

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Thalidomide Celgene 50 mg harde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 50 mg thalidomid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel.

Hvite, ugjenomsiktige kapsler merket med "Thalidomide Celgene 50 mg".

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Thalidomide Celgene i kombinasjon med melfalan og prednison er indisert som førstelinjebehandling av pasienter  $\geq 65$  år med ubehandlet myelomatose eller som er uegnet for høye doser med kjemoterapi.

Thalidomide Celgene foreskrives og utdeles ifølge Thalidomide Celgene programmet for å forebygge graviditet.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres og overvåkes under tilsyn av leger med ekspertise i bruk av immunmodulatoriske eller kjemoterapeutiske midler, og en fullstendig forståelse av risikoene ved thalidomidbehandling og behovene for overvåkning (se pkt. 4.4).

#### Dosering

Anbefalt dose thalidomid er 200 mg oralt daglig.

Det skal brukes maksimalt 12 sykluser på 6 uker (42 dager).

**Tabell 1: Startdoser for thalidomid i kombinasjon med melfalan og prednison**

Alder (år)	ANC* (/mikrol)		Trombocytall (/mikrol)	Thalidomid <sup>a,b</sup>	Melfalan <sup>c,d,e</sup>	Prednison <sup>f</sup>
$\leq 75$	$< 1500$	OG	$< 100\ 000$	200 mg daglig	0,25 mg/kg daglig	2 mg/kg daglig
$\leq 75$	$< 1500$ til $\geq 1000$	ELLER	$< 100\ 000$ til $\geq 50\ 000$	200 mg daglig	0,125 mg/kg daglig	2 mg/kg daglig
$> 75$	$< 1500$	OG	$< 100\ 000$	100 mg daglig	0,20 mg/kg daglig	2 mg/kg daglig
$> 75$	$< 1500$ til $\geq 1000$	ELLER	$< 100\ 000$ til $\geq 50\ 000$	100 mg daglig	0,10 mg/kg daglig	2 mg/kg daglig

\* ANC: Absolutt nøytrofiltall (*Absolute Neutrophil Count*)

<sup>a</sup> Thalidomid dosert én gang daglig ved sengetid på dag 1 til 42 i hver 42-dagers syklus.

<sup>b</sup> På grunn av den sedative effekten som er forbundet med thalidomid, er det kjent at administrasjon ved sengetid vanligvis bedrer tolerabiliteten.

<sup>c</sup> Melfalan dosert én gang daglig på dag 1 til 4 i hver 42-dagers syklus.

<sup>d</sup> Melfalandomosering: reduser med 50 % ved moderat (kreatininclearance:  $\geq 30$  til  $< 50$  ml/min) eller alvorlig (CrCl:  $< 30$  ml/min) nedsatt nyrefunksjon

<sup>e</sup> Maksimal daglig melfalandomose: 24 mg (personer  $\leq 75$  år) eller 20 mg (personer  $> 75$  år).

<sup>f</sup> Prednison dosert én gang daglig på dag 1 til 4 i hver 42-dagers syklus.

Pasienter skal overvåkes for: tromboemboliske hendelser, perifer nevropati, alvorlige hudreaksjoner, bradykardi, synkope, somnolens, nøytropeni og trombocytopeni (se pkt. 4.4 og 4.8). Det kan være nødvendig med utsettelse, reduksjon eller opphør av doseringen, avhengig av NCI CTC grad (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria).

Hvis det har gått mindre enn 12 timer siden dosen ble glemt, kan pasienten ta dosen. Hvis det har gått mer enn 12 timer siden dosen skulle vært tatt, skal pasienten ikke ta dosen, men ta den neste dosen til vanlig tid neste dag.

#### *Tromboemboliske hendelser*

Trombopropylakse skal administreres i minst de første 5 månedene av behandlingen, særlig for pasienter med flere trombotiske risikofaktorer. Profylaktiske antitrombotiske legemidler, som f.eks. warfarin eller hepariner med lav molekylvekt, skal anbefales. Beslutningen om å ta antitrombotiske profylaktiske tiltak skal tas etter omhyggelig vurdering av en individuell pasients underliggende risikofaktorer (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

Hvis pasienten opplever en tromboembolisk hendelse, skal behandlingen avbrytes og standard antikoagulasjonsbehandling påbegynnes. Når pasienten er stabilisert på antikoagulasjons-behandlingen og eventuelle komplikasjoner som følge av den tromboemboliske hendelsen er under kontroll, kan thalidomidbehandlingen startes igjen ved den opprinnelige dosen, avhengig av en nytte/risiko vurdering. Pasienten skal fortsette antikoagulasjonsbehandlingen i løpet av thalidomidbehandlingen.

#### *Nøytropeni*

Leukocytall og differensialtall bør overvåkes fortløpende i samsvar med onkologiretningslinjer, spesielt hos pasienter som kan være mer utsatte for nøytropeni. Det kan være nødvendig med utsettelse, reduksjon eller opphør av doseringen, avhengig av NCI CTC grad.

#### *Trombocytopeni*

Trombocytall bør overvåkes fortløpende i samsvar med onkologiretningslinjer. Det kan være nødvendig med utsettelse, reduksjon eller opphør av doseringen, avhengig av NCI CTC grad.

#### *Perifer nevropati*

Doseendringer på grunn av perifer nevropati er beskrevet i tabell 2.

**Tabell 2: Anbefalte dosemodifikasjoner for thalidomid -relatert nevropati i førstelinjebehandling av myelomatose**

<b>Alvorlighetsgrad av nevropati</b>	<b>Dosejustering og regime</b>
Type 1 (parestesi, svakhet og/eller tap av reflekser) uten tap av funksjon	Fortsett å overvåke pasienten med kliniske undersøkelser. Vurder å redusere dosen hvis symptomene blir mer alvorlige. Imidlertid er dosereduksjonen ikke nødvendig etter symptomforbedringer.
Type 2 (interfererer med funksjon, men ikke med hverdagslige aktiviteter)	Reduser dosen eller avbryt behandlingen, og fortsett overvåkningen av pasienten, med klinisk og neurologisk undersøkelse. Hvis det ikke oppstår forbedring eller forverring av nevropatien fortsetter, skal behandlingen avbrytes. Hvis nevropatien går over til Type 1 eller bedre, kan behandlingen startes igjen, hvis nytte/risiko er fordelaktig.
Type 3 (interfererer med hverdagslige aktiviteter)	Avbryt behandlingen.
Type 4 (nevropati som gjør personen ufør)	Avbryt behandlingen.

### *Eldre populasjon*

Ingen spesifikke dosejusteringer anbefales for eldre  $\leq 75$  år. For pasienter  $> 75$  år er anbefalt startdose med thalidomid 100 mg daglig. Startdosen med melfalan skal reduseres for eldre  $> 75$  år av hensyn til benmargsreserven og nyrefunksjon ved baseline. Anbefalt startdose med melfalan er 0,1 til 0,2 mg/kg daglig i henhold til benmargsreserven, sammen med en dosereduksjon på ytterligere 50 % for moderat (kreatininclearance:  $\geq 30$  til  $< 50$  ml/minutt) eller alvorlig (CrCl:  $< 30$  ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon. Maksimal daglig melfalاندose er 20 mg hos pasienter  $> 75$  år (se tabell 1).

### *Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon*

Thalidomide Celgene er ikke formelt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Det er ingen spesifikke doseanbefalinger for disse pasientpopulasjonene. Pasienter med alvorlig nedsatt organfunksjon må overvåkes nøye for uønskede bivirkninger.

### *Pediatrik populasjon*

Det er ikke relevant å bruke Thalidomide Celgene i den pediatrike populasjonen ved indikasjonen myelomatose.

### Administrasjonsmåte

Thalidomide Celgene bør tas som en enkeltdose ved sengetid, for å redusere virkningen av somnolens. Kapslene skal ikke åpnes eller knuses (se pkt. 6.6).

Det anbefales å trykke kun på den ene enden av kapselen for å ta den ut av blisterpakningen. Dermed reduseres risikoen for at kapselen deformeres eller ødelegges.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor thalidomid eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kvinner som er gravide (se pkt. 4.6)
- Fertile kvinner, med mindre alle betingelser i programmet for å forebygge graviditet er oppfylt (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Mannlige pasienter som ikke er i stand til å følge eller oppfylle nødvendige prevensjonstiltak (se pkt. 4.4)

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Teratogen effekt

Thalidomid er et kraftig humant teratogen som induserer høy hyppighet av alvorlige og livstruende fødselsdefekter. Thalidomid må aldri brukes av kvinner som er gravide eller kvinner som kan bli gravide dersom ikke alle betingelsene i programmet for å forebygge graviditet er oppfylt. Betingelsene for programmet for å forebygge graviditet må være oppfylt for alle mannlige og kvinnelige pasienter.

### Kriterier for kvinner som ikke er fertile

En kvinnelig pasient eller en kvinnelig partner til en mannlig pasient betraktes som fertil med mindre hun oppfyller minst ett av følgende kriterier:

- Alder  $\geq 50$  år og naturlig amenoreisk i  $\geq 1$  år (Amenoré som følge av kreftbehandling eller under amming utelukker ikke fertilitet).
- Prematur eggstokksvikt bekreftet av en spesialistgynekolog
- Tidligere bilateral salpingo-ooforektomi eller hysterektomi
- XY-genotype, Turners syndrom, livmoragenese.

### Rådgivning

For fertile kvinner, kontraindikerer thalidomid med mindre alle følgende kriterier oppfylles:

- Hun forstår den teratogene risikoen for fosteret
- Hun forstår nødvendigheten av effektiv prevensjon, uten avbrytelser, 4 uker før start av behandling, gjennom hele varigheten av behandlingen, samt 4 uker etter avsluttet behandling

- Selv om en fertil kvinne har amenoré, må hun følge alle rådene for effektiv prevensjon
- Hun skal være i stand til å oppfylle effektive prevensjonstiltak
- Hun er informert om og forstår potensielle konsekvenser ved et svangerskap og nødvendigheten av å oppsøke lege hurtig hvis det er fare for graviditet
- Hun forstår nødvendigheten av å begynne behandlingen så snart thalidomid utdeles etter en negativ graviditetstest
- Hun forstår nødvendigheten av og går med på å gjennomføre graviditetstesting hver 4. uke, med unntak av tilfeller med bekreftet sterilisering
- Hun erkjenner at hun forstår farene og nødvendige forsiktighetsregler tilknyttet bruk av thalidomid.

Siden thalidomid finnes i sæd, må mannlige pasienter som tar thalidomid oppfylle følgende betingelser:

- forstå den teratogene risikoen ved seksuell omgang med en gravid eller fertil kvinne
- forstå nødvendigheten av bruk av kondom ved seksuell omgang med en gravid kvinne eller en fertil kvinne som ikke bruker effektiv prevensjon (selv om mannen har fått utført vasktom), under behandlingen og i 1 uke etter doseavbrytelse og/eller opphør av behandlingen
- forstå at hvis den kvinnelige partneren blir gravid mens han tar thalidomid, eller kort tid etter at han har sluttet å ta thalidomid, må han straks informere legen, og at det er anbefalt å henvise den kvinnelige partneren til en lege som er spesialist i eller har erfaring med teratologi, for evaluering og rådgivning.

