

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Thalidomide Celgene 50 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 50 mg di talidomide.

Eccipiente:

Ogni capsula contiene 257,2 mg di lattosio anidro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia raccomandata negli adulti:

La dose orale raccomandata è di 200 mg al giorno.

Somministrare per un massimo di 12 cicli, ognuno di 6 settimane.

Thalidomide Celgene deve essere assunta in una singola dose alla sera prima di andare a dormire, per ridurre l'effetto di sonnolenza indotto dal farmaco. Thalidomide Celgene può essere assunta con o senza cibo.

I pazienti devono essere tenuti sotto controllo per: eventi tromboembolici, neuropatia periferica, eruzioni/reazioni cutanee; bradicardia, sincope e sonnolenza (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Può rendersi necessario ridurre, ritardare o sospendere la dose in base al grado NCI-CTC.

Eventi tromboembolici:

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

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

Neuropatia periferica:

Le modifiche al dosaggio in caso di neuropatia periferica vengono descritte nella Tabella 1.

Tabella 1: Modifiche di dose raccomandate in caso di neuropatia correlata a Thalidomide Celgene nel trattamento di prima linea del mieloma multiplo.

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

Anziani:

Non si raccomandano aggiustamenti specifici di dose negli anziani.

Pazienti con insufficienza renale o epatica:

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

Pazienti pediatrici:

Thalidomide Celgene non è raccomandato negli individui di età inferiore a 18 anni dal momento che, in questa categoria di pazienti, non sono state accertate la sicurezza e l'efficacia del medicinale.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Effetti teratogeni:

La talidomide è un potente agente teratogeno nell'uomo e induce con alta frequenza gravi

malformazioni congenite, pericolose per la vita. Talidomide non deve essere mai usata da donne durante la gravidanza o da donne potenzialmente fertili. Tutti i pazienti, uomini e donne, devono soddisfare le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza di Thalidomide Celgene.

Criteri di definizione delle donne che non sono potenzialmente fertili:

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

- Età \geq 50 anni e presenza di amenorrea naturale da almeno 1 anno*.
- Insufficienza ovarica precoce confermata da uno specialista ginecologo.
- Pregressa salpingo-ovariectomia bilaterale o isterectomia.
- Genotipo XY, sindrome di Turner, agenesia uterina.

*L'amenorrea indotta da una terapia antineoplastica non esclude la potenziale fertilità.

Parere medico:

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

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

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

- Essere consapevoli del rischio teratogeno in caso di attività sessuale con una donna in gravidanza.
- Comprendere la necessità di far uso del profilattico durante il rapporto sessuale con una donna in gravidanza o potenzialmente fertile e che non adotta misure contraccettive efficaci.

Il medico prescrittore deve verificare che:

- Il paziente soddisfi le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza di Thalidomide Celgene
- Il paziente confermi di aver compreso le condizioni menzionate in precedenza.

Contracezione:

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

I seguenti metodi possono essere considerati esempi di contraccezione efficace:

- Impianto ormonale sottocutaneo
- Sistema intrauterino rilasciante levonorgestrel (IUS)
- Medrossiprogesterone acetato depot

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

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

Test di gravidanza:

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

Prima di iniziare il trattamento

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

Follow-up e fine del trattamento

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

Uomini:

Poiché talidomide viene rilevata nel liquido seminale, i pazienti di sesso maschile devono utilizzare profilattici per l'intera durata del trattamento e fino ad una settimana dopo la sospensione della dose/l'interruzione della terapia, qualora la propria partner sia in gravidanza o potenzialmente fertile e non utilizzi alcun metodo contraccettivo efficace.

Limitazioni di prescrizione e dispensazione:

Per le pazienti potenzialmente fertili, la prescrizione di Thalidomide Celgene deve essere limitata a 4 settimane di trattamento; la continuazione del trattamento richiede una nuova prescrizione. Idealmente il test di gravidanza, la prescrizione e la consegna del farmaco dovrebbero avvenire lo stesso giorno. La talidomide deve essere consegnata entro un massimo di 7 giorni dalla prescrizione.

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

Ulteriori precauzioni:

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

I pazienti non devono donare sangue o liquido seminale durante la terapia e per una settimana dopo l'interruzione della talidomide.

Materiale informativo:

Per aiutare i pazienti ad evitare l'esposizione del feto alla talidomide e per dare ulteriori importanti informazioni di sicurezza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà ai professionisti sanitari del materiale informativo. Il Programma di Prevenzione della Gravidanza di Thalidomide Celgene rafforza le avvertenze sulla teratogenicità della molecola, offre consigli sulla contraccezione prima che venga iniziata la terapia e dà indicazioni sulla necessità di eseguire il test di gravidanza. Le donne potenzialmente fertili e, se appropriato, i pazienti di sesso maschile devono

essere esaustivamente informati dal medico sul rischio teratogeno e sulla necessità di adottare misure di prevenzione della gravidanza come specificato nel Programma di Prevenzione della Gravidanza di Thalidomide Celgene.

Trombosi venosa profonda ed embolia polmonare:

Nei pazienti trattati con talidomide, è stato riportato un rischio più elevato di trombosi venosa profonda (TVP) e di embolia polmonare (EP) (vedere paragrafo 4.8). Sembra che il rischio sia più elevato durante i primi 5 mesi di terapia. Nel paragrafo 4.2 vengono fornite raccomandazioni relative alla tromboprofilassi e al dosaggio/terapia anticoagulante.

Una pregressa anamnesi di eventi tromboembolici o la somministrazione concomitante di agenti eritropoietici o di altri agenti quali terapia ormonale sostitutiva può anch'essa aumentare il rischio trombotico in questi pazienti. Questi agenti devono pertanto essere utilizzati con cautela nei pazienti con mieloma multiplo che ricevono talidomide in associazione a prednisone e melfalan. In particolare una concentrazione emoglobinica superiore a 12 g/dl deve comportare l'interruzione dell'uso degli agenti eritropoietici.

