

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Талидомид BMS 50 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 50 mg талидомид (thalidomide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Бели непрозрачни капсули, маркирани с „Thalidomide BMS 50 mg”.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Талидомид BMS в комбинация с мелфалан и преднизон е показан като първа линия на лечение на пациенти на възраст  $\geq 65$  години, с нелекуван мултиплен миелом или неподходящи за химиотерапия с високи дози.

Талидомид BMS се предписва и отпуска в съответствие с Програмата за предпазване от бременността при лечение с Талидомид BMS (вж. точка 4.4).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва и мониторира под контрола на лекари с опит в областта на терапията с имуномодулиращи или химиотерапевтични средства и пълно разбиране на рисковете, свързани с терапията с талидомид, и познаване на изискванията за мониториране (вж. точка 4.4).

#### Дозировка

Препоръчителната доза талидомид е 200 mg на ден, приети перорално.

Трябва да се използват максимум 12 цикъла по 6 седмици (42 дни).

**Таблица 1: Начални дози талидомид в комбинация с мелфалан и преднизон**

Възраст (години)	АБН* (/µl)		Брой тромбоцити (/µl)	Талидомид <sup>а,б</sup>	Мелфалан <sup>в,г,д</sup>	Преднизон <sup>е</sup>
$\leq 75$	$\geq 1\ 500$	И	$\geq 100\ 000$	200 mg дневно	0,25 mg/kg дневно	2 mg/kg дневно
$\leq 75$	$< 1\ 500$ , но $\geq 1\ 000$	ИЛИ	$< 100\ 000$ , но $\geq 50\ 000$	200 mg дневно	0,125 mg/kg дневно	2 mg/kg дневно
$> 75$	$\geq 1\ 500$	И	$\geq 100\ 000$	100 mg дневно	0,20 mg/kg дневно	2 mg/kg дневно
$> 75$	$< 1\ 500$ , но $\geq 1\ 000$	ИЛИ	$< 100\ 000$ , но $\geq 50\ 000$	100 mg дневно	0,10 mg/kg дневно	2 mg/kg дневно

\* АБН: Абсолютен брой неутрофили

<sup>а</sup> Доза талидомид веднъж дневно преди лягане в дните 1 до 42 от всеки 42-дневен цикъл.

<sup>б</sup> Поради седативния ефект, асоцииран с талидомид, за приложението преди лягане се знае, че общо взето подобрява поносимостта.

<sup>в</sup> Доза мелфалан веднъж дневно в дните 1 до 4 от всеки 42-дневен цикъл.

<sup>f</sup> Дозата мелфалан: да се намали с 50 % при умерена (креатининов клирънс:  $\geq 30$ , но  $< 50$  ml/min) или тежка (CrCl:  $< 30$  ml/min) степен на бъбречна недостатъчност.

<sup>g</sup> Максимална дневна доза мелфалан: 24 mg (пациенти  $\leq 75$ -годишна възраст) или 20 mg (пациенти  $> 75$  годишна възраст).

<sup>e</sup> Доза преднизон веднъж дневно в дни 1 до 4 от всеки 42-дневен цикъл.

Пациентите трябва да бъдат мониторираны за: тромбоемболични събития, периферна невропатия, тежки кожни реакции, брадикардия, синкоп, сънливост, неутропения и тромбоцитопения (вж. точки 4.4 и 4.8). Може да се наложи забавяне, намаляване или прекратяване на дозата, в зависимост от оценката по критериите на Национален институт за рака (САЩ) - Общи критерии за токсичност (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, NCI CTC).

Ако са изминали по-малко от 12 часа от пропуснатата доза, пациентът може да приеме дозата. Ако са изминали повече от 12 часа след пропуснатата доза в обичайния ѝ час, пациентът не трябва да приема тази доза, а да вземе следващата доза в обичайното време на следващия ден.

#### *Тромбоемболични събития*

Поне през първите 5 месеца от лечението трябва да се прилага тромбoproфилактика, особено при пациенти с допълнителни тромботични рискови фактори. Трябва да се препоръчват профилактично анти тромботични лекарствени продукти като ниско молекулни хепарини или варфарин. Решението за предприемане на анти тромботични профилактични мерки трябва да се взема след внимателна оценка на съществуващите рискови фактори при всеки отделен пациент (вж. точки 4.4, 4.5 и 4.8).

Ако пациентът развие някакви тромбоемболични събития, лечението трябва да бъде прекратено и да се започне стандартна антикоагулантна терапия. След стабилизиране на състоянието на пациента с антикоагулантно лечение и овладяване на възможни усложнения от тромбоемболичното събитие, лечението с талидомид може да бъде възобновено при първоначалната доза, в зависимост от оценката на съотношението полза/риск. Пациентът трябва да продължи антикоагулантната терапия по време на курса на лечение с талидомид.

#### *Неутропения*

Общият брой и диференциалната картина на белите кръвни клетки трябва да се следят постоянно в съответствие с методичните указания по онкология, особено при пациенти, които може да са по-предразположени към неутропения. Може да се наложи забавяне, намаляване или прекратяване на дозата, в зависимост от оценката по критериите на NCI CTC.

#### *Тромбоцитопения*

Броят на тромбоцитите трябва да се следи постоянно в съответствие с методичните указания по онкология. Може да се наложи забавяне, намаляване или прекратяване на дозата, в зависимост от оценката по критериите на NCI CTC.

#### *Периферна невропатия*

Промените в дозата, поради периферна невропатия са описани в Таблица 2.

**Таблица 2: Препоръчителни промени в дозата при свързана с талидомид невропатия при първа линия лечение на мултиплен миелом**

<b>Тежест на невропатията</b>	<b>Модификация на дозата и схемата</b>
1-ва степен (парестезия, слабост и/или загуба на рефлексии) без загуба на функция	Продължавайте да наблюдавате пациента с клинични прегледи. Обмислете намаляване на дозата, ако симптомите се влошат. Намаляването на дозата обаче не е последвано непременно от подобряване на симптомите.
2-ра степен (пречи на функцията, но не и на дейностите от ежедневието)	Намалете дозата или прекъснете лечението и продължете да мониторирате пациента с клинични и неврологични прегледи. Прекъснете лечението, ако липсва подобрене или невропатията продължи да се влошава. Ако невропатията отзвучи до 1-ва степен или до още по-добро състояние, лечението може да се възобнови, ако съотношението полза/риск е благоприятно.
3-та степен (пречи на дейностите от ежедневието)	Прекратете лечението.
4-та степен (инвалидизираща невропатия)	Прекратете лечението.

#### *Алергични реакции и тежки кожни реакции*

При кожни обриви 2-ра и 3-та степен трябва да се обмисли прекъсване или прекратяване на приема на талидомид. Приемът на талидомид трябва да се прекрати при ангиоедем, анафилактична реакция, 4-та степен обрив, екسفолитивен или булозен обрив или ако се подозира синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (ТЕН) или лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) и не трябва да се започва отново след прекратяването на приема поради тези реакции.

#### *Популация в старческа възраст*

Не се препоръчват специфични корекции на дозата при пациенти в старческа възраст  $\leq 75$ -години. За пациенти  $> 75$ -годишна възраст препоръчителната начална доза талидомид е 100 mg на ден. Началната доза мелфалан е намалена за пациенти в старческа възраст  $> 75$  години, като се имат предвид изходния костно-мозъчен резерв и бъбречната функция. Препоръчителната начална доза мелфалан е от 0,1 до 0,2 mg/kg дневно, в зависимост от костно-мозъчния резерв, заедно с допълнително намаление на дозата с 50% при умерена (креатининов клирънс:  $\geq 30$ , но  $< 50$  ml/минута) или тежка (CrCl:  $< 30$  ml/минута) степен на бъбречна недостатъчност. Максималната дневна доза мелфалан е 20 mg при пациенти  $> 75$ -годишна възраст (вж. Таблица 1).

#### *Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане*

Талидомид BMS не е проучван официално при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция. Няма конкретни препоръки относно дозата при тези популации пациенти. Пациентите с тежко органно увреждане трябва да бъдат внимателно наблюдавани за нежелани реакции.

#### *Педиатрична популация*

Няма съответно приложение на Талидомид BMS в педиатричната популация за показанието мултиплен миелом.

#### Начин на приложение

Талидомид BMS трябва да се приема като единична доза преди лягане, за да се намали въздействието на предизвиканата от него сънливост. Капсулите не трябва да се отварят или разтрошават (вж. точка 6.6).

Препоръчва се да се натисне само единият край на капсулата, за да се извади от блистера, като така се намалява рискът от деформирането или счупването ѝ.

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към талидомид или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Бременни жени (вж. точка 4.6).
- Жени с детероден потенциал, освен ако не са изпълнени всички условия по Програмата за предпазване от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Пациенти от мъжки пол, които не са в състояние да спазват задължителните контрацептивни мерки (вж. точка 4.4).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Тератогенни ефекти

Талидомид е вещество със силна тератогенност при хора, предизвикващо тежки и животозастрашаващи вродени малформации с висока честота. Талидомид не трябва никога да се използва от бременни жени или от жени, които биха могли да забременеят, освен ако не са изпълнени всички условия на Програмата за предпазване от бременност. Всички пациенти от мъжки и женски пол трябва да отговарят на условията, посочени в Програмата за предпазване от бременността.

#### Критерии за жени без детероден потенциал

Счита се, че дадена пациентка или партньорка на пациент от мъжки пол притежава детероден потенциал, освен ако отговаря на поне един от следните критерии:

- Възраст  $\geq 50$  години и в аменорея с естествено начало от  $\geq 1$  година (аменорея след терапия на рак или по време на кърмене не изключва наличие на детероден потенциал.)
- Преждевременна овариална недостатъчност, потвърдена от специалист-гинеколог
- Извършена в миналото двустранна салпингоофоректомия или хистеректомия
- ХУ генотип, синдром на Търнър, агенезия на матката.

#### Консултиране

Талидомид е противопоказан при жени с детероден потенциал, освен ако всички от следните условия се изпълнят:

- Да разбира тератогенния риск за плода
- Да разбира нуждата от ефективна контрацепция без прекъсване поне 4 седмици преди началото на лечението, през целия курс на лечението и поне 4 седмици след края на лечението
- Дори ако дадена жена с детероден потенциал има аменорея, тя трябва да изпълнява всички съвети за прилагане на ефективна контрацепция
- Да е способна да спазва мерките за ефективна контрацепция
- Да бъде информирана и да разбира потенциалните последствия от евентуално забременяване, както и нуждата бързо да потърси консултация от своя лекар, ако съществува риск от бременност
- Да разбира нуждата да започне лечението веднага след като е отпуснат талидомид след отрицателен тест за бременност
- Да разбира нуждата и да е съгласна да се подлага на тест за бременност на всеки 4 седмици, освен в случаи на потвърдена тубарна стерилизация
- Да потвърди, че разбира рисковете и необходимите предпазни мерки, свързани с използването на талидомид.

Тъй като талидомид се открива в спермата, като предпазна мярка всеки от приемащите талидомид пациенти от мъжки пол трябва да отговаря на следните условия:

- Да разбира тератогенния риск, ако имат полов контакт с бременна жена или жена с детероден потенциал

- Да разбира нуждата от използване на презерватив, ако има полов контакт с бременна жена или жена с детероден потенциал, която не използва ефективна контрацепция (дори мъжът да е вазектомиран), по време на лечението, при прекъсване на приема на дозите и в продължение на поне 7 дни след спиране на лечението.
- Да разбира, че ако партньорката му от женски пол забременее, докато приема талидомид или 7 дни след спиране на приема на талидомид, той трябва незабавно да информира своя лекуващ лекар, както и че се препоръчва партньорката да бъде насочена към лекар специалист или с опит в тератологията за оценка и съвет.

