

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Thalidomide Celgene 50 mg, kova kapseli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 50 mg talidomidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Valkoinen himmeä kapseli, jossa merkintä ”Thalidomide Celgene 50 mg”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Thalidomide Celgene yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi sellaisille potilaille, joilla on hoitamaton multippeli myelooma, jotka ovat iältään ≥ 65 -vuotiaita tai joille ei voida antaa suuria annoksia kemoterapiaa.

Thalidomide Celgeneä määrätään ja annetaan Thalidomide Celgenen raskauden ehkäisyohjelman mukaisesti (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava ja sitä on seurattava sellaisten lääkärin valvonnassa, joilla on asiantuntemus immunomodulatoristen lääkeaineiden tai solunsalpaajien käytöstä ja jotka ymmärtävät täysin talidomidihoidon liittyvät vaaratekijät ja seurantavaatimukset (ks. kohta 4.4).

Annostus

Suosittelava talidomidiannos on 200 mg/vrk suun kautta.

Maksimimäärä eli 12 kuuden viikon (42 vuorokauden) mittaista sykliä pitää käyttää.

Taulukko 1: Talidomidin aloitusannokset yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa

Ikä (vuotta)	ANC* (/mikrol)		Verihiutalemäärä (/mikrol)	Talidomidi ^{a,b}	Melfalaani ^{c,d,e}	Prednisoni ^f
≤ 75	$\geq 1\ 500$	JA	$\geq 100\ 000$	200 mg/vrk	0,25 mg/kg/vrk	2 mg/kg/vrk
≤ 75	$< 1\ 500 - \geq 1\ 000$	TAI	$< 100\ 000 - \geq 50\ 000$	200 mg/vrk	0,125 mg/kg/vrk	2 mg/kg/vrk
> 75	$\geq 1\ 500$	JA	$\geq 100\ 000$	100 mg/vrk	0,20 mg/kg/vrk	2 mg/kg/vrk
> 75	$< 1\ 500 - \geq 1\ 000$	TAI	$< 100\ 000 - \geq 50\ 000$	100 mg/vrk	0,10 mg/kg/vrk	2 mg/kg/vrk

* ANC: absoluuttinen neutrofiiliarvo

^a Talidomidia annetaan kerran vuorokaudessa ennen nukkumaan menoa kunkin 42 vuorokauden mittaisen syklin vuorokausina 1–42.

^b Talidomidiin yhdistetyn sedatiivisen vaikutuksen vuoksi anto ennen nukkumaan menoa parantaa tunnetusti yleensä siedettävyyttä.

^c Melfalaania annetaan kerran vuorokaudessa kunkin 42 vuorokauden mittaisen syklin vuorokausina 1–4.

^d Melfalaanin annostusta pienennetään 50 % munuaisten vajaatoiminnassa, joka on keskivaikea (kreatiniinin puhdistuma, CrCl ≥ 30 mutta < 50 ml/min) tai vaikea (CrCl < 30 ml/min).

^e Melfalaanin enimmäisannos vuorokaudessa: 24 mg (≤ 75 -vuotiaat) tai 20 mg (> 75 -vuotiaat).

^f Prednisonia annetaan kerran vuorokaudessa kunkin 42 vuorokauden mittaisen syklin vuorokausina 1–4.

Potilaita pitää seurata seuraavien oireiden varalta: tromboemboliset tapahtumat, perifeerinen neuropatia, vaikeat ihoreaktiot, bradykardia, synkopee, uneliaisuus, neutropenia ja trombositopenia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Annoksen siirtäminen myöhäisemmäksi, pienentäminen tai lääkityksen keskeyttäminen NCI CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) -asteesta riippuen voi olla tarpeen.

Jos annoksen unohtumisesta on kulunut alle 12 tuntia, potilas voi ottaa annoksen. Jos annoksen tavallisesta ottamisajankohdasta on kulunut yli 12 tuntia, potilaan tulee jättää annos väliin ja ottaa seuraava annos tavalliseen aikaan seuraavana päivänä.

Tromboemboliset tapahtumat

Tromboosin estolääkitystä pitää antaa vähintään viiden ensimmäisen hoitokuukauden ajan erityisesti niille potilaille, joilla on ylimääräisiä tromboosin riskitekijöitä. Profylaktista tromboosia estäviä lääkevalmisteita, kuten pienen molekyylipainon hepariinit tai varfariinit, pitää suositella. Päätös profylaktisen tromboosin estolääkityksen käytöstä pitää tehdä sen jälkeen, kun potilaan riskitekijät on huolella arvioitu (katso 4.4, 4.5 ja 4.8).