Den foreskrivende parten må forsikre seg om at:

- pasienten oppfylder betingelsene i programmet for å forebygge graviditet, herunder bekreftelse på at hun har tilstrekkelig forståelse av innholdet
- pasienten er innforstått med tidligere nevnte betingelser.

### Prevensjon

Fertile kvinner må bruke én effektiv prevensjonsmetode i 4 uker før behandlingen, i løpet av behandlingen og 4 uker etter thalidomidbehandlingen og også ved avbrudd på doseringen, med mindre pasienten forplikter seg til absolutt og kontinuerlig abstinens som bekreftes på månedlig basis. Hvis det ikke fastsettes at prevensjonen er effektiv, må pasienten henvises helst til en tilstrekkelig opplært helsearbeider for prevensjonsrådgivning, slik at prevensjon kan påbegynnes.

Følgende kan betraktes som eksempler på effektive prevensjonsmetoder:

- implantat
- levonorgestrel-frigjørende intrauterint system (IUS)
- medroksyprogesteronacetat-depot
- tubal sterilisering
- kun seksuell omgang med en sterilisert mannlig partner. Vasktomi må bekreftes med to negative sædanalyser
- egglosningshemmende piller med kun progesteron (f.eks. desogestrel)

På grunn av den økte risikoen for venøs tromboembolisme hos pasienter med myelomatose (MM), anbefales ikke kombinerte orale prevensjonspiller (se pkt. 4.5). Hvis en pasient for tiden bruker kombinert oral prevensjon, skal hun bytte til en av de effektive metodene som er opplistet ovenfor. Risikoen for venøs tromboembolisme vedvarer i 4-6 uker etter avsluttet bruk av kombinert oral prevensjon.

### Graviditetstesting

Det må utføres graviditetstester under medisinsk tilsyn med en minimum sensitivitet på 25 mIU/ml for kvinner som kan bli gravide slik som beskrevet nedenfor. Dette kravet omfatter også fertile kvinner som praktiserer absolutt og vedvarende avholdenhet.

### Før behandlingen påbegynnes

En graviditetstest under medisinsk tilsyn skal utføres i løpet av undersøkelsen når thalidomid foreskrives eller i løpet av de siste 3 dagene før besøket til forskriveren når pasienten har brukt effektiv prevensjon i minst 4 uker. Testen skal forsikre at pasienten ikke er gravid når hun starter behandlingen med thalidomid.

### Oppfølging og slutt på behandling

En graviditetstest under medisinsk tilsyn skal gjentas hver 4. uke, inkludert 4 uker etter avsluttet behandling, med unntak av tilfeller med bekreftet sterilisering. Disse graviditetstestene skal utføres på samme dag som legemiddelet foreskrives eller i løpet av de 3 dagene før besøket til forskriveren.

### Menn

Siden thalidomid finnes i sæd, må mannlige pasienter bruke kondomer under behandlingen og i 1 uke etter doseavbrytelse og/eller opphør av behandlingen hvis partneren er gravid eller er en fertil kvinne som ikke bruker effektiv prevensjon.

### Resept- og ekspedisjonsrestriksjoner

For fertile kvinner skal resepter på thalidomid begrenses til 4 ukers behandling og fortsatt behandling krever ny resept. Ideelt sett skal graviditetstest, reseptutskrivning og ekspedering skje på samme dag. Ekspedering av thalidomid skal skje innen maksimalt 7 dager fra reseptdato.

For alle andre pasienter skal resepter på thalidomid begrenses til 12 uker og fortsatt behandling krever ny resept.

### Ytterligere forsiktighetsregler

Pasienter skal instrueres til å aldri gi dette legemidlet til en annen person og returnere alle ubrukte kapsler til apoteket ved slutten av behandlingen.

Pasienter skal ikke donere blod eller sæd i løpet av behandlingen og i 1 uke etter avsluttet thalidomidbehandling.

### Utdanningsmateriale

For å kunne hjelpe pasienter med å unngå føtal eksponering for thalidomid, vil markedsføringsinnehaveren sørge for utdanningsmateriale til helsepersonell for å understreke advarslene om teratogenisiteten ved thalidomid, for å gi råd om prevensjon før behandlingen påbegynnes og for å gi veiledning om nødvendigheten av graviditetstesting.

Forskriver må informere mannlige og kvinnelige pasienter om forventet teratogen risiko og graviditetsforebyggende tiltak, som spesifisert i programmet for å forebygge graviditet, og gi pasientene relevant opplæringsbrosjyre for pasienter, pasientkort og/eller tilsvarende verktøy i samsvar med det nasjonalt implementerte pasientkorts-systemet. Et nasjonalt kontrollert distribusjonssystem er implementert i samarbeid med hver nasjonal kompetent myndighet. Det kontrollerte distribusjonssystemet omfatter bruk av pasientkort og/eller tilsvarende verktøy for kontroll av forskrivning og/eller ekspedering, og innsamling av detaljerte data vedrørende indikasjonen for nøye å kunne overvåke bruk utenfor indikasjon innenfor nasjonalt territorium. Ideelt sett skal graviditetstest, reseptutskrivning og ekspedering skje på samme dag. Ekspedering av thalidomid til fertile kvinner skal skje innen 7 dager fra reseptdato, og etter negativ graviditetstest under medisinsk tilsyn.

### Amenoré

Bruk av thalidomid kan settes i sammenheng med menstruasjonsforstyrrelser, herunder amenoré. Amenoré under thalidomidbehandling skal antas å resultere fra graviditet til det er medisinsk bekreftet at pasienten ikke er gravid. En klar mekanisme for hvordan thalidomid kan indusere amenoré er ikke fastslått. De rapporterte hendelsene forekom hos unge (premenopausale) kvinner (median alder 36 år) som fikk thalidomid for andre indikasjoner enn myelomatose, der sykdommen startet innen 6 måneder etter behandlingsstart og ble reversert ved seponering av thalidomid. I dokumenterte kasusrapporter med hormonevaluering ble hendelser med amenoré forbundet med reduserte østradiolnivåer og forhøyede FSH/LH-nivåer. I tilfeller hvor slike verdier forelå, var prøvene negative for anti-ovarie antistoff og prolaktinnivået innenfor referanseområdet.

## Hjerte- og karsykdommer

### Hjerteinfarkt

Hjerteinfarkt er rapportert hos pasienter som får thalidomid, spesielt hos de med kjente risikofaktorer. Pasienter med kjente risikofaktorer for hjerteinfarkt, inkludert tidligere trombose, bør overvåkes nøye og tiltak bør iverksettes for å begrense alle risikofaktorer som kan påvirkes (f.eks. røyking, hypertensjon og hyperlipidemi).

### Venøse og arterielle trombotiske hendelser

Pasienter som behandles med thalidomid har en økt risiko for venetromboembolisme (som dyp venetrombose og lungeembolisme) og arterietromboembolisme (som hjerteinfarkt og cerebrovaskulære hendelser) (se pkt. 4.8). Risikoen ser ut til å være størst i løpet av de første 5 månedene av behandlingen. Anbefalinger angående tromboproylaks og dosering/antikoagulasjonsbehandling er gitt i pkt. 4.2.

Tidligere historie med trombotiske hendelser eller samtidig administrasjon av erytropoetiske midler eller andre midler, for eksempel hormonerstatningsbehandling, kan også øke tromboembolirisikoen hos disse pasientene. Derfor må disse midlene brukes med forsiktighet i pasienter med myelomatose som får prednison og melfalan. Spesielt en hemoglobinkonsentrasjon over 12 g/dl bør føre til avbrudd av erytropoetiske midler. Tiltak bør iverksettes for å begrense alle risikofaktorer som kan påvirkes (f.eks. røyking, hypertensjon og hyperlipidemi).

Pasienter og leger anbefales å være oppmerksomme på tegn og symptomer på tromboembolisme. Pasientene må få beskjed om å søke legehjelp hvis de utvikler symptomer som kortpustethet, brystmerter og opphovning i armer eller ben.

### Perifer nevropati

Perifer nevropati er en svært vanlig, potensielt alvorlig, bivirkning av behandlingen med thalidomid og kan føre til annen irreversibel skade (se pkt. 4.8). I en fase 3-studie var mediantiden til første nevropatiske hendelse 42,3 uker.

Hvis pasienten opplever perifer nevropati, må doserings- og planendringinstruksjonene i pkt. 4.2 følges.

Det anbefales nøye overvåkning av pasienter for å se om det er symptomer på nevropati. Symptomene omfatter parestesi, dysestesi, ubehag, avvikende koordinasjonsevne eller svakhet.

Det anbefales at kliniske og nevrologiske undersøkelser utføres hos pasienter før start av thalidomidbehandling og at rutinemessig overvåkning utføres regelmessig i løpet av behandlingen. Legemidler som er kjent for å ha forbindelse med nevropati, skal brukes med forsiktighet hos pasienter som mottar thalidomid (se pkt. 4.5).

Thalidomid kan også potensielt forverre eksisterende nevropati og skal derfor ikke brukes av pasienter med kliniske tegn eller symptomer på perifer nevropati, med mindre de kliniske fordelene er større enn risikoene.

### Synkope, bradykardi og atrioventrikulært blokk

Pasienter skal overvåkes for synkope, bradykardi og atrioventrikulært blokk; reduksjon av dosen eller seponering kan bli nødvendig.

### Lungehypertensjon

Tilfeller av lungehypertensjon, noen fatale, er rapportert hos pasienter behandlet med thalidomid. Pasienter bør vurderes for tegn og symptomer på underliggende hjerte- og lungesykdom før oppstart og under behandling med thalidomid.

## Hematologiske sykdommer

### Nøytropeni

Forekomsten av nøytropeni grad 3 eller 4 rapportert som bivirkninger var høyere hos myelomatosepasienter som fikk MPT (Melfalan, Prednison, Thalidomid) enn hos de som fikk MP (Melfalan, Prednison): henholdsvis 42,7 % mot 29,5 % (studie IFM 99-06). Bivirkninger rapportert etter markedsføring, som febril nøytropeni og pancytopeni, ble rapportert med thalidomid. Pasientene bør overvåkes, og det kan være nødvendig med utsettelse, reduksjon eller opphør av doseringen (se pkt. 4.2).

### Trombocytopeni

Trombocytopeni, inkludert grad 3 eller 4 bivirkninger, er rapportert hos myelomatosepasienter som har fått MPT. Pasientene bør overvåkes, og det kan være nødvendig med utsettelse, reduksjon eller opphør av doseringen (se pkt. 4.2). Pasienter og leger anbefales å være observante med henblikk på tegn og symptomer på blødninger, herunder petekkie, epistakse og gastrointestinal blødning, spesielt ved samtidig administrering av legemidler med tendens til å indusere blødning (se pkt. 4.5 og 4.8).