Предписващият лекар трябва да се увери, че:

- Пациентът отговаря на условията на Програмата за предпазване от бременността, включително потвърждение, че е разбрала в достатъчна степен
- Пациентът приема горепосочените условия.

### Контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да използват един ефективен контрацептивен метод в продължение на поне 4 седмици преди началото на лечението, по време на лечението и до поне 4 седмици след лечението с талидомид, като правят това дори в случай на прекъсване на приема на дозите, освен ако пациентката не поеме ангажимента за пълно и непрекъснато въздържание от полов живот, потвърждавано ежемесечно. Ако не използва ефективна контрацепция, пациентката трябва да бъде насочена, за предпочитане към съответно обучен медицински специалист, за съвет относно контрацепцията, за да може да започне да я прилага.

Следните методи могат да се разглеждат като примери за ефективна контрацепция:

- Имплантат
- Вътрематочно средство (ВМС, спирала), освобождаващо левоноргестрел
- Медроксипрогестерон ацетат депо
- Прекъсване на маточните тръби (стерилизация)
- Полови сношения само с вазектомиран партньор; вазектомията трябва да бъде потвърдена с две отрицателни изследвания на семенната течност
- Инхибиращи овулацията, съдържащи само прогестерон таблетки (т.е. дезогестрел).

Поради повишения риск от венозна тромбоемболия при пациенти с мултиплен миелом (ММ), комбинираните перорални контрацептиви не се препоръчват (вж. точка 4.5). Ако дадена пациентка в момента използва комбинирани перорални контрацептиви, тя трябва да премине на някой от горепосочените ефективни методи. Рискът от венозна тромбоемболия продължава до 4-6 седмици след спиране на комбинирания перорален контрацептив.

### Тестове за бременност

При жените с детероден потенциал трябва да се провеждат тестове за бременност под медицински контрол, както е посочено по-долу, с минимална чувствителност 25 mIU/ml. Това изискване включва и жените с детероден потенциал, които практикуват пълно и непрекъснато въздържание от полов живот.

#### *Преди започване на лечението*

Тест за бременност под медицински контрол трябва да бъде извършен по време на консултацията за предписване на талидомид или в рамките на 3 дни преди посещението при предписващия лекар и след като пациентката е използвала ефективна контрацепция за период от поне 4 седмици преди това. Тестът трябва да потвърди, че пациентката не е бременна, когато започва лечението с талидомид.

#### *Проследяване и край на лечението*

Тестът за бременност под медицински контрол трябва да бъде повтарян на всеки 4 седмици, включително 4 седмици след края на лечението, освен в случаи на потвърдена тубарна стерилизация. Тези тестове за бременност трябва да бъдат извършвани в деня на посещението за предписване или в рамките на 3 дни преди посещението при предписващия лекар.

### Мъже

Тъй като талидомид се открива в спермата, по време на лечението с талидомид, при прекъсване на приема на дозите и за период от поне 7 дни след спиране на лечението, като предпазна мярка всички пациенти от мъжки пол трябва да използват презервативи, ако партньорката им е бременна или е жена с детероден потенциал, която не използва ефективна контрацепция. Пациентите от мъжки пол не трябва да даряват семенна течност или сперма по време на лечението (включително при прекъсвания на приема на дозите) и за период от поне 7 дни след спиране на приема на талидомид.

### Допълнителни предпазни мерки

Пациентите трябва да бъдат инструктирани никога да не преотстъпват този лекарствен продукт на друго лице и да връщат всички неизползвани капсули на своя фармацевт в края на лечението.

Пациентите не трябва да даряват кръв по време на лечението (включително при прекъсвания на приема на дозите) и за период от поне 7 дни след спиране на приема на талидомид.

Медицинските специалисти и болногледачите трябва да използват ръкавици за еднократна употреба, когато работят с блистера или капсулата. Жени, които са бременни или подозират, че може да са бременни, не трябва да работят с блистера или капсулата (вж. точка 6.6).

### Обучителни материали, ограничения за предписване и отпускане

За да бъдат подпомогнати пациентите в избягването на фетална експозиция на талидомид, Притежателят на разрешението за употреба трябва да предостави на медицинските специалисти обучителен материал, подсилващ предупрежденията за тератогенност на талидомид, да предостави съвети относно контрацепцията преди началото на лечението и насоки за необходимостта от провеждане на тестове за бременност. Лекарят, предписващ лекарствения продукт, трябва да информира пациента относно очаквания тератогенен риск и стриктните мерки за предпазване от бременност, както е описано в Програмата за предпазване от бременността, и да осигури на пациента съответната обучителна брошура за пациенти, карта на пациента и/или еквивалентно средство, съгласувани с националния компетентен орган. Съвместно с всеки национален компетентен орган е въведена програма за контролиран достъп, която включва използването на карта на пациента и/или еквивалентно средство за контрол на предписването и/или отпускането и събиране на информация, свързана с показанието, за да се мониторира употребата извън одобреното показание на територията на страната. В идеалния случай тестовете за бременност, издаването на рецепти и отпускането трябва да стават в един и същи ден. Отпускането на талидомид на жени с детероден потенциал трябва да става до 7 дни от предписването му и след извършен под медицинско наблюдение отрицателен тест за бременност. Предписанието за жени с детероден потенциал може да бъде за максимална продължителност на лечението 4 седмици в съответствие със схемите на прилагане за одобрените показания (вж. точка 4.2), а предписанието за всички други пациенти може да бъде за максимална продължителност 12 седмици.

### Аменорея

Употребата на талидомид може да бъде асоциирана с менструални нарушения, включително и аменорея. Трябва да се предположи, че аменореята по време на лечение с талидомид е в резултат на бременност, докато не се потвърди с медицински преглед, че пациентката не е бременна. Не е изяснен конкретният механизъм, по който талидомид може да причини аменорея. Съобщените събития, възникнали при млади (предменопаузални) жени (средна възраст 36 години), получаващи талидомид, за показания несвързани с мултиплен миелом, са настъпили в рамките на 6 месеца след започване на терапията и отзвучават след прекратяването на талидомид. В документирани съобщения на случаи с хормонална оценка, събитието аменорея се асоциира с понижени нива на естрадиола и повишени нива на FSH/LH. Когато са налични, антиовариалните антитела са отрицателни, а нивото на пролактин е в нормални граници.

## Сърдечносъдови нарушения

### Инфаркт на миокарда

При пациенти, получаващи талидомид, се съобщава за инфаркт на миокарда (ИМ), особено ако имат известни рискови фактори. Пациенти с известни рискови фактори за ИМ, включително предишна тромбоза, трябва да се наблюдават внимателно и да се предприемат действия в опит да се сведат до минимум всички изменяеми рискови фактори (напр. пушене, хипертония и хиперлипидемия).

### Венозни и артериални тромбоемболични събития

Пациенти, лекувани с талидомид, имат повишен риск от венозна тромбоемболия (като дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия) и артериална тромбоемболия (като инфаркт на миокарда и цереброваскуларно събитие) (вж. точка 4.8). Рискът изглежда най-голям през първите 5 месеца от терапията. Препоръките за профилактика на тромбозата и дозиране/антикоагулантна терапия са дадени в точка 4.2.

Анамнеза за тромбоемболични събития или съпътстващо приложение на еритропоеични средства или други средства, като например хормонозаместваща терапия, също могат да увеличат тромбоемболичния риск при тези пациенти. Следователно, тези средства трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с мултиплен миелом, които приемат талидомид с преднизон и мелфалан. Особено концентрацията на хемоглобин над 12g/dl трябва да води до прекратяване на еритропоеичните средства. Трябва да се предприемат действия в опит да се сведат до минимум всички изменяеми рискови фактори (напр. пушене, хипертония и хиперлипидемия).

Пациентите и лекарите се съветват да следят за признаци и симптоми на тромбоемболия. Пациентите трябва да се инструктират да търсят лекарска помощ, ако развият симптоми като задух, болка в гърдите, отоци по ръцете или краката.

### Разстройства на щитовидната жлеза

Съобщавани са случаи на хипотиреоидизъм. Преди началото на лечението се препоръчва оптимален контрол на съпътстващите заболявания, влияещи върху функцията на щитовидната жлеза. Препоръчва се проследяване на функцията на щитовидната жлеза на изходно ниво и в хода на лечението.

### Периферна невропатия

Периферната невропатия е много честа и потенциално тежка нежелана реакция при лечение с талидомид, която може да причини необратимо увреждане (вж. точка 4.8). В проучване фаза 3, медианата на времето до първото събитие на невропатия е 42,3 седмици.

Ако пациентът развие периферна невропатия, следвайте инструкциите за промяна на дозата и схемата, посочени в точка 4.2.

Препоръчва се внимателното мониториране на пациенти за симптоми на невропатия. Тези симптоми включват парестезия, дизестезия, дискомфорт, нарушена координация или слабост.

Преди началото на терапията с талидомид се препоръчва пациентите да бъдат подлагани на клиничен и неврологичен преглед, а по време на лечението да се провежда редовно рутинен мониторинг. Лекарствени продукти, за които е известно, че са свързани с невропатия трябва да бъдат използвани с повишено внимание при пациенти, приемащи талидомид (вж. точка 4.5).

Талидомид също така може потенциално да влоши съществуваща вече невропатия и затова не трябва да се използва при пациенти с клинични симптоми на периферна невропатия, освен ако клиничните ползи не превишават рисковете.

### Синкоп, брадикардия и атриовентрикуларен блок

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за синкоп, брадикардия и атриовентрикуларен блок; като може да се наложи намаляване на дозата или прекъсване на лечението.



### Белодробна хипертония

При пациентите, лекувани с талидомид, се съобщават случаи на белодробна хипертония, някои от тях летални. Преди започване и по време на терапията с талидомид пациентите трябва да бъдат оценени за признаци и симптоми на подлежащо сърдечно-белодробно заболяване.

### Хематологични нарушения

#### Неутропения

Честотата на неутропения от 3-та или 4-та степен, съобщавана като нежелана реакция, е висока при пациенти с мултиплен миелом, получаващи МПТ (мелфалан, преднизон, талидомид), отколкото при получаващите МП (мелфалан, преднизон): съответно 42,7 % спрямо 29,5 % (проучване IFM 99-06). За талидомид се съобщават нежелани лекарствени реакции от постмаркетинговия опит като фебрилна неутропения и панцитопения. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани и може да се наложи забавяне, намаляване или прекратяване на дозата (вж. точка 4.2).

#### Тромбоцитопения

При пациенти с мултиплен миелом, получаващи МПТ, се съобщава за тромбоцитопения, включително нежелани лекарствени реакции от 3-та или 4-та степен. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани и може да се наложи забавяне, намаляване или прекратяване на дозата (вж. точка 4.2). Препоръчително е пациентите и лекарите да са бдителни за признаци и симптоми на кървене, вкл. на петехии, епистаксис и стомашно-чревен кръвоизлив, особено в случаите на едновременно прилагане на лекарствен продукт, склонен да причини кръвоизлив (вж. точки 4.5 и 4.8).