Jos potilaalla esiintyy mikä tahansa tromboembolinen tapahtuma, hoito täytyy keskeyttää ja tavallinen antikoagulanttihoito aloittaa. Kun potilaan tila on stabiloitunut antikoagulanttihoitolla, ja mahdolliset tromboembolisen tapahtuman aiheuttamat komplikaatiot on hoidettu, talidomidihoidon voidaan aloittaa uudelleen alkuperäisellä annoksella haitta-hyötysuhteen arvioinnin tuloksen mukaan. Potilaan antikoagulanttihoitoa pitää jatkaa talidomidihoidon aikana.

Neutropenia

Veren valkosolun määrää ja erittelyä pitää seurata jatkuvasti syöpäsairauksia koskevien ohjeistojen mukaisesti erityisesti, jos potilas saattaa olla tavanomaista alttiimpi neutropenialle. Annoksen siirtäminen myöhäisemmäksi, pienentäminen tai lääkityksen keskeyttäminen NCI CTC -asteesta riippuen voi olla tarpeen.

Trombositopenia

Verihiutalemäärää pitää seurata jatkuvasti syöpäsairauksia koskevien ohjeistojen mukaisesti. Annoksen siirtäminen myöhäisemmäksi, pienentäminen tai lääkityksen keskeyttäminen NCI CTC -asteesta riippuen voi olla tarpeen.

Perifeerinen neuropatia

Perifeerisestä neuropatiasta johtuvat annosmuutokset on selitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: Suositeltavat annosmuutokset talidomidiin liittyvässä neuropatiassa multipelin myelooman ensilinjan hoitona.

Neuropatian vaikeusaste	Annoksen ja hoidon muutos
Aste 1 (parestesia, heikkous ja/tai refleksien heikkeneminen) ilman toimintakyvyn heikkenemistä	Potilaan seuranta jatketaan kliinisillä tutkimuksilla. Annoksen pienentämistä pitää harkita, jos oireet pahenevat. Annoksen pienentäminen ei kuitenkaan välttämättä johda oireiden lievittymiseen.
Aste 2 (häiritsee toimintaa, mutta ei päivittäisiä askareita)	Annosta vähennetään tai hoito keskeytetään, ja potilaan seuranta jatketaan kliinisillä ja neurologisilla tutkimuksilla. Jos potilaan tila ei parane tai neuropatia pahenee, hoito keskeytetään. Jos neuropatia lievenee asteeseen 1 tai parempaan tilaan, hoito voidaan aloittaa uudelleen, jos haitta-hyötysuhde on lupaava.
Aste 3 (häiritsee päivittäisiä askareita)	Hoito keskeytetään.
Aste 4 (invalidisoiva neuropatia)	Hoito keskeytetään

Allergiset reaktiot ja vaikeat iho-oireet

Talidomidihoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava asteen 2–3 ihottuman tapauksessa. Talidomidihoidon lopettaminen on lopetettava angioedeeman, anafylaktisen reaktion, asteen 4 ihottuman tai kesivän tai rakkulaisen ihottuman tapauksessa sekä Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) tai lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilistä reaktiota (DRESS) epäiltäessä, eikä hoitoa saa aloittaa uudelleen, jos hoito on lopetettu näiden reaktioiden vuoksi.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäille ≤ 75 -vuotiaalle potilaille ei ole erityisiä annosmuutoksia koskevia suosituksia. Iältään > 75 -vuotiaalle potilaille talidomidin suositeltu aloitusannos on 100 mg vuorokaudessa. Melfalaanin aloitusannosta pienennetään iäkkäille > 75 -vuotiaalle potilaille lähtötilanteen luuydinreservin ja munuaisten toiminnan perusteella. Suositeltu melfalaanin aloitusannos on luuydinreservin mukaan 0,1-0,2 mg/kg vuorokaudessa; tätä annosta pienennetään lisäksi 50 %, jos potilaalla on keskivaikea (kreatiniinin puhdistuma, $\text{CrCl} \geq 30 - < 50$ ml/min) tai vaikea ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Melfalaanin enimmäisannos vuorokaudessa > 75 -vuotiaalle potilaille on 20 mg (ks. taulukko 1).