### Lever sykdommer

Lever sykdommer, hovedsakelig unormale leverprøver, ble rapportert. Det ble ikke påvist noe spesifikt mønster for hepatocellulære og kolestatiske avvik, og noen tilfeller var av blandet karakter. De fleste reaksjonene oppsto i løpet av de første 2 behandlingsmånedene og opphørte spontant uten behandling etter thalidomidseponering. Pasientenes leverfunksjon bør overvåkes, særlig ved underliggende leversykdom eller samtidig bruk av legemidler som kan indusere leverdysfunksjon (se pkt. 4.8).

### Alvorlige hudreaksjoner

Hvis pasienten på noe tidspunkt opplever en toksisk hudreaksjon, f.eks. Stevens-Johnsons syndrom, og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), skal behandlingen avbrytes permanent (se pkt. 4.8).

### Allergiske reaksjoner

Det er rapportert tilfeller av allergiske reaksjoner / angioødem. Thalidomid skal seponeres dersom det oppstår hudutslett og bare gjenopptas etter passende klinisk evaluering. Dersom angioødem forekommer, skal ikke behandlingen med thalidomid gjenopptas.

### Somnolens

Det er svært vanlig at thalidomid forårsaker somnolens. Pasienter skal instrueres til å unngå situasjoner der somnolens kan være et problem og få medisinsk rådgivning før inntak av andre legemidler som er kjent for å forårsake somnolens. Pasienter skal overvåkes, og det kan være nødvendig å redusere dosen.

Pasienter skal informeres om mulig nedsettelse av mentale og/eller fysiske evner som kreves ved utførelse av farlige oppgaver (se pkt. 4.7).

### Tumorlysesyndrom

Pasienter med en stor tumorbelastning forut for behandlingen kan risikere å få tumorlysesyndrom. Disse pasientene må overvåkes nøye, og det skal tas relevante forholdsregler.

### Infeksjoner

Pasienter skal overvåkes for alvorlige infeksjoner, herunder sepsis og septisk sjokk.

Tilfeller av virusreakivering er rapportert hos pasienter som har fått thalidomid, inkludert alvorlige tilfeller av reaktivering av herpes zoster eller hepatitt B-virus (HBV).

Noen av tilfellene av reaktivering av herpes zoster medførte disseminert herpes zoster, som krevde midlertidig opphold i behandlingen med thalidomid og relevant antiviral behandling.

Noen av tilfellene av HBV-reakivering progredierte til akutt leversvikt som medførte seponering av thalidomid. Hepatitt B-virusstatus bør fastslås før oppstart av behandling med thalidomid. For pasienter som tester positivt for HBV-infeksjon, anbefales det å konsultere en lege med ekspertise



innen behandling av hepatitt B.

Pasienter som tidligere har vært infisert bør overvåkes nøye for tegn og symptomer på virusreakivering, inkludert aktiv HBV-infeksjon, under behandlingen.

#### Akutt myeloid leukemi (AML) og myelodysplastisk syndrom (MDS)

Det ble observert en statistisk signifikant økning i AML og MDS i én klinisk studie med pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose som får kombinasjonen melfalan, prednison og thalidomid (MPT). Risikoen økte over tid og var ca. 2 % etter to år og ca. 4 % etter tre år. En økt forekomst av ny primær malignitet (Second Primary Malignancies – SPM) er også observert hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose som får lenalidomid. Blant invasive SPM ble tilfeller av MDS/AML observert hos pasienter som fikk lenalidomid i kombinasjon med melfalan eller rett etter høydose melfalan og autolog stamcelletransplantasjon.

Nytten som oppnås med thalidomid og risikoen for AML og MDS må tas i betraktning før behandling med thalidomid i kombinasjon med melfalan og prednison initieres. Leger må evaluere pasientene nøye før og under behandlingen ved å bruke standard kreftscreening og innsette adekvat behandling.

#### Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Studier med friske forsøkspersoner og pasienter med myelomatose indikerer at thalidomid ikke i signifikant grad påvirkes av nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 5.2). Dette er imidlertid ikke formelt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, så pasienter med alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon må overvåkes nøye for eventuelle bivirkninger.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Thalidomid er et dårlig substrat for cytokrom P450-isoenzymer og derfor er klinisk viktige interaksjoner med legemidler som er hemmere og/eller inducere av dette enzymesystemet, lite sannsynlig. Ikke-enzymatisk hydrolyse av thalidomid, som er den primære clearance-mekanismen, indikerer at potensialet for legemiddelinteraksjoner med thalidomid er lavt.

#### Økning av sedativ effekt av andre legemidler

Thalidomid har bedøvende egenskaper, og kan derfor øke bedøvelsen som induseres av anxiolytiske, hypnotiske og antipsykotiske stoffer, H<sub>1</sub> antihistaminer, opiatderivater, barbiturater og alkohol. Det skal utvises forsiktighet hvis thalidomid gis i kombinasjon med legemidler som forårsaker døsighet.

#### Bradykardisk virkning

På grunn av thalidomids potensial til å inducere bradykardi, skal det utvises forsiktighet med legemidler som har samme farmakodynamiske virkning, slik som virkestoffer som inducerer torsade de pointes, betablokkere eller antikolinesterase-stoffer.

#### Legemidler som er kjent for å forårsake perifer nevropati

Legemidler som er kjent for å ha forbindelse med perifer nevropati (f.eks. vinkristin og bortezomib) skal brukes med forsiktighet hos pasienter som mottar thalidomid.

#### Hormonelle prevensjonsmidler

Thalidomid interagerer ikke med hormonelle prevensjonsmidler. Hos 10 friske kvinner ble de farmakokinetiske profilene av noretindron og etinyløstradiol studert etter administrasjon av en enkeltdose som inneholdt 1,0 mg noretindronacetat og 0,75 mg etinyløstradiol. Resultatene var lignende med og uten samtidig administrering av thalidomid 200 mg/daglig til stabile nivåer. Kombinasjon med hormonelle prevensjonsmidler anbefales imidlertid ikke på grunn av den økte risikoen for venøs tromboembolisk sykdom.

#### Warfarin

Flere doseadministreringer av 200 mg thalidomid q.d. i 4 dager hadde ingen virkning på INR (international normalized ratio – internasjonal normalisert ratio) hos friske frivillige. På grunn av økt risiko for trombose hos kreftpasienter og en potensielt akselerert metabolisme av warfarin med

kortikosteroider, anbefales imidlertid grundig overvåkning av INR-verdier i løpet av kombinasjonsbehandlingen med thalidomid-prednison, samt i løpet av de første ukene etter avslutning av disse behandlingene.

#### Digoksin

Thalidomid reagerer ikke med digoksin. Hos 18 friske mannlige frivillige hadde flerdose-administrering på 200 mg thalidomid ingen tilsynelatende virkning på enkeltdose-farmakokinetikken for digoksin. I tillegg hadde enkeltdoseadministrering av 0,5 mg digoksin ingen tilsynelatende virkning på farmakokinetikken for thalidomid. Det er ikke kjent om virkningen vil være annerledes hos pasienter med myelomatose.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner må bruke en effektiv prevensjonsmetode i 4 uker før behandlingen, i løpet av behandlingen og i 4 uker etter thalidomidbehandlingen (se pkt. 4.4). Hvis en kvinne som behandles med thalidomid blir gravid, må behandlingen stoppes umiddelbart, og pasienten må henvises til en lege som er spesialisert i eller har erfaring med teratologi for evaluering og rådgivning.

Siden thalidomid finnes i sæd, må mannlige pasienter bruke kondomer under behandlingen og i 1 uke etter doseavbrytelse og/eller opphør av behandlingen ved seksuell omgang med en gravid kvinne eller med en fertil kvinne som ikke bruker effektiv prevensjon. Dette gjelder selv om mannen har hatt vasktom. Hvis partneren til en mannlige pasient som tar thalidomid, blir gravid, skal den kvinnelige partneren henvises til en lege som er spesialist i eller har erfaring med teratologi for evaluering og rådgivning.

#### Graviditet

Thalidomid er kontraindisert ved graviditet og hos fertile kvinner, med mindre alle betingelser i programmet for å forebygge graviditet er oppfylt (se pkt. 4.3).

Thalidomid er et kraftig humant teratogen som induserer høy hyppighet (ca. 30 %) av alvorlige og livstruende fødselsdefekter, som f.eks.: ektromeli (ameli, fokomeli, hemimeli) i øvre og/eller nedre ekstremiteter, mikroti med abnormitet i ekstern akustisk meatus (blind eller manglende), ørelesjoner i mellomøret eller det indre øret (mindre hyppig), okulære lesjoner (anoftalmi, mikroftalmi), medfødt hjertesykdom, nyreabnormiteter. Andre mindre hyppige abnormiteter er også beskrevet.

#### Amming

Det er ukjent om thalidomid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av thalidomid i melk. Derfor skal amming opphøre ved behandling med thalidomid.

#### Fertilitet

En studie med kaniner viste ingen innvirkning på fertiliteten hos hann- eller hunndyr, selv om det ble observert testikkeldegenerering hos hanner.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Ved anbefalt dosering har Thalidomide Celgene liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Thalidomid kan forårsake tretthet (fatigue) (svært vanlig), svimmelhet (svært vanlig), somnolens (svært vanlig) og sløret syn (vanlig) (se pkt. 4.8). Pasientene skal instrueres til å ikke kjøre bil, bruke maskiner eller utføre farlige oppgaver mens de behandles med thalidomid, dersom de føler seg trett, svimmel, søvnnig eller har sløret syn.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De fleste pasienter som tar thalidomid kan regne med å oppleve bivirkninger. De vanligste bivirkningene forbundet med bruk av thalidomid kombinert med melfalan og prednison er: nøyotropeni,

leukopeni, forstoppelse, somnolens, parestesi, perifer nevropati, anemi, lymfopeni, trombocytopeni, svimmelhet, dysestesi, skjelving og perifert ødem.

I tillegg til bivirkningene som er oppført ovenfor, førte thalidomid i kombinasjon med deksametason i andre kliniske studier til den svært vanlige bivirkningen utmattelse (fatigue); de vanlige bivirkningene forbigående iskemisk hendelse, synkope, vertigo, hypotensjon, humørsvingninger, ansenthet, sløret syn, kvalme og dyspepsi; og de mindre vanlige bivirkningene cerebrovaskulær hendelse, divertikulær perforering, peritonitt, ortostatisk hypotensjon og bronkitt.