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

Neuropatia periferica:

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

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

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

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

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

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

Sincope e bradicardia:

I pazienti devono essere monitorati per accertare la comparsa di sincope o bradicardia e potrebbe rendersi necessario ridurre la dose o interrompere la somministrazione del farmaco.

Reazioni cutanee:

Se, in qualsiasi momento, il paziente presenta reazioni cutanee, come ad esempio la Sindrome di Stevens Johnson, il trattamento va interrotto definitivamente.

Sonnolenza:

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

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

Pazienti con disfunzione renale o epatica:

I pazienti con grave disfunzione renale o epatica devono essere monitorati attentamente per la comparsa di eventi avversi.

Intolleranza al lattosio:

Le capsule contengono lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficit di Lapp lattasi o di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La talidomide è un substrato con scarso effetto sugli isoenzimi del citocromo P450, pertanto è improbabile che si verifichino interazioni clinicamente importanti con i farmaci metabolizzati da questo sistema enzimatico.

Aumento degli effetti sedativi di altri medicinali:

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

Effetto bradicardico:

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

Medicinali che notoriamente causano neuropatia periferica:

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

Contraccettivi ormonali:

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

Warfarina:

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

Digossina:

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

4.6 Gravidanza e allattamento

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

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

Donne potenzialmente fertili:

Le donne potenzialmente fertili devono adottare un efficace metodo contraccettivo nelle 4 settimane precedenti la terapia, durante il trattamento e nelle 4 settimane successive la fine del trattamento con talidomide (vedere paragrafo 4.4).

In presenza di una gravidanza in una donna trattata con talidomide, il trattamento deve essere sospeso **immediatamente** e la paziente deve essere riferita a un medico specialista o esperto in teratologia per valutazione e consulenza.

Pazienti di sesso maschile con partner potenzialmente fertile:

Poiché la talidomide viene rilevata nel liquido seminale, i pazienti di sesso maschile devono utilizzare profilattici per l'intera durata del trattamento e fino ad una settimana dopo la sospensione della dose/l'interruzione della terapia, qualora la propria partner sia in gravidanza o potenzialmente fertile e non utilizzi alcun metodo contraccettivo efficace.

In caso di gravidanza della partner di un paziente di sesso maschile che assume talidomide, indirizzare la partner presso un medico specializzato o esperto in teratologia, per consulenza e valutazione.

Allattamento:

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

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Tuttavia, la talidomide può indurre sonnolenza e vista offuscata (vedere paragrafo 4.8). Pertanto i pazienti, durante il trattamento con talidomide, devono essere sconsigliati di guidare veicoli, usare macchinari o eseguire mansioni pericolose.

4.8 Effetti indesiderati

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

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

Nella Tabella 2 sono riportate solo le reazioni avverse per le quali può essere ragionevolmente stabilita una relazione causale con il trattamento. Le frequenze riportate sono basate sulle osservazioni effettuate durante uno studio clinico registrativo comparativo che valutava l'effetto della talidomide in combinazione con melfalan e prednisone in pazienti affetti da mieloma multiplo precedentemente non trattato. Oltre alle reazioni avverse riscontrate in questo studio di riferimento, dopo la Tabella 2 vengono indicate le reazioni avverse correlate alla talidomide in combinazione con desametasone e quelle emerse dall'esperienza post-marketing.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). In ciascun gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2: Frequenza delle reazioni avverse alla talidomide in combinazione con melfalan e prednisone.

| Classificazione per sistemi e organi | Molto Comune | Comune |
|--|---|--|
| Patologie cardiache | | Insufficienza cardiaca Bradycardia |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Neutropenia Leucopenia Anemia Linfopenia Trombocitopenia | |
| Patologie del sistema nervoso | Neuropatia periferica* Tremore Capogiri Parestesia Disestesia Sonnolenza | Disturbi della coordinazione |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | Embolia polmonare* Malattia polmonare interstiziale Broncopneumopatia Dispnea |
| Patologie gastrointestinali | Stipsi | Vomito Secchezza delle fauci |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | Eruzioni cutanee tossiche Esantema Secchezza cutanea |
| Infezioni ed infestazioni | | Polmonite |
| Patologie vascolari | | Trombosi venosa profonda* |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Edema periferico | Piressia Astenia Malessere |
| Disturbi psichiatrici | | Stato confusionale Depressione |

* - Vedere la sezione particolareggiata che segue

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

Ulteriori reazioni avverse correlate all'esperienza post-marketing con talidomide e non osservate nello studio registrativo comprendono: necrolisi epidermica tossica, occlusione intestinale, ipotiroidismo e disfunzione sessuale.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Le reazioni avverse riguardanti le patologie ematologiche vengono riportate rispetto al braccio di confronto, dato che questo comparatore esercita anch'esso un effetto significativo su queste patologie (Tabella 3).

Tabella 3: Confronto delle patologie ematologiche indotte dalla combinazione di melfalan, prednisone (MP) e melfalan, prednisone, talidomide (MPT) nello studio IFM 99-06 (vedere paragrafo 5.1).

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

* Criteri OMS

Teratogenicità:

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

Eventi tromboembolici:

Un aumentato rischio di TVP e di EP è stato riportato in pazienti trattati con talidomide (vedere paragrafo 4.4).

Neuropatia periferica:

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

4.9 Sovradosaggio

La letteratura riporta diciotto casi di sovradosaggio per dosi fino a 14,4 g. Non sono stati riportati casi di morte e tutti i pazienti si sono ripresi senza sequele. Non esistono antidoti specifici al sovradosaggio da talidomide. In caso di sovradosaggio, devono essere monitorati i segni vitali del paziente e devono essere garantite le adeguate terapie di sostegno per mantenere i valori pressori e lo stato respiratorio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente immunosoppressivo, codice ATC: LO4AX 02.