Potilaat, joiden munuais- tai maksatoiminta on heikentynyt

Thalidomide Celgeneä ei ole virallisesti tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Näille potilaille ei ole erityisiä annossuosituksia. Voimakkaasta elinten vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten varalta.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Thalidomide Celgeneä pediatristen potilaiden multippelin myelooman hoitoon.

Antotapa

Thalidomide Celgene pitää ottaa kerta-annoksena juuri ennen nukkumaanmenoa uneliaisuutta aiheuttavan vaikutuksen vuoksi. Kapseleita ei saa avata eikä murskata (ks. kohta 6.6).

On suositeltavaa, että kapselia läpipainopakkauksesta poistettaessa painetaan vain toisesta päästä sen deformaation tai rikkoutumisen riskin vähentämiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys talidomidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaana olevat naiset (ks. kohta 4.6).
- Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät kaikki raskauden ehkäisyohjelman ehdot täyty (ks. kohdat 4.4 ja 4.6.).
- Miespuoliset potilaat, jotka eivät pysty noudattamaan vaadittuja ehkäisytoimenpiteitä (ks. kohta 4.4.).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Teratogeeniset vaikutukset

Talidomidi on voimakas teratogeeni ihmisellä, ja se aiheuttaa usein vakavia ja hengenvaarallisia sikiövaurioita. Talidomidia ei saa koskaan antaa naisille, jotka ovat raskaana eikä naisille, jotka saattavat tulla raskaaksi elleivät raskauden ehkäisyohjelman kaikki ehdot täyty. Kaikkien mies- ja naispuolisten potilaiden täytyy täyttää raskauden ehkäisyohjelman ehdot.

Kriteerit naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi

Naispuolisen potilaan tai miespuolisen potilaan naispuolisen partnerin voidaan olettaa tulevan raskaaksi, ellei vähintään yksi seuraavista kriteereistä täyty:

- ikä ≥ 50 vuotta ja kuukautiset luonnollisesti poissa vähintään 1 vuoden ajan (syöpähoitoa seuraava tai imetyksen aikainen amenorrea ei poissulje raskaaksi tulon mahdollisuutta)
- erikoistuneen gynekologin vahvistama ennenaikainen munasarjojen toimintahäiriö
- aikaisempi molemminpuolinen munanjohtimen ja munasarjan poisto tai kohdunpoisto
- XY-genotyyppi, Turnerin oireyhtymä, kohdun synnynnäinen puuttuminen.

Neuvonta

Talidomidi on kontraindisoitu naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät kaikki seuraavista ehdoista täyty:

- nainen ymmärtää sikiölle aiheutuvan teratogeenisen riskin
- nainen ymmärtää tehokkaan ehkäisyyn tarpeen ilman keskeytyksiä vähintään 4 viikkoa ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja vähintään 4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen
- vaikka nainen, joka voi tulla raskaaksi, olisi amenorreinen, hänen täytyy noudattaa tehokkaasta ehkäisystä annettuja ohjeita
- naisen pitää pystyä noudattamaan tehokasta ehkäisyä
- naiselle on kerrottu raskauden mahdollisista seurauksista sekä tarpeesta ottaa nopeasti yhteyttä lääkäriinsä, mikäli raskautta on syytä epäillä, ja hän myös ymmärtää nämä
- nainen ymmärtää tarpeen aloittaa hoito heti kun talidomidia annetaan negatiivisen raskaustestin jälkeen
- nainen ymmärtää 4 viikon välein tehtävän raskaustestin tarpeen ja suostuu siihen, paitsi jos hänelle on vahvistetusti tehty sterilisaatio (munanjohtimet)
- nainen ilmoittaa ymmärtävänsä talidomidin käyttöön liittyvät vaarat ja tarpeelliset varotoimenpiteet.