### Чернодробни нарушения

Съобщават се чернодробни нарушения, главно отклонения във функционалните чернодробни показатели. Не се открива конкретна закономерност между хепатоцелуларните и холестатичните отклонения, като някои случаи са със смесена проява. Мнозинството от реакциите възникват в рамките на първите 2 месеца от терапията и отшумяват спонтанно без лечение след спирането на талидомид. Пациентите трябва да се наблюдават за чернодробната им функция, особено в случай на съществуващо чернодробно нарушение или едновременно прилагане на лекарствен продукт, който може да причини чернодробна дисфункция (вж. точка 4.8).

### Алергични реакции и тежки кожни реакции

При употребата на талидомид се съобщава за случаи на алергични реакции, които включват ангиоедем, анафилактична реакция и тежки кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). Пациентите трябва да бъдат информирани от предписващия лекар за признаците и симптомите на тези реакции и да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска консултация, ако развият тези симптоми. При кожни обриви 2-ра и 3-та степен трябва да се обмисли прекъсване или прекратяване на приема на талидомид. Приемът на талидомид трябва да се прекрати при ангиоедем, анафилактична реакция, 4-та степен обрив, ексфолиативен или булозен обрив или ако се подозира SJS, TEN или DRESS и не трябва да се започва отново след прекратяването на приема поради тези реакции (вж. точки 4.2 и 4.8).

### Сънливост

Много често талидомид предизвиква сънливост. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да избягват ситуации, при които сънливостта може да бъде проблем и да потърсят медицинска консултация преди да приемат други лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват сънливост. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани и може да се наложи намаляване на дозата.

Пациентите трябва да бъдат информирани за възможността от нарушаване на психични и/или физически способности, необходими за изпълнение на свързани с риск задачи (вж. точка 4.7).

### Тумор-лизис синдром

Пациентите с висок туморен товар преди започване на лечението са с риск за развитие на тумор-лизис синдром. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно и да се вземат подходящи предпазни мерки.

### Инфекции

Пациентите трябва да се наблюдават за тежки инфекции, включително сепсис и септичен шок.

При пациенти, получаващи талидомид, се съобщават случаи на вирусна реактивация, включително сериозни случаи на реактивация на херпес зостер или вируса на хепатит В (HBV).

Някои от случаите на реактивация на херпес зостер водят до дисеминиран херпес зостер, което налага временно спиране на лечението с талидомид и подходящо антивирусно лечение.

Някои от случаите на реактивация на HBV прогресират до остра чернодробна недостатъчност и довеждат до спиране на лечението с талидомид. Преди започване на лечение с талидомид трябва да се установи вирусният статус на хепатит В. За пациенти, чиито резултати са позитивни за HBV инфекция, се препоръчва консултация с лекар с опит в лечението на хепатит В.

Пациенти, които преди това са били инфектирани, трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на вирусна реактивация, включително активна HBV инфекция, по време на терапията.

### Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

Съобщени са случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия, включително с летален изход, при употребата на талидомид. За ПМЛ се съобщава няколко месеца до няколко години след започване на лечението с талидомид. Съобщените случаи са обикновено при пациенти, които приемат съпътстващо дексаметазон, или са били на предшестваща друга имunosупресивна химиотерапия. Лекарите трябва да проследяват пациентите редовно и да имат предвид ПМЛ при диференциалната диагноза при пациенти с новооткрити или влошаващи се неврологични симптоми, когнитивни или поведенчески признаци или симптоми. Също така пациентите трябва да бъдат посъветвани да информират партньора си или лицата, които се грижат за тях, за лечението, тъй като те могат да забележат симптоми, които пациентът не забелязва.

Оценката за ПМЛ трябва да се основава на неврологичен преглед, магнитно резонансно образно изследване на мозъка и анализ на гръбначно-мозъчната течност за ДНК на JC вируса (JCV) чрез полимеразна верижна реакция (PCR) или мозъчна биопсия с тестване за JCV. Отрицателният резултат от PCR за JCV не изключва ПМЛ. Възможно е да се наложи допълнително проследяване и оценка, ако не може да бъде поставена алтернативна диагноза.

Ако има съмнения за ПМЛ, по-нататъшното прилагане трябва да се спре, докато не се изключи ПМЛ. Ако се потвърди ПМЛ, талидомид трябва да се преустанови окончателно.

### Остра миелоидна левкемия (AML) и миелодиспластични синдроми (MDS)

Статистически значимо увеличение на AML и MDS е наблюдавано в едно клинично проучване при пациенти с нелекуван преди това мултиплен миелом (ММ), получаващи комбинация от мелфалан, преднизон и талидомид (МПТ). Рискът се увеличава с течение на времето и е около 2 % след две години и около 4 % след три години. При новодиагностицирани пациенти с ММ, получаващи леналидомид, се наблюдава и увеличена честота на втори първични злокачествени заболявания (ВПЗЗ). Сред инвазивните ВПЗЗ се наблюдават случаи на MDS/AML при пациенти, получаващи леналидомид в комбинация с мелфалан, или непосредствено след висока доза мелфалан и автоложна трансплантация на стволови клетки.

Ползата, постигана с талидомид, и рискът от AML и MDS трябва да се отчетат, преди да се започне лечение с талидомид в комбинация с мелфалан и преднизон. Лекарите трябва

внимателно да преценят пациентите преди и по време на лечението, като използват стандартен скрининг за рак, и да назначат лечение в съответствие с разрешеното показание.

#### Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане

Проучвания, проведени при здрави индивиди и пациенти с мултиплен миелом, предполагат, че талидомид не се повлиява в значителна степен от бъбречната или чернодробната функция (вж. точка 5.2). Това обаче не е официално проучвано при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция; ето защо пациентите с тежко бъбречно или чернодробно увреждане трябва да бъдат внимателно наблюдавани за всякакви нежелани събития.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Талидомид се метаболизира от цитохром P450 изоензимите в ниска степен и по тази причина е малко вероятно да възникнат клинично значими взаимодействия с лекарствени продукти, които са инхибитори и/или индуктори на тази ензимна система. Неензимната хидролиза на талидомид, която е основният механизъм на клирънс, предполага нисък потенциал за междулекарствени взаимодействия с талидомид.

#### Засилване на седативния ефект на други лекарствени продукти

Талидомид притежава седативни свойства и затова може да засили седирането, предизвикано от анксиолитици, хипнотици, антипсихотици, антихистамини (H<sub>1</sub> блокери), опиевидни производни, барбитурати и алкохол. Талидомид трябва да се прилага с повишено внимание в комбинация с лекарствени продукти, предизвикващи сънливост.

#### Брадикарден ефект

Тъй като талидомид притежава потенциал да предизвика брадикардия, лекарствени продукти, притежаващи същите фармакодинамични ефекти, като напр. активни вещества, за които е известно, че причиняват torsade de pointes, бета-блокери или антихолинестеразни средства, трябва да се прилагат с повишено внимание.

#### Лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват периферна невропатия

Лекарствени продукти, за които е известно, че са свързани с периферна невропатия (напр. винкристин и бортезомиб), трябва да се използват с повишено внимание при пациенти, приемащи талидомид.

#### Хормонални контрацептиви

Талидомид не взаимодейства с хормоналните контрацептиви. Фармакокинетичните профили на норетиндрон и етинил естрадиол са проучени при 10 здрави жени след прилагане на еднократна доза, съдържаща 1,0 mg норетиндрон ацетат и 0,75 mg етинил естрадиол. Резултатите до достигане на стационарно състояние при и без едновременно прилагане на 200 mg/ден талидомид са сходни. Комбинирани хормонални контрацептиви обаче не се препоръчват, поради повишения риск от венозна тромбоемболична болест.

#### Варфарин

При многократно приложение, дози от 200 mg талидомид веднъж на ден за 4 дни нямат ефект върху международното нормализирано съотношение (INR) при здрави доброволци. Поради повишения риск от тромбоза при онкологични пациенти обаче, както и в резултат на потенциално ускорения метаболизъм на варфарин в присъствие на кортикостероиди, се препоръчва внимателно мониториране на стойностите на INR по време на лечение с комбинацията талидомид-преднизон, както и през първите седмици след неговия край.

#### Дигоксин

Талидомид не взаимодейства с дигоксин. Приложението на многократни дози от 200 mg талидомид при 18 здрави доброволци от мъжки пол няма забележим ефект върху фармакокинетиката на единична доза дигоксин. В допълнение, приложението на единична доза от 0,5 mg дигоксин няма забележим ефект върху фармакокинетиката на талидомид. Не е известно дали ефектът ще бъде различен при пациенти с мултиплен миелом.

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват един ефективен контрацептивен метод в продължение на поне 4 седмици преди началото на лечението, по време на лечението, включително при прекъсвания на приема на дозите, и до поне 4 седмици след лечението с талидомид (вж. точка 4.4). Ако при жена на лечение с талидомид се установи бременност, лечението трябва да бъде прекратено незабавно и пациентката трябва да бъде насочена към лекар, специализиран или с опит в тератологията за оценка и съвет.

Тъй като талидомид се открива в спермата, по време на лечението с талидомид, при прекъсване на приема на дозите и за период от поне 7 дни след спиране на лечението, като предпазна мярка всички пациенти от мъжки пол трябва да използват презервативи, ако партньорката им е бременна или е жена с детероден потенциал, която не използва ефективна контрацепция. Това е приложимо дори мъжът да е вазектомиран.

Ако се установи бременност при партньорка на пациент от мъжки пол, който е на лечение с талидомид, партньорката трябва да бъде насочена към лекар, специализиран или с опит в тератологията за оценка и съвет.

### Бременност

Талидомид е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, освен ако са изпълнени условията на Програмата за предпазване от бременността (вж. точка 4.3).

Талидомид е вещество със силна тератогенност при хора и предизвиква тежки и животозастрашаващи вродени малформации с висока честота (около 30 %) като: екстремелия (амелия, фокомелия, хемимелия) на горните и/или долните крайници, микротия с аномалия на външния слухов проход (завършва сяло или липсва), лезии на средното и вътрешното ухо (по-редки), очни лезии (анофтальм, микрофтальм), вродени сърдечни малформации, бъбречни аномалии. Описани са също и други по-редки аномалии.

### Кърмене

Не е известно дали талидомид се екскретира в човешката кърма. При проучвания върху животни е установено отделяне на талидомид в кърмата. Затова кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с талидомид.

### Фертилитет

В проучване при зайци не се установява ефект върху фертилитета на мъжките и женските, въпреки че се наблюдава тестикуларна дегенерация при мъжките животни.

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Талидомид BMS според препоръчителната дозировка повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Талидомид може да причини умора (много често), замаяност (много често), сънливост (много често) и замъглено зрение (често) (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се съветват да не шофират и да не работят с машини или да не изпълняват рискови задачи, докато са на лечение с талидомид, ако се чувстват уморени, замаяни, сънливи или имат замъглено зрение.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Може да се очаква повечето пациенти, които приемат талидомид, да получат нежелани реакции.

Най-често наблюдаваните нежелани реакции, свързани с използването на талидомид в комбинация с мелфалан и преднизон, са: неутропения, левкопения, запек, сънливост,

парестезия, периферна невропатия, анемия, лимфопения, тромбоцитопения, замаяност, дизестезия, тремор и периферен едем.

В допълнение към горепосочените нежелани реакции в други клинични проучвания талидомид в комбинация с дексаметазон е предизвиквал много честата нежелана реакция - умора; чести нежелани реакции - транзиторно исхемично събитие, синкоп, вертиго, хипотония, промени в настроението, тревожност, замъглено зрение, гадене и диспепсия; и нечести нежелани реакции – цереброваскуларен инцидент, перфорация на дивертикул, перитонит, ортостатична хипотония и бронхит.