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

La talidomide mostra attività immunomodulante, antinfiammatoria e potenziale attività antineoplastica. Dati provenienti da studi *in vitro* e da sperimentazioni cliniche suggeriscono che gli effetti immunomodulatori, antinfiammatori ed antineoplastici della talidomide possono essere correlati alla soppressione dell'iperproduzione del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), alla sotto modulazione di selezionate molecole di adesione cellulare, coinvolte nella migrazione leucocitica e

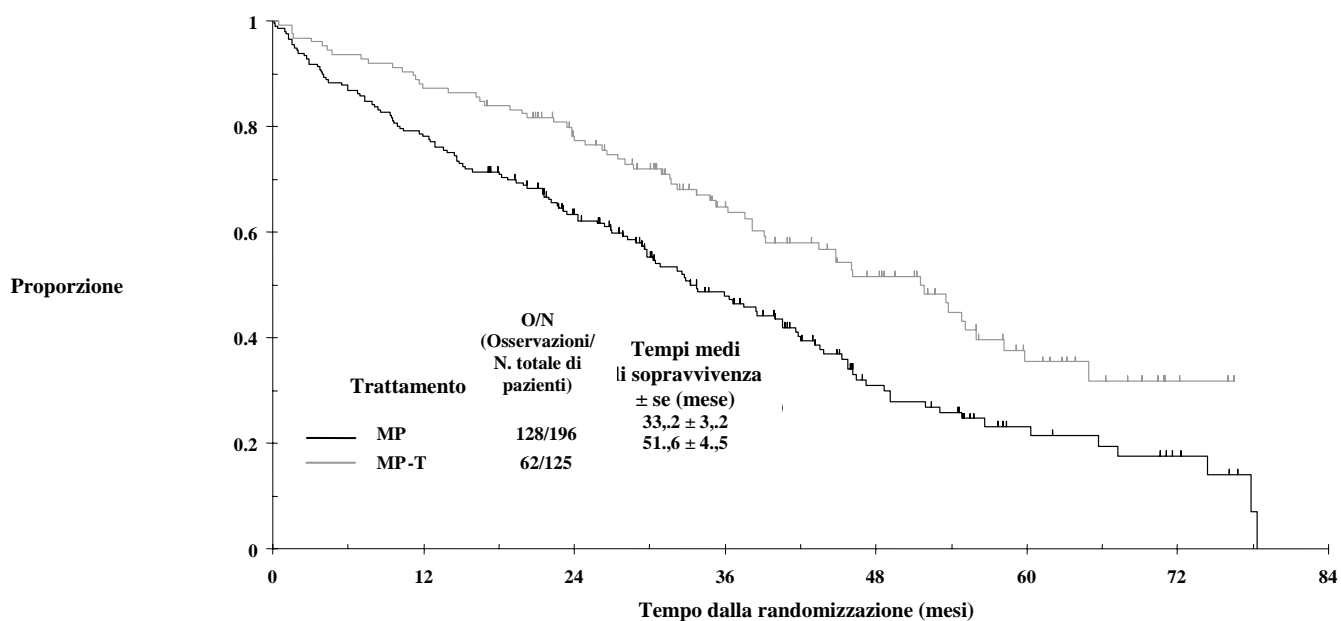
nell'attività antiangiogenica. La talidomide è anche un sedativo ipnotico, non barbiturico, attivo a livello centrale. Non ha effetti antibatterici.

Efficacia clinica:

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

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

Figura 1: Sopravvivenza totale in base al trattamento



5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

L'assorbimento della talidomide, dopo la somministrazione orale, è lento. Le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte 2-5 ore dopo la somministrazione. La cosomministrazione di alimenti ha ritardato l'assorbimento ma non ne ha alterato l'entità complessiva.

Distribuzione:

È stato rilevato che la proteina plasmatica legante gli enantiomeri (+)-(R) e (-)-(S) è pari al 55% e 65% rispettivamente. Nei pazienti maschi, la talidomide è presente nel liquido seminale a livelli simili alle concentrazioni plasmatiche. Pertanto, alla luce dei noti e gravi effetti teratogeni, i pazienti di sesso maschile, durante il trattamento con talidomide e fino a 1 settimana dopo la conclusione del trattamento, devono usare il preservativo se la partner è in gravidanza o è potenzialmente fertile e non adotta una contraccezione efficace (vedere paragrafo 4.4).

Metabolismo:

Allo stato attuale delle conoscenze, nell'uomo, l'esatto percorso metabolico e di eliminazione della talidomide non è completamente noto. I dati disponibili indicano che il medicinale viene eliminato prevalentemente per idrolisi non enzimatica. Il metabolismo epatico della talidomide, catalizzato dal citocromo P450, è minimo. I dati di studi effettuati *in vitro* indicano che il prednisone potrebbe dare origine a induzione enzimatica che potrebbe ridurre la distribuzione sistemica dei medicinali assunti in concomitanza. La rilevanza clinica *in vivo* di questi risultati non è nota.

Eliminazione:

L'emivita media di eliminazione della talidomide nel plasma dopo l'assunzione di dosi orali singole comprese fra 50 mg e 400 mg varia da 5,5 a 7,3 ore. L'area sotto la curva (AUC) è proporzionale alla dose in condizioni di monodose. Non è stata osservata tempo-dipendenza della farmacocinetica.

Insufficienza epatica e renale:

La farmacocinetica della talidomide in pazienti con insufficienza renale o epatica non è nota.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule:

Lattosio anidro
Cellulosa microcristallina
Crospovidone (tipo A)
Povidone (K90)
Acido stearico
Silice colloidale anidra

Rivestimento della capsula:

Gelatina
Biossido di titanio (E171)

Inchiostro da stampa:

Gomma lacca
Ossido di ferro nero (E172)
Propilenglicole

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PE/Aclar/alluminio contenente 14 capsule.