De klinisk viktigste bivirkningene forbundet med bruk av thalidomid kombinert med melfalan og prednison eller deksametason inkluderer: dyp venetrombose og lungeembolisme, perifer nevropati, alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, synkope, bradykardi og svimmelhet (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

#### Tabell med liste over bivirkninger

Tabell 3 inneholder kun de bivirkningene hvor det er en kausal sammenheng med legemiddelbehandling som er observert i den sentrale studien og fra erfaring etter markedsføring. Oppgitte frekvenser er basert på observasjonene i løpet av en sentral komparativ klinisk studie som undersøkte virkningen av thalidomid i kombinasjon med melfalan og prednison i tidligere ubehandlede pasienter med myelomatose

Frekvenser defineres som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe vises bivirkningene i minkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 3: Bivirkninger rapportert i sentral klinisk studie med thalidomid i kombinasjon med melfalan og prednison samt fra bruk etter markedsføring**

<b>Organklassesystem</b>	<b><u>Frekvens</u></b>	<b>Bivirkning</b>
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	<u>Vanlige</u>	Lungebetennelse
	<u>Ikke kjent</u>	Alvorlige infeksjoner (f.eks. fatal sepsis, herunder septisk sjokk <sup>†</sup> , Virusinfeksjoner, inkludert reaktivering av herpes zoster- og hepatitt B-virus <sup>†</sup>
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>	<u>Vanlige</u>	Akutt myeloid leukemi*. <sup>^</sup>
	<u>Mindre vanlige</u>	Myelodysplastisk syndrom*. <sup>^</sup>
	<u>Ikke kjent</u>	Tumorlysesyndrom <sup>†</sup>
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	<u>Svært vanlige</u>	Nøytropeni, leukopeni, anemi, lymfopeni, trombocytopeni
	<u>Vanlige</u>	Febril nøytropeni <sup>†</sup> , pancytopeni <sup>†</sup>
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	<u>Ikke kjent</u>	Allergiske reaksjoner (overfølsomhet, angioødem, urtikaria) <sup>†</sup>
<b>Endokrine sykdommer</b>	<u>Ikke kjent</u>	Hypotyroidisme <sup>†</sup>
<b>Psykiatriske lidelser</b>	<u>Vanlige</u>	Forvirret tilstand, depresjon
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	<u>Svært vanlige</u>	Perifer nevropati*, skjelving, svimmelhet, parestesi, dysestesi, somnolens
	<u>Vanlige</u>	Krampefall <sup>†</sup> , avvikende koordinasjonsevne
	<u>Ikke kjent</u>	Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)*. <sup>†</sup> , forverring av symptomer på Parkinsons sykdom <sup>†</sup>
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	<u>Vanlige</u>	Nedsatt hørsel eller døvhet <sup>†</sup>

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Hjertesykdommer	Vanlige	Hjertesvikt, bradykardi
	Mindre vanlige	Hjerteinfarkt <sup>†</sup> , atrieflimmer <sup>†</sup> , atrioventrikulært blokk <sup>†</sup>
Karsykdommer	Vanlige	Dyp venetrombose*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Lungeembolisme*, interstiell lungesykdom, bronkopneumopati, dyspné
	Ikke kjent	Lungehypertensjon <sup>†</sup>
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Forstoppelse
	Vanlige	Oppkast, munntørret
	Mindre vanlige	Intestinal obstruksjon <sup>†</sup>
	Ikke kjent	Gastrointestinal perforasjon <sup>†</sup> , pankreatitt <sup>†</sup> , gastrointestinalblødning <sup>†</sup>
Sykdommer i lever og galleveier	Ikke kjent	Lever sykdommer <sup>†</sup>
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Toksisk hudutslett, utslett, tørr hud
	Ikke kjent	Stevens-Johnsons syndrom* <sup>†</sup> , toksisk epidermal nekrolyse* <sup>†</sup>
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Nyresvikt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Seksuell dysfunksjon <sup>†</sup> , menstruasjonsforstyrrelser, herunder amenoré <sup>†</sup>
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Perifert ødem
	Vanlige	Pyreksi, asteni, malaise

\* se pkt 4.8 beskrivelse av enkelte bivirkninger

<sup>†</sup> identifisert fra data etter markedsføring

<sup>^</sup> Akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom ble rapportert i er rapportert i én klinisk studie med pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose som fikk kombinasjonen melfalan, prednison og thalidomid (MPT).

### Beskrivelse av enkelte bivirkninger

#### Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Bivirkninger for hematologiske sykdommer gis sammenlignet med komparatorgrenen, siden komparatoren har en signifikant effekt på disse sykdommene (tabell 4).

**Tabell 4: Sammenligning av hematologiske sykdommer for kombinasjonene med melfalan, prednison (MP) og melfalan, prednison, thalidomid (MPT) i studie IFM 99-06 (se pkt. 5.1).**

	n (% pasienter)	
	MP (n=193)	MPT (n=124)
	Type 3 og 4*	
Nøytropeni	57 (29,5)	53 (42,7)
Leukopeni	32 (16,6)	32 (25,8)
Anemi	28 (14,5)	17 (13,7)
Lymfopeni	14 (7,3)	15 (12,1)
Trombocytopeni	19 (9,8)	14 (11,3)

\* WHO-kriterier

Ytterligere bivirkninger relatert til erfaring etter markedsføring med thalidomid og ikke sett i den sentrale studien inkluderer febril nøytropeni og pancytopeni.

#### Teratogenitet

Risikoen for intrauterin død eller alvorlige fødselsdefekter, primært fokomeli, er ekstremt høy. Thalidomid må ikke brukes på noe tidspunkt under svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6).

### Venøse og arterielle trombotiske hendelser

Det foreligger rapporter om en økt risiko for venetromboembolisme (som dyp venetrombose og lungeembolisme) og arterietromboembolisme (som hjerteinfarkt og cerebrovaskulære hendelser) hos pasienter som behandles med thalidomid (se pkt. 4.4).

### Perifer nevropati

Perifer nevropati er en svært vanlig, potensielt alvorlig, bivirkning av behandlingen med thalidomid og kan føre til irreversibel skade (se pkt. 4.4). Perifer nevropati oppstår generelt sett som følge av kronisk bruk over en periode på måneder. Men det foreligger også rapporter etter relativ kortsiktig bruk. Nevropatiske hendelser som fører til opphør, reduksjon av dosen eller avbrytelse, øker med samlet dose og behandlingsvarighet. Symptomer kan oppstå en tid etter thalidomidbehandlingen er stanset og kan løses langsomt eller ikke i det hele tatt.

### Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)/Reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS)

Tilfeller av PRES/RPLS er rapportert. Tegn og symptomer omfattet synsforstyrrelser, hodepine, krampeanfallet og endret mental status, med eller uten ledsagende hypertensjon. Diagnosen PRES/RPLS krever bekreftelse ved hjernescan. De fleste rapporterte tilfeller hadde kjente risikofaktorer for PRES/RPLS, inkludert hypertensjon, nedsatt nyrefunksjon og samtidig bruk av høydose kortikosteroider og/eller kjemoterapi.

### Akutt myeloid leukemi (AML) og myelodysplastisk syndrom (MDS)

AML og MDS ble rapportert i én klinisk studie med pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose som får kombinasjonen melfalan, prednison og thalidomid (se pkt. 4.4).

### Alvorlige hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner, herunder Stevens-Johnsons syndrom og TEN, er rapportert ved bruk av thalidomidbehandling. Ved mistanke om Stevens-Johnsons syndrom eller TEN skal ikke behandlingen med thalidomid gjenopptas (se pkt 4.4).

### Eldre

Bivirkningsprofilen som ble rapportert hos eldre pasienter > 75 år som ble behandlet med 100 mg thalidomid én gang daglig var tilsvarende bivirkningsprofilen som ble observert hos pasienter ≤ 75 år som ble behandlet med 200 mg thalidomid én gang daglig (se tabell 3). Pasienter > 75 år har imidlertid en mulig risiko for en høyere frekvens av alvorlige bivirkninger.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Atten tilfeller av overdosering er rapportert i litteraturen vedrørende doser på opptil 14,4 gram. I tretten av disse tilfellene tok pasientene thalidomid alene; med doser fra 350 til 4000 mg. Disse pasientene hadde enten ingen symptomer, eller de hadde symptomer som døsighet, irritabilitet, «uvelhet», og/eller hodepine. Hos ett to år gammelt barn som fikk 700 mg, var det unormal plantarrespons i tillegg til døsighet og irritabilitet. Ingen dødsfall er rapportert, og alle overdosepasientene ble friske igjen uten følgetilstander. Det finnes ingen spesifikk motgift mot en thalidomidoverdose. I tilfelle overdose skal pasientens vitale tegn overvåkes, og passende støttende pleie må gis for å opprettholde blodtrykk og respirasjonsstatus.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsuppressive midler, andre immunsuppressive midler, ATC-kode: L04AX02.

Thalidomid har et kiralsenter og brukes klinisk som rasemat for (+)-(R)- og (-)-(S)-thalidomid. Aktivitetsspektrum for thalidomid er ikke fullstendig karakterisert.

#### Virkningsmekanisme

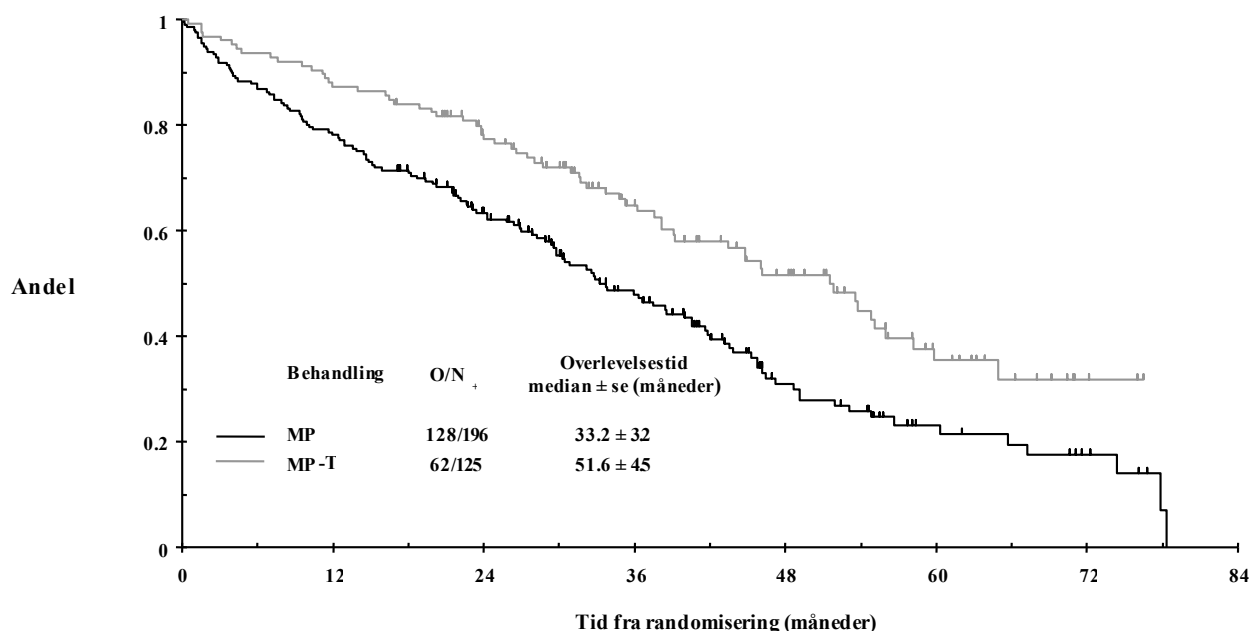
Thalidomid viser immunmodulatoriske, antiinflammatoriske og potensielle antineoplastiske aktiviteter. Data fra *in vitro*-studier og kliniske prøver antyder at immunmodulatoriske, antiinflammatoriske og antineoplastiske virkninger av thalidomid kan være relatert til suppresjon av for stor produksjon av TNF  $\alpha$  (tumornekrosefaktor-alfa), nedjustering av visse celleadhesjonsmolekyler som er involvert i leukocytmigrasjon og antiangiogenisk aktivitet. Thalidomid er et ikke-barbiturat sentralt aktivt hypnotisk bedøvelsesmiddel. Det har ingen antibakterielle virkninger.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Resultater fra IFM 99-06, en fase-3-, randomisert, åpenmerket, parallellgruppe-, og multisenterstudie har vist en overlevelsesfordel ved bruk av thalidomid i kombinasjon med melfalan og prednison i 12 sykluser på 6 uker i behandlingen av pasienter med nylig diagnostisert myelomatose. I denne studien var aldersområdet på pasientene 65-75 år, der 41 % (183/447) av pasientene var 70 år eller eldre. Middeldosen thalidomid var 217 mg, og > 40 % av pasientene mottok 9 sykluser. Melfalan og prednison ble dosert ved henholdsvis 0,25 mg/kg/dag og 2 mg/kg/dag på dag 1 til 4 av hver 6-ukers syklus.

