

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thalidomide Celgene 50 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 50 mg Thalidomid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Weißer lichtundurchlässige Kapseln mit der Aufschrift „Thalidomide Celgene 50 mg“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Thalidomide Celgene in Kombination mit Melphalan und Prednison ist indiziert für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem multiplen Myelom ab einem Alter von ≥ 65 Jahren bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht in Frage kommt.

Thalidomide Celgene muss über das Thalidomide Celgene-Schwangerschaftsverhütungsprogramm verschrieben und abgegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie darf nur von Ärzten eingeleitet und beaufsichtigt werden, die Erfahrung in der Anwendung von immunmodulatorischen oder chemotherapeutischen Wirkstoffen haben und denen die Risiken einer Thalidomid-Behandlung sowie die notwendigen Kontrollmaßnahmen vollumfänglich bekannt sind (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Thalidomid beträgt 200 mg oral pro Tag.

Es sollten maximal 12 Zyklen von jeweils 6 Wochen (42 Tage) gegeben werden.

Tabelle 1: Initialdosen von Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

Alter (Jahre)	ANC* (/ μ l)		Thrombozytenzahl (/ μ l)	Thalidomid ^{a,b}	Melphalan ^{c,d,e}	Prednison ^f
≤ 75	≥ 1.500	UND	≥ 100.000	200 mg täglich	0,25 mg/kg täglich	2 mg/kg täglich
≤ 75	< 1.500 aber ≥ 1.000	ODER	< 100.000 aber ≥ 50.000	200 mg täglich	0,125 mg/kg täglich	2 mg/kg täglich
> 75	≥ 1.500	UND	≥ 100.000	100 mg täglich	0,20 mg/kg täglich	2 mg/kg täglich
> 75	< 1.500 aber ≥ 1.000	ODER	< 100.000 aber ≥ 50.000	100 mg täglich	0,10 mg/kg täglich	2 mg/kg täglich

* ANC: Absolute Neutrophilenzahl

- ^a Thalidomid wird einmal täglich vor dem Schlafengehen an den Tagen 1 bis 42 eines jeden 42-tägigen Zyklus eingenommen.
- ^b Aufgrund der sedierenden Wirkung von Thalidomid verbessert die Einnahme vor dem Schlafengehen bekanntermaßen die allgemeine Verträglichkeit.
- ^c Melphalan wird einmal täglich an den Tagen 1 bis 4 eines jeden 42-tägigen Zyklus eingenommen.
- ^d Melphalan-Dosierung: Bei mäßiger (Kreatinin-Clearance: ≥ 30 aber < 50 ml/min) oder schwerer (CrCl: < 30 ml/min) Niereninsuffizienz um 50 % reduzieren.
- ^e Maximale Melphalan-Tagesdosis: 24 mg (Patienten ≤ 75 Jahre) bzw. 20 mg (Patienten > 75 Jahre).
- ^f Prednison wird einmal täglich an den Tagen 1 bis 4 eines jeden 42-tägigen Zyklus eingenommen.

Die Patienten sollten auf Folgendes überwacht werden: thromboembolische Ereignisse, periphere Neuropathie, schwere Hautreaktionen, Bradykardie, Synkope, Somnolenz, Neutropenie und Thrombozytopenie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Je nach beobachteter Toxizität, abhängig vom NCI-CTC-(National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) Grad, kann eine Dosisverzögerung, eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein.

Wenn seit dem Auslassen einer Dosis weniger als 12 Stunden vergangen sind, kann der Patient die Dosis nachholen. Wenn seit dem Auslassen einer Dosis zur gewohnten Zeit mehr als 12 Stunden vergangen sind, sollte der Patient die Dosis nicht nehmen, sondern die nächste Dosis am folgenden Tag zur gewohnten Zeit einnehmen.

Thromboembolische Ereignisse

Mindestens während der ersten 5 Monate der Behandlung sollte insbesondere bei Patienten mit weiteren thrombogenen Risikofaktoren eine Thromboseprophylaxe durchgeführt werden. Die Anwendung von Arzneimitteln zur Thromboseprophylaxe, wie niedermolekulare Heparine oder Warfarin, sollte empfohlen werden. Die Entscheidung, Arzneimittel zur Thromboseprophylaxe anzuwenden, sollte bei jedem Patienten individuell nach einer sorgfältigen Bewertung der zugrundeliegenden Risikofaktoren getroffen werden (siehe Abschnitt 4.4, 4.5 und 4.8).

Falls bei einem Patienten ein thromboembolisches Ereignis auftritt, ist die Behandlung zu unterbrechen und eine standardgemäße Antikoagulation einzuleiten. Sobald der Patient unter der Antikoagulationsbehandlung stabilisiert ist und etwaige Komplikationen des thromboembolischen Ereignisses behandelt wurden, kann die Thalidomid-Behandlung unter Umständen nach Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit der ursprünglichen Dosis wiederaufgenommen werden. Während der Thalidomid-Therapie sollte die Antikoagulationsbehandlung bei dem Patienten fortgeführt werden.

Neutropenie

Die Leukozytenzahl und das Differentialblutbild müssen entsprechend den onkologischen Leitlinien laufend kontrolliert werden, insbesondere bei Patienten, die für eine Neutropenie anfälliger sein können. Je nach beobachteter Toxizität, abhängig vom NCI-CTC-Grad, kann eine Dosisverzögerung, eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein.

Thrombozytopenie

Die Thrombozytenzahl muss entsprechend den onkologischen Leitlinien laufend kontrolliert werden. Je nach beobachteter Toxizität, abhängig vom NCI-CTC-Grad, kann eine Dosisverzögerung, eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein.

Periphere Neuropathie

Dosismodifikationen aufgrund peripherer Neuropathie sind in Tabelle 2 beschrieben.

Tabelle 2: Empfohlene Dosismodifikationen bei einer mit Thalidomid in Zusammenhang stehenden Neuropathie in der First-line-Therapie des multiplen Myeloms

Schweregrad der Neuropathie	Modifikation der Dosis und des Behandlungsregimes
Grad 1 (Parästhesie, Schwäche und/oder Verlust von Reflexen) ohne Funktionsverlust	Der Patient sollte durch weitere klinische Untersuchungen überwacht werden. Bei Verschlechterung der Symptomatik ist eine Reduktion der Dosis in Betracht zu ziehen. Jedoch folgt einer Dosisreduktion nicht

	unbedingt eine Verbesserung der Symptome.
Grad 2 (funktions- aber nicht die Alltagsaktivität beeinträchtigend)	Dosis reduzieren oder Behandlung unterbrechen und den Patienten durch weitere klinische und neurologische Untersuchungen überwachen. Sollte sich keine Besserung einstellen oder eine weitere Verschlechterung der Neuropathie auftreten, ist die Behandlung zu unterbrechen. Bei einem Abklingen der Neuropathie auf Grad 1 oder besser kann die Behandlung je nach Nutzen-Risiko-Abwägung wiederaufgenommen werden.
Grad 3 (die Alltagsaktivität beeinträchtigend)	Behandlung abbrechen
Grad 4 (behindernde Neuropathie)	Behandlung abbrechen

Ältere Patienten

Für ältere Patienten ≤ 75 Jahre werden keine spezifischen Dosisanpassungen empfohlen. Für Patienten > 75 Jahre beträgt die empfohlene Initialdosis von Thalidomid 100 mg pro Tag. Die Initialdosis von Melphalan wird bei älteren Patienten > 75 Jahre reduziert unter Berücksichtigung der Knochenmarkreserve und Nierenfunktion vor Therapiebeginn. Je nach Knochenmarkreserve beträgt die empfohlene Initialdosis von Melphalan 0,1 bis 0,2 mg/kg täglich, wobei bei mäßiger (Kreatinin-Clearance: ≥ 30 aber < 50 ml/min) oder schwerer (CrCl: < 30 ml/min) Niereninsuffizienz eine weitere Dosisreduktion um 50 % vorgenommen wird. Die maximale Tagesdosis von Melphalan beträgt bei Patienten > 75 Jahre 20 mg (siehe Tabelle 1).

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Die Anwendung von Thalidomide Celgene wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht speziell untersucht. Für diese Patientengruppen liegen keine speziellen Dosierungsempfehlungen vor. Patienten mit schweren Organschäden sollten sorgfältig auf Nebenwirkungen beobachtet werden.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet multiples Myelom keinen relevanten Nutzen von Thalidomide Celgene bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Um die Auswirkungen von Somnolenz zu reduzieren, sollte Thalidomide Celgene als Einzeldosis vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Die Kapseln dürfen nicht geöffnet oder zerkleinert werden (siehe Abschnitt 6.6).

Zur Entnahme der Kapsel aus der Blisterpackung wird empfohlen, die Kapsel nur an einem Ende herauszudrücken, um das Risiko zu verringern, dass sie sich verformt oder zerbricht.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Thalidomid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Frauen, die schwanger sind (siehe Abschnitt 4.6)
- Gebärfähige Frauen, es sei denn, alle Anforderungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6) werden erfüllt
- Männliche Patienten, die die erforderlichen Verhütungsmaßnahmen nicht anwenden können oder wollen (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Teratogene Wirkungen

Thalidomid wirkt beim Menschen hochgradig teratogen und führt in hohem Maße zu schweren und lebensbedrohlichen Fehlbildungen. Thalidomid darf niemals von schwangeren Frauen eingenommen werden oder von Frauen, die schwanger werden könnten, es sei denn, alle Anforderungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden erfüllt. Die Anforderungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms müssen von allen männlichen und weiblichen Patienten erfüllt werden.

Kriterien für nicht gebärfähige Frauen

Eine Patientin oder die Partnerin eines Patienten gilt als gebärfähig, es sei denn, sie erfüllt mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Alter von ≥ 50 Jahren und seit ≥ 1 Jahr auf natürliche Weise amenorrhöisch (eine Amenorrhö nach einer Krebstherapie oder während der Stillzeit schließt eine Gebärfähigkeit nicht aus).
- Vorzeitige Ovarialinsuffizienz, die durch einen Facharzt für Gynäkologie bestätigt wurde
- Vorherige bilaterale Salpingo-Oophorektomie oder Hysterektomie
- XY-Genotyp, Turner-Syndrom, Uterusagenesie

Beratung

Bei gebärfähigen Frauen ist Thalidomid kontraindiziert, es sei denn, alle folgenden Voraussetzungen werden erfüllt:

- Die Patientin ist sich des teratogenen Risikos für das ungeborene Kind bewusst.
- Die Patientin versteht die Notwendigkeit der Durchführung einer zuverlässigen Kontrazeption, die ohne jegliche Unterbrechung 4 Wochen vor Therapiebeginn, während der gesamten Dauer der Behandlung und 4 Wochen nach Beendigung der Therapie angewendet werden muss.
- Auch wenn eine gebärfähige Frau amenorrhöisch ist, muss sie alle Anweisungen für eine zuverlässige Empfängnisverhütung befolgen.
- Die Patientin muss in der Lage sein, zuverlässige kontrazeptive Maßnahmen einzuhalten.
- Die Patientin wurde informiert und versteht die möglichen Konsequenzen einer Schwangerschaft und die Notwendigkeit, sich sofort ärztlich untersuchen zu lassen, falls das Risiko besteht, dass eine Schwangerschaft eingetreten ist.
- Die Patientin versteht die Notwendigkeit, die Behandlung schnellstmöglich zu beginnen, sobald Thalidomid nach einem negativen Schwangerschaftstest an sie abgegeben wurde.
- Die Patientin versteht die Notwendigkeit von Schwangerschaftstests und erklärt sich bereit, einen solchen alle 4 Wochen durchführen zu lassen, außer bei einer bestätigten Sterilisation (Tubenligatur).
- Die Patientin bestätigt, dass sie die Gefahren und erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen versteht, die mit der Anwendung von Thalidomid verbunden sind.

Da Thalidomid im Sperma vorhanden ist, müssen männliche Patienten unter der Thalidomid-Therapie die folgenden Voraussetzungen erfüllen:

- Der Patient muss sich des teratogenen Risikos bewusst sein, wenn er mit einer schwangeren Frau oder einer gebärfähigen Frau sexuell verkehrt.
- Der Patient versteht die Notwendigkeit der Verwendung eines Kondoms (auch wenn er sich einer Vasektomie unterzogen hat), wenn er während der Behandlung bis einschließlich 1 Woche nach Unterbrechung und/oder Absetzen der Behandlung mit einer schwangeren Frau oder einer gebärfähigen Frau, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet, sexuell verkehrt.
- Der Patient versteht, dass er bei Eintritt einer Schwangerschaft seiner Partnerin während oder kurz nach Beendigung der Einnahme von Thalidomid seinen behandelnden Arzt sofort informieren muss und dass empfohlen wird, die Partnerin zur weiteren Beurteilung und Beratung an einen auf dem Gebiet der Teratologie spezialisierten oder hierin erfahrenen Arzt zu überweisen.