Клинично най-значимите нежелани реакции, свързани с използването на талидомид в комбинация с мелфалан и преднизон или дексаметазон, включват: дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия, периферна невропатия, тежки кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, синкоп, брадикардия и замаяност (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

#### Таблица на нежеланите лекарствени реакции

В Таблица 3 се съдържат само нежеланите реакции, за които е установена основателна причинно-следствена зависимост от лечението с лекарствения продукт според наблюдаваното в основното проучване и от постмаркетинговия опит. Представените честоти се базират на наблюденията по време на едно основно сравнително клинично проучване, в което се изследва ефектът на талидомид в комбинация с мелфалан и преднизон при нелекувани по-рано пациенти с мултиплен миелом.

Честотите се дефинират като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $+ 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране, в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред, по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 3: Нежелани лекарствени реакции (НЛР), съобщени от основното клинично проучване на талидомид в комбинация с мелфалан и преднизон и от постмаркетинговата употреба**

Системо-органи класове	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Чести	Пневмония
	С неизвестна честота	Тежки инфекции (напр. фатален сепсис, включително септичен шок) <sup>†</sup> , Вирусни инфекции, включително херпес зостер и хепатит В вирусна реактивация <sup>†</sup> ,
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Чести	Остра миелоидна левкемия <sup>*,^</sup>
	Нечести	Миелодиспластичен синдром <sup>*,^</sup>
	С неизвестна честота	Синдром на туморен лизис <sup>†</sup>
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Неутропения, левкопения, анемия, лимфопения, тромбоцитопения
	Чести	Фебрилна неутропения <sup>†</sup> , панцитопения <sup>†</sup>
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Алергични реакции (свръхчувствителност, ангиоедем, анафилактична реакция, уртикария) <sup>†</sup>
Нарушения на ендокринната система	С неизвестна честота	Хипотиреоидизъм <sup>†</sup>
Психични нарушения	Чести	Объркване, депресия

<b>Системо-органични класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелани реакции</b>
<b>Нарушения на нервната система</b>	<u>Много често</u>	Периферна невропатия*, тремор, замаяност, парестезии, дизестезия, сънливост
	<u>Чести</u>	Конвулсии†, нарушена координация
	<u>С неизвестна честота</u>	Синдром на задна обратима енцефалопатия (PRES)*,†, влошаване на симптомите на болестта на Parkinson†
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	<u>Чести</u>	Нарушен слух или глухота
<b>Сърдечни нарушения</b>	<u>Чести</u>	Сърдечна недостатъчност, брадикардия
	<u>Нечести</u>	Миокарден инфаркт†, атриална фибрилация†, атриовентрикуларен блок
<b>Съдови нарушения</b>	<u>Чести</u>	Дълбока венозна тромбоза*
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	<u>Чести</u>	Белодробна емболия*, интерстициална белодробна болест, бронхопневмопатия, диспнея
	<u>С неизвестна честота</u>	Белодробна хипертония†
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	<u>Много често</u>	Запек
	<u>Чести</u>	Повръщане, сухота в устата
	<u>Нечести</u>	Чревна обструкция†
	<u>С неизвестна честота</u>	Стомашно-чревна перфорация†, панкреатит†, кръвоизлив от стомашно-чревния тракт†
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	<u>С неизвестна честота</u>	Чернодробни нарушения†
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	<u>Чести</u>	Токсични кожни ерупции, обрив, суха кожа
	<u>С неизвестна честота</u>	Синдром на Stevens-Johnson*,†, токсична епидермална некролиза*,†, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми*,†, левкоцитокластичен васкулит†
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	<u>Чести</u>	Бъбречна недостатъчност†
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	<u>С неизвестна честота</u>	Полова дисфункция†, менструални нарушения, включително аменорея†
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	<u>Много често</u>	Периферен едем
	<u>Чести</u>	Пирексия, астения, неразположение

\* вижте точка 4.8 Описание на избрани нежелани реакции

† установени от постмаркетингови данни

^ Остра миелоидна левкемия и Миелодиспластичен синдром се съобщават от едно клинично проучване при пациенти с нелекувана до тогава ММ, които са получавали комбинация от мелфалан, преднизон и талидомид (МРТ)

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Нарушения на кръвта и лимфната система*

Нежеланите реакции в областта на хематологичните нарушения са представени в сравнение със сравнителното рамо, тъй като сравнителният продукт има значим ефект върху тези нарушения (Таблица 4).

**Таблица 4: Сравнение на хематологичните нарушения при комбинациите мелфалан, преднизон (МП) и мелфалан, преднизон, талидомид (МПТ) в проучване IFM 99-06 (вж. Точка 5.1)**

	n (% от пациентите)	
	МП (n=193)	МПТ (n=124)
	Степени 3 и 4*	
<b>Неутропения</b>	57 (29,5)	53 (42,7)
<b>Левкопения</b>	32 (16,6)	32 (25,8)
<b>Анемия</b>	28 (14,5)	17 (13,7)
<b>Лимфопения</b>	14 (7,3)	15 (12,1)
<b>Тромбоцитопения</b>	19 (9,8)	14 (11,3)

\* Критерии на СЗО

Допълнителни нежелани реакции от постмаркетинговия опит с талидомид, които не са наблюдавани при основното проучване, са фебрилна неутропения и панцитопения.

#### *Тератогенност*

Рискът от интерутеринна смърт или тежки вродени малформации, главно фокомелия, е изключително висок. Талидомид не трябва да се използва в нито един момент от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).

#### *Венозни и артериални тромбоемболични събития*

Има съобщения за повишен риск от венозна тромбоемболия (като дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия) и артериална тромбоемболия (като инфаркт на миокарда и цереброваскуларно събитие) при пациенти, лекувани с талидомид (вж. точка 4.4).

#### *Периферна невропатия*

Периферната невропатия е много честа, потенциално тежка нежелана реакция при лечението с талидомид, която може да причини необратимо увреждане (вж. точка 4.4). По принцип, периферната невропатия се появява след хронична употреба в продължение на месеци. Съществуват, обаче и съобщения след относително краткотрайна употреба. Случаите на невропатия, водещи до прекратяване на лечението, намаляване на дозата или прекъсване на лечението се увеличават в зависимост от кумулативните дози и продължителността на терапията. Симптомите могат да се появят известно време след спиране на лечението с талидомид и могат да отзвучат бавно или въобще да не отзвучат.

#### *Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) / Синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS)*

Съобщават се случаи на PRES/RPLS. Признаците и симптомите включват нарушение на зрението, главоболие, гърчове и променен психичен статус, със или без свързана хипертония. Диагнозата на PRES/RPLS изисква потвърждение чрез образно изследване на мозъка. Мнозинството от съобщените случаи са имали потвърдени рискови фактори за PRES/RPLS, включително хипертония, бъбречно увреждане и едновременна употреба на високи дози кортикостероиди и/или химиотерапия.

#### *Остра миелоидна левкемия (AML) и миелодиспластични синдроми (MDS)*

AML и MDS се съобщават от едно клинично проучване при пациенти с преди това нелекуван мултиплен миелом, получаващи комбинация от мелфалан, преднизон и талидомид (вж. точка 4.4).

#### *Алергични реакции и тежки кожни реакции*

При използването на терапия с талидомид се съобщава за случаи на алергични реакции, които включват ангиоедем, анафилактична реакция и тежки кожни реакции, включващи синдром на Stevens-Johnson, TEN и DRESS. Ако се подозира ангиоедем, анафилактична реакция, синдром на Stevens-Johnson, TEN или DRESS, употребата на талидомид не трябва да започва повторно (вж. точки 4.2 и 4.4).

### Популация в старческа възраст

Профилът на нежелани реакции, съобщени при пациенти > 75-годишна възраст, лекувани с талидомид 100 mg веднъж дневно, е подобен на профила на нежеланите реакции, наблюдаван при пациенти ≤ 75-годишна възраст, лекувани с талидомид 200 mg веднъж дневно (вж. Таблица 3). Но пациентите на възраст > 75 години са с потенциален риск от по-висока честота на сериозни нежелани реакции.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

В литературата има съобщения за 18 случая на предозиране, отнасящи се за дози до 14,4 грама. В тринадесет от тези случаи пациентите са приемали само талидомид; количеството е в диапазона от 350 mg до 4000 mg. Тези пациенти или не са проявили симптоми, или са проявили симптоми на сънливост, раздразнителност, „болест” и/или главоболие. При едно дете на 2-годишна възраст, което е приело 700 mg, е установен аномален плантарен отговор в допълнение към сънливост и раздразнителност. Няма съобщения за случаи на смърт и всички пациенти с предозиране са се възстановили без последствия. Не съществува специален антидот при предозиране на талидомид. В случай на предозиране трябва да бъдат мониторираны показателите на жизнените функции на пациента и трябва да бъде приложено подходящо подпомагащо лечение за поддържане на кръвното налягане и дихателния статус.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: имunosупресори, други имunosупресори, АТС код: L04AX02.

Талидомид има хирален център и клинично се използва под формата на рацемат на (+)-(R)- и (-)-(S)-талидомид. Спектърът на действие на талидомид не е напълно определен.

### Механизъм на действие

Талидомид показва имуномодулаторно, противовъзпалително и потенциално антинеопластично действие. Данните от *in vitro* проучвания и клинични изпитвания подсказват, че имуномодулаторните, противовъзпалителните и антинеопластичните ефекти на талидомид могат да са свързани с потискане на синтезирането на свръхколичества от туморния некротичен фактор-алфа (TNF- $\alpha$ ), демодуляция на избрани адхезионни молекули върху клетъчната повърхност, участващи в миграцията на левкоцитите и с антиангиогенна активност. Талидомид също така е хипнотично седативно средство с централно действие, което не е барбитурово производно. Няма антибактериални ефекти.