I tillegg til per protokollanalysen ble det gjennomført en oppdatering om total overlevelse for IFM 99-06-studien som ga ytterligere 15 måneders oppfølgingsdata. Den gjennomsnittlige totale overlevelsen (OS) var  $51,6 \pm 4,5$  og  $33,2 \pm 3,2$  måneder i henholdsvis MPT- og MP-gruppene (97,5 % CI 0,42 til 0,84). Denne forskjellen på 18 måneder var statistisk signifikant med et fareforhold av reduksjon av dødsrisiko i MPT-grenen på 0,59, 97,5 % konfidensintervall på 0,42-0,84 og p-verdi på  $< 0,001$  (se Figur 1).

**Figur 1: Total overlevelse i henhold til behandling**



### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med thalidomid i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved myelomatose (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Absorpsjon av thalidomid er langsom etter oral administrering. Maks. plasmakonsentrasjoner oppnås 1-5 timer etter administrering. Samtidig administrering av mat forsinket absorpsjonen, men endret ikke det totale omfanget av absorpsjonen.

### Distribusjon

Plasmaproteinbindingen til (+)-(R) og (-)-(S) enantiomerne ble fastsatt til henholdsvis 55 % og 65 %. Thalidomid forekommer i sæd hos mannlige pasienter ved nivåer som ligner på plasmakonsentrasjoner (se pkt. 4.4). Distribusjonen av thalidomid påvirkes ikke signifikant av alder, kjønn, nyrefunksjon og blodparametre.

### Biotransformasjon

Thalidomid metaboliseres nesten utelukkende ved ikke-enzymatisk hydrolyse. I plasma representerer uendret thalidomid 80 % av sirkulerende komponenter. Uendret thalidomid var en mindre komponent (< 3 % av dosen) i urin. I tillegg til thalidomid foreligger det også hydrolyseprodukter N-(o-karboksybenzoyl)glutarimid og ftaloylisoglutamin dannet ved ikke-enzymatiske prosesser, i plasma og i overvekt i urin. Oksidativ metabolisme bidrar ikke signifikant til samlet metabolisme av thalidomid. Det er en minimal cytokrom P450 katalysert hepatisk metabolisme av thalidomid. Det finnes *in vitro*-data som tyder på at prednison kan forårsake enzyminduksjon som kan redusere den systemiske eksponeringen for medvirkende legemidler. *In vivo*-relevansen av disse funnene er ukjent.

### Eliminasjon

Gjennomsnittlig halveringstid for thalidomid i plasma etter enkelte orale doser mellom 50 mg og 400 mg var 5,5 til 7,3 timer. Etter en oral enkeltdose på 400 mg radiomerket thalidomid var totalt 93,6 % av administrert dose gjenfunnet ved dag 8. Det meste av den radioaktive dosen ble utskilt innen 48 timer etter doseadministrasjon. Utskillelse var hovedsakelig via urin (> 90 %), kun en liten del ble utskilt via fæces.

Det er en lineær sammenheng mellom kroppsvekt og anslått thalidomidclearance. Hos pasienter med myelomatose med kroppsvekt på 47-133 kg, var thalidomidclearance ca. 6-12 l/time, noe som representerer en økning i thalidomidclearance på 0,621 l/time per 10 kg kroppsvektøkning.

### Linearitet/ikke-linearitet

Total systemisk eksponering (AUC) er proporsjonal med dose ved enkeltdoseforhold. Det er ikke observert tidsavhengighet av farmakokinetikken.

### Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Graden av thalidomidmetabolisme via cytokrom P450-systemet i lever er minimal, og intakt thalidomid utskilles ikke via nyrene. Måling av nyrefunksjon (CrCl) og leverfunksjon (blodprøver) indikerer minimal effekt av nyre- og leverfunksjon på thalidomids farmakokinetikk. Således forventes ikke thalidomids metabolisme å påvirkes av lever- eller nyredysfunksjon. Data fra pasienter med terminal nyresykdom indikerer ingen effekt av nyrefunksjon på thalidomids farmakokinetikk.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Blant hannhunder er det etter ett års dosering observert reversible gallesteiner i canaliculi ved større eksponering enn 1,9 ganger eksponeringen for mennesker.

Det ble funnet reduksjon i antall blodplater i mus- og rottestudier. Sistnevnte synes å være relatert til thalidomid og forekom ved større eksponering enn 2,4 ganger eksponeringen for mennesker. Denne reduksjonen førte ikke til kliniske tegn.

I en ettårig hundestudie ble det observert forstørrelse og/eller blåfarging av brystkjertlene og forlenget løpetid for hunner ved eksponering på 1,8 eller mer enn 3,6 ganger eksponeringen for mennesker. Relevansen for mennesker er ukjent.

Virkningen av thalidomid på skjoldbruskkjertelfunksjon ble vurdert hos både rotter og hunder. Ingen virkninger ble observert hos hunder, men hos rotter var det en tilsynelatende doseavhengig reduksjon i total og fri T4 som var mer konsekvent i hunnen.

Ingen mutagen eller gentoksisk virkning er blitt avdekket ved vurdering av thalidomid i et standardbatteri av gentoksisitetstester. Det ble ikke observert tegn på karsinogenisitet ved eksponeringer på omtrent 15, 13 og 39 ganger anslått klinisk AUC ved anbefalt startdose i henholdsvis mus, hannrotter og hunnrotter.

Dyrestudier har vist ulikheter i artenes mottakelighet for teratogene virkninger av thalidomid. Hos mennesker er thalidomid et bevist teratogen.

En studie med kaniner viste ingen innvirkning på fertiliteten hos hann- eller hunddyr, selv om det ble observert testikkeldegenerering hos hanner.

En peri- og postnatal toksisitetstudie i kaniner med thalidomid administrert ved doser på opptil 500 mg/kg/dag resulterte i aborter, økt antall dødfødsler og redusert levedyktighet hos kaninunger i løpet av ammingen. Unger fra mødre som ble behandlet med thalidomid hadde en økning i aborter, redusert kroppsvektøkning, endringer i læring og hukommelse, nedsatt fertilitet og redusert drektighetsindeks.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Kapselinhold

Stivelse, pregelatinisert  
Magnesiumstearat

#### Kapselskall

Gelatin  
Titandioksid (E171)

#### Trykkeblekk

Skjellakk  
Jernoksid, svart (E172)  
Propylenglykol

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

5 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.



## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVC/PCTFE/aluminiumsblister med 14 kapsler

Pakningsstørrelser: 28 kapsler (to blisterpakninger) i sammenbrettbar kartong.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Kapslene skal ikke åpnes eller knuses. Dersom pulver fra thalidomid kommer i kontakt med huden, skal huden omgående vaskes grundig med såpe og vann. Dersom thalidomid kommer i kontakt med slimhinner, skylles disse omgående med vann.

Alle ubrukte kapsler skal returneres til apoteket ved slutten av behandlingen.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Storbritannia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/443/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. april 2008

Dato for siste fornyelse: 18. desember 2012

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Penn Pharmaceutical Services Limited  
Tafarnubach Industrial Estate  
Tredegar  
Gwent  
NP22 3AA  
Storbritannia

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Storbritannia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

1. MAH skal avtale detaljene ved et kontrollert distribusjonssystem med de nasjonale kompetente myndighetene og må gjennomføre dette programmet nasjonalt for å sikre at:
  - Før lanseringen, mottar alle leger og apotek som har til hensikt å foreskrive eller utdele Thalidomide Celgene, et «Kjære helsepersonell-brev», som beskrevet nedenfor.
  - Før foreskrivingen, får alt helsepersonell som har til hensikt å foreskrive (og, i enighet med nasjonal kompetent myndighet, utdele) Thalidomide Celgene tildelt et utdanningssett for helsepersonell som inneholder følgende:
    - Opplæringshefte for helsepersonell
    - Opplæringsbrosjyrer for pasienter
    - Pasientkort
    - Preparatomtale, pakningsvedlegg og merking
2. MAH skal innføre et program for å forebygge graviditet (PPP) i hvert medlemsland. Detaljer for PPP skal bestemmes i fellesskap med nasjonal kompetent myndighet i hvert medlemsland og opprettes før markedsføring av legemiddelet.
3. MAH skal komme til enighet med den nasjonale kompetente myndigheten i hvert medlemsland når det gjelder den endelige teksten i «Kjære helsepersonell-brevet» og innholdet i utdanningssettet for helsepersonell før markedsføring av legemidlet og sikre at materialene inneholder hovedelementene som beskrevet nedenfor.
4. MAH skal komme til enighet om innføringen av pasientkortsystemet i hvert medlemsland.
5. Innehaveren av markedsføringstillatelsen må sørge for at opplæringsmateriellet blir lagt fram for vurdering av nasjonale pasientorganisasjoner eller, hvis det ikke finnes slike organisasjoner eller de ikke kan benyttes, av en relevant pasientgruppe. Involverte pasienter bør ikke ha særlig kjennskap til thalidomids historie. Resultatene av brukertestene må legges fram for kompetent nasjonal myndighet og det endelige materiellet valideres på nasjonalt nivå.
6. MAH skal også komme til enighet med hvert medlemsland før lanseringen av legemidlet med hensyn til:
  - De mest hensiktsmessige strategiene for overvåking av bruk uten merking innenfor nasjonalt territorium
  - Innsamling av detaljerte data med i alle fall pasientdemografi og indikasjonen for å kunne overvåke nøye bruk uten merke innenfor nasjonalt territorium
7. MAH skal varsle EMA og de relevante nasjonale representanter for pasienter og ofre om foreslått lanseringsdato før lanseringen i hvert medlemsland.
8. MAH skal i medlemslandene hvor thalidomid er i bruk distribuere en direkte meddelelse til helsepersonell, som informerer helsepersonell om risikoen for ny primær malignitet (Second Primary Malignancies – SPM) hos pasienter som behandles med Thalidomide Celgene i samsvar med dens kommunikasjonsplan.