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Celgene Europe Ltd
Riverside House
Riverside Walk
Windsor
SL4 1NA
Regno Unito
Tel.: +44 (0)1753 240600
Fax: +44 (0)1753 240899

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

EU/1/08/443/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

16/04/2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate sul medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA
PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del/i produttore/i responsabile/i del rilascio dei lotti

Penn Pharmaceuticals Ltd.
Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
Regno Unito

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere l'Allegato 1: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

• CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

1. Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) concorderà con le Autorità nazionali competenti i dettagli di un sistema di distribuzione controllata e dovrà impegnarsi ad implementare tale programma a livello nazionale, per garantire che:
 - Prima della prescrizione, tutti gli operatori sanitari che intendano prescrivere (e, in accordo con la competente l'Autorità nazionale, dispensare) Thalidomide Celgene ricevano un Kit Informativo che contenga quanto segue.
 - Prima della prescrizione tutti gli operatori sanitari che intendano prescrivere (e, in accordo con la competente Autorità nazionale, dispensare) Thalidomide Celgene ricevano un Kit Informativo per l'operatore sanitario che contenga quanto segue:
 - Un opuscolo per l'operatore sanitario
 - Opuscoli per il paziente
 - Tessere (card) per il paziente
 - Riassunto delle caratteristiche del prodotto, foglio illustrativo ed etichettatura
2. Il Titolare dell'AIC dovrà implementare un Programma di Prevenzione della Gravidanza (PPG) in tutti gli Stati Membri. I dettagli del PPG devono essere concordati con le Autorità nazionali competenti in ciascuno Stato Membro e messi in atto prima dell'immissione in commercio del medicinale.
3. Il Titolare dell'AIC deve concordare, con l'Autorità nazionale competente in tutti gli Stati Membri, prima dell'immissione in commercio del medicinale, il testo finale della Nota Informativa Importante destinata all'operatore sanitario ("Dear Doctor Letter") ed il contenuto del Kit informativo per l'operatore sanitario e garantire che i materiali educazionali contengano gli elementi chiave descritti di seguito.
4. Il Titolare dell'AIC deve concordare l'implementazione in tutti gli Stati Membri del sistema di tesseramento del paziente.
5. Il Titolare dell'AIC deve garantire che tutto il materiale educativo sia fornito, per validazione, alle organizzazioni nazionali di pazienti o, nel caso in cui queste non esistessero o non potessero venire coinvolte, ad un gruppo significativo di pazienti preferibilmente non a conoscenza della storia della talidomide. I risultati della verifica saranno forniti all'autorità nazionale competente e il materiale finale deve essere approvato a livello nazionale.

6. Il Titolare dell'AIC deve concordare anche con ciascuno Stato Membro prima del lancio del medicinale:
 - Le strategie più adeguate per monitorare l'uso off-label nel territorio nazionale
 - La raccolta di dati dettagliati comprendenti quantomeno i dati demografici dei pazienti e l'indicazione di utilizzo, al fine di controllare rigorosamente l'uso off-label nel territorio nazionale
 - La predisposizione di misure nazionali per valutare l'efficacia del PPG e la relativa compliance.
7. Il Titolare dell'AIC deve comunicare all'EMA e agli opportuni rappresentanti nazionali dei pazienti e delle vittime della talidomide la data del lancio proposto in ogni Stato Membro prima del lancio stesso.

Elementi chiave da includere

Nota Informativa Importante destinata all'operatore sanitario ("Dear Doctor Letter")

La Nota Informativa Importante ("Dear Doctor Letter") si articola in due parti:

- Un testo principale come dal concordato con il Comitato per i medicinali per uso umano CHMP
- Requisiti nazionali specifici concordati con l'Autorità Nazionale Competente inerenti:
 - La distribuzione del medicinale
 - Le procedure per garantire che siano state messe in atto tutte le misure appropriate prima della dispensazione della talidomide

Kit educativo destinato all'operatore sanitario

Il Kit educativo per l'operatore sanitario deve contenere i seguenti elementi:

- Opuscolo per l'operatore sanitario
 - Storia della talidomide, informazioni su Thalidomide Celgene ed indicazione approvata
 - Posologia
 - Durata massima della prescrizione
 - 4 settimane per le donne potenzialmente fertili
 - 12 settimane per gli uomini e le donne potenzialmente non fertili
 - Teratogenicità e necessità di evitare l'esposizione del feto a talidomide
 - Obblighi dell'operatore sanitario che intende prescrivere o dispensare Thalidomide Celgene, incluso:
 - Necessità di fornire ai pazienti consigli e consulenza esaurienti
 - I pazienti devono essere in grado di rispettare i requisiti per l'uso sicuro della talidomide
 - Necessità di fornire ai pazienti l'opportuno materiale informativo
 - Segnalare a Celgene e alle autorità sanitarie locali (se pertinente per lo stato membro) qualsiasi eventuale gravidanza, neuropatia o altri eventi avversi utilizzando i moduli forniti nel "Kit educativo dell'operatore sanitario"
 - Avvisi di sicurezza importanti per tutti i pazienti
 - Descrizione e gestione degli eventi tromboembolici e cardiovascolari e della neuropatia periferica
 - Smaltimento del farmaco inutilizzato
 - Non donare sangue durante il trattamento e fino ad una settimana dopo la sua conclusione
 - Algoritmo per l'implementazione del Programma di Prevenzione della Gravidanza (PPG)
 - Agevolerà l'identificazione delle categorie dei pazienti e la determinazione delle misure necessarie per la prevenzione della gravidanza e per l'esecuzione dei test di gravidanza.