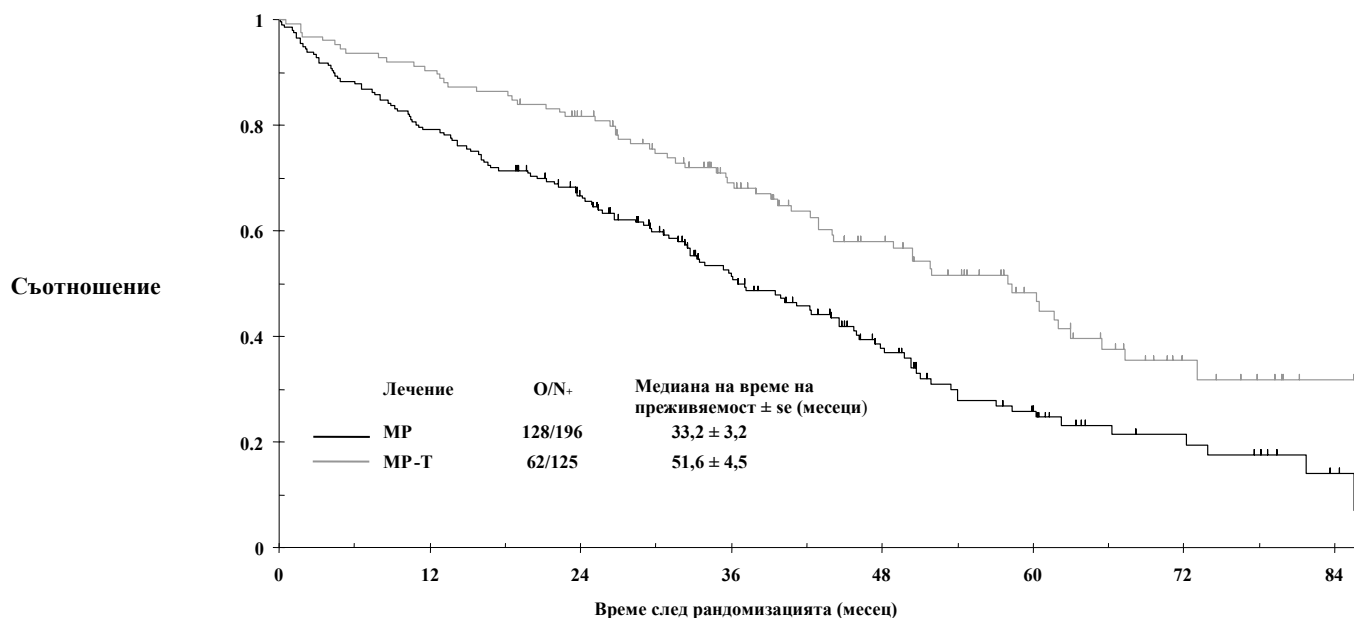
### Клинична ефикасност и безопасност

Резултатите от IFM 99-06 - Фаза 3 рандомизирано, открито, с паралелни групи, многоцентрово проучване демонстрират предимство по отношение на преживяемостта, когато талидомид се използва в комбинация с мелфалан и преднизон за 12 цикъла по 6 седмици за лечение на пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом. В това проучване възрастовият диапазон на пациентите е 65-75 години, като 41 % (183/447) от пациентите са на възраст 70 години или по-възрастни. Медианата на дозата талидомид е 217 mg и > 40 % от пациентите преминават 9 цикъла. Мелфалан и преднизон са прилагани в дози съответно 0,25 mg/kg/ден и 2 mg/kg/ден в дните от 1 до 4 на всеки 6-седмичен цикъл.



Освен анализа по протокол, е извършена актуализация на проучването IFM 99-06, като са представени данните от още 15 месеца проследяване. Медианата на общата преживяемост (OS) е съответно от  $51,6 \pm 4,5$  и  $33,2 \pm 3,2$  месеца в групите на МПТ и МП ( $97,5\%$  CI  $0,42$  до  $0,84$ ). Тази 18-месечна разлика е статистически значима с коефициент на риск по отношение на намаляване на риска от смърт в групата с МПТ от  $0,56$ ,  $97,5\%$  доверителен интервал  $0,42-0,84$  и  $p$ -стойност  $< 0,001$  (вж. Фигура 1).

**Фигура 1: Обща преживяемост според лечението**



### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с талидомид във всички подгрупи на педиатричната популация при мултиплен миелом (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Талидомид се абсорбира бавно след перорален прием. Максималните плазмени концентрации се достигат 1-5 часа след приема. Едновременното приемане с храна забавя резорбцията, но не променя общата степен на резорбция.

### Разпределение

Свързването на (+)-(R) и (-)-(S) енантиомерите с плазмените протеини е определено съответно като  $55\%$  и  $65\%$ . Талидомид присъства в спермата на пациентите от мъжки пол при нива, подобни на плазмените концентрации (вж. точка 4.4). Разпределението на талидомид не се повлиява в значима степен от променливите възраст, пол, бъбречна функция и биохимия на кръвта.

### Биотрансформация

Талидомид се метаболизира почти изцяло чрез неензимна хидролиза. Непромененият талидомид в плазмата представлява  $80\%$  от продуктите от обмяната в кръвообращението. Непромененият талидомид е незначителен компонент ( $< 3\%$  от дозата) в урината. Освен талидомид, в плазмата и в голяма степен в урината присъстват и хидролизни продукти N-(o-карбокисбензоил) глутаримид и фталоил изоглутамин, образувани чрез неензимни процеси. Оксидативният метаболизъм не допринася значимо за общия метаболизъм на талидомид. Съществува минимален, катализиран от цитохром P450 системата, чернодробен метаболизъм на талидомид. Съществуват *in vitro* данни, които показват, че преднизон може да предизвика ензимна индукция, която би могла да намали системната експозиция на

едновременно използвани лекарствени продукти. Релевантността на тези находки *in vivo* е неизвестна.

#### Елиминиране

Средният плазмен елиминационен полуживот на талидомид след еднократни перорални дози в диапазона между 50 mg и 400 mg е 5,5 до 7,3 часа. След еднократна перорална доза от 400 mg радиобелязан талидомид общото средно възстановяване е 93,6 % от приложената доза до ден 8. Голяма част от радиоактивната доза се екскретира в рамките на 48 часа след прилагането на дозата. Основният път на екскретиране е чрез урината (< 90 %), докато екскретирането чрез фецеса е незначително.

Съществува линейна зависимост между телесното тегло и изчисления клирънс на талидомид: при пациенти с мултиплен миелом с телесно тегло от 47 до 133 kg клирънсът на талидомид варира между приблизително 6-12 L/h, което представлява увеличение на клирънса на талидомид от 0,621 L/h на 10 kg увеличение на телесното тегло.

#### Линейност/нелинейност

Общата системна експозиция (AUC) е пропорционална на дозата при условия на единична доза. Не се наблюдава времева зависимост на фармакокинетиката.

#### Чернодробно и бъбречно увреждане

Степента на метаболизъм на талидомид чрез чернодробната цитохром P450 система е минимална и интактен талидомид не се екскретира чрез бъбреците. Измерванията на бъбречната функция (CrCl) и на чернодробната функция (кръвна биохимия) показват минимален ефект на бъбречната и чернодробната функция върху фармакокинетиката на талидомид. Поради това не се очаква метаболизмът на талидомид да се повлияе от нарушение на чернодробната или бъбречната функция. Данните от пациенти с бъбречно заболяване в краен стадий не предполагат никакво въздействие на бъбречната функция върху фармакокинетиката на талидомид.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При мъжко куче, след прилагане в продължение на една година, са наблюдавани обратими запушвания в жлъчните каналчета при експозиции, 1,9 пъти по-високи от експозицията при хора.

В проучвания при мишки и плъхове е отбелязан понижен брой на тромбоцитите. Това изглежда е свързано с талидомид и се проявява при експозиции 2,4 пъти по-високи от експозицията при хора. Това понижаване не е довело до клинични прояви.

В едногодишно проучване при кучета са наблюдавани уголемяване и/или оцветяване в синьо на млечните жлези и удължаване на еструса при женските животни, при експозиции равни на 1,8 или повече от 3,6 пъти по-високи от експозицията при хора. Релевантността при хора е неизвестна.

Ефектът на талидомид върху функцията на щитовидната жлеза е оценен както при плъхове, така и при кучета. При кучетата не се наблюдава ефект. При плъхове, обаче, има забележимо дозозависимо намаляване на общия и свободния T4, което е по-постоянно при женските екземпляри.

Не се установява мутагенен или генотоксичен ефект при анализ на талидомид със стандартна батерия от тестове за генотоксичност. Не са установени данни за канцерогенност при експозиции приблизително 15, 13 и 39 пъти по-големи от изчислената клинична AUC при препоръчаната начална доза съответно при мишки, мъжки и женски плъхове.

Проучванията върху животни показват различия в чувствителността на отделните видове към тератогенните ефекти на талидомид. Талидомид е доказан тератоген при хора.

В проучване при зайци не се установява ефект върху фертилитета на мъжките и женските, въпреки че се наблюдава тестикуларна дегенерация при мъжките животни.

В едно проучване на пери- и постнаталната токсичност при зайци талидомид, прилаган в дози до 500 mg/kg/ден, води до аборт, увеличен брой на мъртвородените и намалена жизнеспособност на малките в периода на лактация. При поколението на майки, третирани с талидомид, има увеличаване на абортите, забавено наддаване на тегло, промени в способностите за заучаване и в паметта, намален фертилитет и намален индекс на забременяване.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Нишесте, прежелатинизирано  
Магнезиев стеарат

#### Състав на капсулата

Желатин  
Титанов диоксид (E171)

#### Печатно мастило

Шеллак  
Черен железен оксид (E172)  
Пропиленгликол

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

5 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

PVC/PCTFE/алуминиев блистер, съдържащ 14 капсули.

Видове опаковки: 28 капсули (два блистера) фиксирани в картонена карта тип „портфейл”.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Капсулите не трябва да се отварят или смачкват. Ако талидомид прах влезе в контакт с кожата, тя трябва да се измие незабавно и обилно със сапун и вода. Ако талидомид влезе в контакт с лигавици, те трябва да се промият обилно с вода.

Медицинските специалисти и болногледачите трябва да използват ръкавици за еднократна употреба, когато работят с блистера или капсулата. След това ръкавиците трябва да се свалят внимателно, за да се предотврати експозиция на кожата, да се поставят в полиетиленова торбичка с "цип" и да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. После ръцете трябва

да се измият добре със сапун и вода. Жени, които са бременни или подозират, че може да са бременни, не трябва да работят с блистера или капсулата (вж. точка 4.4).

Всички неизползвани капсули трябва да бъдат върнати на фармацевта в края на лечението.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ирландия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/443/001

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 16 април 2008 г.

Дата на последно подновяване: 08 февруари 2018 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Celgene Distribution B.V.  
Orteliuslaan 1000  
3528 BD Utrecht  
Нидерландия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата.
  - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**
1. Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува подробностите на програма за контролиран достъп с националните компетентни органи и трябва да приложи съответната програма на национално ниво, за да гарантира, че:
    - Преди пускането на пазара всички лекари, които възнамеряват да предписват Талидомид BMS, и всички фармацевти, които може да отпускат Талидомид BMS, са получили Пряко съобщение до медицинските специалисти, както е описано по-долу.
    - Преди предписване (когато е приложимо и както е съгласувано с националния компетентен орган – преди отпускане) всички здравни специалисти, които възнамеряват да предписват (и да отпускат) Талидомид BMS, са снабдени с Обучителен комплект за медицински специалисти, който съдържа следното:

- Обучителна брошура за медицински специалисти
  - Обучителни брошури за пациенти
  - Карта на пациента
  - Формуляри за информираност относно риска
  - Информация къде да се намери актуалната Кратка характеристика на продукта (КХП)
2. ПРУ трябва да приложи програма за предпазване от бременност (ППБ) във всяка държава членка. Подробностите на ППБ трябва да са съгласувани с националния компетентен орган във всяка държава членка и да се приложат преди пускането на лекарствения продукт на пазара.
  3. ПРУ трябва да съгласува окончателния текст на Прякото съобщение до медицинските специалисти и съдържанието на Обучителния комплект за медицински специалисти с националния компетентен орган във всяка държава членка преди пускането на лекарствения продукт на пазара и да гарантира, че материалите съдържат основните елементи, както е описано по-долу.
  4. ПРУ трябва да съгласува прилагането на програмата за контролиран достъп във всяка държава членка.
  5. Преди разрешаването за употреба от националния компетентен орган и преди пускането на лекарствения продукт на пазара ПРУ трябва да гарантира, че обучителните материали са предоставени на и прегледани от националните организации на пациентите или, ако такава организация не съществува или не може да бъде включена, от съответна група пациенти. За предпочитане е включените пациенти да не са запознати с историята на талидомид. Резултатите от теста за ниво на разбираемост трябва да бъдат предоставени на националния компетентен орган и крайните варианти на материалите да бъдат валидирани на национално ниво.
  6. ПРУ също трябва да съгласува с всяка държава членка преди пускането на лекарствения продукт на пазара:
    - Най-подходящите стратегии за мониториране на употребата на продукта извън одобрените показания на територията на страната.
    - Събирането на подробни данни с цел да бъдат разбрани демографските показатели на таргетната популация, показанието и броят на жените с детероден потенциал, за да се следи употребата на продукта извън одобрените показания на територията на страната.
  7. Преди пускане на пазара във всяка държава членка ПРУ трябва да уведомява ЕМА и съответните национални представители на пациентите и на пострадалите относно предложената дата за пускане на пазара.