Der verschreibende Arzt muss sicherstellen, dass:

- der Patient / die Patientin die Anforderungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms einhält und ausreichend verstanden hat.
- der Patient / die Patientin die zuvor angeführten Bedingungen akzeptiert.

Kontrazeption

Gebärfähige Frauen müssen 4 Wochen vor Therapiebeginn, während der gesamten Dauer der Behandlung und für 4 Wochen nach Beendigung der Thalidomid-Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Dies gilt auch für den Fall einer Einnahmeunterbrechung, es sei denn, die Patientin sichert eine absolute und ununterbrochene Abstinenz zu, die sie jeden Monat neu bestätigen muss. Patientinnen, die bisher keine zuverlässige Kontrazeption angewendet haben, müssen zur Beratung bevorzugt an entsprechend ausgebildetes medizinisches Fachpersonal überwiesen werden, damit Maßnahmen zur Empfängnisverhütung eingeleitet werden können.

Die folgenden Methoden sind Beispiele für eine zuverlässige Empfängnisverhütung:

- Implantat
- Levonorgestrel-freisetzendes Intrauterin-Pessar (IUP)
- Depot-Medroxyprogesteronacetat
- Sterilisation (Tubenligatur)
- Geschlechtsverkehr ausschließlich mit einem vasktomierten Partner. Die Vasektomie muss durch zwei negative Samenanalysen bestätigt worden sein.
- Reine Progesteron-Pillen (d. h. Desogestrel) mit ovulationsinhibierender Wirkung

Angesichts des erhöhten Risikos für venöse Thromboembolien bei Patienten mit multiplem Myelom (MM) werden kombinierte orale Kontrazeptiva nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn eine Patientin gegenwärtig ein kombiniertes orales Kontrazeptivum anwendet, sollte sie auf eine der oben aufgeführten zuverlässigen Methoden umgestellt werden. Das Risiko für eine venöse Thromboembolie bleibt für 4-6 Wochen nach Absetzen eines kombinierten oralen Kontrazeptivums weiter bestehen.

Schwangerschaftstests

Bei gebärfähigen Frauen müssen medizinisch überwachte Schwangerschaftstests mit einer Sensitivität von mindestens 25 mIE/ml wie unten beschrieben durchgeführt werden. Diese Anforderung bezieht sich auch auf gebärfähige Frauen, die absolut und ununterbrochen abstinent sind.

Vor Behandlungsbeginn

Ein medizinisch überwachter Schwangerschaftstest sollte während des Arztbesuchs, bei dem Thalidomid verschrieben wird, oder in den 3 Tagen vor dem Besuch bei dem verschreibenden Arzt durchgeführt werden, nachdem die Patientin für mindestens 4 Wochen eine zuverlässige Kontrazeptionsmethode angewendet hat. Der Test muss sicherstellen, dass die Patientin nicht schwanger ist, wenn sie die Therapie mit Thalidomid beginnt.

Verlaufskontrolle und Behandlungsende

Ein medizinisch überwachter Schwangerschaftstest muss alle 4 Wochen, einschließlich 4 Wochen nach Ende der Behandlung, wiederholt werden, außer bei einer bestätigten Sterilisation (Tubenligatur). Diese Schwangerschaftstests sollten am Tag der ärztlichen Verschreibung oder in den 3 Tagen vor dem Besuch beim verschreibenden Arzt vorgenommen werden.

Männer

Da Thalidomid im Sperma vorhanden ist, müssen männliche Patienten während der gesamten Therapiedauer, für 1 Woche während Einnahmeunterbrechungen und/oder für 1 Woche nach Beendigung der Behandlung ein Kondom verwenden, wenn ihre Partnerin schwanger ist oder wenn sie gebärfähig ist und keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet.

Einschränkungen hinsichtlich der Verschreibung und Abgabe des Arzneimittels

Bei gebärfähigen Frauen sollte das Rezept für Thalidomid für eine Behandlungsdauer von maximal 4 Wochen ausgestellt werden. Zur Fortsetzung der Behandlung ist die Ausstellung eines neuen Rezepts erforderlich. Im Idealfall sollten der Schwangerschaftstest, das Ausstellen des Rezepts und die Abgabe des Arzneimittels am gleichen Tag erfolgen. Die Abgabe von Thalidomid muss innerhalb von maximal 7 Tagen nach Ausstellung des Rezepts erfolgen.

Bei allen anderen Patienten sollte das Rezept für Thalidomid für maximal 12 Wochen ausgestellt werden. Zur Fortsetzung der Behandlung ist die Ausstellung eines neuen Rezepts erforderlich.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

Die Patienten sollten angewiesen werden, dieses Arzneimittel niemals an eine andere Person weiterzugeben und alle nicht eingenommenen Kapseln nach Abschluss der Behandlung an ihren Apotheker zurückzugeben.

Während der Behandlung und 1 Woche nach Abschluss der Thalidomid-Behandlung dürfen die Patienten weder Blut noch Samen spenden.

Informationsmaterialien

Um Patienten darin zu unterstützen, eine fetale Exposition mit Thalidomid zu vermeiden, wird der Inhaber der Zulassung den Angehörigen der Heilberufe entsprechende Informationsmaterialien zur Verfügung stellen mit dem Ziel, die Warnhinweise zur Teratogenität von Thalidomid zu verstärken, vor Behandlungsbeginn Hinweise zur Kontrazeption zu geben und Aufklärung zur Notwendigkeit von Schwangerschaftstests zu leisten.

Der verschreibende Arzt muss männliche und weibliche Patienten über das zu erwartende teratogene Risiko und die strengen Empfängnisverhütungsmaßnahmen gemäß Spezifikation im Schwangerschaftsverhütungsprogramm aufklären und ihnen eine geeignete Informationsbroschüre für Patienten, eine Patientenkarte und/oder ein vergleichbares Hilfsmittel gemäß dem national implementierten Patientenkartensystem zur Verfügung stellen. In Zusammenarbeit mit allen zuständigen nationalen Behörden wurde ein national kontrolliertes Vertriebssystem eingerichtet. Das überwachte Vertriebssystem beinhaltet den Einsatz einer Patientenkarte und/oder eines vergleichbaren Hilfsmittels zur Kontrolle der Verschreibung und/oder der Abgabe sowie die Erhebung detaillierter Daten über die Indikation, um den Off-Label-Einsatz innerhalb des jeweiligen Landes eng zu überwachen. Im Idealfall sollten der Schwangerschaftstest, das Ausstellen des Rezepts und die Abgabe des Arzneimittels am gleichen Tag erfolgen. Die Abgabe von Thalidomid an gebärfähige Frauen muss innerhalb von 7 Tagen nach Ausstellung des Rezepts und nach einem ärztlich beaufsichtigten negativen Schwangerschaftstest erfolgen.

Amenorrhö

Die Anwendung von Thalidomid könnte mit Menstruationsstörungen einschließlich Amenorrhö assoziiert sein. Bei einer unter der Behandlung mit Thalidomid auftretenden Amenorrhö ist so lange vom Vorliegen einer Schwangerschaft auszugehen, bis medizinisch gesichert ist, dass die Patientin nicht schwanger ist. Ein eindeutiger Mechanismus, über den Thalidomid eine Amenorrhö auslösen kann, ist bislang nicht geklärt. Die gemeldeten Ereignisse traten bei jungen (prämenopausalen) Frauen (medianes Alter 36 Jahre) auf, die Thalidomid für andere Indikationen als multiples Myelom erhielten und bei denen die Amenorrhö innerhalb von 6 Monaten nach Behandlungsbeginn auftrat und bei Absetzen von Thalidomid reversibel war. In dokumentierten Fallberichten mit Hormonbestimmungen war das Amenorrhö-Ereignis mit verminderten Östradiolspiegeln und erhöhten FSH/LH-Spiegeln assoziiert. Sofern vorliegend, war die Bestimmung der Anti-Ovar-Antikörper negativ und der Prolaktinspiegel innerhalb des Normalbereichs.

Herz- und Gefäßerkrankungen

Myokardinfarkt

Es liegen Berichte über Myokardinfarkte (MI) bei Patienten vor, die mit Thalidomid behandelt wurden, insbesondere von Patienten mit bekannten Risikofaktoren. Patienten mit bekannten Risikofaktoren für einen MI, einschließlich einer früher aufgetretenen Thrombose, sind engmaschig zu überwachen und es sollten Maßnahmen ergriffen werden, um zu versuchen alle beeinflussbaren Risikofaktoren (wie z. B. Rauchen, Hypertonie und Hyperlipidämie) zu minimieren.

Venöse und arterielle thromboembolische Ereignisse

Bei Patienten, die mit Thalidomid behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (wie tiefe Venenthrombose und pulmonale Embolie) sowie für arterielle thromboembolische Ereignisse (wie Myokardinfarkt und zerebrovaskuläre Ereignisse) (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko scheint während der ersten 5 Behandlungsmonate am größten zu sein. Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe und zur Dosierung/Antikoagulationstherapie sind in Abschnitt 4.2 aufgeführt.

Ein thromboembolisches Ereignis in der Vorgeschichte oder die gleichzeitige Gabe erythropoetischer Arzneimittel oder anderer zum Beispiel im Rahmen einer Hormonersatztherapie gegebenen Arzneimittel können das Thromboembolierisiko bei diesen Patienten ebenfalls erhöhen. Aus diesem Grund sollten diese Arzneimittel bei Patienten mit multiplem Myelom, die Thalidomid mit Prednison und Melphalan erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Insbesondere bei einer Hämoglobinkonzentration über 12 g/dl sollten erythropoetische Arzneimittel abgesetzt werden. Es sollten Maßnahmen ergriffen werden, um zu versuchen alle beeinflussbaren Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Hypertonie und Hyperlipidämie) zu minimieren.

Patienten und Ärzten wird geraten, auf Anzeichen und Symptome von Thromboembolien zu achten. Patienten sollten angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, falls sie Symptome wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen oder ein Anschwellen der Arme oder Beine entwickeln.

Periphere Neuropathie

Eine periphere Neuropathie ist eine sehr häufige und potenziell schwere Nebenwirkung der Behandlung mit Thalidomid, die zu irreversiblen Schäden führen kann (siehe Abschnitt 4.8). In einer Phase III-Studie lag die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer peripheren Neuropathie bei 42,3 Wochen.

Wenn bei einem Patienten eine periphere Neuropathie auftritt, sollten Dosis und Behandlungsschema entsprechend den Angaben in Abschnitt 4.2 angepasst werden.

Die sorgfältige Beobachtung von Patienten auf Symptome der peripheren Neuropathie wird empfohlen. Zu den Symptomen gehören Parästhesie, Dysästhesie, leichte Schmerzen, Koordinationsstörungen oder Schwäche.

Es wird empfohlen, dass klinische und neurologische Untersuchungen vor Beginn der Thalidomid-Behandlung bei den Patienten durchgeführt werden und während der Behandlung regelmäßige Routine-Kontrollen erfolgen. Arzneimittel, die bekanntermaßen mit dem Auftreten einer Neuropathie in Verbindung gebracht werden, sollten bei Patienten, die Thalidomid erhalten, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Thalidomid kann zudem eine bestehende Neuropathie potenziell verstärken und sollte daher nicht bei Patienten mit klinischen Zeichen oder Symptomen einer peripheren Neuropathie angewendet werden, es sei denn, der klinische Vorteil überwiegt die Risiken.

Synkope, Bradykardie und atrioventrikulärer Block

Patienten sollten hinsichtlich des Auftretens von Synkopen, Bradykardien und eines atrioventrikulären Blocks kontrolliert werden. Gegebenenfalls kann eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung erforderlich sein.

Pulmonale Hypertonie

Bei Patienten, die mit Thalidomid behandelt wurden, wurde über Fälle von pulmonaler Hypertonie mit z. T. tödlichem Ausgang berichtet. Die Patienten sollten daher vor Beginn und auch während einer Thalidomid-Therapie auf Anzeichen und Symptome einer kardiopulmonalen Grunderkrankung untersucht werden.

Hämatologische Funktionsstörungen

Neutropenie

Die Inzidenz der als Nebenwirkung gemeldeten Neutropenie Grad 3 oder 4 war bei Patienten mit multiplem Myelom, die MPT (Melphalan, Prednison, Thalidomid) erhielten, höher als bei denjenigen, die MP (Melphalan, Prednison) erhielten: 42,7 % versus 29,5 % (IFM 99-06 Studie). Nach Markteinführung wurde über Nebenwirkungen wie febrile Neutropenie und Panzytopenie mit Thalidomid berichtet. Die Patienten müssen überwacht werden und eine Dosisverzögerung, eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Thrombozytopenie

Bei Patienten mit multiplem Myelom, die MPT erhielten, wurde über das Auftreten von Thrombozytopenie, einschließlich Nebenwirkungen mit Grad 3 oder 4, berichtet. Die Patienten müssen überwacht werden und eine Dosisverzögerung, eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Patienten und Ärzte sind angehalten, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen, auf Anzeichen und Symptome von Blutungen, einschließlich Petechien, Epistaxis und gastrointestinale Blutungen, zu achten (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Leberfunktionsstörungen

Es wurde von Leberfunktionsstörungen, in erster Linie von auffälligen Leberwerten, berichtet. Zwischen hepatozellulären und cholestatischen Auffälligkeiten zeichnete sich kein bestimmtes Muster ab, wobei in manchen Fällen Mischformen vorlagen. Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb der ersten 2 Behandlungsmonate auf und bildeten sich ohne Behandlung spontan nach Absetzen von Thalidomid zurück. Die Patienten müssen hinsichtlich der Leberfunktion überwacht werden, insbesondere bei vorbestehender Lebererkrankung oder gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die mit einem erhöhten Risiko für Leberfunktionsstörungen einhergehen (siehe Abschnitt 4.8).