- Informazioni sul Programma di Prevenzione della Gravidanza
 - Definizione di donne potenzialmente fertili e iniziative da intraprendere da parte del medico in caso di dubbio
 - Informazioni sui metodi di contraccezione efficaci
 - Avvisi di sicurezza per le donne potenzialmente fertili
 - Necessità di evitare l'esposizione fetale
 - Requisiti per la prevenzione della gravidanza, necessità di contraccezione adeguata e definizione di contraccezione adeguata
 - Necessità, in caso in cui ci fosse bisogno di modificare o interrompere l'assunzione del contraccettivo utilizzato, di informare:
 - il medico che prescrive il contraccettivo dell'assunzione di talidomide
 - il medico che prescrive la talidomide della interruzione o variazione del metodo contraccettivo
 - Requisiti per l'esecuzione del test di gravidanza
 - consigli sui test appropriati
 - frequenza (prima di iniziare il trattamento, mensilmente durante il trattamento e dopo il termine del trattamento)
 - Necessità di interrompere immediatamente Thalidomide Celgene in caso di sospetta gravidanza
 - Necessità di informare immediatamente il medico responsabile del trattamento per qualsiasi caso di sospetta gravidanza
 - Avvisi di sicurezza per pazienti di sesso maschile
 - Necessità di evitare l'esposizione del feto a talidomide
 - La talidomide viene rilevata nel liquido seminale e vi è la necessità di usare il preservativo se la partner sessuale è in gravidanza o è una donna potenzialmente fertile che non adotta alcun metodo contraccettivo efficace
 - Necessità di informare immediatamente il medico responsabile del trattamento e di usare sempre un preservativo durante i rapporti sessuali se la partner inizia una gravidanza
 - Non donare il liquido seminale durante la terapia e per una settimana dopo l'interruzione di talidomide
- Obblighi in caso di gravidanza
 - Interrompere immediatamente Thalidomide Celgene in caso di sospetta gravidanza
 - Indirizzare la paziente ad un medico specializzato o esperto in teratologia per consulenza e valutazione
 - Completare un modulo per la segnalazione della gravidanza, fornito nel "Kit educativo dell'operatore sanitario"
 - Recapiti locali per la segnalazione di ogni sospetta gravidanza
- Moduli per la segnalazione dell'inizio di una gravidanza e del suo esito
- Valutazioni post-marketing e di compliance (come pertinente nello Stato Membro)
- Moduli per la segnalazione di neuropatia e reazioni avverse
- Moduli per l'inizio della terapia
 - Sono disponibili 3 tipi di moduli per l'inizio della terapia:
 - Paziente di sesso femminile potenzialmente fertile
 - Paziente di sesso femminile non potenzialmente fertile
 - Paziente di sesso maschile
 - Tutti i moduli di inizio terapia devono contenere i seguenti elementi:
 - Avvertenze sulla teratogenicità
 - Data del consulto

- Dichiarazioni di presa conoscenza del paziente relativamente al rischio della talidomide e alle misure previste dal PPG
 - Dati del paziente, firma e data
 - Nome del medico prescrittore, firma e data
 - Scopo del documento, come indicato nel PPG: “Lo scopo del modulo di inizio terapia è proteggere i pazienti e ogni eventuale feto assicurando che i pazienti siano ben informati e comprendano il rischio di teratogenicità e le altre reazioni avverse associate all’uso della talidomide. Non è un contratto e non solleva alcuno dalle proprie responsabilità in relazione all’uso del medicinale e alla prevenzione dell’esposizione fetale.”
- Inoltre i moduli di inizio terapia per le pazienti di sesso femminile potenzialmente fertili devono includere:
- Conferma che il medico ha discusso quanto segue:
 - Necessità di evitare l’esposizione fetale
 - In caso di gravidanza o in previsione di una gravidanza la paziente non deve assumere Thalidomide Celgene
 - Necessità di contraccezione efficace, senza interruzione, 4 settimane prima dell’inizio del trattamento, per tutta la durata del trattamento e 4 settimane dopo la fine del trattamento
 - Necessità, nel caso in cui ci fosse bisogno di modificare o interrompere l’assunzione del contraccettivo utilizzato, di informare:
 - il medico che prescrive il contraccettivo dell’assunzione di talidomide
 - il medico che prescrive la talidomide della interruzione o della variazione del metodo contraccettivo
 - Necessità di effettuare test di gravidanza, prima del trattamento, ogni 4 settimane durante il trattamento e dopo il trattamento
 - Necessità di interrompere immediatamente l’assunzione di Thalidomide Celgene in caso di sospetta gravidanza
 - Necessità di rivolgersi immediatamente al proprio medico in caso di sospetta gravidanza
 - Evitare la condivisione del trattamento con altre persone
 - La paziente deve evitare di donare sangue durante la terapia e per una settimana dopo l’interruzione di talidomide
 - Necessità di restituire tutte le capsule al farmacista alla fine del trattamento
- I moduli di inizio terapia per le pazienti non potenzialmente fertili deve includere:
- Conferma che il medico abbia discusso quanto segue:
 - La paziente non deve condividere il trattamento con altre persone
 - La paziente non deve donare il sangue durante la terapia e per una settimana dopo l’interruzione del trattamento con talidomide
 - La paziente deve restituire tutte le capsule al farmacista alla fine del trattamento
- I moduli di inizio terapia per i pazienti di sesso maschile devono includere:
- Conferma che il medico abbia discusso quanto segue:
 - Necessità di evitare l’esposizione fetale
 - La talidomide viene rilevata nel liquido seminale e la necessità di usare il preservativo se la partner sessuale è in gravidanza o è una donna potenzialmente fertile che non adotta alcun metodo contraccettivo efficace
 - Necessità di informare immediatamente il medico responsabile del trattamento e di usare sempre il preservativo se la partner inizia una gravidanza

- Il paziente non deve donare sangue o liquido seminale durante la terapia e per una settimana dopo l'interruzione del trattamento con talidomide
 - Evitare la condivisione del trattamento con altre persone
 - Necessità di restituire tutte le capsule al farmacista alla fine del trattamento

- Tessere per il paziente e/o strumenti equivalenti:
 - verifica che sia stata effettuata una consulenza adeguata
 - documentazione sulla condizione di potenziale fertilità
 - casella (o simile) che il medico deve spuntare a conferma che la paziente adotta un metodo contraccettivo efficace (se la paziente è potenzialmente fertile)
 - verifica del risultato negativo del test di gravidanza iniziale prima dell'avvio del trattamento (se la paziente è potenzialmente fertile)
 - data e risultato dei test di gravidanza