### **Основни елементи, които трябва да бъдат включени**

#### **Пряко съобщение до медицинските специалисти (преди пускането на пазара)**

Прякото съобщение до медицинските специалисти трябва да се състои от две части:

- Основен текст, съгласуван с CHMP
- Национални специфични изисквания, съгласувани с националния компетентен орган, относно:
  - Разпространението на лекарствения продукт
  - Процедури, които да гарантират, че всички съответни мерки са били предприети преди отпускането на Талидомид BMS

#### **Обучителен комплект за медицински специалисти**

Обучителният комплект за медицински специалисти трябва да съдържа следните елементи:

#### **Обучителна брошура за медицински специалисти**

- История и информация за талидомид
- Максимална продължителност на предписаното лечение
  - 4 седмици за жени с детероден потенциал
  - 12 седмици за мъже и за жени без детероден потенциал

- Тератогенност и необходимостта да се избягва експозиция на фетуса
- Ръководство за работа с блистера или капсулата Талидомид BMS за медицински специалисти и болногледачи
- Задължения на медицинските специалисти, които възнамеряват да предписват или отпускат Талидомид BMS
  - Необходимост да се осигури изчерпателно съветване и консултация на пациентите
  - Това, че пациентите трябва да бъдат способни да спазват изискванията за безопасна употреба на Талидомид BMS
  - Необходимост да се осигурят на пациентите съответните обучителна брошура за пациенти, карта на пациента и/или еквивалентно средство
- Съвети за безопасност, отнасящи се до всички пациенти
  - Описание и лечение на исхемична болест на сърцето (включително инфаркт на миокарда)
  - Местни наредби за отпускане на предписан талидомид, специфични за всяка държава
  - Всички неизползвани капсули трябва да се върнат на фармацевта в края на лечението
  - Пациентът не трябва да дарява кръв по време на лечението (включително при прекъсвания на приема) и до поне 7 дни след спиране на приема на Талидомид BMS
- Описание на ППБ и категоризиране на пациентите по пол и детероден потенциал
  - Алгоритъм за прилагане на ППБ
  - Определение за жени с детероден потенциал (ЖДРП) и действия, които предписващият лекар трябва да предприеме, ако не е сигурен
- Съвети за безопасност за жени с детероден потенциал
  - Необходимост да се избегне експозиция на фетуса
  - Описание на ППБ
  - Необходимост от ефективна контрацепция (дори ако жената е с аменорея) и определение за ефективна контрацепция
  - Ако тя има нужда да промени или да спре използването на своя метод за контрацепция, тя трябва да информира:
    - Лекаря, предписал нейната контрацепция, че тя е на талидомид
    - Лекаря, предписал талидомид, че тя е спряла или променила своя метод на контрацепция
  - Схема на тестовете за бременност
    - Съвет за подходящи тестове
    - Преди започване на лечението
    - По време на лечението въз основа на метода за контрацепция
    - След края на лечението
  - Необходимост от незабавно спиране на Талидомид BMS при подозрение за бременност
  - Необходимост от незабавно уведомяване на лекуващия лекар при подозрение за бременност
- Съвети за безопасност за мъже
  - Необходимост да се избегне експозиция на фетуса
  - Необходимост да се използват презервативи, ако сексуалната им партньорка е бременна или е ЖДРП, която не използва ефективна контрацепция (дори ако мъжът е имал вазектомия)
    - По време на лечението с Талидомид BMS
    - Поне 7 дни след последната доза
  - Не трябва да дарява сперма или сперматозоиди по време на лечението (включително при прекъсвания на приема на дозите) и в продължение на поне 7 дни след спирането на лечението с Талидомид BMS



- Трябва незабавно да уведоми лекуващия лекар, ако партньорката му забременее, докато той приема Талидомид BMS, или скоро след като е спрял приема на Талидомид BMS
- Изисквания в случай на бременност
  - Указания, че Талидомид BMS трябва незабавно да се спре при подозрение за бременност при пациенти от женски пол
  - Необходимост пациентът задължително да се насочи към лекар специалист или с опит в областта на тератологията и диагностиката за оценка и консултация
  - Локални данни за контакт за незабавно съобщаване на подозирана бременност
- Локални данни за контакт за съобщаване на нежелани реакции

### Обучителни брошури за пациентите

Обучителните брошури за пациентите трябва да бъдат 3 вида:

- Брошура за пациенти от женски пол с детероден потенциал и техния партньор
- Брошура за пациенти от женски пол без детероден потенциал
- Брошура за пациенти от мъжки пол

Всички обучителни брошури за пациентите трябва да съдържат следните елементи:

- Талидомид е тератогенен
- Талидомид може да причини исхемична болест на сърцето (включително инфаркт на миокарда)
- Описание на картата на пациента и необходимостта от нея
- Ръководство за работа с Талидомид BMS за пациенти, болногледачи и членове на семейството
- Национални или други приложими специфични договорености за предписване и за отпускане на Талидомид BMS
- Пациентът не трябва да дава Талидомид BMS на други лица
- Пациентът не трябва да дарява кръв по време на лечението (включително при прекъсвания на приема на дозите) и поне 7 дни след спирането на лечението с Талидомид BMS
- Пациентът трябва да уведоми своя лекар за появата на всякакви нежелани реакции
- Всички неизползвани капсули трябва да бъдат върнати на фармацевта в края на лечението

В съответната обучителна брошура трябва също да бъде предоставена следната информация:

### Брошура за пациенти от женски пол с детероден потенциал

- Необходимост да се избегне експозиция на фетуса
- Описание на ППБ
- Необходимостта от ефективна контрацепция и определение за ефективна контрацепция
- Ако тя има нужда да промени или да спре използването на своя метод за контрацепция, тя трябва да информира:
  - Лекаря, предписал нейната контрацепция, че тя е на талидомид
  - Лекаря, предписал талидомид, че тя е спряла или променила своя метод на контрацепция
- Схема на тестовете за бременност
  - Преди започване на лечението
  - По време на лечението (включително при прекъсвания на приема на дозите) поне на всеки 4 седмици, освен в случай на потвърдена тубарна стерилизация
  - След края на лечението
- Необходимост незабавно да се спре Талидомид BMS при подозрение за бременност
- Необходимост незабавно да уведоми своя лекар при подозрение за бременност

### Брошура за пациенти от мъжки пол

- Необходимост да се избегне експозиция на фетуса
- Необходимост да се използват презервативи, ако сексуалната им партньорка е бременна или е ЖДРП, която не използва ефективна контрацепция (дори ако мъжът е имал вазектомия)
  - По време на лечението с Талидомид BMS (включително при прекъсвания на приема на дозите)
  - В продължение на поне 7 дни след последната доза
- Трябва незабавно да уведоми лекуващия лекар, ако партньорката му забременее
- Не трябва да дарява сперма или сперматозоиди по време на лечението (включително при прекъсвания на приема) и в продължение на поне 7 дни след спирането на лечението с Талидомид BMS

### Карта на пациента и/или еквивалентно средство

Картата на пациента трябва да съдържа следните елементи:

- Потвърждение, че е извършена подходящата консултация
- Документиране на детеродния статус
- Квадратче (или подобно), където лекарят поставя отметка, за да потвърди, че пациентът използва ефективна контрацепция (ако е жена с детероден потенциал)
- Дати и резултати от тестовете за бременност

### Формуляри за информираност относно риска

Трябва да има 3 вида формуляри за информираност относно риска:

- Жена с детероден потенциал
- Жена без детероден потенциал
- Пациент от мъжки пол

Всички формуляри за информираност относно риска трябва да съдържат следните елементи:

- предупреждение за тератогенност
- пациентите получават подходяща консултация преди започване на лечението
- потвърждение от пациента за разбиране на риска от талидомид и на мерките на ППБ
- дата на консултиране
- данни за пациента, подпис и дата
- име на предписващия, подпис и дата
- целта на този документ, т.е. според посоченото в ППБ: „Целта на формуляра за информираност относно риска е да предпази пациентите и евентуалните фетуси, като гарантира, че пациентите са напълно информирани и разбират риска от тератогенност и други нежелани реакции, свързани с употребата на талидомид. Този документ не представлява договор и не освобождава никого от неговите/нейните отговорности по отношение на безопасната употреба на продукта и предотвратяване на експозиция на фетуса.”

Формулярите за информираност относно риска за жени с детероден потенциал трябва също да включват:

- Потвърждение, че лекарят е обсъдил следното:
  - необходимостта да се избегне експозиция на фетуса
  - ако жената е бременна или планира да забременее, не трябва да приема талидомид
  - че тя разбира необходимостта да избягва употребата на талидомид по време на бременност и да прилага ефективни мерки за контрацепция без прекъсване, поне 4 седмици преди началото на лечението, през целия курс на лечението и поне 4 седмици след края на лечението
  - че ако се наложи да промени или прекрати употребата на използвания метод за контрацепция, тя трябва да уведоми:
    - лекаря, предписал контрацепцията, че приема Талидомид BMS

- лекаря, предписал Талидомид BMS, че е прекратила или променила използвания метод за контрацепция
- за необходимостта от тестове за бременност, тоест преди лечение, поне 4 седмици преди началото на лечението
- за необходимостта да спре Талидомид BMS незабавно при подозрение за бременност
- за необходимостта да се свърже с лекаря си незабавно при подозрение за бременност
- че тя не трябва да дава лекарството на други лица
- че не трябва да дарява кръв по време на лечението (включително при прекъсвания на приема на дозите) и в продължение на поне 7 дни след спирането на Талидомид BMS
- че трябва да върне капсулите на фармацевта след края на лечението

Формулярите за информираност относно риска за жени без детероден потенциал трябва също да включват:

- Потвърждение, че лекарят е обсъдил следното:

- че тя не трябва да дава лекарството на други лица
- че не трябва да дарява кръв по време на лечението (включително при прекъсвания на приема) и в продължение на поне 7 дни след спирането на Талидомид BMS
- че трябва да върне капсулите на фармацевта след края на лечението

Формулярите за информираност на риска за пациенти от мъжки пол трябва също да включват:

- Потвърждение, че лекарят е обсъдил следното:

- необходимостта да се избегне експозиция на фетуса
- че талидомид се открива в семенната течност и е необходимо да се използват презервативи, ако сексуалната партньорка е бременна или е жена с детероден потенциал, която не използва ефективна контрацепция (дори ако мъжът е имал вазектомия)
- че трябва незабавно да уведоми лекуващия лекар, ако партньорката му забременее, и винаги да използва презерватив
- че не трябва да дава лекарството на други лица
- че не трябва да дарява кръв или сперма по време на лечението (включително при прекъсвания на приема) и в продължение на поне 7 дни след спирането на Талидомид BMS
- че трябва да върне капсулите на фармацевта след края на лечението.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ”**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Талидомид BMS 50 mg твърди капсули  
Талидомид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 50 mg талидомид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

28 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За перорална употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** Талидомид причинява вродени малформации и смърт на плода. Не го използвайте по време на бременност или кърмене.