### **Nøkkelementer som skal inkluderes**

#### **Kjære helsepersonell-brev**

Kjære helsepersonell-brevet skal bestå av to deler:

- Kjernetekst etter avtale med CHMP
- Nasjonale spesifikke krav som er avtalt med nasjonal kompetent myndighet når det gjelder:
  - Distribusjon av legemidlet
  - Prosedyrer som sikrer at alle nødvendige tiltak er gjennomført før thalidomid blir utlevert

#### **Utdanningssett for helsepersonell**

Utdanningssettet for helsepersonell skal inneholde følgende elementer:

- Helsepersonellhefte
  - Historien til thalidomid, bakgrunnen til Thalidomide Celgene og lisensiert indikasjon
  - Dosering
- Maksimal reseptvarighet
  - 4 uker for kvinner som kan føde barn
  - 12 uker for menn og for kvinner som ikke kan føde barn
- Teratogenisitet og nødvendigheten av å unngå føtal eksponering
- Forpliktelser for helsepersonellet som vil foreskrive eller utdele Thalidomide Celgene, deriblant
  - Nødvendigheten av å sørge for omfattende rådgivning for pasientene
  - At pasientene må være i stand til å følge kravene knyttet til sikker bruk av thalidomid
  - Nødvendigheten av å gi pasientene relevant opplæringsmaterieell
  - Rapportere eventuell graviditet, nevropati eller andre bivirkninger til Celgene og lokale helsemyndigheter (etter regler i medlemslandet) ved hjelp av skjemaene i utdanningssettet for helsepersonell
- Sikkerhetsråd som er relevante for alle pasienter
  - Beskrivelse og forvaltning av venøse og arterielle tromboemboliske hendelser, kardiovaskulære hendelser (som iskemisk hjertesykdom, hjerteinfarkt og bradykardi og synkope), perifer nevropati, alvorlige hudreaksjoner og somnolens
  - Avhending av uønsket legemiddel
  - Å ikke gi blod i løpet av behandlingen og i én uke etter at behandlingen er avsluttet
- Algoritme for implementering av programmet for å forebygge graviditet
  - Skal hjelpe til med pasientkategorisering og bestemmelse av nødvendig forhindring av graviditet og testmetoder
- Informasjon om programmet for å forebygge graviditet
  - Definisjon av fertile kvinner (WCBP) og tiltak utskriveren bør sette i verk ved usikkerhet
  - Informasjon om hva som er effektiv prevensjon
  - Sikkerhetsråd for WCBP
    - Nødvendigheten av å unngå føtal eksponering
    - Graviditetsprevensjonskrav, definisjon og nødvendigheten av tilstrekkelige prevensjonsmetoder
    - At hvis hun må endre eller avbryte sin prevensjonsmetode, må hun informere:
      - legen som foreskriver prevensjonsmiddelet om at hun bruker thalidomid
      - legen som foreskriver thalidomid om at hun har sluttet å bruke prevensjonsmetoden eller endret den
    - Graviditetstestingskrav
      - Råd om egnede tester
      - Frekvens (før start, månedlig under behandling og etter avsluttet behandling)
    - Nødvendigheten av å stoppe thalidomid umiddelbart ved mistanke om graviditet
    - Nødvendigheten av å underrette behandlende lege umiddelbart ved mistanke om graviditet
  - Sikkerhetsråd for menn
    - Nødvendigheten av å unngå føtal eksponering
    - At thalidomid finnes i sæd og nødvendigheten av å bruke kondomer hvis seksualpartneren er gravid eller er en fertil kvinne som ikke bruker effektiv prevensjon
    - At hvis partneren blir gravid, må han informere behandlende lege umiddelbart og alltid bruke kondom ved samleie
    - At han ikke må donere sæd under behandlingen og i en uke etter avbrudd av thalidomid

- Graviditetsrapporteringskrav
  - Instruksjon om å stoppe thalidomid umiddelbart ved mistanke om graviditet
  - Behov for å henvise pasienten til lege som er spesialisert eller erfaren i håndtering av teratologi for rådgivning og evaluering
  - Fyll ut skjemaet for rapportering om graviditet som finnes i utdanningssettet for helsepersonell
  - Lokale kontaktdetaljer for rapportering av mistanke om graviditet
- Skjemaer for rapportering om graviditet (oppstart og resultat)
- Vurdering etter markedsføring og av overholdelse (etter regler i medlemslandet)
- Skjemaer for rapportering av nevropati og bivirkninger
- Behandlingsinitieringsskjemaer
- Det skal finnes 3 typer behandlingsinitieringsskjemaer:
  - Fertil kvinnelig pasient
  - Kvinnelig pasient som ikke er fertil
  - Mannlig pasient
- Alle behandlingsinitieringsskjemaer skal inneholde følgende elementer:
  - Teratogenisitsadvarsel
  - Dato for rådgivning
  - Bekreftelse på at pasienten forstår risikoen ved thalidomid og PPP-tiltakene
  - Pasientopplysninger, underskrift og dato
  - Reseptutskrivners navn, underskrift og dato
  - Målet med dokumentet, dvs. som oppgitt i PPP: “Målet med skjemaet for oppstart av behandlingen er å beskytte pasient og eventuelt foster ved å sørge for at pasienten er fullt informert om og forstår risikoen ved teratogenisitet og andre bivirkninger som knyttes til bruk av thalidomid. Det er ikke en kontrakt og fritar ikke noen fra ansvar når det gjelder sikker bruk av middelet og forhindring av føtal eksponering.”
- Skjemaet for oppstart av behandlingen for fertile kvinner skal også inneholde:
  - Bekreftelse på at legen har gjennomgått følgende:
    - Nødvendigheten av å unngå føtal eksponering
    - At hvis hun er gravid eller har planer om å bli det, ikke må ta thalidomid
    - Nødvendigheten av effektiv prevensjon, uten avbrudd, 4 uker før behandlingen starter, så lenge behandlingen varer, og 4 uker etter avsluttet behandling
    - At hvis hun må endre eller avbryte sin prevensjonsmetode, må hun informere:
      - legen som foreskriver prevensjonsmiddelet om at hun tar thalidomid
      - legen som foreskriver thalidomid om at hun har sluttet å bruke prevensjonsmetoden eller endret den
    - Nødvendigheten av graviditetstester før behandlingen, hver 4. uke under behandlingen og etter behandlingen
    - Nødvendigheten av å stoppe thalidomid umiddelbart ved mistanke om graviditet
    - Nødvendigheten av å kontakte legen umiddelbart ved mistanke om graviditet
    - At hun ikke skal dele legemidlet med noen andre
    - At hun ikke skal gi blod under behandlingen og i en uke etter avbrudd av thalidomid
    - At hun skal returnere kapslene til apoteket ved slutten av behandlingen
- Skjemaer for oppstart av behandlingen for ikke-fertile kvinnelige pasienter skal også inneholde:
  - Bekreftelse på at legen har gjennomgått følgende:
    - At hun ikke skal dele legemidlet med noen andre
    - At hun ikke skal gi blod under behandlingen og i en uke etter avbrudd av thalidomid

- At hun skal returnere kapslene til apoteket ved slutten av behandlingen
- Skjemaer for oppstart av behandlingen for mannlige pasienter skal også inneholde:
  - Bekreftelse på at legen har gjennomgått følgende:
    - Nødvendigheten av å unngå føtal eksponering
    - At thalidomid finnes i sæd og nødvendigheten av å bruke kondomer hvis seksualpartneren er gravid eller er en fertil kvinne som ikke bruker effektiv prevensjon
    - At hvis partneren blir gravid, må han informere sin behandlende lege umiddelbart og alltid bruke kondom
    - At han ikke skal donere blod eller sæd under behandlingen og i en uke etter avbrudd av thalidomid
    - At han ikke skal dele legemidlet med noen andre
    - At han skal returnere kapslene til apoteket ved slutten av behandlingen
- Pasientkort og/eller tilsvarende verktøy:
  - bekreftelse på at det er gjennomført relevant rådgivning
  - dokumentasjon på fertilitetsstatus
  - avmerkingsbokser (eller tilsvarende) som legen merker av i for å bekrefte at pasienten bruker effektiv prevensjon (hvis kvinnen er fertil)
  - bekreftelse på negativ graviditetstest før behandlingens oppstart (hvis kvinnen er fertil)
  - dato og resultat av graviditetstest
- Opplæringsbrosjyrer for pasienter:
  - Opplæringsbrosjyrer for pasienter bør være av 3 typer
    - Brosjyre for fertile kvinner og deres partnere
    - Brosjyre for kvinner som ikke er fertile
    - Brosjyre for mannlige pasienter
- Alle opplæringsbrosjyrer for pasienter bør inneholde følgende informasjon
  - At thalidomid er teratogen
  - At thalidomid kan forårsake venøs og arteriell tromboembolisme, kardiovaskulære hendelser (som iskemisk hjertesykdom, hjerteinfarkt og bradykardi og synkope), perifer nevropati, alvorlige hudreaksjoner og somnolens
  - Beskrivelse av pasientkortet og bruken i det enkelte medlemslandet
  - Veiledning i håndtering av Thalidomide Celgene for pasienter, omsorgspersoner og familiemedlemmer
  - Nasjonale eller andre gjeldende spesifikke ordninger for reseptutskrivning av thalidomid
  - At thalidomid ikke må gis til andre personer
  - At pasienten ikke må gi blod
  - At pasienten må fortelle legen om bivirkninger
  - At alle ubrukte kapsler må returneres til apoteket ved slutten av behandlingen
- Følgende informasjon skal også finnes i passende opplæringsbrosjyrer for pasienter:
  - Fertil kvinnelig pasient
    - Nødvendigheten av å unngå føtal eksponering
    - Nødvendigheten av effektiv prevensjon
    - At hvis hun må endre eller avbryte sin prevensjonsmetode, må hun informere:
      - legen som foreskriver prevensjonsmiddelet om at hun bruker thalidomid
      - legen som foreskriver thalidomid om at hun har sluttet å bruke prevensjonsmetoden eller endret den
    - Behovet for graviditetstester, dvs. før behandling, hver 4. uke under behandling og etter behandling
    - Nødvendigheten av å stoppe thalidomid umiddelbart ved mistanke om graviditet
    - Nødvendigheten av å kontakte legen umiddelbart ved mistanke om graviditet

- Mannlige pasienter
  - Nødvendigheten av å unngå føtal eksponering
  - At thalidomid finnes i sæd og nødvendigheten av å bruke kondomer hvis seksualpartneren er gravid eller er en fertil kvinne som ikke bruker effektiv prevensjon
  - At hvis partneren blir gravid, må han informere behandlende lege umiddelbart og alltid bruke kondom
  - At han ikke må donere sæd under behandlingen og i en uke etter avbrudd av thalidomid



**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOMSKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**SAMMENBRETTBAR KARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Thalidomide Celgene 50 mg harde kapsler  
thalidomid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder 50 mg thalidomid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Brukes kun som foreskrevet av din lege.

ADVARSEL: Thalidomid forårsaker fødselsdefekter og fosterdød.

Pasienter må følge Thalidomide Celgene programmet for å forebygge graviditet.

Sørg for at emballasjen er intakt.