- Opuscoli educazionali per il paziente:
 - Gli opuscoli potranno essere di 3 tipi oppure un unico opuscolo potrà contenere informazioni per ciascuna categoria di pazienti:
 - Opuscolo per le pazienti di sesso femminile potenzialmente fertili e loro partner
 - Opuscolo per le pazienti di sesso femminile potenzialmente non fertili
 - Opuscoli per i pazienti di sesso maschile

 - Tutti gli opuscoli devono contenere le seguenti informazioni
 - Thalidomide Celgene è teratogena
 - Thalidomide Celgene può provocare tromboembolia, eventi cardiovascolari e neuropatia
 - Descrizione della tessera per il paziente e del suo uso nel proprio Stato Membro
 - Disposizioni nazionali ed altre norme specifiche applicabili per la dispensazione di una prescrizione di talidomide
 - Non condividere Thalidomide Celgene con altre persone
 - Il paziente non deve donare sangue
 - Il paziente deve riferire al proprio medico tutti gli eventuali eventi avversi
 - Necessità di restituire tutte le eventuali capsule inutilizzate al farmacista alla fine del trattamento

 - Inoltre, le seguenti informazioni devono essere incluse negli opuscoli appropriati:
 - Paziente di sesso femminile potenzialmente fertile
 - Necessità di evitare l'esposizione fetale
 - Necessità di adottare una contraccezione efficace
 - Necessità, in caso in cui ci fosse bisogno, di modificare o interrompere l'assunzione del contraccettivo utilizzato, di informare:
 - il medico che prescrive il contraccettivo, dell'assunzione di talidomide
 - il medico che prescrive la talidomide, della sospensione o della variazione del metodo contraccettivo
 - Necessità di effettuare i test di gravidanza, prima del trattamento, ogni 4 settimane durante il trattamento e dopo il trattamento
 - Necessità di sospendere immediatamente Thalidomide Celgene in caso di sospetta gravidanza
 - Necessità di contattare immediatamente il medico curante in caso di sospetta gravidanza

- Paziente di sesso maschile
 - Necessità di evitare l'esposizione fetale
 - La talidomide viene rilevata nel liquido seminale e necessità di usare il preservativo se la partner sessuale è in gravidanza o è una donna potenzialmente fertile che non adotta alcun metodo contraccettivo efficace
 - Necessità di informare immediatamente il medico responsabile del trattamento e di usare sempre il preservativo se la partner inizia una gravidanza
 - Il paziente non deve donare liquido seminale durante la terapia e per una settimana dopo l'interruzione del trattamento con talidomide

- **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di farmacovigilanza

Il Titolare dell'AIC deve garantire, come descritto nella versione 5.1 presentata nel Modulo 1.8.1. della Domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio, la presenza e il funzionamento del sistema di farmacovigilanza prima che il medicinale sia messo in commercio .

Piano di gestione del rischio

Il Titolare dell'AIC si impegna ad eseguire gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza dettagliati nel Piano di Farmacovigilanza, come concordato nella versione 6.0 del Piano di Gestione del Rischio (RMP, *Risk Management Plan*) incluso nel Modulo 1.8.2. della Domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio e ogni successivo aggiornamento del RMP concordato con il CHMP.

In conformità alla Linea guida del CHMP sui Sistemi di Gestione del Rischio per i medicinali per uso umano, il RMP aggiornato deve essere presentato unitamente al successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento della Sicurezza (PSUR).

In aggiunta, è necessario presentare un RMP aggiornato nei seguenti casi

- In caso di nuove informazioni che potrebbero avere un impatto sulle attuali Specifiche di Sicurezza, sul Piano di Farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio
- Entro 60 giorni dal raggiungimento di una tappa fondamentale (farmacovigilanza o riduzione del rischio)
- Su richiesta dell'EMA

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

CONFEZIONE A PORTAFOGLIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Thalidomide Celgene 50 mg capsule rigide
Talidomide

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

Ogni capsula contiene 50 mg di talidomide.

3 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: Lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

AVVERTENZA: La talidomide causa difetti congeniti e morte fetale.

I pazienti devono seguire il Programma di prevenzione della gravidanza previsto per Thalidomide Celgene.

Può causare vertigini. In tal caso non guidare o azionare macchinari.

MANTENERE LA CONFEZIONE INTATTA

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

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

Celgene Europe Ltd
Riverside House
Riverside Walk
Windsor
SL4 1NA
Regno Unito

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

EU/1/08/443/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Thalidomide Celgene 50 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Thalidomide Celgene 50 mg

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

Celgene Europe Ltd

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Thalidomide Celgene 50 mg capsule rigide Talidomide

AVVERTENZA

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

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono simili ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Thalidomide Celgene e a che cosa serve
2. Prima di prendere Thalidomide Celgene
3. Come prendere Thalidomide Celgene
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Thalidomide Celgene
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È THALIDOMIDE CELGENE E A CHE COSA SERVE

Che cos'è Thalidomide Celgene:

Thalidomide Celgene contiene un principio attivo chiamato talidomide. Talidomide appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati 'immunosoppressivi', che agiscono sulle cellule coinvolte nel sistema immunitario. Il sistema immunitario è parte integrante delle difese corporee che aiutano a contrastare le malattie e le infezioni.

A che cosa serve Thalidomide Celgene:

Thalidomide Celgene si usa per trattare il mieloma multiplo, un tumore del midollo osseo. Il mieloma multiplo è un tipo di tumore del sangue che colpisce i globuli bianchi che producono gli anticorpi. Viene usata in combinazione con altri due farmaci, melfalan e prednisone, nel trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti dai 65 anni di età non idonei a chemioterapia a dosi elevate. Nel principale studio clinico, questa combinazione è stata associata a un prolungamento della sopravvivenza di circa 18 mesi.

Per avere ulteriori informazioni su questi farmaci, si rivolga al medico o legga il foglio illustrativo allegato alla confezione dei farmaci.