Schwere Hautreaktionen

Falls bei dem Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt eine toxische Hautreaktion, wie z. B. ein Stevens-Johnson-Syndrom oder eine toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN), auftritt, sollte die Behandlung dauerhaft abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Allergische Reaktionen

Es wurden Fälle von allergischen Reaktionen/Angioödem berichtet. Thalidomid sollte abgesetzt werden, wenn Hautausschlag auftritt, und die Anwendung sollte erst nach angemessener klinischer Einschätzung wieder begonnen werden. Falls ein Angioödem auftritt, darf die Anwendung von Thalidomid nicht mehr fortgesetzt werden.

Somnolenz

Es kommt sehr häufig vor, dass Thalidomid Somnolenz verursacht. Patienten sollten angewiesen werden, Situationen zu vermeiden, in denen Somnolenz ein Problem darstellen könnte, und sie sollten ärztlichen Rat einholen, bevor sie andere Arzneimittel anwenden, die bekanntermaßen Somnolenz verursachen. Patienten sollten sorgfältig beobachtet werden; eine Dosisanpassung könnte erforderlich sein.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die zur Ausführung gefährlicher Betätigungen erforderlichen geistigen und/oder körperlichen Fähigkeiten beeinträchtigt werden können (siehe Abschnitt 4.7).

Tumorlyse-Syndrom

Das Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom besteht bei Patienten mit einer hohen Tumorlast vor Behandlungsbeginn. Diese Patienten sind engmaschig zu überwachen und es müssen geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Infektionen

Die Patienten sind hinsichtlich des Auftretens schwerer Infektionen einschließlich Sepsis und septischer Schock zu überwachen.

Es liegen Berichte über Fälle von Virus-Reaktivierung unter der Behandlung mit Thalidomid vor, darunter schwerwiegende Fälle von Herpes-Zoster- oder Hepatitis-B-Virus (HBV)-Reaktivierung.

In einigen Fällen von Herpes-Zoster-Reaktivierung kam es zu einem disseminierten Herpes-Zoster, der ein vorübergehendes Absetzen der Thalidomid-Therapie und eine adäquate antivirale Behandlung erforderte.

In einigen Fällen von HBV-Reaktivierung führte dies zu einem akuten Leberversagen, was ein Absetzen der Thalidomid-Therapie zur Folge hatte. Der HBV-Virus-Status muss vor Beginn der Behandlung mit Thalidomid abgeklärt werden. Bei Patienten, die positiv auf eine HBV-Infektion getestet wurden, sollte ein Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Hepatitis B herangezogen werden.

Die vorher infizierten Patienten müssen während der gesamten Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Virus-Reaktivierung, einschließlich einer aktiven HBV-Infektion, überwacht werden.

Akute myeloische Leukämie (AML) und myelodysplastische Syndrome (MDS)

Eine statistisch signifikante Zunahme von AML und MDS wurde in einer klinischen Studie an Patienten mit zuvor unbehandeltem MM beobachtet, welche die Kombination Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT) erhielten. Das Risiko nahm im Laufe der Zeit zu und betrug nach zwei Jahren etwa 2 % und nach drei Jahren etwa 4 %. Ferner wurde bei Patienten mit neu diagnostiziertem MM ein Anstieg sekundärer Primärmalignome (SPM) unter Lenalidomid beobachtet. Unter den invasiven SPMs wurden Fälle von MDS/AML bei Patienten beobachtet, die Lenalidomid in Kombination mit Melphalan oder unmittelbar im Anschluss an hochdosiertes Melphalan und eine autologe Stammzelltransplantation erhielten.

Der mit Thalidomid erzielte Nutzen und das Risiko für das Auftreten von AML und MDS müssen vor Beginn der Behandlung mit Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison berücksichtigt werden. Die Ärzte sollten die Patienten vor und während der Behandlung mithilfe der üblichen Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung sorgfältig untersuchen und gegebenenfalls eine Therapie einleiten.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Studien an gesunden Probanden und Patienten mit multiplem Myelom deuten darauf hin, dass Thalidomid keinem signifikanten Einfluss durch die Nieren- oder Leberfunktion unterliegt (siehe Abschnitt 5.2). Dies wurde allerdings nicht formell in Studien an Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion untersucht, daher sollten Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sorgfältig auf jegliche unerwünschten Ereignisse beobachtet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Thalidomid stellt ein schlechtes Substrat für die Cytochrom-P450-Isoenzyme dar und daher sind klinisch relevante Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die Inhibitoren und/oder Induktoren

dieses Enzymsystems sind, unwahrscheinlich. Die nicht-enzymatische Hydrolyse von Thalidomid, die den primären Clearance-Mechanismus darstellt, lässt darauf schließen, dass das Potenzial für Wechselwirkungen zwischen Thalidomid und anderen Arzneimitteln gering ist.

Verstärkung der sedativen Wirkung anderer Arzneimittel

Thalidomid hat sedative Eigenschaften, so dass es zu einer Verstärkung der Sedierung kommen kann, die durch Anxiolytika, Hypnotika, Antipsychotika, H₁-Antihistaminika, Opiatderivate, Barbiturate und Alkohol verursacht wird. Die Gabe von Thalidomid in Kombination mit Arzneimitteln, die Schläfrigkeit verursachen, sollte mit Vorsicht erfolgen.

Bradykarde Wirkung

Aufgrund des Potenzials von Thalidomid, Bradykardie zu verursachen, sollten Arzneimittel, die die gleiche pharmakodynamische Wirkung besitzen, mit Vorsicht angewendet werden, wie zum Beispiel Wirkstoffe, von denen bekannt ist, dass sie Torsade de Pointes-Tachykardien verursachen, Beta-Blocker oder Cholinesterasehemmer.

Bekanntermaßen eine periphere Neuropathie verursachende Arzneimittel

Arzneimittel, die bekanntermaßen mit dem Auftreten einer peripheren Neuropathie in Verbindung gebracht werden (z. B. Vincristin und Bortezomib), sollten bei Patienten, die Thalidomid erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

Hormonelle Kontrazeptiva

Thalidomid weist keine Wechselwirkungen mit hormonellen Kontrazeptiva auf. Bei 10 gesunden Frauen wurden die pharmakokinetischen Profile von Norethindron und Ethinylestradiol nach der Gabe einer Einzeldosis von 1,0 mg Norethindronacetat und 0,75 mg Ethinylestradiol untersucht. Die Ergebnisse waren mit und ohne gleichzeitige Gabe von Thalidomid 200 mg/Tag im Fließgleichgewicht ähnlich. Jedoch wird die Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva aufgrund des erhöhten Risikos für venöse thromboembolische Ereignisse nicht empfohlen.

Warfarin

Die Gabe mehrerer Dosen von 200 mg Thalidomid pro Tag über 4 Tage hatte bei gesunden Freiwilligen keine Auswirkungen auf die *International Normalized Ratio* (INR). Jedoch werden aufgrund des erhöhten Thromboserisikos bei Krebspatienten und wegen eines potenziell beschleunigten Metabolismus von Warfarin bei gleichzeitiger Einnahme von Kortikosteroiden engmaschige Kontrollen der INR-Werte unter der Kombinationstherapie mit Thalidomid und Prednison sowie während der ersten Wochen nach Therapieende empfohlen.

Digoxin

Thalidomid weist keine Wechselwirkungen mit Digoxin auf. Bei 18 gesunden männlichen Freiwilligen hatte die Gabe mehrerer Dosen von 200 mg Thalidomid keine ersichtlichen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis Digoxin. Des Weiteren hatte die Gabe einer Einzeldosis von 0,5 mg Digoxin keine ersichtlichen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Thalidomid. Es ist nicht bekannt, ob dies bei Patienten mit multiplem Myelom anders sein wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen / Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Gebärfähige Frauen müssen 4 Wochen vor Behandlungsbeginn, während der Behandlung und 4 Wochen nach Beendigung der Thalidomid-Therapie eine zuverlässige Methode der Kontrazeption anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Sollte eine Frau, die mit Thalidomid behandelt wird, schwanger werden, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen und die Patientin zur weiteren Untersuchung und Beratung an einen erfahrenen Teratologen überwiesen werden.

Da Thalidomid im Sperma nachgewiesen wurde, müssen männliche Patienten während der gesamten Therapiedauer, für 1 Woche nach Einnahmeunterbrechungen und/oder für 1 Woche nach

Beendigung der Behandlung beim Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau oder einer gebärfähigen Frau, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet, ein Kondom verwenden. Dies gilt auch, wenn der Mann sich einer Vasektomie unterzogen hatte.

Falls bei einer Partnerin eines männlichen Patienten unter der Behandlung mit Thalidomid eine Schwangerschaft eintritt, sollte die Partnerin zur Untersuchung und Beratung an einen erfahrenen Teratologen überwiesen werden.

Schwangerschaft

Thalidomid ist während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen kontraindiziert, es sei denn, alle Anforderungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden erfüllt (siehe Abschnitt 4.3).

Thalidomid wirkt beim Menschen hochgradig teratogen und führt in hohem Maße (etwa 30 %) zu schweren und lebensbedrohlichen Fehlbildungen wie: Ektromelie (Amelie, Phokomelie, Hemimelie) der oberen und/oder unteren Gliedmaßen, Mikrotie mit Anomalie des Meatus acusticus externus (blind endend oder fehlend), Fehlbildungen des Mittel- und Innenohres (weniger häufig), Anomalien des Auges (Anophthalmie, Mikrophthalmie), angeborene Herzerkrankungen, renale Fehlbildungen. Andere, weniger häufig auftretende Fehlbildungen wurden ebenfalls beschrieben.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Thalidomid in die menschliche Muttermilch übergeht. In Tierstudien wurde eine Ausscheidung von Thalidomid in die Muttermilch nachgewiesen. Daher sollte während einer Thalidomid-Behandlung nicht gestillt werden.

Fertilität

In einer Studie an Kaninchen war die Fertilität der männlichen oder weiblichen Tiere nicht beeinträchtigt, obwohl bei männlichen Tieren eine testikuläre Degeneration beobachtet wurde.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Thalidomide Celgene in der empfohlenen Dosierung hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Thalidomid kann Fatigue (sehr häufig), Benommenheit (sehr häufig), Somnolenz (sehr häufig) und unscharfes Sehen (häufig) verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Thalidomid keine Fahrzeuge zu lenken, keine Maschinen zu bedienen und keine gefährlichen Arbeiten durchzuführen, wenn sie sich müde, benommen, oder schläfrig fühlen oder verschwommen sehen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei den meisten Patienten, die Thalidomid einnehmen, können erwartungsgemäß Nebenwirkungen auftreten.

Zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen in Verbindung mit der Anwendung von Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison gehören: Neutropenie, Leukopenie, Obstipation, Somnolenz, Parästhesie, periphere Neuropathie, Anämie, Lymphopenie, Thrombozytopenie, Schwindel, Dysästhesie, Tremor und periphere Ödeme.

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Nebenwirkungen führte die Behandlung mit Thalidomid in Kombination mit Dexamethason in weiteren klinischen Studien sehr häufig zu Fatigue sowie zu den folgenden häufigen Nebenwirkungen: transitorisch ischämische Attacke, Synkope, Vertigo, Hypotonie, Stimmungsschwankungen, Ängstlichkeit, unscharfes Sehen, Übelkeit und Dyspepsie sowie weiterhin zu den folgenden gelegentlichen Nebenwirkungen: zerebrovaskuläres Ereignis, Divertikelperforation, Peritonitis, orthostatische Hypotonie und Bronchitis.