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke brukt legemiddel skal returneres til apoteket.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Celgene Europe Ltd  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/443/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFISERING FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Thalidomide Celgene 50 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Thalidomide Celgene 50 mg  
thalidomid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Celgene Europe Ltd

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Thalidomide Celgene 50 mg harde kapsler thalidomid

#### ADVARSEL

**Thalidomid forårsaker fødselsdefekter og fosterdød. Ikke ta thalidomid hvis du er gravid eller kan bli gravid. Du må følge rådene om prevensjon fra legen.**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Thalidomide Celgene er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Thalidomide Celgene
3. Hvordan du bruker Thalidomide Celgene
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Thalidomide Celgene
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Thalidomide Celgene er og hva det brukes mot**

##### **Hva Thalidomide Celgene er**

Thalidomide Celgene inneholder et virkestoff kalt thalidomid. Det tilhører en gruppe legemidler som påvirker hvordan immunsystemet virker.

##### **Hva Thalidomide Celgene brukes mot**

Thalidomide Celgene brukes sammen med to andre legemidler kalt “melfalan” og “prednison” til å behandle voksne med en krefttype kalt myelomatose. Det brukes hos personer som nylig har fått diagnosen og som ikke tidligere har fått foreskrevet noe annet legemiddel mot myelomatose, hos personer som er 65 år eller eldre, eller hos personer som er yngre enn 65 år og ikke kan behandles med høye doser kjemoterapi, som kan være svært vanskelig for kroppen å håndtere.

##### **Hva myelomatose er**

Myelomatose er en type kreft som rammer en viss type av hvite blodceller, kalt plasmaceller. Disse cellene samles i benmargen og deler seg ukontrollert. Dette kan skade skjelettet og nyrene. Myelomatose kan vanligvis ikke kureres. Imidlertid kan tegn og symptomer i stor grad reduseres eller forsvinne en viss periode. Dette kalles en “remisjon”.

##### **Hvordan Thalidomide Celgene virker**

Thalidomide Celgene virker ved å hjelpe kroppens immunsystem og angripe kreften direkte. Det virker på flere forskjellige måter:

- ved å hindre at kreftcellene utvikles
- ved å hindre at blodårer vokser i kreften
- ved å stimulere deler av immunsystemet til å angripe kreftcellene

## 2. Hva du må vite før du bruker Thalidomide Celgene

Du har blitt gitt spesifikke instruksjoner fra legen din, spesielt med hensyn til effekten av thalidomid på fosteret (beskrevet i Thalidomide Celgene programmet for å forebygge graviditet).

Du skal ha fått en opplæringsbrosjyre for pasienter av legen din. Les det nøye og følg den aktuelle veiledningen.

Hvis du ikke fullt ut forstår disse instruksjonene, kan du be legen om å forklare dem igjen før du tar thalidomid. Se også mer informasjon i dette avsnittet under “Advarsler og forsiktighetsregler” og “Graviditet og amming”.

### Bruk ikke Thalidomide Celgene dersom

- du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, **siden Thalidomide Celgene forårsaker fødselsdefekter og fosterdød.**
- du er i stand til å bli gravid, med mindre du er i stand til å følge eller overholde nødvendige prevensjonstiltak for å hindre at du blir gravid (se avsnitt 2 “Advarsler og forsiktighetsregler” og “Graviditet og amming”).
- du er i stand til å bli gravid, vil legen registrere sammen med hver forskrivning at de nødvendige tiltakene er iverksatt og gi deg denne bekreftelsen.
- du er allergisk overfor thalidomid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet listet opp i avsnitt 6 “Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon”.

Ikke ta Thalidomide Celgene hvis noe av det ovennevnte gjelder for deg. Hvis du er usikker, rådfør deg med lege eller apoteket før du bruker Thalidomide Celgene.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet under følgende omstendigheter:

#### **Før kvinner** som tar Thalidomide Celgene

Før du begynner behandlingen, skal du spørre legen om du er i stand til å bli gravid, selv om du tror det er usannsynlig. Selv om du ikke har menstruasjonsblødning etter kreftbehandling, kan du bli gravid.

Hvis du er i stand til å bli gravid:

- Vil legen vil se til at du får tatt graviditetstester
  - før behandlingen
  - hver 4. uke i løpet av behandlingen
  - 4 uker etter behandlingen er avsluttet
- Du må bruke en effektiv prevensjonsmetode:
  - i 4 uker før behandlingen påbegynnes
  - under behandlingen
  - inntil 4 uker etter behandlingen er avsluttet

Legen din vil fortelle deg hvilken prevensjonsmetode som skal brukes.

Hvis du er i stand til å bli gravid, vil legen din registrere med hver resept at de nødvendige tiltakene ovenfor har blitt utført.

#### **Før menn** som tar Thalidomide Celgene

Thalidomid går over i sæden. Derfor må du ikke ha ubeskyttet samleie, selv om du har hatt vaskotomi.

- Graviditet og enhver eksponering under graviditet må unngås. Bruk alltid kondom:
  - under behandlingen
  - i 1 uke etter at behandlingen er avsluttet
- Du må ikke donere sæd:
  - under behandlingen
  - i 1 uke etter at behandlingen er avsluttet



## **Før alle pasienter**

Rådfør deg med lege før du bruker Thalidomide Celgene dersom

- du ikke forstår rådene om prevensjon fra legene, eller du ikke føler deg i stand til å følge den.
- du har hatt et hjerteinfarkt, tidligere har hatt en blodpropp, eller dersom du røyker, har høyt blodtrykk eller høyt kolesterolnivå. Under behandlingen med Thalidomide Celgene vil du være utsatt for en økt risiko for å få blodpropp i venene og arteriene (se også avsnitt 4 “Mulige bivirkninger”).
- du har opplevd eller har underliggende nevropati, dvs. nerveskade som forårsaker kribling, unormal koordinasjonsevne eller smerter i hender eller føtter (se også avsnitt 4 “Mulige bivirkninger”).
- du har opplevd eller har underliggende lav puls (dette kan være et symptom på bradykardi). du har høyt blodtrykk i lungearteriene (se også avsnitt 4 “Mulige bivirkninger”).
- du har redusert antall hvite blodceller (nøytropeni) ledsaget av feber og infeksjon.
- du har redusert antall blodplater. Du vil være mer utsatt for blødninger og blåmerker.
- du har eller har hatt leverskade (leversykdom) inkludert unormale leverprøver
- du har alvorlige hudreaksjoner som kan begynne som utslett på ett område og spre seg med utbredt blemmedannelse i huden og mucosa (Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse). Du vil kanskje få høy temperatur (feber) samtidig
- du har fått en allergisk reaksjon ved bruk av thalidomid, som utslett, kløe, hevelse, svimmelhet eller pustevansker
- du har opplevd søvnighet du har opplevd feber, frysninger og kraftig skjelving, eventuelt med påfølgende lavt blodtrykk og forvirring (dette kan være symptomer på alvorlige infeksjoner)
- du har eller noen gang har hatt virusinfeksjon, spesielt vannkopper, helvetesild, hepatitt B-infeksjon eller hiv. Rådfør deg med legen hvis du er i tvil. Behandling med Thalidomide Celgene kan føre til at virus blir aktivt igjen hos pasienter som bærer det, noe som medfører tilbakefall av infeksjonen. Legen bør sjekke om du noen gang har hatt hepatitt B-infeksjon
- du har nyre- eller leverproblemer (se også punkt 4 “Mulige bivirkninger”)

Legen vil kanskje sjekke om du har en samlet stor mengde svulst i hele kroppen, inkludert benmargen. Dette kan føre til en tilstand hvor svulsten brytes ned og gir unormale nivåer av kjemiske substanser i kroppen, som kan medføre nyresvikt (denne tilstanden kalles tumorlysesyndrom) (se også avsnitt 4 “Mulige bivirkninger”).

Legen må evaluere om du utvikler andre typer blodkreft (kalt akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom) i løpet av behandlingen med Thalidomide Celgene (se også avsnitt 4 “Mulige bivirkninger”).

Du må ikke donere blod i løpet av Thalidomide Celgene-behandlingen og i 1 uke etter at behandlingen er avsluttet.

Hvis du ikke er sikker på om det ovenfor gjelder for deg, rådfør deg med lege før du bruker Thalidomide Celgene.

## **Barn og ungdom**

Thalidomide Celgene anbefales ikke til bruk hos barn og ungdom under 18 år.

## **Andre legemidler og Thalidomide Celgene**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler, inkludert naturlegemidler.

Du må fortelle legen om det hvis du tar legemidler som:

- forårsaker søvnighet, ettersom thalidomid kan øke effekten. Dette omfatter beroligende midler (som angstdepnende midler, sovemedisiner, antipsykotika, H1 antihistaminer, opiatderivater og barbiturater)
- demper hjerterytmen (gir bradykardi, som antikolinesteraser og betablokkere)

- brukes ved hjerteproblemer og -komplikasjoner (som digoksin), eller som blodfortynnende midler (som warfarin)
- er forbundet med nevropati, som andre typer kreftbehandling
- brukes som prevensjon

### **Inntak av Thalidomide Celgene sammen med mat og drikke og alkohol**

Ikke drikk alkohol når du tar Thalidomide Celgene. Dette er fordi alkohol kan gjøre at du blir søvnig, og Thalidomide Celgene kan gjøre deg enda trette.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

#### Graviditet

Thalidomide forårsaker alvorlige fødselsdefekter eller død for et ufødt barn.

- Så lite som én kapsel tatt av en gravid kvinne kan føre til at barnet får alvorlige fødselsdefekter.
- Disse defektene kan inkludere forkortede armer eller ben, misdannede hender eller føtter, øyne- eller øredefekter, samt problemer med indre organer.

Hvis du er gravid, må du ikke ta Thalidomide Celgene. Du må heller ikke bli gravid mens du tar Thalidomide Celgene.

Du må bruke en effektiv prevensjonsmetode hvis du er en kvinne som er i stand til å bli gravid (se avsnitt 2, "Hva du må vite før du bruker Thalidomide Celgene").

#### **Du må stoppe behandlingen og underrette legen med en gang hvis:**

- Du ikke får eller tror at du har gått glipp av en menstruasjonsperiode, eller hvis du har uvanlig menstruasjonsblødning, eller hvis du mistenker at du er gravid
- Du har heteroseksuelt samleie uten å bruke et effektivt prevensjonsmiddel

Hvis du blir gravid mens du får behandling med Thalidomide Celgene, må du stoppe behandlingen og informere legen umiddelbart.

For menn som tar Thalidomide Celgene, som har en kvinnelig partner som er i stand til å bli gravid, vennligst se avsnitt 2 "Hva du må vite før du bruker Thalidomide Celgene". Hvis din partner blir gravid mens du tar thalidomid, må du informere legen straks.

#### Amming

Du skal ikke amme når du tar Thalidomide Celgene, siden det ikke er kjent om thalidomid går over i morsmelken hos mennesker.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner hvis du opplever bivirkninger, som f.eks. svimmelhet, tretthet, søvnighet eller sløret syn.