Трябва да спазвате изискванията на Програмата за предпазване от бременността при лечение с Талидомид BMS.

Не нарушавайте целостта на опаковката.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт трябва да бъде върнат на Вашия фармацевт.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/443/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Талидомид BMS 50 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Талидомид BMS 50 mg  
талидомид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**



## **Б. ЛИСТОВКА**

**Листовка: информация за пациента**  
**Талидомид BMS 50 mg твърди капсули**  
**Thalidomide BMS 50 mg capsules hard**  
талидомид (thalidomide)

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ**

**Талидомид причинява вродени малформации и смърт на плода. Не приемайте талидомид, ако сте бременна или ако може да забременеете. Трябва да спазвате съветите за контрацепция, дадени от Вашия лекар.**

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Талидомид BMS и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Талидомид BMS
3. Как да приемате Талидомид BMS
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Талидомид BMS
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**1. Какво представлява Талидомид BMS и за какво се използва**

**Какво представлява Талидомид BMS**

Талидомид BMS съдържа активно вещество, наречено талидомид. То принадлежи към група лекарства, които влияят на функционирането на имунната Ви система.

**За какво се използва Талидомид BMS**

Талидомид BMS се използва с две други лекарства, наречени мелфалан и преднизон, за лечение на възрастни с вид рак, наречен мултиплен миелом. Използва се при хора, които са били диагностицирани неотдавна и на които до този момент не е предписвано друго лекарство за мултиплен миелом, и са на възраст 65 години или повече или които са на възраст под 65 години и не могат да бъдат лекувани с химиотерапия с висока доза, която организмът им много трудно би могъл да понесе.

**Какво представлява мултиплиеният миелом**

Мултиплиеният миелом е вид рак, който засяга определен вид бели кръвни клетки, наречени плазматични клетки. Тези клетки се натрупват в костния мозък и се делят неконтролно. Това може да увреди костите и бъбреците. Мултиплиеният миелом обикновено е нелечим. Признаците и симптомите обаче могат да бъдат значително намалени или да изчезнат за период от време. Това се нарича „ремисия“.

**Как действа Талидомид BMS**

Талидомид BMS действа, като помага на имунната система на организма и пряко атакува рака. Той действа по няколко различни начина:

- като спира развитието на раковите клетки
- като не позволява в рака да се разрастват кръвоносни съдове

- като стимулира част от имунната система да атакува раковите клетки.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Талидомид BMS

Вашия лекар ще Ви даде конкретни указания, и по-специално относно ефектите на талидомид върху неродените бебета (посочени в Програмата за предпазване от бременност при лечение с Талидомид BMS).

Вашия лекар ще Ви даде обучителна брошура за пациенти. Прочетете я внимателно и спазвайте съответните инструкции.

Ако не разбирате напълно тези инструкции, помолете Вашия лекар да Ви ги обясни отново, преди да приемете талидомид. Вижте също допълнителната информация в тази точка в „Предупреждения и предпазни мерки” и „Бременност и кърмене”.

### Не приемайте Талидомид BMS

- ако сте бременна или мислите, че може би сте бременна, или ако планирате бременност, **тъй като Талидомид BMS причинява вродени малформации и смърт на плода.**
- ако можете да забременеете, освен в случай че спазвате или изпълнявате изискващите се контрацептивни мерки, за да предотвратите забременяване (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки” и „Бременност и кърмене”).
- ако можете да забременеете, Вашият лекар ще записва с всяка рецепта, че са взети необходимите мерки и ще Ви предоставя това потвърждение.
- ако сте алергични към талидомид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 „Съдържание на опаковката и допълнителна информация”)

Не приемайте Талидомид BMS, ако някой от горепосочените случаи се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Талидомид BMS.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете това лекарство в следните ситуации:

#### За жени, които приемат Талидомид BMS

Преди да започнете лечението трябва да попитате Вашия лекар, дали можете да забременеете, дори и да смятате това за малко вероятно. Дори да нямате менструално кръвотечение след лечение на рак, е възможно да забременеете.

Ако можете да забременеете:

- Вашият лекар ще се погрижи да Ви се правят тестове за бременност
  - преди лечението
  - на всеки 4 седмици по време на лечението
  - 4 седмици след спиране на лечението
- Трябва да използвате един ефективен контрацептивен метод:
  - в продължение на поне 4 седмици преди началото на лечението
  - по време на лечението
  - в продължение на поне 4 седмици след спиране на лечението

Вашият лекар ще Ви посъветва какъв контрацептивен метод да използвате.

Ако можете да забременеете, Вашият лекар ще записва при всяко издаване на рецепта, че са били предприети необходимите мерки.

#### За мъже, които приемат Талидомид BMS

Талидомид преминава в спермата. Следователно, не трябва да имате полово сношение без подходящи предпазни средства, дори ако сте вазектомиран.

- Трябва да се избягва бременност и излагане на лекарството по време на бременност. Винаги използвайте презерватив:

- по време на лечението
- в продължение на поне 7 дни след спиране на лечението
- Не трябва да дарявате сперма:
  - по време на лечението
  - в продължение на поне 7 дни след спиране на лечението.

### **За всички пациенти**

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Талидомид BMS, ако:

- не разбирате съвета относно контрацепцията, даден Ви от Вашия лекар, или смятате, че не сте способни да следвате този съвет;
- сте имали сърдечен удар, някога сте имали кръвен съсирек в миналото или ако пушите, имате високо кръвно налягане или високи нива на холестерола. По време на лечението с Талидомид BMS има повишен риск от образуване на кръвни съсиреци във вените и артериите (вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции”);
- сте получавали или имате съществуваща невропатия, например изтръпване, нарушена координация или болки в ръцете или краката (вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции”);
- сте получавали или имате забавена сърдечна честота (това може да е симптом на брадикардия);
- имате високо кръвно налягане в артериите на белите дробове (вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции”);
- имате спад в броя на белите кръвни клетки (неутропения), придружена с висока температура и инфекция;
- имате спад в броя на тромбоцитите. Ще бъдете по-податливи на кръвоизлив и поява на синини;
- имали сте или имате увреждане на черния дроб (чернодробни нарушения), включително абнормни резултати от изследванията на черния дроб;
- получите или в миналото сте получавали тежки кожни реакции, наречени синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза или DRESS синдром (известен още като DRESS или синдром на свръхчувствителност към лекарства). (За описанието на симптомите вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции”);
- имали сте алергична реакция в периода на прием на Талидомид BMS, като например обрив, сърбеж, подуване, замайване или затруднено дишане;
- сте имали безсъние;
- сте имали температура, студени тръпки и силно треперене, евентуално усложнени с ниско кръвно налягане и обърканост (това може да са симптоми на тежки инфекции);
- имате или някога сте имали вирусна инфекция, особено варицела или херпес зостер, инфекция с хепатит В или ХИВ. Ако имате съмнения, разговаряйте с Вашия лекар. Лечението с Талидомид BMS може да доведе отново до активиране на вируса при пациенти, които го носят, което води до повторна поява на инфекцията. Вашият лекар трябва да провери дали някога сте имали хепатит В инфекция;
- имате проблеми с бъбреците или черния дроб (вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

Функцията на щитовидната Ви жлеза може да бъде проверена преди да приемете талидомид и да бъде проследена по време на лечението.

В който и да е момент по време на лечението или след него незабавно уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате: замъглено зрение, загуба на зрение или двойно виждане, затруднен говор, слабост в ръка или крак, промяна в походката или проблеми с равновесието, постоянна скованост, намалена чувствителност или загуба на чувствителност, загуба на памет или обърканост. Всичко това може да са симптоми на сериозно и потенциално фатално заболяване на мозъка, известно като прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ). Ако сте имали такива симптоми преди лечението с Талидомид BMS, информирайте Вашия лекар за всяка промяна в тях.

Вашият лекар може да провери дали имате голям общ обем тумори в цялото тяло, включително и в костния мозък. Това може да доведе до състояние, при което туморите се разпадат и предизвикват необичайно високи нива на някои вещества в организма, което може да доведе до бъбречна недостатъчност (това състояние се нарича тумор-лизис синдром) (вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

Вашият лекар трябва да провери дали развивате допълнителни видове хематологични злокачествени заболявания (наричани остра миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром) по време на Вашето лечение с Талидомид BMS (вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

По време на лечението с Талидомид BMS и в продължение на поне 7 дни след неговото спиране не трябва да дарявате кръв.

Ако не сте сигурни дали някой от горепосочените случаи се отнася за Вас, разговаряйте с Вашия лекар, преди да приемете Талидомид BMS.

### **Деца и юноши**

Талидомид BMS не се препоръчва за употреба при деца и млади хора под 18 години.

### **Други лекарства и Талидомид BMS**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства. Това включва и лекарства, отпускани без рецепта, включително билкови лекарства.

Непременно уведомете Вашия лекар, ако вземате някакви лекарства, които:

- причиняват сънливост, тъй като талидомид може да усилва техния ефект. Това включва успокоителни (например анксиолитици, хипнотици, антипсихотици, H1 антихистамини, опиоидни производни и барбитурати);
- забавят сърдечната честота (причиняват брадикардия, например антихолинестеразни средства и бета-блокери);
- се използват при сърдечни проблеми и усложнения (например дигоксин) или за разреждане на кръвта (например варфарин);
- са свързани с невропатия, като други лекарства, които също се използват за лечение на рак;
- се използват като противозачатъчни средства.

### **Прием на Талидомид BMS с храна, напитки и алкохол**

Не консумирайте алкохол, докато употребявате Талидомид BMS. Алкохолът може да Ви направи сънливи, а Талидомид BMS може дори да засили този ефект.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

#### Бременност

Талидомид предизвиква тежки вродени малформации или смърт на плода.

- Дори само една капсула, приета от бременна жена може да причини сериозни вродени малформации на бебето.
- Тези малформации могат да включват скъсяване на ръцете или краката, деформирани китки или стъпала, очни или ушни дефекти и проблеми с вътрешните органи.

Ако сте бременна, не трябва да вземате Талидомид BMS. Освен това не трябва да забременявате, докато приемате Талидомид BMS.

Ако сте жена, която може да забременява, трябва да използвате един ефективен контрацептивен метод (вижте точка 2 „Какво трябва да знаете, преди да приемете Талидомид BMS”).

### **Трябва да спрете лечението и да информирате Вашия лекар веднага, ако:**

- месечният Ви цикъл прескочи или смятате, че това е станало, или ако получите необичайно менструално кървене или подозирате, че сте бременна.
- имате хетеросексуално полово сношение, без да използвате ефективен противозачатъчен метод.

Ако забременеете по време на лечение с талидомид, трябва да спрете лечението и да информирате незабавно Вашия лекар.

Ако сте от мъжки пол, приемате Талидомид BMS и имате партньорка, която може да забременее, моля, вижте точка 2 „Какво трябва да знаете, преди да приемете Талидомид BMS”. Ако Вашата партньорка забременее, докато приемате талидомид, трябва да информирате незабавно Вашия лекар.

### Кърмене

Не кърмете, докато приемате Талидомид BMS, тъй като не е известно дали талидомид преминава в човешката кърма.

### **Шофиране и работа с машини**

Не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини, ако получите нежелани реакции като замаяване, умора, сънливост или замъглено виждане.