Zu den klinisch wichtigsten Nebenwirkungen in Verbindung mit der Anwendung von Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Dexamethason gehören: tiefe Venenthrombose und pulmonale Embolie, periphere Neuropathie, schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch-epidermaler Nekrolyse, Synkope, Bradykardie und Schwindel (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3 enthält nur die Nebenwirkungen, für die in der Zulassungsstudie und aus Erfahrungen nach der Markteinführung ein nachvollziehbarer kausaler Zusammenhang mit der Arzneimittelbehandlung festgestellt werden konnte. Die angegebenen Häufigkeiten basieren auf den Beobachtungen während einer zulassungsrelevanten klinischen Vergleichsstudie, in der die Wirksamkeit von Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison bei zuvor unbehandelten Patienten mit multiplem Myelom untersucht wurde.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) gemäß Beobachtungen in der Zulassungsstudie mit Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison sowie aus Erfahrungen nach der Markteinführung

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Pneumonie
	Nicht bekannt	Schwere Infektionen (z. B. tödliche Sepsis einschließlich septischer Schock) [†] , Virusinfektionen einschließlich Herpes zoster und Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus [†]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Akute myeloische Leukämie* ^{·^}
	Gelegentlich	Myelodysplastisches Syndrom* ^{·^}
	Nicht bekannt	Tumorlysesyndrom [†]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Lymphopenie, Thrombozytopenie
	Häufig	Febrile Neutropenie [†] , Panzytopenie [†]
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit, Angioödem, Urtikaria) [†]
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Hypothyreose [†]
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Verwirrheitszustand, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Periphere Neuropathie*, Tremor, Schwindelgefühl, Parästhesie, Dysästhesie, Somnolenz
	Häufig	Krampfanfälle [†] , Koordinationsstörungen
	Nicht bekannt	Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)* ^{·†} , Verschlechterung der Symptome einer Parkinson-Erkrankung [†]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Hypakusis oder Taubheit [†]
Herzerkrankungen	Häufig	Herzinsuffizienz, Bradykardie
	Gelegentlich	Myokardinfarkt [†] , Vorhofflimmern [†] , atrioventrikulärer Block [†]
Gefäßerkrankungen	Häufig	Tiefe Beinvenenthrombose*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und	Häufig	Lungenembolie*, interstitielle Lungenerkrankung, Bronchopneumopathie,

Mediastinums		Dyspnoe
	Nicht bekannt	Pulmonale Hypertonie [†]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Obstipation
	Häufig	Erbrechen, Mundtrockenheit
	Gelegentlich	Darmobstruktion [†]
	Nicht bekannt	Gastrointestinale Perforation [†] , Pankreatitis [†] , Gastrointestinale Blutungen [†]
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Lebererkrankungen [†]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Toxischer Hautausschlag, Ausschlag, trockene Haut
	Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom ^{*,†} , Epidermolysis acuta toxica ^{*,†} , leukozytoklastische Vaskulitis [†]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Nierenversagen [†]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt	Sexuelle Funktionsstörung [†] , menstruelle Erkrankung einschließlich Amenorrhoe [†]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ödem peripher
	Häufig	Fieber, Asthenie, Unwohlsein

* siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

[†] Identifikation aus nach der Markteinführung gewonnenen Daten

[^] Akute myeloische Leukämie und myelodysplastisches Syndrom wurden in einer klinischen Studie mit Patienten mit zuvor unbehandeltem MM berichtet, die die Kombination Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT) erhielten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nebenwirkungen im Sinne von hämatologischen Funktionsstörungen sind im Vergleich zum Kontrollarm angegeben, da dieser signifikante Auswirkungen auf diese Störungen hat (Tabelle 4).

Tabelle 4: Vergleich von hämatologischen Funktionsstörungen für die Kombinationen Melphalan, Prednison (MP) sowie Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT) in der IFM 99-06-Studie (siehe Abschnitt 5.1)

	n (% der Patienten)	
	MP (n=193)	MPT (n=124)
	Grad 3 und 4*	
Neutropenie	57 (29,5)	53 (42,7)
Leukopenie	32 (16,6)	32 (25,8)
Anämie	28 (14,5)	17 (13,7)
Lymphopenie	14 (7,3)	15 (12,1)
Thrombozytopenie	19 (9,8)	14 (11,3)

* WHO-Kriterien

Weitere, erst nach Markteinführung von Thalidomid aufgetretene und in der zulassungsrelevanten Studie nicht beobachtete Nebenwirkungen sind die febrile Neutropenie und Panzytopenie.

Teratogenität

Das Risiko für einen intrauterinen Tod oder schwere Fehlbildungen, vor allem Phokomelie, ist extrem hoch. Thalidomid darf während der Schwangerschaft zu keinem Zeitpunkt angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Venöse und arterielle thromboembolische Ereignisse

Bei Patienten, die mit Thalidomid behandelt wurden, wurde über ein erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (wie tiefe Venenthrombose und pulmonale Embolie) sowie arterielle thromboembolische Ereignisse (wie Myokardinfarkt und zerebrovaskuläre Ereignisse) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Periphere Neuropathie

Periphere Neuropathie ist eine sehr häufige und potenziell schwere Nebenwirkung der Behandlung mit Thalidomid, die zu irreversiblen Schäden führen kann (siehe Abschnitt 4.4). Die periphere Neuropathie tritt im Allgemeinen nach chronischer Anwendung über einen Zeitraum von mehreren Monaten auf. Es wurden jedoch auch nach relativ kurzzeitiger Anwendung Fälle von peripherer Neuropathie berichtet. Die Inzidenz von Neuropathien, welche zu Behandlungsabbrüchen, Dosisreduktionen oder Behandlungsunterbrechungen führen, steigt mit kumulativer Dosis und Therapiedauer. Die Symptome können einige Zeit nach Abschluss der Thalidomid-Behandlung auftreten und möglicherweise nur langsam oder gar nicht zurückgehen.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) / Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)

Fälle von PRES/RPLS wurden berichtet. Zu den Anzeichen und Symptomen gehörten Sehstörungen, Kopfschmerzen, Krämpfe und veränderter mentaler Zustand, mit oder ohne assoziierte Hypertonie. Die Diagnose PRES/RPLS bedarf der Bestätigung durch bildgebende Untersuchungen des Gehirns. Bei der Mehrzahl der gemeldeten Fälle lagen anerkannte Risikofaktoren für PRES/RPLS vor, darunter Hypertonie, Nierenfunktionsstörung und gleichzeitige Anwendung hochdosierter Kortikosteroide und/oder von Chemotherapie.

Akute myeloische Leukämie (AML) und myelodysplastische Syndrome (MDS)

In einer klinischen Studie wurde von AML und MDS bei Patienten mit zuvor unbehandeltem multiplem Myelom berichtet, welche die Kombination Melphalan, Prednison und Thalidomid erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Schwere Hautreaktionen

Schwere Reaktionen der Haut einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und TEN wurden bei der Anwendung von Thalidomid berichtet. Falls Stevens-Johnson-Syndrom oder TEN auftritt, darf die Anwendung von Thalidomid nicht wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Das Nebenwirkungsprofil bei Patienten > 75 Jahre, die mit 100 mg Thalidomid einmal täglich behandelt wurden, war vergleichbar mit dem Nebenwirkungsprofil bei Patienten ≤ 75 Jahre, die mit 200 mg Thalidomid einmal täglich behandelt wurden (siehe Tabelle 3). Bei Patienten > 75 Jahren besteht jedoch möglicherweise das Risiko eines vermehrten Auftretens schwerwiegender Nebenwirkungen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In der Literatur wurden 18 Fälle von Überdosierung mit Dosen von bis zu 14,4 Gramm berichtet. In 13 dieser Fälle nahmen die Patienten Thalidomid alleine in Mengen zwischen 350 mg und 4000 mg. Diese Patienten zeigten entweder keine Symptome oder aber Symptome wie Schläfrigkeit, Reizbarkeit, Übelkeit und/oder Kopfschmerzen. Bei einem 2-jährigen Kind, das 700 mg einnahm, zeigte sich eine abnormale Plantarreaktion zusätzlich zu Somnolenz und Reizbarkeit. Es wurden keine Todesfälle berichtet, und alle Patienten, die eine Überdosis eingenommen hatten, erholten sich ohne weitere Folgeerscheinungen. Es gibt kein spezifisches Antidot gegen eine Überdosierung von Thalidomid. Im Fall einer Überdosierung sollten die

Vitalzeichen des Patienten überwacht und geeignete unterstützende Maßnahmen ergriffen werden, um den Blutdruck und die Respiration stabil zu halten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, andere Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AX02

Thalidomid hat ein chirales Zentrum und wird in Form des Razemats aus (+)-(R)- und (-)-(S)-Thalidomid verwendet. Das Wirkungsspektrum von Thalidomid ist nicht vollständig charakterisiert.

Wirkmechanismus

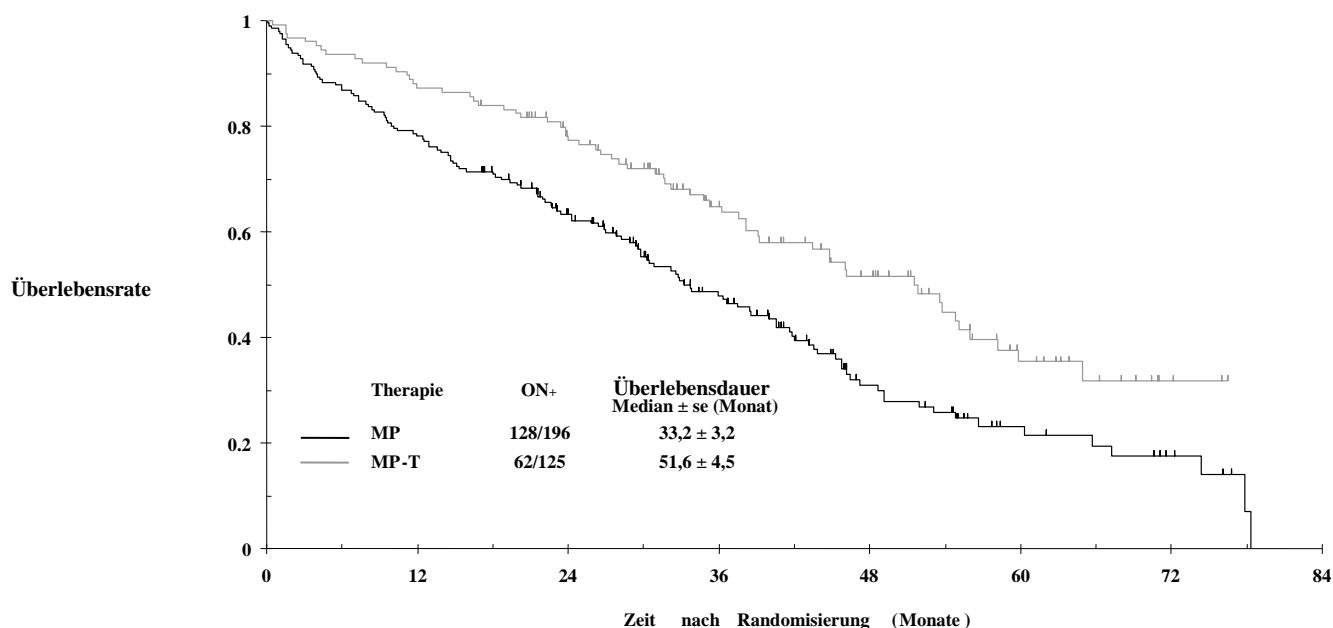
Thalidomid zeigt immunmodulatorische, anti-inflammatorische und potenziell anti-neoplastische Wirkungen. Daten aus *in vitro*- und klinischen Studien legen nahe, dass der immunmodulatorische, anti-inflammatorische und anti-neoplastische Effekt von Thalidomid möglicherweise mit einer Unterdrückung der übermäßigen Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)-Produktion, Hemmung bestimmter, an der Leukozytenmigration beteiligter Adhäsionsmoleküle der Zelloberfläche und der anti-angiogenetischen Aktivität in Zusammenhang steht. Außerdem ist Thalidomid ein nicht zu den Barbituraten gehörendes, zentral aktives, hypnotisches Sedativum. Es hat keine antibakteriellen Wirkungen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Ergebnisse der IFM 99-06-Studie, einer randomisierten, multizentrischen, offenen Phase III-Studie im Parallelgruppenvergleich, zeigen einen Überlebensvorteil, wenn Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison über 12 Zyklen von je 6 Wochen zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom angewendet wird. In dieser Studie lag der Altersbereich der Patienten zwischen 65-75 Jahren, wobei 41 % (183/447) der Patienten 70 Jahre oder älter waren. Die mediane Thalidomid-Dosis betrug 217 mg und > 40 % der Patienten erhielten 9 Zyklen. Die Dosis von Melphalan lag bei 0,25 mg/kg pro Tag und die Dosis von Prednison bei 2 mg/kg pro Tag an den Tagen 1 bis 4 eines jeden 6-wöchigen Zyklus.

Zusätzlich zu der laut Protokoll vorgesehenen Analyse wurde für die IFM 99-06-Studie eine weitere Analyse durchgeführt, welche die Daten eines zusätzlichen Nachbeobachtungszeitraums von 15 Monaten berücksichtigt. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug $51,6 \pm 4,5$ Monate in der MPT-Behandlungsgruppe bzw. $33,2 \pm 3,2$ Monate in der MP-Behandlungsgruppe (97,5 % KI: 0,42 bis 0,84). Diese Differenz von 18 Monaten war statistisch signifikant. Für den MPT-Arm ergab sich eine Verringerung des Sterberisikos mit einer *Hazard Ratio* von 0,59 (97,5 % Konfidenzintervall: 0,42-0,84 und p-Wert von < 0,001 [siehe Abbildung 1]).