Koska talidomidia esiintyy spermassa, talidomidia käyttävien miespotilaiden on varotoimenpiteenä täytettävä seuraavat kriteerit:

- hänen on ymmärrettävä teratogeeninen riski, mikäli hän on seksuaalisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen kanssa tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi
- hänen on ymmärrettävä kondomin käytön tarpeellisuus (vaikka miehelle olisi tehty vasektomia) hoidon aikana, annoksen keskeytyksen aikana, ja vähintään 7 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen, mikäli hän on seksuaalisessa kanssakäymisessä raskaana olevan tai mahdollisesti raskaaksi tulevan naisen kanssa, joka ei käytä tehokasta ehkäisyä
- hänen on ymmärrettävä, että jos naispuolinen kumppani tulee raskaaksi hänen talidomidihoitonsa aikana tai 7 päivän sisällä talidomidihoidon päättymisen jälkeen, hänen on ilmoitettava asiasta hoitavalle lääkärilleen välittömästi, ja että naispuolisen kumppanin on suositeltavaa mennä arviointia ja neuvoja varten lääkäriin, joka on erikoistunut teratologiaan tai jolla on siitä kokemusta.

Lääkkeen määrääjän täytyy varmistaa, että:

- potilas noudattaa raskauden ehkäisyohjelmaa ja siihen liittyviä ehtoja ja hän on vahvistanut tai hänen on vahvistettu ymmärtävän niitä koskevat tiedot riittävän hyvin
- potilas on ilmoittanut hyväksyvänsä edellä mainitut ehdot.

Ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy käyttää yhtä tehokasta ehkäisymenetelmää vähintään 4 viikkoa ennen talidomidihoidon aloittamista, hoidon aikana sekä vähintään 4 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen, vaikka annos keskeytettäisiin, ellei potilas pidättäydy sukupuoliyhdyntästä täysin ja jatkuvasti, mikä vahvistetaan joka kuukausi. Jos potilas ei käytä tehokasta ehkäisymenetelmää, hänet täytyy ohjata asianmukaisesti pätevälle terveydenhuollon ammattilaiselle ehkäisyneuvontaa varten, jotta ehkäisy voidaan aloittaa.

Seuraavat ovat esimerkkejä tehokkaista ehkäisymenetelmistä:

- implantti
- levonorgestreeliä vapauttava kohdunsisäinen ehkäisin (IUD)
- medroksiprogesteroniasetaattidepotinjektio
- sterilisaatio (munanjohtimet)

- seksuaalinen kanssakäyminen vain sellaisen miespuolisen partnerin kanssa, jolle on tehty vasektomia, mikä täytyy vahvistaa kahdella negatiivisella sperma-analyysillä
- ovulaation estävät progestiinitabletit (esim. desogestreeeli).

Oraalisten yhdistelmäehkäisytablettien käyttö ei ole suositeltavaa, koska laskimoperäinen veritulppariski on suurentunut multippelia myeloomaa (MM) sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.5). Jos potilas tällä hetkellä käyttää oraalisia yhdistelmäehkäisytabletteja, hänen pitää vaihtaa ne johonkin edellä mainituista tehokkaista menetelmistä. Laskimoperäisen veritulpan vaara jatkuu 4-6 viikkoa oraalisten yhdistelmäehkäisytablettien lopettamisen jälkeen.

Raskaustestit

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä lääkärin valvonnan alaisuudessa raskaustestit, joiden minimiherkkyys on 25 mIU/ml, kuten seuraavassa on esitetty. Tämä vaatimus koskee myös niitä naisia, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka noudattavat täydellistä ja jatkuvaa pidättyvyyttä.

Ennen hoidon aloittamista

Raskaustesti on tehtävä lääkärin valvonnassa konsultaation yhteydessä, kun talidomidia määrätään tai 3 vuorokauden aikana ennen lääketta määrävän lääkärin luona käyntiä, kun potilas on käyttänyt tehokasta ehkäisyä vähintään 4 viikkoa. Testin pitää varmistaa, että potilas ei ole raskaana, kun hän aloittaa talidomidihoidon.

Seuranta ja hoidon päättymisen

Raskaustesti on toistettava lääkärin valvonnassa 4 viikon välein mukaan lukien 4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen, paitsi jos naiselle on vahvistetusti tehty sterilisaatio (munanjohtimet). Nämä raskaustestit tehdään niillä käyntikerroilla, kun lääke määrätään tai 3 vuorokauden aikana ennen lääketta määrävän lääkärin luona käyntiä.

Miehet

Koska talidomidia esiintyy spermassa, miespuolisten potilaiden täytyy varotoimenpiteenä käyttää kondomia hoidon aikana, annoksen keskeytyksen aikana ja vähintään 7 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen, jos heidän kumppaninsa on raskaana tai nainen, joka voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta ehkäisyä.