## **3. Как да приемате Талидомид BMS**

Винаги приемайте Талидомид BMS точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Какво количество да приемате**

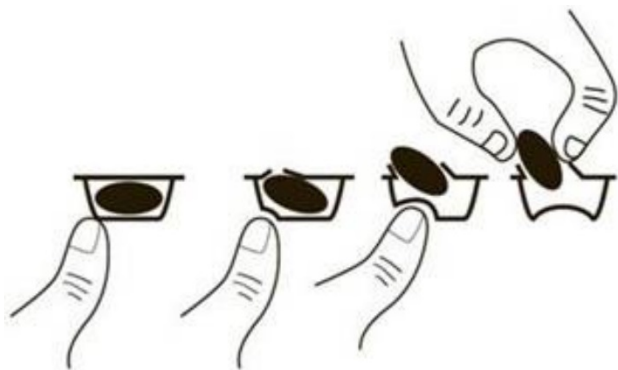
Препоръчителната доза е 200 mg (4 x 50 mg капсули) на ден за възрастни на 75 или по-малко години или 100 mg (2 x 50 mg капсули) на ден за възрастни над 75 години. Вашият лекар, обаче, ще избере подходящата за Вас доза, ще следи напредъка на лечението и може да коригира дозата. Вашият лекар ще Ви каже как да приемате Талидомид BMS и колко дълго е необходимо да го приемате (вижте точка 2 „Какво трябва да знаете, преди да приемете Талидомид BMS”).

Талидомид BMS се приема ежедневно на лечебни цикли, всеки от които трае 6 седмици, в комбинация с мелфалан и преднизон, приемани от 1-вия до 4-ия ден на всеки 6-седмичен цикъл.

### **Приемане на лекарството**

- Не чупете, не отваряйте и не дъвчете капсулите. Ако прах от счупена капсула Талидомид BMS попадне върху кожата, измийте кожата незабавно и обилно със сапун и вода.
- Медицинските специалисти, болногледачите и членовете на семейството трябва да използват ръкавици за еднократна употреба, когато работят с блистера или капсулата. След това ръкавиците трябва да се свалят внимателно, за да се предотврати контакт с кожата, да се поставят в полиетиленова торбичка с "цип" и да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. После ръцете трябва да се измият добре със сапун и вода. Жени, които са бременни или подозират, че може да са бременни, не трябва да работят с блистера или капсулата.
- Приемайте това лекарство през устата.
- Погълтайте капсулите цели с пълна чаша вода.
- Не ги разтрошавайте или сдъвквайте.
- Вземайте капсулите като еднократна доза преди лягане. Така ще е по-малко вероятно да се чувствате сънливи през останалото време.

За да извадите капсулата от блистера, натиснете само единия ѝ край, така че да пробие фолиото. Не натискайте в средата на капсулата, тъй като така тя може да се счупи.



#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Талидомид BMS**

Ако приемете повече от предписаната Ви доза Талидомид BMS, трябва незабавно да информирате Вашия лекар или да отидете в болница. Ако е възможно, вземете опаковката и тази листовка със себе си.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Талидомид BMS**

Ако сте пропуснали да приемете Талидомид BMS в редовното за Вас време и

- са изминали по-малко от 12 часа: вземете капсулите веднага.
- са изминали повече от 12 часа: не вземайте капсулите. Вземете следващите капсули в обичайното време на следващия ден.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Следните нежелани реакции могат да се появят при лечение с това лекарство:

**Спрете да приемате Талидомид BMS и веднага потърсете лекар, ако забележите следните сериозни нежелани лекарствени реакции– може да се нуждаете от лечение по спешност:**

- Изключително силни и сериозни кожни реакции. Нежеланата кожна реакция може да се прояви като обрив с или без мехури. Може да се появят раздразване на кожата, афти или подуване на устата, гърлото, очите, носа и около гениталиите, оток и висока температура и грипоподобни симптоми. Тези симптоми може да са признаци на редките и сериозни кожни реакции синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза или DRESS синдром.
- Алергични реакции като локализиран или генерализиран сърбящ обрив, ангиоедем и анафилактична реакция (видове сериозни алергични реакции, които може да се проявят, като уртикария, обриви, подуване на очите, устата или лицето, затруднено дишане или сърбеж).

**Съобщете веднага на Вашия лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции:**

- **Изтръпване, мравучкане, нарушена координация или болки в ръцете и краката.** Това може да се дължи на нервно увреждане (наречено „периферна невропатия“), което е много честа нежелана реакция. То може да стане много тежко, болезнено и инвалидизиращо. Ако получите такива симптоми, веднага разговаряйте с Вашия лекар, който може да намали дозата или да прекрати лечението. Тази нежелана реакция обикновено възниква след като сте вземали това лекарство няколко месеца, но може да се появи и по-рано. Може също така да се появи и известно време след спиране на лечението. Може да не отзвучи или може да отзвучи бавно.

- **Внезапна болка в гърдите или затруднено дишане.**  
Това може да се дължи на образуването на кръвни съсиреци в артериите, водещи към белите дробове (състоянието се нарича „белодробна емболия“), което е честа нежелана реакция. Може да се появи по време на лечението или след неговото спиране.
- **Болки или отоци в краката, особено в долната им част или прасците.**  
Това може да се дължи на образуването на кръвни съсиреци във вените на съответния крак (дълбока венозна тромбоза), което е честа нежелана реакция. Може да се появи по време на лечението или след неговото спиране.
- **Гръдна болка, разпростираща се към ръцете, врата, челюстта, гърба или стомаха, усещане за изпотяване и задъхване, гадене или повръщане.**  
Това може да са симптоми на сърдечен удар/инфаркт на миокарда (които може да се дължат на кръвни съсиреци в артериите на сърцето Ви).
- **Затруднение във виждането или говоренето, което не продължава дълго.**  
Това може да са симптоми на инсулт (които може да се дължат на съсирек в артерия във Вашия мозък).
- **Висока температура, студени тръпки, зачервено гърло, кашлица, афти в устата или всякакви други симптоми на инфекция.**
- **Кръвоизлив или посиняване в отсъствие на рана.**

#### **Другите нежелани реакции включват:**

Важно е да се отбележи, че малък брой пациенти с мултиплен миелом могат да развият допълнителни видове рак, особено злокачествени заболявания на кръвта, и е възможно този риск да е увеличен при лечението с Талидомид BMS; следователно Вашият лекар трябва внимателно да прецени ползата и риска, когато Ви предписва Талидомид BMS.

#### **Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Запек.
- Замайване.
- Сънливост, усещане за умора.
- Треперене (тремор).
- Намалени или променени усещания (дисестезия).
- Отичане на ръцете и краката.
- Намален брой на кръвните клетки. Това може да означава, че сте по-склонни да развиете инфекции. Вашият лекар може да Ви изпраща за изследване на броя на кръвните клетки по време на лечението с Талидомид BMS.

#### **Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Лошо храносмилане, чувство за повдигане (гадене), повръщане, сухота в устата.
- Обрив, суха кожа.
- Спад в броя на белите кръвни клетки (неутропения), едновременно с висока температура и инфекция.
- Спад в броя на червените и белите кръвни клетки и на тромбоцитите едновременно (панцитопения).
- Чувство за слабост, примаяване или нестабилност, липса на енергия или сила, ниско кръвно налягане.
- Температура, общо неразположение.
- Гърчове.
- Усещане за виене на свят, което прави трудно изправянето или нормалното движение.
- Замъглено виждане.
- Инфекция в гръдния кош (пневмония), белодробно заболяване.
- Забавена сърдечна честота, сърдечна недостатъчност.
- Депресия, объркване, промени в настроението, тревожност.
- Намален слух или глухота.
- Бъбречно заболяване (бъбречна недостатъчност).



**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Възпаление и оток на белодробните пътища (бронхит).
- Възпаление на клетките, които покриват стената на стомаха.
- Нарушаване на целостта на участък от дебелото черво (колон), което може да причини инфекция.
- Запушване на червата.
- Спадане на кръвното налягане при изправяне, което може да доведе до припадане.
- Нарушена сърдечна дейност (сърдечен блок или атриална фибрилация), прималвяване или припадане.

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- Понижена функция на щитовидната жлеза (хипотиреоидизъм).
- Нарушение на сексуалната функция, напр. импотентност.
- Тежка инфекция на кръвта (сепсис), придружена с температура, студени тръпки и силно треперене и евентуално усложнена с ниско кръвно налягане и обърканост (септичен шок).
- Тумор-лизис синдром – усложнения на обмяната на веществата, които могат да възникнат по време на лечението на рак, а понякога дори без лечение. Тези усложнения се причиняват от разпадните продукти на умиращите ракови клетки и могат да включват: промени в кръвните биохимични показатели; високи нива на калий, фосфор, пикочна киселина и ниско ниво на калций, което впоследствие води до промени в бъбречната функция, сърцебиене, припадъци и понякога смърт.
- Нараняване на черния дроб (чернодробно нарушение), включително отклонения във функционалните чернодробни показатели.
- Кръвоизлив от стомаха или червата (стомашно-чревен кръвоизлив).
- Влошаване на симптомите на болестта на Паркинсон (като треперене, депресия или обърканост).
- Болка в горната част на корема и/или гърба, която може да е силна и която продължава няколко дни, евентуално придружена с гадене, повръщане, температура и ускорен пулс – тези симптоми могат да се дължат на възпаление на панкреаса (панкреатит).
- Повишаване на кръвното налягане в кръвоносните съдове, които кръвоснабдяват белите дробове, което може да доведе до задух, умора, замайване, болка в гърдите, ускорен пулс или подуване на краката или глезените (белодробна хипертония).
- Вирусни инфекции, включително херпес зостер (вирусно заболяване, което причинява болезнен обрив по кожата с мехури) и повторна поява на инфекция с хепатит В (което може да причини пожълтяване на кожата и очите, оцветена в тъмнокафяво урина, стомашна болка вдясно, висока температура и чувство за гадене или повръщане).
- Заболяване на главния мозък със симптоми, които включват промени в зрението, главоболие, гърчове и обърканост, със или без високо кръвно налягане (синдром на задна обратима енцефалопатия или PRES).
- Заболяване, засягащо кожата, причинено от възпаление на малките кръвоносни съдове, придружено с болка в ставите и висока температура (левкоцитокластичен васкулит).

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Талидомид BMS

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената карта тип „портфейл” и блистера след означението „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не използвайте това лекарство, ако забележите някакво повреждане или видими белези на нарушаване на целостта на опаковката.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

В края на лечението трябва да върнете всички неизползвани капсули на фармацевта или лекаря. Тези мерки ще предотвратят неправилна употреба.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Талидомид BMS:

- Активното вещество е: талидомид. Всяка капсула съдържа 50 mg талидомид.
- Другите съставки са:
  - Състав на съдържането на капсулата: прежелатинизирано нишесте и магнезиев стеарат.
  - Капсулата съдържа желатин и титанов диоксид (E171).
  - Печатното мастило се състои от шеллак, черен железен оксид (E172) и пропилен гликол.

### Как изглежда Талидомид BMS и какво съдържа опаковката:

Талидомид BMS е под формата на бели твърди капсули маркирани с „Thalidomide BMS 50 mg”. Капсулите се доставят в картонена карта тип „портфейл”, съдържаща 28 капсули (2 блистера по 14 капсули).

### Притежател на разрешението за употреба

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ирландия

### Производител

Celgene Distribution B.V.  
Orteliuslaan 1000  
3528 BD Utrecht  
Нидерландия

### Дата на последно преразглеждане на листовката

### Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.