Abbildung 1: Gesamtüberleben gemäß Behandlung



Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Thalidomid eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für das multiple Myelom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der oralen Gabe verläuft die Absorption von Thalidomid langsam. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden 1-5 Stunden nach Einnahme erreicht. Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme führte zu einer Verzögerung der Resorption, das Gesamtausmaß der Resorption war jedoch nicht verändert.

Verteilung

Es hat sich gezeigt, dass die (+)-(R)- und (-)-(S)-Enantiomere zu 55 % bzw. 65 % an Plasmaproteine gebunden werden. Thalidomid liegt im Sperma männlicher Patienten in Konzentrationen vor, die denen im Plasma ähnlich sind (siehe Abschnitt 4.4). Die Verteilung von Thalidomid wird weder von Alter, Geschlecht, Nierenfunktion noch den Werten der Blutchemie in signifikantem Umfang beeinflusst.

Biotransformation

Thalidomid wird fast ausschließlich durch nicht-enzymatische Hydrolyse verstoffwechselt. Bei 80 % der im Plasma zirkulierenden Bestandteile handelt es sich um unverändertes Thalidomid. Im Urin wurde Thalidomid nur zu einem geringen Teil (< 3 % der Dosis) unverändert wiedergefunden. Neben Thalidomid sind auch die über nicht-enzymatische Prozesse gebildeten hydrolytischen Abbauprodukte N-(o-Carboxybenzoyl)-Glutarimid und Phthaloylisoglutamin im Plasma vorhanden sowie zu einem überwiegenden Anteil im Urin. Der oxidative Metabolismus trägt zum Gesamtmetabolismus von Thalidomid nicht nennenswert bei. Der durch Cytochrom P450-Enzyme katalysierte hepatische Metabolismus von Thalidomid ist minimal. *In vitro*-Daten legen nahe, dass Prednison eine Enzyminduktion hervorrufen kann, die die systemische Exposition von gleichzeitig

eingekommenen Arzneimitteln reduzieren könnte. Die Relevanz dieser Ergebnisse *in vivo* ist nicht bekannt.

Elimination

Die mittlere Eliminations-Halbwertszeit von Thalidomid im Plasma betrug nach oralen Einzeldosen von 50 mg bis 400 mg zwischen 5,5 und 7,3 Stunden. Nach einer oralen Einzeldosis von 400 mg radioaktiv markiertem Thalidomid wurden bis zum Tag 8 im Mittel insgesamt 93,6 % der verabreichten Dosis wiedergefunden. Der größte Teil der radioaktiv markierten Dosis wurde innerhalb von 48 Stunden nach Verabreichung ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgte hauptsächlich über den Urin (> 90 %), während die fäkale Ausscheidung eine untergeordnete Rolle spielte.

Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und der geschätzten Thalidomid-Clearance. Bei Patienten mit multiplen Myelom, deren Körpergewicht zwischen 47 und 133 kg lag, bewegte sich die Thalidomid-Clearance zwischen ca. 6 und 12 l/h, was einen Anstieg der Thalidomid-Clearance von 0,621 l/h pro 10 kg Körpergewichtszunahme bedeutet.

Linearität/Nicht-Linearität

Die gesamte systemische Exposition (AUC) ist proportional zur Dosis unter Einzeldosis-Bedingungen. Für die Pharmakokinetik konnte keine zeitliche Abhängigkeit beobachtet werden.

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Der Umfang der Metabolisierung von Thalidomid durch das Cytochrom-P450-System der Leber ist minimal und intaktes Thalidomid wird nicht über die Niere ausgeschieden. Parameter für die Nierenfunktion (CrCl) und die Leberfunktion (chemische Blutwerte) weisen auf einen minimalen Einfluss der Nieren- und Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Thalidomid hin. Es wird nicht erwartet, dass die Metabolisierung von Thalidomid als solche durch Leber- oder Nierenfunktionsstörungen beeinflusst wird. Daten von Patienten mit terminalem Nierenversagen lassen nicht auf Auswirkungen der Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Thalidomid schließen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Beim männlichen Hund wurden nach einem Jahr der Behandlung reversible Gallenthromben in den Canaliculi bei dem mehr als 1,9-fachen der humantherapeutischen Exposition beobachtet.

Verminderte Thrombozytenzahlen wurden in Studien mit Mäusen und Ratten beobachtet. Letztere scheinen in Zusammenhang mit Thalidomid zu stehen und traten bei mehr als dem 2,4-fachen der humantherapeutischen Exposition auf. Diese Abnahme führte zu keinen klinischen Symptomen.

In einer 1-Jahresstudie an Hunden wurde bei weiblichen Tieren eine Vergrößerung und/oder Blaufärbung der Brustdrüsen sowie ein verlängerter Östrus bei dem 1,8-fachen bzw. mehr als dem 3,6-fachen der humantherapeutischen Exposition beobachtet. Die Relevanz für den Menschen ist fraglich.

Die Wirkung von Thalidomid auf die Schilddrüsenfunktion wurde bei Ratten und Hunden untersucht. Bei Hunden waren keine Befunde feststellbar, vorwiegend bei weiblichen Ratten fand sich jedoch eine deutliche, dosisabhängige Abnahme von Gesamt-T4 und freiem T4.

Bei standardmäßigen Untersuchungen zur Genotoxizität von Thalidomid zeigten sich keine Hinweise auf mutagene oder genotoxische Wirkungen. Bei Mäusen sowie männlichen und weiblichen Ratten, wurden bei einer 15-, 13- und 39-mal höheren humantherapeutischen Exposition der empfohlenen Anfangsdosis keine Hinweise auf Karzinogenität beobachtet.

In Tierstudien wurden speziesspezifische Unterschiede bezüglich der Empfindlichkeit für die teratogenen Wirkungen von Thalidomid nachgewiesen. Thalidomid wirkt beim Menschen nachweislich teratogen.

In einer Studie an Kaninchen war die Fertilität der männlichen oder weiblichen Tiere nicht beeinträchtigt, obwohl bei männlichen Tieren eine testikuläre Degeneration beobachtet wurde.

In einer Studie zur peri- und postnatalen Toxizität, durchgeführt an Kaninchen, verursachten Dosierungen von bis zu 500 mg/kg/Tag Thalidomid Aborte, eine erhöhte Rate von Totgeburten und eine verringerte Überlebensfähigkeit der Nachkommen während der Laktation. Nachkommen von Muttertieren, die mit Thalidomid behandelt wurden, wiesen erhöhte Abortraten, eine verlangsamte Zunahme des Körpergewichts, Veränderungen der Lern- und Gedächtnisleistung, eine verringerte Fertilität und eine reduzierte Trächtigkeitsrate auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Vorverkleisterte Stärke
Magnesiumstearat

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E171)

Drucktinte

Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PCTFE/Aluminium-Blisterpackung mit 14 Kapseln.

Packungsgröße: 28 Kapseln (zwei Blisterpackungen) in einer Wallekartonage.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Kapseln dürfen nicht geöffnet oder zerkleinert werden. Wenn das Thalidomid-Pulver mit der Haut in Berührung kommt, ist die betroffene Hautstelle sofort gründlich mit Seife und Wasser zu reinigen. Bei Kontakt von Thalidomid mit Schleimhäuten sind diese sofort gründlich mit Wasser zu spülen.

Alle nicht verwendeten Kapseln sollten nach Beendigung der Behandlung an den Apotheker zurückgegeben werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Celgene Europe BV
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/443/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. April 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Februar 2018

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Penn Pharmaceutical Services Limited
Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
Vereinigtes Königreich

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Vereinigtes Königreich

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
 - jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
1. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat die Einzelheiten eines kontrollierten Vertriebssystems mit den zuständigen nationalen Behörden abzustimmen und ein solches Programm landesweit zu implementieren, damit sichergestellt wird, dass:
 - vor Markteinführung allen Ärzten und Apothekern, die beabsichtigen, Thalidomide Celgene zu verschreiben oder abzugeben, „Wichtige Informationen für das medizinische Fachpersonal“, wie sie unten beschrieben sind, zugehen
 - vor der Verschreibung allen Angehörigen der medizinischen Fachkreise, die beabsichtigen, Thalidomide Celgene zu verschreiben (und im Einverständnis mit der zuständigen nationalen Behörde abzugeben), eine Materialsammlung für Angehörige der Heilberufe zugeht, die Folgendes enthält:
 - Informationsbroschüre für Angehörige der Heilberufe
 - Informationsbroschüren für Patienten
 - Patientenkarten
 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation), Packungsbeilage sowie Etikettierung
 2. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat in jedem Mitgliedsstaat ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm zu implementieren. Die Einzelheiten sind mit den zuständigen nationalen Behörden jedes Mitgliedsstaates abzustimmen und vor der Markteinführung des Arzneimittels umzusetzen.
 3. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll vor Inverkehrbringen des Arzneimittels die endgültige Fassung der „Wichtigen Informationen für das medizinische Fachpersonal“ sowie auch den Inhalt der „Materialsammlung für Angehörige der Heilberufe“ mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen und sicherstellen, dass diese Materialien die unten beschriebenen Schlüsselemente enthalten.
 4. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte die Einführung des Patientenkarten-Systems mit jedem Mitgliedsstaat abstimmen.
 5. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat dafür zu sorgen, dass die Informationsmaterialien der nationalen Patientenorganisation oder, falls eine solche Organisation nicht vorhanden ist oder nicht einbezogen werden kann, einer entsprechenden Patientengruppe zur Überprüfung zur Verfügung gestellt werden. Die einbezogenen Patienten sollten gegenüber der Thalidomid-Historie möglichst unbefangen sein. Die Ergebnisse der Anwendertests sind der zuständigen nationalen Behörde zur Verfügung zu stellen und die endgültigen Materialien auf nationaler Ebene zu validieren.
 6. Vor der Markteinführung des Arzneimittels sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zudem mit jedem Mitgliedsstaat Folgendes abstimmen
 - Die geeignetsten Strategien, um innerhalb des jeweiligen Mitgliedsstaates den sog. „Off-Label-Use“ zu überwachen
 - Die Erhebung von detaillierten Daten mit zumindest demographischen Angaben der Patienten sowie der Indikation, um innerhalb des jeweiligen Mitgliedsstaates den sog. „Off-Label-Use“ genau zu überwachen
 7. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat der EMA und den entsprechenden nationalen Patienten- und Geschädigtenvertretern vor der tatsächlichen

Markteinführung den beabsichtigten Markteinführungstermin in jedem Mitgliedsstaat bekannt zu geben.

8. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll in den Mitgliedsstaaten, in denen Thalidomide Celgene in Gebrauch ist, das medizinische Fachpersonal mit einem Rundschreiben „Direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal“ über das Risiko für das Auftreten von SPM bei Patienten unter Thalidomid entsprechend dem Kommunikationsplan informieren.

Schlüsselemente, die enthalten sein müssen

„Wichtige Informationen für das medizinische Fachpersonal“

Die „Wichtigen Informationen für das medizinische Fachpersonal“ bestehen aus zwei Teilen:

- dem durch den CHMP (Ausschuss für Humanarzneimittel) genehmigten Kerntext
- sowie den mit der zuständigen nationalen Behörde vereinbarten landesspezifischen Anforderungen hinsichtlich:
 - des Vertriebs des Arzneimittels
 - der Verfahren, die gewährleisten, dass alle angemessenen Maßnahmen vor Abgabe von Thalidomid getroffen wurden

Informationsmaterialien für Angehörige der Heilberufe

Die Informationsmaterialien für Angehörige der Heilberufe bestehen aus folgenden Unterlagen:

- Einer Informationsbroschüre für Angehörige der Heilberufe
 - Geschichte von Thalidomid, Hintergrundinformationen zu Thalidomide Celgene und dessen zugelassenen Anwendungsgebietes
 - Dosierung
- Maximale Verschreibungsdauer:
 - 4 Wochen für gebärfähige Frauen
 - 12 Wochen für Männer und für nicht gebärfähige Frauen
- Informationen zur Teratogenität und zur Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu verhindern
- Auflagen für das medizinische Fachpersonal, das beabsichtigt, Thalidomide Celgene zu verschreiben oder abzugeben; dazu zählen:
 - umfassende Aufklärung und Beratung der Patienten
 - Sicherstellung, dass die Patienten in der Lage sind, die Anforderungen an einen sicheren Gebrauch von Thalidomid zu erfüllen
 - den Patienten die richtigen Informationsmaterialien zur Verfügung zu stellen
 - die Meldung jeder Schwangerschaft, Neuropathie oder anderen unerwünschten Ereignisse an Celgene und die zuständige Gesundheitsbehörde (falls für den Mitgliedsstaat zutreffend) mittels der in der „Materialsammlung für Angehörige der Heilberufe“ befindlichen Formulare
- Für alle Patienten relevante Sicherheitshinweise
 - Beschreibung von und Umgang mit venösen und arteriellen thromboembolischen Ereignissen, kardiovaskulären Ereignissen (wie z. B. ischämische Herzkrankheit, Myokardinfarkt und Bradykardie und Synkope), peripherer Neuropathie, schwere Hautreaktionen und Somnolenz
 - Hinweise zur Entsorgung des nicht verbrauchten Arzneimittels
 - der Warnhinweis, dass während der Behandlung und für eine Woche nach deren Abschluss kein Blut gespendet werden darf
- Ablaufschema für die Implementierung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms
 - Dieses dient der Einstufung der Patienten und soll bei der Entscheidung über die Notwendigkeit einer Empfängnisverhütung und von Schwangerschaftstests helfen.