## **3. Hvordan du bruker Thalidomide Celgene**

Bruk alltid Thalidomide Celgene nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Hvor mye du skal ta**

Den anbefalte dosen er 200 mg (4 x 50 mg kapsler) per dag for voksne inntil 75 år eller 100 mg (2x50 mg kapsler) per dag for voksne over 75 år. Men legen vil bestemme riktig dose for deg, overvåke progresjonen og kanskje justere dosen. Legen vil fortelle deg hvordan du skal ta Thalidomide Celgene og hvor lenge du må ta det (se avsnitt 2 "Hva du må vite før du bruker Thalidomide Celgene").

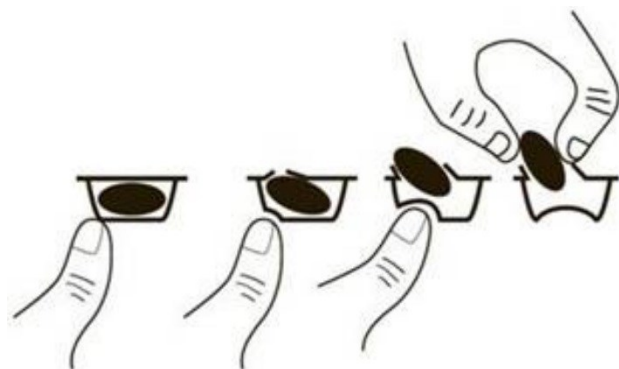
Thalidomide Celgene tas daglig i behandlingssykluser, hver syklus varer i 6 uker, i kombinasjon med

melfalan og prednison, som tas på dagene 1 til 4 av hver 6-ukers syklus.

### **Inntak av dette legemidlet**

- Ikke knus, åpne eller tygg kapslene. Dersom pulver fra en ødelagt Thalidomide Celgene kapsel kommer i kontakt med huden, skal huden omgående vaskes grundig med såpe og vann
- Ta dette legemidlet gjennom munnen
- Svelg kapslene hele med et fullt glass vann
- Skal ikke knuses eller tygges
- Ta kapslene som en enkelt dose før du legger deg. Dette vil gjøre det mindre sannsynlig at du føler deg trett ved andre tidspunkter

For å ta kapselen ut av blisterpakningen, press den gjennom folien ved å trykke bare den ene enden av kapselen ut. Ikke trykk på midten av kapselen da dette kan ødelegge den.



### **Dersom du tar for mye av Thalidomide Celgene**

Hvis du tar mer Thalidomide Celgene enn du skal, snakk med en lege eller dra til et sykehus med en gang. Hvis det er mulig, ta legemiddelpakningen og dette pakningsvedlegget med deg.

### **Dersom du har glemt å ta Thalidomide Celgene**

Hvis du glemmer å ta Thalidomide Celgene til vanlig tid og

- det er gått mindre enn 12 timer: ta kapselen straks.
  - det er gått mer enn 12 timer: ikke ta kapslene. Ta de neste kapslene til vanlig tid neste dag.
- Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger kan forekomme ved bruk av dette legemidlet:

### **Slutt å ta Thalidomide Celgene og oppsøk en lege umiddelbart hvis du merker følgende alvorlige bivirkninger - du kan trenge akutt medisinsk behandling:**

- Alvorlige hudreaksjoner, deriblant utslett, som er en vanlig bivirkning og blemmer i huden og mucosa (Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, som er sjeldne bivirkninger). Du vil kanskje få høy temperatur (feber) samtidig.

### **Informér legen din umiddelbart dersom du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger:**

- **Nummenhet, kribling, unormal koordinasjonsevne eller smerte i hender og føtter.** Dette kan skyldes nerveskade (kalt "perifer nevropati"), som er en svært vanlig bivirkning. Det kan bli veldig alvorlig, smertefullt og invalidiserende. Hvis du erfarer slike symptomer må du ta kontakt med legen umiddelbart. Legen kan redusere dosen eller avbryte behandlingen. Denne bivirkningen skjer vanligvis etter at du har tatt dette legemidlet i flere måneder, men det kan skje

tidligere enn dette. Det kan også av og til skje en tid etter at behandlingen er avsluttet. Det kan hende at det ikke forsvinner, eller at det forsvinner langsomt.

- **Plutselige smerter i brystet eller puste vansker.**  
Dette kan være fordi blodpropper befinner seg i arteriene som fører til lungene (kalt "lungeembolisme"), som er en vanlig bivirkning. Disse kan oppstå under behandlingen, eller etter at behandlingen er avsluttet
- **Smerter eller hevelser i bena, spesielt i nedre ben eller leggene.**  
Dette kan skyldes blodpropper i venene i benet (dyp venetrombose), som er en vanlig bivirkning. Disse kan oppstå under behandlingen, eller etter at behandlingen er avsluttet
- **Brystsmerter med utstråling til armer, nakke, kjeve, rygg eller mage, svetting og åndenød, kvalme eller oppkast.**  
Dette kan være symptomer på et hjerteanfall/hjerteinfarkt (som kan skyldes blodpropper i arteriene i hjertet).
- **Problemer med å se eller snakke, noe som er midlertidig.**  
Dette kan være symptomer på et slag (som kan skyldes en propp i en arterie i hjernen).
- **Feber, frysninger, sår hals, hoste, munnsår eller andre infeksjonssymptomer.**
- **Blødninger eller blåmerker uten noen skade.**

Andre bivirkninger omfatter:

Det er viktig å være klar over at et lite antall pasienter med myelomatose kan utvikle andre typer kreft, spesielt blodkreft, og det er mulig at denne risikoen kan økes med Thalidomide Celgene-behandling; derfor bør legen overveie fordelene og risikoene nøye når du får foreskrevet Thalidomide Celgene.

**Svært vanlige bivirkninger** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- forstoppelse
- svimmelhet
- søvnighet, tretthet (fatigue)
- risting (skjelving)
- redusert eller unormal følelse (dysestesi)
- hevelser i hender og føtter
- lavt antall blodceller. Dette kan bety at det vil være mer sannsynlig at du får infeksjoner. Legen kan overvåke blodcelleantallet under behandling med Thalidomide Celgene

**Vanlige bivirkninger** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- forstoppelse, føler seg syk (kvalm), er syk (oppkast), tørr munn
- utslett, tørrhet i huden
- redusert antall hvite blodceller (nøytropeni) ledsaget av feber og infeksjon
- redusert antall røde og hvite blodceller og blodplater på samme tid (pancytopeni)
- svakhet eller ustøidighet, mangel på energi eller styrke, lavt blodtrykk
- feber, generell uvelhet
- krampeanfallet
- en spinnende følelse i hodet som gjør det vanskelig å reise seg opp og bevege seg normalt
- sløret syn
- luftveisinfeksjon (lungebetennelse), lungesykdom
- langsom hjerterefrekvens, hjertesvikt
- depresjon, forvirring, humørsvingninger, angst
- nedsatt hørsel eller døvhets
- nyresykdom (nyresvikt)

**Mindre vanlige bivirkninger** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- betennelse og hevelse i lungerørene (bronkitt)
- betennelse i cellene som bekler mageveggen
- et hull i en del av tykktarmen (kolon) som kan forårsake infeksjon
- tarmobstruksjon

- blodtrykksfall i oppreist stilling, som kan føre til besvimelse
- uregelmessige hjerteslag (hjerteblokk eller atrieflimmer), svimmelhet eller besvimelse

#### **Ikke kjent** (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- underaktiv skjoldbruskkjertel (hypotyreoidisme)
- seksuell dysfunksjon, for eksempel impotens
- alvorlig blodinfeksjon (sepsis) ledsaget av feber, frysninger og kraftig skjelving og av og til komplisert av lavt blodtrykk og forvirring (septisk sjokk) tumorlysesyndrom – stoffskiftekomplikasjoner som kan oppstå ved behandling av kreft og av og til uten behandling. Disse komplikasjonene skyldes nedbrytningsprodukter fra døende kreftceller og kan omfatte følgende: endret blodsammensetning, høyt nivå av kalium, fosfor og urinsyre, og lavt nivå av kalsium, som kan medføre endret nyrefunksjon, hjertebank, krampeanfall og av og til dødsfall
- allergiske reaksjoner som kløende utslett lokalt eller over hele kroppen, samt angioødem (type allergisk reaksjon som kan gi seg utslag som elveblest, utslett, hevelse i øyne, munn eller ansikt, problemer med å puste, eller kløe) leverskade (leversykdom), inkludert unormale leverprøver
- mage- eller tarmlødninger (gastrointestinalblødning) forverring av symptomer på Parkinsons sykdom (som skjelving, depresjon eller forvirring)
- smerter i øvre deler av buken og/eller rygg, som kan være kraftige og vedvare i noen få dager, av og til ledsaget av kvalme, brekninger, feber og rask puls. Disse symptomene kan være en følge av betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- økt blodtrykk i blodårer som forsyner lungene, som kan medføre kortpustethet, tretthet, svimmelhet, brystmerter, raskere hjerteslag eller hevelse i bena eller anklene (lungehypertensjon)
- virusinfeksjoner, inkludert herpes zoster (også kjent som “helvetesild”, en virussykdom som gir smertefullt hudutslett med blemmer) og tilbakefall av hepatitt B-infeksjon (som kan medføre gulfarget hud og gulfargede øyne, mørkebrun urin, smerter i høyre side av magen, feber og kvalme eller oppkast)
- en hjernetilstand med symptomer som omfatter synsforandringer, hodepine, krampeanfall og forvirring, med eller uten høyt blodtrykk (posterior reversibelt encefalopatisyndrom eller PRES)

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

### **5. Hvordan du oppbevarer Thalidomide Celgene**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på den sammenbrettbare kartongen og blisterpakningen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager skader eller tegn på manipulasjon.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Ved slutten av behandlingen bør du returnere alle ubrukte kapsler til apoteket eller legen. Disse tiltakene forhindrer misbruk.

### **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

#### **Sammensetning av Thalidomide Celgene**

- Virkestoffet er thalidomid. Hver kapsel inneholder 50 mg thalidomid

- Andre innholdsstoffer er:
  - Kapselinnholdet inneholder pregelatinisert stivelse og magnesiumstearat.
  - Kapselskallet inneholder gelatin og titandioksid (E171).
  - Trykkeblekket består av skjellakk, svart jernoksid (E172) og propylenglykol

### **Hvordan Thalidomide Celgene ser ut og innholdet i pakningen**

Thalidomide Celgene er hvite, harde kapsler merket “Thalidomide Celgene 50 mg”. Kapslene leveres i sammenbrettbare kartonger som inneholder 28 kapsler (2 blisterpakninger med 14 kapsler i hver).

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

Celgene Europe Limited  
 1 Longwalk Road  
 Stockley Park  
 Uxbridge  
 UB11 1DB  
 Storbritannia

ELLER

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Celgene Europe Limited  
 1 Longwalk Road  
 Stockley Park  
 Uxbridge  
 UB11 1DB  
 Storbritannia

### **Tilvirker**

Penn Pharmaceutical Services Limited  
 Tafarnubach Industrial Estate  
 Tredegar  
 Gwent  
 NP22 3AA  
 Storbritannia

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.