2. PRIMA DI PRENDERE THALIDOMIDE CELGENE

Il suo medico provvederà a darle informazioni specifiche, in particolare sugli effetti della talidomide sul feto (descritti nel Programma per la prevenzione della gravidanza di Thalidomide Celgene).

Il medico le consegnerà una tessera del paziente o altra documentazione pertinente. Legga attentamente il materiale e si attenga alle relative istruzioni.

Se non comprende esattamente queste istruzioni, chieda al medico ulteriori spiegazioni prima di prendere la talidomide. Si rinvia anche alle ulteriori informazioni in questo paragrafo “Faccia particolare attenzione con Thalidomide Celgene” e “Gravidanza”.

Non prenda Thalidomide Celgene:

- Se è in gravidanza o pensa di poterlo essere oppure sta programmando una gravidanza, **poiché Thalidomide Celgene provoca difetti congeniti e morte fetale**
- Se è in età fertile ma non è in grado di seguire le necessarie misure contraccettive (descritte nel Programma di prevenzione della gravidanza Celgene)
- Se è allergico (ipersensibile) alla talidomide o a uno qualsiasi degli eccipienti di Thalidomide Celgene (elencati nel paragrafo 6 “Cosa contiene Thalidomide Celgene”)

Non assuma Thalidomide Celgene se una qualsiasi di queste condizioni si applica al suo caso. Se ha qualsiasi dubbio, prima di iniziare a utilizzare Thalidomide Celgene si rivolga al medico o al farmacista.

Faccia particolare attenzione con Thalidomide Celgene:

Prima di assumere Thalidomide Celgene, si rivolga al medico in presenza di una delle seguenti situazioni:

Per tutti i pazienti che assumono Thalidomide Celgene

Prima di assumere questo medicinale, controlli con il medico se:

- È ad alto rischio di sviluppare un trombo (coagulo di sangue) nelle vene (trombosi venosa profonda) o nei polmoni (embolia polmonare).
- Non comprende quanto consigliate dal medico a riguardo delle misure contraccettive oppure se non si sente in grado di seguire questo consiglio.
- Presenta patologie a carico dei nervi, quali intorpidimento, formicolio o dolore di mani e piedi.

Per le donne che assumono Thalidomide Celgene

Prima di iniziare il trattamento, deve chiedere al medico se esiste per lei la possibilità di rimanere in stato di gravidanza, anche se pensa che sia improbabile.

Se è in età fertile:

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

Il medico le suggerirà quale metodo di contraccezione usare.

Se è in età fertile, ad ogni prescrizione di talidomide il medico dovrà registrare che siano state adottate le necessarie misure contraccettive, descritte sopra, e le annoterà un promemoria nella tessera per il paziente o su altri documenti pertinenti.

Per gli uomini che assumono Thalidomide Celgene

La talidomide penetra nel liquido seminale. Pertanto non deve avere rapporti sessuali non protetti.

- È necessario evitare la gravidanza e l’esposizione al farmaco durante la gravidanza. Utilizzi sempre il preservativo:
 - durante il trattamento
 - per 1 settimana dopo la fine del trattamento
- Non deve donare liquido seminale:
 - durante il trattamento
 - per 1 settimana dopo la fine del trattamento

Donazioni di sangue:

Lei non deve donare sangue durante il trattamento con Thalidomide Celgene e per 1 settimana dopo la fine del trattamento.

Se non è certo che una qualsiasi delle summenzionate circostanze sia pertinente al suo caso, chieda il parere del medico prima di prendere Thalidomide Celgene.

Assunzione di Thalidomide Celgene con altri medicinali:

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica, inclusi i prodotti erboristici, perché altri medicinali potrebbero interferire con l'effetto della talidomide.

Si assicuri di informare il medico se sta assumendo altri medicinali che provocano sonnolenza, perché la talidomide potrebbe aumentarne l'effetto.

Assunzione di Thalidomide Celgene con cibi e bevande:

Thalidomide Celgene può essere assunto con o senza cibo (vedere il paragrafo 3, "Come prendere Thalidomide Celgene").

Non faccia uso di alcool durante il trattamento con Thalidomide Celgene, poiché l'alcool può causare sonnolenza, che può essere potenziata da Thalidomide Celgene.

Gravidanza:

La talidomide causa gravi anomalie congenite o la morte del feto.

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

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

Se è una donna in età fertile, deve usare un metodo contraccettivo efficace (vedere paragrafo 2, "Faccia particolare attenzione con Thalidomide Celgene").

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

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

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

Per uomini che assumono Thalidomide Celgene, la cui partner è in età fertile, vedere il paragrafo 2 "Faccia particolare attenzione con Thalidomide Celgene". Se la sua partner inizia una gravidanza mentre lei sta assumendo talidomide, deve informare immediatamente il medico.

Allattamento:

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Thalidomide Celgene:

Thalidomide Celgene contiene lattosio (un tipo di zucchero). Se il medico le ha detto che lei ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di assumere questo medicinale.

3. COME PRENDERE THALIDOMIDE CELGENE

Prenda sempre Thalidomide Celgene seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, deve consultare il medico.

Thalidomide Celgene non è adatta al di sotto dei 18 anni.

Quanto medicinale assumere:

La dose abituale è di 200 mg (4 capsule) al giorno. Tuttavia sarà il medico a scegliere la sua dose, controllare il suo progresso, e potrebbe modificare la dose. Il medico le indicherà come assumere Thalidomide Celgene e per quanto tempo deve assumerla.

Thalidomide Celgene viene assunta in cicli di trattamento ciascuno di 6 settimane, in combinazione con melfalan e prednisone (assunti il giorno 1 e il giorno 4 di ciascun ciclo).

Come prendere questo medicinale:

- Assuma questo medicinale per bocca
- Ingerisca le capsule intere con un bicchiere pieno d'acqua
- Non rompa e non mastichi la capsula
- Prenda la capsula in dose singola prima di coricarsi. Questo per rendere meno probabile il senso di sonnolenza in altri momenti.