Miespuolisten potilaiden ei tule luovuttaa spermaa tai siittiöitä hoidon aikana (ei myöskään annoksen keskeytyksen aikana) eikä vähintään 7 päivään talidomidihoidon päättymisen jälkeen.

Lääkkeen määräämiseen ja jakeluun liittyvät rajoitukset

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, talidomidia saa määrätä enintään 4 viikon hoitoa varten hyväksytyjen käyttöaiheiden annostusohjelmien mukaisesti (ks. kohta 4.2). Hoidon jatkamiseen vaaditaan uusi lääkemääräys. On suositeltavaa, että raskaustesti, reseptin määrääminen ja lääkkeen luovutus tapahtuvat samana päivänä. Talidomidilääke pitää luovuttaa viimeistään 7 päivän kuluttua lääkkeen määräämisestä.

Kaikille muille potilaille talidomidia saa määrätä enintään 12 viikon hoitoa varten. Hoidon jatkamiseen vaaditaan uusi lääkemääräys.

Muut varotoimenpiteet

Potilaille täytyy kertoa, ettei tätä lääketta saa koskaan antaa muille, ja että heidän pitää palauttaa kaikki käyttämättömät kapselit apteekkiin hoidon päätyttyä.

Potilaiden ei tule luovuttaa verta hoidon aikana (ei myöskään annoksen keskeytyksen aikana) eikä vähintään 7 päivään talidomidihoidon päättymisen jälkeen.

Terveysthuollon ammattilaisten ja huoltajien on läpipainolevyjä tai kapsелеita käsitellessään käytettävä kertakäyttöisiä käsineitä. Naisten, jotka ovat raskaana tai epäilevät olevansa raskaana, ei pidä käsitellä läpipainolevyjä tai kapsелеita (ks. Kohta 6.6).

Koulutusmateriaali

Auttaakseen potilaita välttämään sikiön altistumista talidomidille myyntiluvan haltija toimittaa terveydenhuollon ammattilaisille koulutusmateriaalipaketin. Tarkoituksena on painottaa talidomidin teratogeenisuuteen liittyviä varoituksia, antaa neuvoja raskauden ehkäisystä ennen hoidon aloittamista sekä ohjeita raskaustestin tarpeellisuudesta. Lääkkeen määrääjän on kerrottava mies- ja naispuolisille potilaille odotettavissa olevasta teratogeenisesta riskistä ja tiukoista ehkäisyvaatimuksista, jotka on kuvattu raskauden ehkäisyohjelmassa, ja annettava potilaille asianmukainen potilastiedote, potilaskortti ja/tai muu vastaava apuväline yhdenmukaisesti kansallisen potilaskorttijärjestelmän kanssa. Kansallisesti kontrolloitu jakelujärjestelmä on otettu käyttöön yhteistyössä kunkin kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa. Kontrolloidussa jakelujärjestelmässä potilaskorttia ja/tai muuta vastaavaa apuvälinettä hyödynnetään lääkkeen määräämisen ja/tai jakelun hallintaan ja käyttöaihetta koskevien yksityiskohtaisten tietojen kokoamiseen, jotta off label -käyttöä voidaan seurata tarkasti kyseisessä maassa. Ihanteellisessa tilanteessa raskaustestin, lääkkeen määräämisen ja lääkkeen jakelun tulisi tapahtua samana päivänä. Jos potilas on nainen, joka voi tulla raskaaksi, talidomidin jakelun tulee tapahtua 7 päivän kuluessa lääkkeen määräämisestä ja lääkärin valvonnassa tehdyn, negatiiviseksi todetun raskaustestin jälkeen.

Amenorrea

Talidomidin käyttöön saattaa liittyä kuukautishäiriöitä, amenorrea mukaan lukien. Talidomidihoidon aikana esiintyvän amenorrean on oletettava johtuvan raskaudesta kunnes on lääketieteellisesti vahvistettu, että potilas ei ole raskaana. Tarkkaa mekanismia, jolla talidomidi voi aiheuttaa amenorreaa, ei ole selvitetty. Ilmoitetut tapaukset esiintyivät nuorilla (keskimäärin 36-vuotiailla) naisilla (ennen vaihdevuotia), jotka saivat talidomidia muissa kuin multippleliin myeloomaan liittyvissä käyttöaiheissa, ja joilla kuukautiset loppuivat 6 kk kuluessa hoidon aloittamisesta ja alkoivat kun talidomidihoido lopetettiin. Hormoneja arvioivissa dokumentoiduissa tapausraporteissa amenorrean tapahtuma liitettiin estradiolin pienentyneisiin tasoihin ja kohonneisiin FSH/LH-hormonitasoihin. Tutkittaessa munasarjavasta-aineet olivat negatiiviset ja prolaktiinitason raja-arvot olivat normaalit.