- Informationen zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm
 - Definition des Begriffes „gebärfähige Frauen“ und Beschreibung von Maßnahmen, die der verschreibende Arzt treffen sollte, falls er sich nicht sicher ist
 - Informationen darüber, was „zuverlässige Empfängnisverhütung“ bedeutet
 - Sicherheitshinweise für gebärfähige Frauen
 - Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu verhindern
 - Auflage zur Empfängnisverhütung, Definition und Notwendigkeit geeigneter kontrazeptiver Methoden
 - Dass die Patientin, falls sie die von ihr angewandte Verhütungsmethode ändern oder beenden muss:
 - den Arzt, der die Empfängnisverhütung verordnet, darüber zu informieren hat, dass sie Thalidomid einnimmt
 - den Arzt, der Thalidomid verschreibt, darüber zu informieren hat, dass sie ihre Verhütungsmethode beendet oder geändert hat
 - Notwendigkeit der Durchführung von Schwangerschaftstests
 - Hinweise zu geeigneten Tests
 - Häufigkeit, mit der sie durchzuführen sind (vor Beginn, monatlich während der Behandlung und nach Abschluss der Behandlung)
 - Hinweis, dass bei dem Verdacht auf eine Schwangerschaft die Einnahme von Thalidomid unverzüglich abgebrochen werden muss
 - Hinweis, dass bei dem Verdacht auf eine Schwangerschaft unverzüglich der behandelnde Arzt zu verständigen ist
 - Sicherheitshinweise für Männer
 - Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu verhindern
 - Hinweis, dass Thalidomid im Sperma nachgewiesen werden kann und dass Kondome zu verwenden sind, wenn die Sexualpartnerin schwanger ist oder es sich um eine gebärfähige Frau handelt, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet
 - Hinweis, dass der behandelnde Arzt umgehend zu informieren ist, wenn die Partnerin schwanger wird, und dass beim Geschlechtsverkehr immer ein Kondom zu verwenden ist
 - Hinweis, während der Thalidomid-Therapie und für eine Woche nach deren Beendigung kein Sperma zu spenden
- Notwendigkeit, eine Schwangerschaft zu melden
 - Anweisung, dass bei dem Verdacht auf eine Schwangerschaft die Einnahme von Thalidomid unverzüglich abgebrochen werden muss
 - Notwendigkeit, dass die Patientin zur Untersuchung und Beratung an einen auf dem Gebiet der Teratologie spezialisierten oder hierin erfahrenen Arzt überwiesen wird
 - Ausfüllen des in der „Materialsammlung für Angehörige der Heilberufe“ befindlichen Formblatts zur Meldung einer Schwangerschaft
 - Lokale Kontaktdaten zur Meldung bei Verdacht auf eine Schwangerschaft
- Formblätter zur Meldung des Beginns und Ausgangs einer Schwangerschaft
- Bewertung der Erfahrungen seit Markteinführung und zur Compliance (sofern für den Mitgliedsstaat zutreffend)
- Formblätter zur Meldung einer Neuropathie und anderer Nebenwirkungen
- Formblätter zum Therapiebeginn
- Für den Therapiebeginn sollten 3 Arten von Formblättern vorliegen:
 - für gebärfähige Patientinnen
 - für nicht gebärfähige Patientinnen
 - für männliche Patienten

- Alle Formblätter zum Therapiebeginn sollten die folgenden Bestandteile enthalten:
 - Warnhinweis zur Teratogenität
 - Datum der Beratung
 - Einverständniserklärung des Patienten bezüglich des Risikos von Thalidomid und der Maßnahmen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms
 - Patientenangaben, Unterschrift und Datum
 - Name des verschreibenden Arztes, Unterschrift und Datum
 - Ziel dieses Dokuments wie im Schwangerschaftsverhütungsprogramms angegeben: „Das Ziel des Formblatts zum Therapiebeginn ist der Schutz des Patienten und – falls zutreffend – des Fetus, indem sichergestellt wird, dass die Patienten das Risiko der Teratogenität und anderer mit der Einnahme von Thalidomid im Zusammenhang stehender Nebenwirkungen vollständig verstehen und ausreichend darüber informiert sind. Das Formblatt ist kein Vertrag und entbindet niemanden von seiner/ihrer Verantwortung hinsichtlich der sicheren Anwendung des Arzneimittels und der Verhinderung einer fetalen Exposition.“

- Formblätter zum Therapiebeginn für gebärfähige Patientinnen sollten Folgendes enthalten:
 - Bestätigung, dass folgende Themen mit dem Arzt besprochen wurden:
 - Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu verhindern
 - Dass die Patientin, falls sie schwanger ist oder plant, schwanger zu werden, Thalidomid nicht einnehmen darf
 - Notwendigkeit der ununterbrochenen Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode 4 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der gesamten Dauer der Behandlung und 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung
 - Dass die Patientin, falls sie die von ihr angewandte Verhütungsmethode ändern oder beenden muss:
 - den Arzt, der die Empfängnisverhütung verordnet, darüber zu informieren hat, dass sie Thalidomid einnimmt
 - den Arzt, der Thalidomid verschreibt, darüber zu informieren hat, dass sie ihre Verhütungsmethode beendet oder geändert hat
 - Notwendigkeit der Durchführung von Schwangerschaftstests vor Beginn der Behandlung, alle 4 Wochen während der Behandlung und nach Beendigung der Behandlung
 - Notwendigkeit, die Einnahme von Thalidomid bei Verdacht einer Schwangerschaft sofort abbrechen
 - Notwendigkeit, den behandelnden Arzt bei Verdacht einer Schwangerschaft umgehend zu kontaktieren
 - Hinweis, dass das Arzneimittel mit keiner anderen Person geteilt werden darf
 - Hinweis, dass während der Thalidomid-Therapie und für eine Woche nach deren Beendigung kein Blut gespendet werden darf
 - Hinweis, dass nicht verwendete Kapseln nach Beendigung der Behandlung an den Apotheker zurückzugeben sind

- Formblätter zum Therapiebeginn für nicht gebärfähige Patientinnen sollten Folgendes enthalten:
 - Bestätigung, dass folgende Themen mit dem Arzt besprochen wurden:
 - Hinweis, dass das Arzneimittel mit keiner anderen Person geteilt werden darf
 - Hinweis, dass während der Thalidomid-Therapie und für eine Woche nach deren Beendigung kein Blut gespendet werden darf

- Hinweis, dass nicht verwendete Kapseln nach Beendigung der Behandlung an den Apotheker zurückzugeben sind
- Formblätter zum Therapiebeginn für männliche Patienten sollten Folgendes enthalten:
 - Bestätigung, dass folgende Themen mit dem Arzt besprochen wurden:
 - Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu verhindern
 - Hinweis, dass Thalidomid im Sperma vorhanden ist und dass Kondome verwendet werden müssen, wenn die Sexualpartnerin schwanger ist oder es sich um eine gebärfähige Frau handelt, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet
 - Hinweis, dass der behandelnde Arzt umgehend zu informieren ist, falls die Partnerin schwanger wird, und dass stets Kondome zu verwenden sind
 - Hinweis, dass der Patient während der Thalidomid-Therapie und für eine Woche nach deren Beendigung kein Blut oder Sperma spenden darf
 - Hinweis, dass das Arzneimittel mit keiner anderen Person geteilt werden darf
 - Hinweis, dass nicht verwendete Kapseln nach Beendigung der Behandlung an den Apotheker zurückzugeben sind
- Patientenkarten und/oder vergleichbare Hilfsmittel:
 - Bestätigung, dass eine angemessene Beratung stattgefunden hat
 - Dokumentation des Status der Gebärfähigkeit
 - Ankreuzfeld (oder ähnliches), durch dessen Markierung der Arzt bestätigt, dass die Patientin eine effektive Empfängnisverhütung anwendet (bei gebärfähigen Frauen)
 - Bestätigung der Vorlage eines negativen Schwangerschaftstests vor Beginn der Behandlung (bei gebärfähigen Frauen)
 - Daten und Ergebnisse der Schwangerschaftstests
- Informationsbroschüren für Patienten:
 - Die Informationsbroschüren für Patienten sollten in 3 Versionen vorliegen:
 - Broschüre für gebärfähige Frauen und deren Partner
 - Broschüre für nicht gebärfähige Patientinnen
 - Broschüre für männliche Patienten
- Alle Informationsbroschüren für Patienten sollen die folgenden Bestandteile enthalten:
 - Hinweis, dass Thalidomid teratogen ist
 - Hinweis, dass Thalidomid venöse und arterielle Thromboembolien, kardiovaskuläre Ereignisse (wie z. B. ischämische Herzkrankheit, Myokardinfarkt und Bradykardie und Synkope), peripherer Neuropathie, schwere Hautreaktionen und Somnolenz verursachen kann
 - Beschreibung der Patientenkarte und deren Verwendung im jeweiligen Mitgliedsstaat
 - Anweisung zur Handhabung von Thalidomid Celgene für Patienten, Pflegekräfte und Angehörige
 - Angaben zu nationalen und sonstigen maßgeblichen Regelungen für die Abgabe von Thalidomid bei Vorlage eines Rezeptes
 - Hinweis, dass Thalidomid nicht an andere Personen weitergegeben werden darf
 - Hinweis, kein Blut zu spenden
 - Hinweis, dass der behandelnde Arzt über alle unerwünschten Ereignisse zu informieren ist
 - Hinweis, dass alle nicht verwendeten Kapseln nach Beendigung der Behandlung an den Apotheker zurückzugeben sind

- In den jeweiligen Informationsbroschüren für Patienten sollten zudem die folgenden Informationen enthalten sein:
 - Gebärfähige Patientinnen
 - Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu verhindern
 - Notwendigkeit der Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode
 - Dass die Patientin, falls sie die von ihr angewandte Verhütungsmethode ändern oder beenden muss:
 - den Arzt, der die Empfängnisverhütung verordnet, darüber zu informieren hat, dass sie Thalidomid einnimmt
 - den Arzt, der Thalidomid verschreibt, darüber zu informieren hat, dass sie ihre Verhütungsmethode beendet oder geändert hat
 - Notwendigkeit von Schwangerschaftstests vor Therapiebeginn, alle 4 Wochen während der Behandlung und nach Abschluss der Behandlung
 - Hinweis, dass bei dem Verdacht auf eine Schwangerschaft die Einnahme von Thalidomid unverzüglich abgebrochen werden muss
 - Hinweis, dass bei dem Verdacht auf eine Schwangerschaft der behandelnde Arzt unverzüglich zu informieren ist
 - Männliche Patienten
 - Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu verhindern
 - Hinweis, dass Thalidomid im Sperma nachgewiesen werden kann und dass Kondome zu verwenden sind, wenn die Sexualpartnerin schwanger ist oder wenn es sich um eine gebärfähige Frau handelt, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung betreibt
 - Hinweis, dass der behandelnde Arzt umgehend zu informieren ist, wenn die Partnerin schwanger wird, und dass immer ein Kondom zu verwenden ist
 - Hinweis, während der Thalidomid-Therapie und für eine Woche nach deren Beendigung kein Sperma zu spenden

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

WALLETKARTONAGE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thalidomide Celgene 50 mg Hartkapseln
Thalidomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 50 mg Thalidomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur entsprechend ärztlicher Anweisung anwenden.

WARNHINWEIS: Thalidomid verursacht Fehlbildungen sowie Tod des ungeborenen Kindes.

Patienten müssen die Anforderungen des Thalidomide Celgene-Schwangerschaftsverhütungsprogramms befolgen.

Verpackung nicht beschädigen

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel sollte an Ihren Apotheker zurückgegeben werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Celgene Europe BV
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/443/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Thalidomide Celgene 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thalidomide Celgene 50 mg
Thalidomid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Celgene Europe BV

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Thalidomide Celgene 50 mg Hartkapseln

Thalidomid

WARNHINWEIS

Thalidomid verursacht Fehlbildungen sowie Tod des ungeborenen Kindes. Nehmen Sie Thalidomid nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten. Sie müssen den Rat Ihres behandelnden Arztes zur Empfängnisverhütung befolgen.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Thalidomide Celgene und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Thalidomide Celgene beachten?
3. Wie ist Thalidomide Celgene einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Thalidomide Celgene aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Thalidomide Celgene und wofür wird es angewendet?

Was ist Thalidomide Celgene?

Thalidomide Celgene enthält einen Wirkstoff mit dem Namen Thalidomid. Er gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, welche die Funktionsweise Ihres Immunsystems beeinflussen.

