía, disnea
	Frecuencia no conocida	Hipertensión pulmonar†
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Estreñimiento
	Frecuentes	Vómitos, boca seca
	Poco frecuentes	Obstrucción intestinal†
	Frecuencia no conocida	Perforación gastrointestinal†, pancreatitis†, hemorragia gastrointestinal†
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Trastornos hepáticos†
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea tóxica, erupción, piel seca
	Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson*, †, necrólisis epidérmica tóxica*, †, Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos*, †, vasculitis leucocitoclástica†
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Fallo renal†
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuencia no conocida	Disfunción sexual†, trastornos menstruales, que incluye amenorrea†
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Edema periférico
	Frecuentes	Pirexia, astenia, malestar general

* Ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

† Identificados a partir datos de poscomercialización.

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

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

n (% de pacientes)	
MP (n=193)	MPT (n=124)

	Grados 3 y 4*	
Neutropenia	57 (29,5)	53 (42,7)
Leucopenia	32 (16,6)	32 (25,8)
Anemia	28 (14,5)	17 (13,7)
Linfopenia	14 (7,3)	15 (12,1)
Trombocitopenia	19 (9,8)	14 (11,3)

*Criterios OMS

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

Teratogenicidad

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

Eventos tromboembólicos venosos y arteriales

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

Neuropatía periférica

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

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

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

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

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

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

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

Población de edad avanzada

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas del medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9 Sobredosis

Se han presentado dieciocho casos de sobredosis en la bibliografía con dosis de hasta 14,4 gramos. En trece de esos casos, los pacientes tomaron talidomida sola; las cantidades oscilaron entre 350 mg y 4.000 mg. Dichos pacientes no presentaron síntomas o bien presentaron síntomas de somnolencia, irritabilidad, “malestar” y/o cefalea. En un niño de 2 años que tomó 700 mg se produjo una respuesta plantar anormal además de somnolencia e irritabilidad. No se han producido muertes y todos los pacientes que sufrieron sobredosis se han recuperado sin secuelas. No existe ningún antídoto específico para tratar una sobredosis de talidomida. En caso de sobredosis, deben monitorizarse los signos vitales del paciente y deben proporcionarse los cuidados de soporte adecuados para mantener la presión sanguínea y el estado respiratorio.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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

Mecanismo de acción

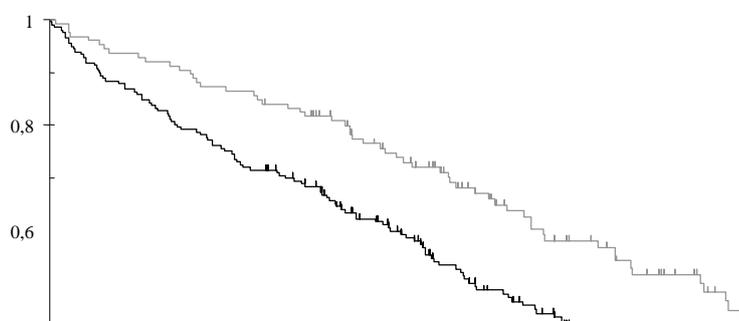
Talidomida muestra actividad inmunomoduladora, anti-inflamatoria y potencialmente anti-neoplásica. Los datos de estudios *in vitro* y pruebas clínicas sugieren que los efectos inmunomoduladores, anti-inflamatorios y anti-neoplásicos de talidomida pueden estar relacionados con la supresión de la producción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

Eficacia clínica y seguridad

Los resultados del ensayo IFM 99-06, un ensayo de fase 3, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos y multicéntrico, han demostrado una ventaja de supervivencia cuando se usa talidomida en combinación con melfalán y prednisona durante 12 ciclos de 6 semanas, en el tratamiento de pacientes recientemente diagnosticados de mieloma múltiple. En este ensayo, el intervalo de edad de los pacientes era de 65-75 años, un 41 % (183/447) de los cuales tenían 70 años o más. La mediana de la dosis de talidomida fue de 217 mg y más del 40 % de los pacientes recibieron 9 ciclos. El melfalán y la prednisona se dosificaron a 0,25 mg/kg/día y 2 mg/kg/día, respectivamente, en los días del 1 al 4 de cada ciclo de 6 semanas

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

Figura 1: Supervivencia global según el tratamiento



Proporción

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

Talidomida se metaboliza casi exclusivamente mediante hidrólisis no enzimática. En el plasma, la talidomida sin alterar representa el 80 % de los componentes circulantes. La talidomida sin alterar fue un componente menor (< 3 % de la dosis) en la orina. Además de talidomida, los productos hidrolíticos N-(o-carboxibenzoil) glutarimida y ftaloilisoglutamina formados mediante procesos no enzimáticos están, asimismo, presentes en el plasma y, principalmente, en la orina. El metabolismo oxidativo no contribuye significativamente al metabolismo global de talidomida. Existe un metabolismo hepático mínimo de talidomida catalizado por el citocromo P450. Hay datos in vitro que indican que la prednisona podría dar lugar a una inducción enzimática capaz de reducir la exposición sistémica de los fármacos usados concomitantemente. Se desconoce la relevancia in vivo de estos hallazgos.

Eliminación

La semivida de eliminación plasmática de talidomida tras dosis orales únicas de entre 50 y 400 mg fue de 5,5 a 7,3 horas. Tras una sola dosis oral de 400 mg de talidomida radiomarcada, la recuperación media total en el día 8 fue del 93,6 % de la dosis administrada. La mayor parte de la dosis radiactiva se excretó en las 48 horas siguientes a la administración de la dosis. La vía principal de excreción fue a través de la orina (> 90 %) mientras que la excreción fecal fue menor.

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

Linealidad/No linealidad

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

Insuficiencia hepática y renal

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

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

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

Un estudio de toxicidad perinatal y postnatal realizado con conejos a los que se administró talidomida en dosis de hasta 500 mg/kg/día dio como resultado abortos, aumento de mortalidad neonatal y disminución de la viabilidad de las crías durante la lactancia. Las crías de madres tratadas con talidomida presentaron un

aumento de abortos, una disminución de la ganancia de peso corporal, alteraciones del aprendizaje y la memoria, disminución de la fertilidad y un índice reducido de embarazos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas

Isomalta (E953)

Croscarmelosa sódica

Fumarato de estearilo y sodio

Cubierta de la cápsula

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PCTFE/aluminio que contiene 14 cápsulas. Tamaño del envase: Díptico con 28 cápsulas (2 blísteres)

Blíster unidosis de PVC/PCTFE/aluminio que contiene 7 cápsulas. Tamaño del envase: 28 cápsulas (4 blísteres) en estuches.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare, S.L.U.
World Trade Center,

Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª planta,
08039 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Mayo 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)* <http://www.aemps.gob.es>