Sydän ja verisuonisto

Sydäninfarkti

Sydäninfarkteja on raportoitu talidomidia saavilla potilailla, erityisesti niillä, joilla tiedetään olevan riskitekijöitä. Potilaita, joilla tiedetään olevan sydäninfarktin riskitekijöitä, aikaisemmin esiintynyt tromboosi mukaan lukien, täytyy tarkkailla huolellisesti ja ryhtyä toimenpiteisiin pyrkimyksenä minimoida kaikki riskitekijät, joihin voidaan vaikuttaa (esim. tupakointi, hypertensio ja hyperlipidemia).

Laskimon ja valtimon tromboemboliset tapahtumat

Talidomidihoidoa saavilla potilailla on laskimotromboemboolian (kuten syvän laskimotukoksen ja keuhkoveritulpan) ja valtimotromboemboolian (kuten sydäninfarktin ja aivoverisuonitapahtumien) lisääntynyt riski (ks. kohta 4.8). Riski vaikuttaa olevan suurin 5 ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Tromboosin estolääkityksen ja annostuksen/antikoagulanttihoidon suositukset annetaan kohdassa 4.2.

Aiemmat tromboemboliset tapahtumat tai samanaikainen erytropoieettisten tai muiden aineiden, kuten hormonikorvauslääkkeiden, käyttäminen voi myös lisätä näiden potilaiden tromboemboolian vaaraa. Sen vuoksi näitä aineita pitää antaa varoen multippleliin myeloomaa sairastaville potilaille, jotka saavat talidomidia prednisonin ja melfalaanin kanssa. Erityisesti hemoglobiinipitoisuuden nousun yli 12 g/dl pitää johtaa erytropoieettisten lääkeaineiden annon keskeytykseen. Toimenpiteisiin pitää ryhtyä pyrkimyksenä minimoida kaikki riskitekijät, joihin voidaan vaikuttaa (esim. tupakointi, hypertensio ja hyperlipidemia).

Potilaita ja lääkäreitä neuvotaan tarkkaavaisuuteen tromboemboolian merkkien ja oireiden suhteen. Potilaita pitää kehottaa hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy sellaisia oireita, kuten hengästyminen, rintakipu, turvotus käsivarsissa tai säärissä.

Perifeerinen neuropatia

Perifeerinen neuropatia on hyvin yleinen, mahdollisesti vakava talidomidihoidon haittavaikutus, joka voi johtaa pysyviin vaurioihin (ks. kohta 4.8). Vaiheen 3 tutkimuksessa mediaaniaika ensimmäiseen neuropatiatapaukseen oli 42,3 viikkoa.

Jos potilaalla ilmenee perifeeristä neuropatiaa, on noudatettava kohdassa 4.2 annettuja annoksen ja aikataulun muuttamista koskevia ohjeita.

Potilaita on suositeltavaa tarkkailla neuropatian oireiden varalta. Oireita ovat parestesia, dysestesia, kivut, epänormaali koordinaatio tai heikkous.

On suositeltavaa, että potilaille tehdään kliiniset ja neurologiset tutkimukset ennen talidomidihoidon aloittamista ja että rutiininomainen seuranta on säännöllistä koko hoidon ajan. Neuropatiaan tunnetusti liittyviä lääkevalmisteita pitää käyttää varoen talidomidihoidon saavien potilaiden kohdalla (ks. kohta 4.5).

Talidomidi saattaa myös pahentaa olemassa olevaa neuropatiaa, eikä sitä tästä syystä pidä käyttää potilailla, joilla on perifeerisen neuropatian kliinisiä löydöksiä tai oireita, elleivät kliiniset hyödyt ole haittoja suuremmat.

Synkopee, bradykardia ja eteis-kammiokatkos

Potilaita pitää seurata synkopeen, bradykardian ja eteis-kammiokatkoksen varalta; annoksen pienentäminen tai lääkityksen lopettaminen voi olla tarpeen.