Wofür wird Thalidomide Celgene angewendet?

Thalidomide Celgene wird zusammen mit zwei weiteren Arzneimitteln, „Melphalan“ und „Prednison“, zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Krebserkrankung, die als multiples Myelom bezeichnet wird, angewendet. Es wird bei Personen ab 65 Jahren angewendet, bei denen die Diagnose erst kürzlich gestellt wurde und denen zuvor noch kein anderes Arzneimittel gegen das multiple Myelom verordnet worden war oder bei Personen unter 65 Jahren, die nicht mit einer Hochdosis-Chemotherapie behandelt werden können, da diese für den Körper sehr belastend sein kann.

Was ist ein multiples Myelom?

Das multiple Myelom ist eine Krebserkrankung, die eine bestimmte Art der weißen Blutkörperchen, die sogenannten Plasmazellen, betrifft. Diese Zellen häufen sich im Knochenmark an und teilen sich unkontrolliert. Dadurch können die Knochen und die Nieren geschädigt werden. Das multiple Myelom kann im Allgemeinen nicht geheilt werden. Allerdings können die Anzeichen und Symptome deutlich vermindert oder für eine gewisse Zeit ganz zum Verschwinden gebracht werden. Man spricht dann von einer „Remission“.

Wie wirkt Thalidomide Celgene?

Thalidomide Celgene wirkt dadurch, dass es das Immunsystem des Körpers unterstützt und direkt den Krebs angreift. Es wirkt dabei auf unterschiedliche Weise:

- Es unterbindet die Entwicklung der Krebszellen.
- Es unterbindet das Wachstum von Blutgefäßen im Tumor.
- Es regt Teile des Immunsystems dazu an, die Krebszellen anzugreifen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Thalidomide Celgene beachten?

Ihr Arzt hat Ihnen besondere Anweisungen gegeben, insbesondere über die Wirkungen von Thalidomid auf ungeborene Kinder (wie im Thalidomide Celgene-Schwangerschaftsverhütungsprogramm beschrieben).

Sie werden eine Informationsbroschüre für Patienten von Ihrem Arzt erhalten haben. Lesen Sie sie bitte sorgfältig durch, und folgen Sie den jeweiligen Anweisungen.

Sollten Sie diese Anweisungen nicht vollständig verstanden haben, bitten Sie Ihren Arzt, Ihnen diese erneut zu erklären, bevor Sie mit der Einnahme von Thalidomid beginnen (siehe auch weitere Informationen in diesem Abschnitt unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Thalidomide Celgene darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein, oder wenn Sie eine Schwangerschaft planen, **weil Thalidomide Celgene Fehlbildungen sowie Tod des ungeborenen Kindes verursacht.**
- wenn Sie schwanger werden können, es sei denn, Sie können die erforderlichen Empfängnisverhütungsmaßnahmen befolgen, die verhindern, dass Sie schwanger werden (siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und „Schwangerschaft und Stillzeit“).
- wenn Sie schwanger werden können, wird Ihr Arzt bei jeder Verschreibung schriftlich festhalten, dass die erforderlichen Maßnahmen ergriffen wurden, und Ihnen diese Bestätigung zur Verfügung stellen.
- wenn Sie allergisch gegen Thalidomid oder einen der in Abschnitt 6 „Inhalt der Packung und weitere Informationen“ genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Nehmen Sie Thalidomide Celgene nicht ein, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Sollten Sie sich diesbezüglich nicht sicher sein, dann sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Thalidomide Celgene einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie in den folgenden Situationen mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen:

Hinweise für Frauen, die Thalidomide Celgene einnehmen

Bevor Sie mit der Behandlung beginnen, fragen Sie Ihren Arzt, ob Sie schwanger werden können, auch dann, wenn Sie der Ansicht sind, dass dies unwahrscheinlich ist. Auch wenn Sie nach einer Krebstherapie keine Menstruationsblutung haben, könnten Sie dennoch schwanger werden.

Wenn Sie schwanger werden können,

- wird Ihr Arzt dafür sorgen, dass bei Ihnen Schwangerschaftstests durchgeführt werden:
 - bevor Sie die Behandlung beginnen
 - alle 4 Wochen während der Behandlung
 - 4 Wochen nach Abschluss der Behandlung
- müssen Sie eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden:
 - während 4 Wochen vor Behandlungsbeginn
 - während der Behandlung
 - während 4 Wochen nach Abschluss der Behandlung

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, welche Methode der Empfängnisverhütung Sie benutzen sollen.

Wenn Sie schwanger werden können, wird Ihr Arzt jedes Mal, wenn er Ihnen ein Rezept ausstellt, schriftlich festhalten, dass die erforderlichen Maßnahmen, wie oben beschrieben, ergriffen wurden.

Hinweise für Männer, die Thalidomide Celgene einnehmen

Thalidomid tritt in das Sperma über. Aus diesem Grund dürfen Sie keinen ungeschützten Geschlechtsverkehr haben, auch nicht, wenn Sie sich einer Vasektomie unterzogen haben.

- Eine Schwangerschaft und jeglicher Kontakt Ihrer Partnerin mit Ihrem Sperma während einer Schwangerschaft muss vermieden werden. Verwenden Sie immer ein Kondom:
 - während der Behandlung
 - für 1 Woche nach Abschluss der Behandlung.
- Sie dürfen keinen Samen spenden:
 - während der Behandlung
 - für 1 Woche nach Abschluss der Behandlung.

Hinweise für alle Patienten

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Thalidomide Celgene einnehmen, wenn:

- Sie die von Ihrem Arzt erteilten Anweisungen zur Empfängnisverhütung nicht verstehen oder wenn Sie das Gefühl haben, diese nicht befolgen zu können.
- Sie einen Herzinfarkt hatten, bei Ihnen früher einmal Blutgerinnsel aufgetreten sind, oder wenn Sie rauchen, hohen Blutdruck oder erhöhte Cholesterinwerte haben. Während der Behandlung mit Thalidomide Celgene besteht für Sie ein erhöhtes Risiko, dass sich Blutgerinnsel in den Venen und Arterien bilden (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- bei Ihnen eine Neuropathie aufgetreten ist oder besteht, also eine Nervenschädigung, die Kribbeln, gestörte Koordination oder Schmerzen in Ihren Händen oder Füßen verursacht (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- bei Ihnen eine niedrige Herzfrequenz aufgetreten ist oder besteht (dabei kann es sich um ein Symptom der Bradykardie handeln).
- Sie an Bluthochdruck in den Arterien der Lunge leiden (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- Sie einen Abfall der Anzahl der weißen Blutzellen (Neutropenie) in Verbindung mit Fieber und Infektion haben.
- Sie einen Abfall der Anzahl der Blutplättchen haben. Dadurch werden Sie anfälliger für Blutungen und Blutergüsse.
- Sie eine Schädigung (Funktionsstörung) der Leber haben oder hatten. Dazu gehören auch anormale Lebertestergebnisse.
- bei Ihnen schwere Hautreaktionen auftreten, die möglicherweise als örtlich begrenzter Ausschlag beginnen, sich dann aber ausbreiten und zu ausgedehnten Blasenbildungen auf Haut und Schleimhäuten führen (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse). Gleichzeitig können Sie auch eine erhöhte Temperatur (Fieber) entwickeln.
- es bei Ihnen unter der Behandlung mit Thalidomide Celgene zu einer allergischen Reaktion, wie Hautausschlag, Jucken, Schwellungen, Schwindelgefühl oder Atembeschwerden, gekommen ist.
- es bei Ihnen zu Schläfrigkeit gekommen ist.
- es bei Ihnen zu Fieber, Schüttelfrost und heftigem Zittern gekommen ist, möglicherweise erschwert durch niedrigen Blutdruck und Verwirrtheit (dabei kann es sich um Symptome schwerer Infektionen handeln).
- bei Ihnen eine Virusinfektion vorliegt oder jemals aufgetreten ist, insbesondere Windpocken, Gürtelrose, Hepatitis-B-Infektion oder HIV. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt. Die Behandlung mit Thalidomide Celgene kann dazu führen, dass das Virus bei Patienten, die es in sich tragen, wieder aktiv wird und die Infektion erneut auftritt. Ihr Arzt wird abklären, ob bei Ihnen jemals eine Hepatitis-B-Infektion aufgetreten ist.
- Sie Nieren- oder Leberprobleme haben (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“)

Ihr Arzt wird möglicherweise abklären, ob bei Ihnen im gesamten Körper, darunter auch im Knochenmark, eine hohe Gesamttumorlast besteht. Dies könnte dazu führen, dass die Tumore zerfallen und zu ungewöhnlich hohen Spiegeln von chemischen Substanzen im Blut führen, die wiederum zu Nierenversagen führen können (dieser Zustand wird als Tumorlyse-Syndrom bezeichnet) (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Ihr Arzt sollte untersuchen, ob bei Ihnen während der Behandlung mit Thalidomide Celgene weitere bösartige Erkrankungen des Blutsystems (sogenannte akute myeloische Leukämie und myelodysplastische Syndrome) entstehen (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Während der Behandlung mit Thalidomide Celgene und für 1 Woche nach Abschluss der Behandlung dürfen Sie kein Blut spenden.

Wenn Sie nicht sicher sind, ob eine der oben genannten Angaben auf Sie zutrifft, dann sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, bevor Sie Thalidomide Celgene einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Thalidomide Celgene wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Einnahme von Thalidomide Celgene zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben. Dies gilt auch für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel einschließlich pflanzlicher Arzneimittel.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die:

- Schläfrigkeit verursachen, da Thalidomid deren Wirkungen verstärken kann. Dazu gehören unter anderem beruhigend wirkende Arzneimittel (wie Anxiolytika, Schlafmittel, Antipsychotika, H1-Antihistaminika, Opiat-Derivate und Barbiturate).
- die Herzfrequenz verlangsamen (eine Bradykardie hervorrufen, wie zum Beispiel Cholinesterasehemmer und Betablocker).
- bei Herzerkrankungen und deren Komplikationen (zum Beispiel Digoxin) oder zur Blutverdünnung (zum Beispiel Warfarin) angewendet werden.
- Neuropathie auslösen können, wie beispielsweise andere Krebstherapien.
- zur Empfängnisverhütung angewendet werden.

Einnahme von Thalidomide Celgene zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

Trinken Sie während der Behandlung mit Thalidomide Celgene keinen Alkohol, da Alkohol Sie schläfrig machen und Thalidomide Celgene diese Schläfrigkeit noch verstärken kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

Thalidomid führt zu schweren Fehlbildungen oder zum Tod des ungeborenen Kindes.

- Wenn eine Schwangere auch nur eine einzige Kapsel einnimmt, kann dies schwere Fehlbildungen beim ungeborenen Kind verursachen.
- Zu diesen Fehlbildungen können verkürzte Arme oder Beine, missgebildete Hände oder Füße, Schäden an Augen oder Ohren sowie den inneren Organen gehören.

Sollten Sie schwanger sein, dürfen Sie Thalidomide Celgene keinesfalls einnehmen. Außerdem dürfen Sie keinesfalls schwanger werden, solange Sie Thalidomide Celgene einnehmen.

Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden kann, müssen Sie eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von Thalidomide Celgene beachten?“).

Sie müssen die Behandlung sofort abbrechen und Ihren Arzt unverzüglich informieren, wenn:

- bei Ihnen eine Monatsblutung ausbleibt oder Sie glauben, dass eine Blutung ausgeblieben ist oder bei Ihnen eine ungewöhnliche Menstruationsblutung auftritt oder Sie den Verdacht haben, schwanger zu sein.
- Sie heterosexuellen Geschlechtsverkehr haben, ohne eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anzuwenden.

Sollten Sie während der Behandlung mit Thalidomid schwanger werden, müssen Sie die Behandlung abbrechen und Ihren Arzt umgehend informieren.

Männer, die Thalidomide Celgene einnehmen und deren Partnerin schwanger werden könnte, sollten bitte den Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von Thalidomide Celgene beachten?“ beachten. Falls Ihre Partnerin schwanger wird, während Sie Thalidomid einnehmen, müssen Sie Ihren Arzt umgehend informieren.