Se prende più Thalidomide Celgene di quanto deve:

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

Se dimentica di prendere Thalidomide Celgene:

Se dimentica di prendere Thalidomide Celgene all'orario abituale e

- sono trascorse meno di 12 ore: assuma immediatamente la dose.
- sono trascorse più di 12 ore: non prenda la capsula. Prenda la capsula successiva, all'orario abituale il giorno seguente.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Thalidomide Celgene, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Thalidomide Celgene può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. In base alla frequenza, gli effetti indesiderati sono classificati mediante le seguenti categorie:

| | |
|--------------|---|
| Molto comune | In più di 1 su 10 pazienti |
| Comune | In più di 1 su 100 pazienti, ma in meno di 1 su 10 |
| Non comune | In più di 1 su 1.000 pazienti, ma in meno di 1 su 100 |
| Raro | In più di 1 su 10.000 pazienti, ma in meno di 1 su 1.000 pazienti |
| Molto raro | In meno di 1 su 10.000 pazienti. |

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

Se nota la comparsa di un qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi, interrompa il trattamento con Thalidomide Celgene e si rivolga immediatamente a un medico. Potrebbe aver bisogno di trattamento medico urgente:

- Gravi reazioni cutanee comprese eruzioni cutanee, un effetto indesiderato comune, e comparsa di vesciche sulla pelle e sulla mucosa (Sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica, effetti indesiderati rari). È possibile che siano accompagnati da temperatura elevata (febbre).

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

- **Insensibilità, formicolio, disturbi della coordinazione o dolore alle mani e ai piedi.**
Questi possono essere causati da danno ai nervi (“neuropatia periferica”), un effetto indesiderato molto comune. Esso può diventare molto grave, doloroso e disabilitante. Se manifesta tali sintomi si rivolga immediatamente al suo medico che potrebbe ridurre la dose o interrompere il trattamento. Questo effetto collaterale si verifica generalmente quando si assume questo medicinale per molti mesi, ma può manifestarsi anche dopo tempi più brevi. Può inoltre insorgere anche qualche tempo dopo l’interruzione del trattamento. È possibile che non si risolva o che si risolva lentamente.
- **Improvviso dolore al torace o difficoltà di respirazione.**
Può essere causato dalla presenza di trombi nell’arteria che porta sangue ai polmoni (“embolia polmonare”), un effetto indesiderato comune. I trombi possono formarsi in corso di terapia o dopo la fine del trattamento.
- **Dolore o gonfiore alle gambe, specialmente alla parte inferiore delle gambe o ai polpacci.**
Può essere causato dalla presenza di trombi nelle vene degli arti inferiori (trombosi venosa profonda), un effetto indesiderato comune. I trombi possono formarsi in corso di terapia o dopo la fine del trattamento.

Altri effetti indesiderati includono:

Molto comuni

- Stipsi.
- Senso di capogiro.
- Sonnolenza, sensazione di stanchezza.
- Tremore.
- Gonfiore alle mani e ai piedi.
- Insensibilità e formicolio.
- Conte ematiche ridotte. Ciò può significare che è più probabile per lei sviluppare infezioni. Durante il trattamento con Thalidomide Celgene il medico potrebbe monitorare le conte delle cellule ematiche.

Comuni

- Indigestione, nausea, vomito, secchezza delle fauci.
- Eritema, secchezza cutanea.
- Sensazione di debolezza, svenimento o instabilità, mancanza di energia o forza, pressione bassa.
- Febbre, sensazione di malessere generalizzato.
- Vertigini, che rendono difficile restare eretti e muoversi normalmente.
- Difficoltà temporanea nel vedere o parlare. Può essere dovuta a un trombo in un’arteria cerebrale.
- Visione offuscata.
- Respiro affannoso, difficoltà di respirazione.
- Infezione toracica (polmonite), malattia polmonare.
- Bassa frequenza cardiaca, insufficienza cardiaca.
- Depressione, confusione, alterazioni dell’umore, ansia.

Non comuni

- Difficoltà nel vedere e parlare, causata da emorragia di un’arteria cerebrale.
- Senso di capogiro quando ci si alza in piedi.
- Infiammazione e gonfiore dei dotti polmonari (bronchite).
- Infiammazione delle cellule che ricoprono la parete dello stomaco.
- Perforazione di una parte dell’intestino crasso (colon) che può causare infezione.

Ulteriori effetti indesiderati sono stati riportati dopo l’immissione in commercio di questo medicinale, tra cui

- reazione cutanea molto grave (necrolisi epidermica tossica)
- ipofunzionalità della tiroide (ipotiroidismo)

- occlusione intestinale
- disfunzione sessuale, per esempio impotenza.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE THALIDOMIDE CELGENE

Tenere Thalidomide Celgene fuori dalla portata e dalla vista dei bambini e di qualsiasi altra persona non direttamente coinvolta nel trattamento.

Non usi Thalidomide Celgene dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione a portafoglio e sul blister dopo la dicitura SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese riportato.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Thalidomide Celgene:

- Il principio attivo è talidomide. Ogni capsula contiene 50 mg di talidomide
- Gli eccipienti sono lattosio anidro, cellulosa microcristallina, povidone (K90), acido stearico, silice colloidale anidra e crospovidone (tipo A). L'involucro della capsula contiene gelatina e biossido di titanio (E171). L'inchiostro da stampa è composto di gomma lacca in scaglie, ossido di ferro nero (E172) e propilenglicole

Descrizione dell'aspetto di Thalidomide Celgene e contenuto della confezione:

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC):

Celgene Europe Ltd, Riverside House, Riverside Walk, Windsor, SL4 1NA, Regno Unito.

Produttore:

Penn Pharmaceuticals Ltd, Tafarnaubach Industrial Estate, Tredegar, Gwent, NP22 3AA, Regno Unito.

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il. {MM/AAAA}

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