Keuhkoverenpainetauti

Talidomidilla hoidettujen potilaiden keskuudessa on raportoitu keuhkoverenpainetautitapauksia, joista osa johti kuolemaan. Potilaat on arvioitava taustalla olevan sydämeen ja keuhkoihin liittyvän sairauden merkkien ja oireiden varalta ennen talidomidihoidon aloittamista ja sen aikana.

Hematologiset sairaudet

Neutropenia

Haittavaikutuksena raportoitu asteen 3 tai 4 neutropenia oli yleisempää multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat melfalaanin, prednisonin ja talidomidin yhdistelmää (MPT), kuin potilailla, jotka saivat melfalaanin ja prednisonin (MP) yhdistelmää: 42,7 % vs. 29,5 % (IFM 99-06 -tutkimus). Talidomidin käytön yhteydessä raportoitiin markkinoille tulon jälkeen haittavaikutuksina mm. kuumeista neutropeniaa ja pansytopeniaa. Potilaita pitää tarkkailla, ja annoksen siirtäminen myöhäisemmäksi, pienentäminen tai lääkityksen keskeyttäminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

Trombosytopenia

Trombosytopeniaa, mukaan luettuna asteiden 3 tai 4 haittavaikutuksia, on raportoitu multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat melfalaanin, prednisonin ja talidomidin (MPT) yhdistelmää. Potilaita pitää tarkkailla, ja annoksen siirtäminen myöhäisemmäksi, pienentäminen tai lääkityksen keskeyttäminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.2). Potilaita ja lääkäreitä kehoitetaan tarkkailemaan verenvuodon merkkejä ja oireita, petekiat, nenäverenvuoto ja ruoansulatuselimistön verenvuoto mukaan lukien, erityisesti silloin, kun käytetään samanaikaista, helposti verenvuotoa aiheuttavaa lääkevalmistetta (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Maksasairaudet

Maksahäiriöitä, pääasiassa poikkeavia maksakokeiden tuloksia, raportoitiin. Hepatosellulaariset ja kolestaattiset poikkeavuudet eivät noudattaneet erityistä kaavaa, ja joissakin tapauksissa niitä esiintyi yhdessä. Suurin osa reaktioista esiintyi kahden ensimmäisten hoitokuukauden aikana ja hävisi itsestään ilman hoitoa, kun talidomidin käyttö lopetettiin. Potilaan maksan toimintaa pitää seurata, etenkin jos potilaalla on ennestään maksasairaus tai hän käyttää samanaikaisesti maksan toimintahäiriöille altistavaa lääkevalmistetta (ks. kohta 4.8).

Vaikeat iho-oireet

Jos potilaalla missään vaiheessa esiintyy toksinen ihoreaktio, esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), on hoito keskeytettävä pysyvästi (ks. kohta 4.8).

Allergiset reaktiot ja vaikeat iho-oireet

Talidomidin käytön yhteydessä on raportoitu allergisia reaktioita mukaan lukien angioedeema, anafylaktinen reaktio ja vaikeita ihoreaktioita mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilistä reaktiota (DRESS). Lääkettä määrävien lääkärin on kerrottava potilaille tällaisten reaktioiden merkeistä ja oireista ja neuvottava potilaita hakeutumaan lääkärinhoitoon välittömästi, jos niitä ilmenee. Talidomidihoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava asteen 2–3 ihottuman tapauksessa. Talidomidihoidon lopettaminen on lopetettava angioedeeman, anafylaktisen reaktion, asteen 4 ihottuman tai kesivän tai rakkulaisen ihottuman tapauksessa sekä SJS:ää, TEN:iä tai DRESS:iä epäiltäessä, eikä hoitoa saa aloittaa uudelleen, jos hoito on lopetettu näiden reaktioiden vuoksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Uneliaisuus

Talidomidi aiheuttaa hyvin yleisesti uneliaisuutta. Potilaita pitää kehottaa välttämään tilanteita, missä uneliaisuus voi aiheuttaa ongelmia, ja kysymään lääkärin neuvoa ennen muiden tunnetusti uneliaisuutta aiheuttavien lääkevalmisteiden ottamista. Potilaita pitää seurata ja annosta on mahdollisesti pienennettävä.

Potilaille pitää kertoa vaarallisiin tehtäviin tarvittavien henkisten ja/tai fyysisten kykyjen mahdollisesta heikkenemisestä (ks. kohta 4.7).