Stillzeit

Sie dürfen nicht stillen, wenn Sie Thalidomide Celgene einnehmen, da nicht bekannt ist, ob Thalidomid in die menschliche Muttermilch übertritt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sollten bei Ihnen Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl, Müdigkeit, Schläfrigkeit oder verschwommenes Sehen auftreten, dürfen Sie kein Fahrzeug führen bzw. Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

3. Wie ist Thalidomide Celgene einzunehmen?

Nehmen Sie Thalidomide Celgene immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wieviel wird eingenommen

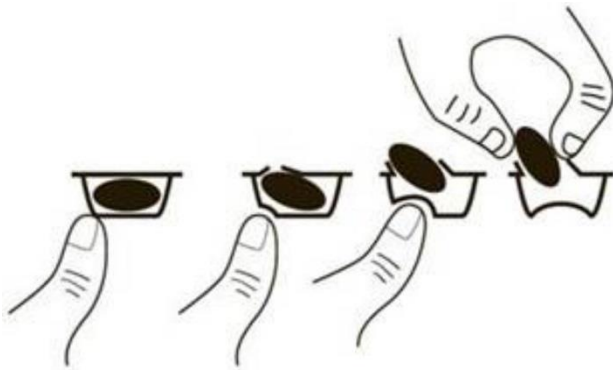
Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg (4 x 50 mg-Kapseln) pro Tag für Erwachsene bis zu 75 Jahren bzw. 100 mg (2 x 50 mg-Kapseln) pro Tag für Erwachsene über 75 Jahre. Ihr Arzt wird jedoch die für Sie angemessene Dosis festlegen, Ihren Krankheitsverlauf beobachten und gegebenenfalls Ihre Dosis anpassen. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie und für wie lange Sie Thalidomide Celgene einnehmen müssen (siehe Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von Thalidomide Celgene beachten?“).

Thalidomide Celgene wird täglich in Behandlungszyklen von jeweils 6 Wochen in Kombination mit Melphalan und Prednison eingenommen, wobei Melphalan und Prednison nur an den Tagen 1 bis 4 eines jeden 6-wöchigen Zyklus eingenommen werden.

Einnahme dieses Arzneimittels

- Sie dürfen die Kapseln nicht zerbrechen, öffnen oder zerkauen. Wenn Pulver aus einer zerbrochenen Thalidomide Celgene Kapsel mit der Haut in Berührung kommt, müssen Sie die Haut sofort gründlich mit Wasser und Seife waschen.
- Dieses Arzneimittel wird über den Mund eingenommen.
- Schlucken Sie die Kapseln unzerkaut mit einem vollen Glas Wasser.
- Nicht zerbrechen oder zerkauen.
- Nehmen Sie die Kapseln einmal täglich vor dem Schlafengehen ein. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit, dass Sie sich zu anderen Tageszeiten müde fühlen.

Zur Entnahme der Kapsel aus der Blisterpackung drücken Sie die Kapsel bitte nur an einem Ende aus der Folie heraus. Drücken Sie nicht auf die Mitte der Kapsel, sonst kann die Kapsel zerbrechen.



Wenn Sie eine größere Menge von Thalidomide Celgene eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie mehr Thalidomide Celgene eingenommen haben, als Sie sollten, benachrichtigen Sie sofort einen Arzt oder suchen Sie umgehend ein Krankenhaus auf. Nehmen Sie nach Möglichkeit die Packung des Arzneimittels und diese Gebrauchsinformation mit.

Wenn Sie die Einnahme von Thalidomide Celgene vergessen haben

Wenn Sie vergessen haben, Thalidomid zur gewohnten Zeit einzunehmen und

- weniger als 12 Stunden vergangen sind, nehmen Sie Ihre Kapseln sofort ein
- über 12 Stunden vergangen sind, nehmen Sie Ihre Kapseln nicht ein. Nehmen Sie die nächsten Kapseln am anderen Tag zur gewohnten Zeit.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen können möglicherweise bei der Einnahme dieses Arzneimittels auftreten:

Brechen Sie die Einnahme von Thalidomide Celgene sofort ab und suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf, wenn Sie die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen feststellen – Sie müssen möglicherweise dringend medizinisch versorgt werden:

- Schwere Hautreaktionen einschließlich Hautausschläge - dabei handelt es sich um eine häufige Nebenwirkung - und Blasenbildungen auf Haut und Schleimhäuten (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse, dies sind seltene Nebenwirkungen). Gleichzeitig können Sie auch eine erhöhte Temperatur (Fieber) entwickeln.

Unterrichten Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen feststellen:

- **Taubheitsgefühl, Kribbeln, Koordinationsstörungen oder Schmerzen in Ihren Händen und Füßen.**

Dies könnte durch eine Nervenschädigung bedingt sein (diese wird als „periphere Neuropathie“ bezeichnet), die eine sehr häufige Nebenwirkung darstellt. Diese kann sehr schwer, schmerzhaft und behindernd werden. Falls Sie derartige Symptome bei sich feststellen, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, der möglicherweise Ihre Dosis verringern oder die Behandlung abbrechen wird. Diese Nebenwirkung tritt in der Regel nach einer Behandlungsdauer von mehreren Monaten auf, sie kann allerdings auch frühzeitig auftreten. Es ist auch möglich, dass die Beschwerden erst einige Zeit nach Beendigung der Behandlung

auftreten. Die Beschwerden können eventuell bestehen bleiben oder sich nur langsam zurückbilden.

- **Plötzliche Schmerzen in der Brust oder Atembeschwerden.**
Dies kann durch Blutgerinnsel in den Arterien hervorgerufen werden, die Ihre Lunge versorgen (dies wird als „Lungenembolie“ bezeichnet), dabei handelt es sich um eine häufige Nebenwirkung. Diese Beschwerden können während der Behandlung oder nach deren Beendigung auftreten.
- **Schmerzen oder Anschwellen Ihrer Beine, insbesondere der Unterschenkel oder der Waden**
Dies kann durch Blutgerinnsel in Ihren Beinvenen bedingt sein (tiefe Venenthrombose), dabei handelt es sich um eine häufige Nebenwirkung. Diese Beschwerden können während der Behandlung oder nach deren Beendigung auftreten.
- **Brustschmerzen, die in Arme, Hals, Kiefer, Rücken oder in den Magen ausstrahlen, Schweißausbruch und Atemnot, Übelkeit oder Erbrechen.**
Dies können Anzeichen eines Herzinfarkts/Myokardinfarkts sein (die durch Blutgerinnsel in den Arterien des Herzens bedingt sein können).
- **Vorübergehende Schwierigkeiten beim Sehen oder Sprechen.**
Dies können Anzeichen eines Schlaganfalls sein (die durch ein Gerinnsel in einer Hirnarterie bedingt sein können).
- **Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen, Husten, Mundgeschwüre oder sonstige Symptome einer Infektion.**
- **Blutungen oder Blutergüsse ohne äußere Verletzung.**

Weitere Nebenwirkungen sind:

Es ist wichtig zu beachten, dass es bei einer geringen Anzahl von Patienten mit multiplem Myelom zur Entwicklung weiterer Krebsarten, insbesondere von bösartigen Tumoren des Blutsystems, kommen kann, und es ist möglich, dass sich dieses Risiko bei einer Behandlung mit Thalidomide Celgene erhöhen kann. Daher sollte Ihr Arzt bei der Verordnung von Thalidomide Celgene sorgfältig Nutzen und Risiko bewerten.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Obstipation (Verstopfung).
- Schwindelgefühl.
- Schläfrigkeit, Müdigkeit.
- Zittern (Tremor).
- Verringertes oder anomales Empfindungsvermögen (Dysästhesie).
- Anschwellen von Händen und Füßen.
- Niedrige Blutzellwerte; dies kann bedeuten, dass Sie anfälliger für Infektionen sind. Ihr Arzt wird gegebenenfalls während der Behandlung mit Thalidomide Celgene Ihr Blutbild kontrollieren.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verdauungsstörungen, Übelkeit (Nausea), Erbrechen, Mundtrockenheit.
- Hautausschlag, trockene Haut.
- Abfall der Anzahl der weißen Blutzellen (Neutropenie), verbunden mit Fieber und Infektion.
- Ein gleichzeitiger Abfall der roten und weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen (Panzytopenie).
- Schwächegefühl, Ohnmacht oder Zitterigkeit, Energie- oder Kraftmangel, niedriger Blutdruck.
- Fieber, allgemeines Unwohlsein.
- Krampfanfälle.
- Gefühl, als ob sich in Ihrem Kopf alles dreht, so dass es schwierig ist, aufzustehen und sich normal zu bewegen.
- Unscharfes Sehen.
- Atemwegsinfektion (Pneumonie), Lungenerkrankung.

- Langsamer Herzschlag, Herzinsuffizienz.
- Depression, Verwirrtheit, Stimmungsschwankungen, Angstgefühl.
- Verschlechterung des Hörvermögens oder Taubheit.
- Nierenerkrankung (Nierenversagen).

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Entzündung und Anschwellen der Bronchien in der Lunge (Bronchitis).
- Entzündung der Zellen, die die Magenwand auskleiden.
- Loch in einem Abschnitt Ihres Dickdarms (Kolon), welches eine Infektion hervorrufen kann.
- Darmverschluss.
- Abfall des Blutdrucks beim Aufstehen, der zur Ohnmacht führen kann.
- Unregelmäßiger Herzschlag (Herzblock oder Vorhofflimmern), Schwächeanfall oder Ohnmacht.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose).
- Sexuelle Dysfunktion, wie z. B. Impotenz.
- Schwere Blutvergiftung (Sepsis) begleitet von Fieber, Schüttelfrost und heftigem Zittern sowie möglicherweise mit niedrigem Blutdruck und Verwirrtheit (septischer Schock) als Komplikation.
- Tumorlyse-Syndrom – Stoffwechselkomplikationen, die unter der Krebsbehandlung und manchmal sogar ohne Behandlung auftreten können. Diese Komplikationen sind auf Abbauprodukte absterbender Krebszellen zurückzuführen. Dabei kann es zu folgenden Erscheinungen kommen: Veränderungen der chemischen Zusammensetzung des Blutes: erhöhte Kalium-, Phosphor- und Harnsäurekonzentrationen und erniedrigte Kalziumspiegel; dies kann zu Veränderungen der Nierenfunktion und der Herzfrequenz sowie zu Krampfanfällen und in manchen Fällen zum Tod führen.
- Allergische Reaktionen wie ein lokal begrenzter oder generalisierter juckender Hautausschlag und Angioödem (Arten von allergischen Reaktionen, die sich als Nesselsucht, Hautausschläge, Anschwellen der Augen, des Munds oder Gesichts, Atembeschwerden oder Jucken manifestieren können).
- Leberschädigung (Leberfunktionsstörung) einschließlich auffälliger Leberwerte.
- Magen- oder Darmblutungen (gastrointestinale Blutungen).
- Verschlechterung der Symptome einer Parkinson-Erkrankung (wie Tremor, Depression oder Verwirrtheit).
- Schmerzen im Oberbauch und/oder Rücken, die stark sein und mehrere Tage lang anhalten können, möglicherweise begleitet von Übelkeit, Erbrechen, Fieber und schnellem Puls – diese Symptome können auf eine Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis) zurückzuführen sein.
- Bluthochdruck in den Blutgefäßen der Lunge, der zu Kurzatmigkeit, Müdigkeit, Schwindel, Brustschmerzen, schnellerer Herzschlag oder Anschwellen der Beine oder Knöchel führen kann (pulmonale Hypertonie).
- Virusinfektionen, einschließlich Herpes-Zoster (bekannt als „Gürtelrose“, eine Viruserkrankung, die einen schmerzhaften Hautausschlag mit Blasen verursacht) und das Wiederauftreten einer Hepatitis-B-Infektion (was zur Gelbfärbung der Haut und der Augen, zu dunkelbraun gefärbtem Urin, und rechtsseitigen Magenschmerzen, Fieber sowie Übelkeit und allgemeinem Krankheitsgefühl führen kann).
- Erkrankung des Gehirns mit Symptomen wie Sehstörungen, Kopfschmerzen, Krampfanfällen und Verwirrtheit mit oder ohne Bluthochdruck (posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom oder PRES).
- Erkrankung der Haut, die durch die Entzündung kleiner Blutgefäße hervorgerufen wird und mit Schmerzen in den Gelenken und Fieber einhergehen kann (leukozytoklastische Vaskulitis).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Thalidomide Celgene aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Wallekartonage nach „verwendbar bis“ und auf der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie eine Beschädigung oder Anzeichen einer Manipulation bemerken.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nach Abschluss Ihrer Behandlung sollten Sie alle nicht verbrauchten Kapseln an Ihren Apotheker oder Arzt zurückgeben. Diese Maßnahmen sollen einen Missbrauch verhindern.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Thalidomide Celgene enthält

- Der Wirkstoff ist Thalidomid. Jede Kapsel enthält 50 mg Thalidomid.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Der Kapselinhalt enthält vorverkleisterte Stärke und Magnesiumstearat.
 - Die Kapselhülle enthält Gelatine und Titandioxid (E171).
 - Die Drucktinte besteht aus Schellack, Eisen(II, III)-oxid (E172) und Propylenglycol.

Wie Thalidomide Celgene aussieht und Inhalt der Packung

Bei Thalidomide Celgene handelt es sich um weiße Hartkapseln mit der Aufschrift „Thalidomide Celgene 50 mg“. Die Kapseln werden in einer Wallekartonage mit 28 Kapseln (2 Blisterpackungen mit jeweils 14 Kapseln) bereitgestellt.

Pharmazeutischer Unternehmer

Celgene Europe BV
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Niederlande

Hersteller

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Vereinigtes Königreich

Penn Pharmaceutical Services Limited
Tafarnaubach Industrial Estate

Tredegar
Gwent
NP22 3AA
Vereinigtes Königreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.