Tuumorilyysioireyhtymä

Niillä potilailla, joiden kasvaintaakka on ollut suuri ennen hoitoa, on tuumorilyysioireyhtymän vaara. Näiden potilaiden tilaa tulee seurata tarkoin ja asianmukaisia varotoimenpiteitä on noudatettava.

Infektiot

Potilaita pitää tarkkailla vaikeiden infektioiden varalta, sepsis ja septinen sokki mukaan lukien.

Talidomidia saavien potilaiden keskuudessa on raportoitu viruksen reaktivaatiotapauksia, mukaan lukien vakavia vyöruusun tai B-hepatiittiviruksen (HBV) reaktivaatiotapauksia.

Osasta vyöruusun reaktivaatiotapauksista seurasi laajalle levinnyt vyöruusu, joka edellytti talidomidihoidon väliaikaista keskeyttämistä ja riittävää antiviraalista hoitoa.

Osa HBV-reaktivaatiotapauksista eteni maksan akuutiksi vajaatoiminnaksi ja johti talidomidihoidon lopettamiseen. B-hepatiittivirustilanne on määritettävä ennen talidomidihoidon aloittamista. Positiivisen HBV-infektioresultatin saavien potilaiden on suositeltavaa keskustella B-hepatiitin hoitoon erikoistuneen lääkärin kanssa.

Potilaita joilla on aiemmin ollut infektio on seurattava tarkasti viruksen reaktivaation, mukaan lukien aktiivisen HBV-infektion, merkkien ja oireiden varalta koko hoidon ajan.

Akuutti myeloinen leukemia (AML) ja myelodysplastiset oireyhtymät (MDS)

Akuutin myeloidisen leukemian ja myelodysplastisen oireyhtymän tilastollisesti merkitsevää lisääntymistä havaittiin eräissä kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joiden multippelia myeloomaa ei ole aikaisemmin hoidettu ja jotka saavat melfalaanin, prednisonin ja talidomidin (MPT) yhdistelmää. Riski lisääntyi ajan myötä ja oli kahden vuoden kuluttua noin 2 % ja kolmen vuoden kuluttua noin 4 %. Uusien primaarikasvainten lisääntymistä havaittiin potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma ja jotka saivat lenalidomidia. Invasiivisten uusien primaarikasvainten joukossa havaittiin myelodysplastisia oireyhtymiä/akuuttia myeloidista leukemiaa potilailla, jotka saivat lenalidomidia yhdistelmänä melfalaanin kanssa tai välittömästi suuren melfalaaniannoksen ja autologisen kantasolusiirron jälkeen.

Sekä talidomidihoidon hyödyt että akuutin myeloosien leukemian ja myelodysplastisen oireyhtymän riski on otettava huomioon ennen kuin talidomidin, prednisonin ja melfalaanin yhdistelmähoito aloitetaan. Lääkärien on arvioitava potilaat huolellisesti ennen hoitoa ja hoidon aikana käyttämällä tavanomaista syöpäseulontaa ja potilaille on aloitettava hoito, jos se todetaan aiheelliseksi.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Terveillä vapaaehtoisilla ja multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla tehtyjen tutkimusten mukaan munuaisten tai maksan toiminnalla ei ole merkitsevää vaikutusta talidomidiin (ks. kohta 5.2). Tätä ei kuitenkaan ole muodollisesti tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, ja siksi vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita pitää seurata tarkasti kaikkien mahdollisten haittatapahtumien varalta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Talidomidi on heikko sytokromi P450-isoentsyymien substraatti ja näin ollen kliinisesti merkittävät interaktiot sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka estävät ja/tai indusoivat tätä entsyymijärjestelmää, ovat epätodennäköisiä. Talidomidin ei-entsyymaattisesta hydrolyysistä, joka on sen ensisijainen puhdistumamekanismi, voidaan päätellä, että talidomidin ja muiden lääkkeiden välisten vaikutusten riski on vähäinen.

Muiden lääkeaineiden lisääntynyt sedatiivinen vaikutus

Talidomidilla on sedatiivinen vaikutus, mikä voi voimistaa anksiolyyttien, hypnoottien, antipsykoottien, H₁-antihistamiinien, opiaattijohdannaisten, barbituraattien ja alkoholin aiheuttamaa sedatiivista vaikutusta. Varovaisuutta pitää noudattaa, kun talidomidia annetaan yhdessä uneliaisuutta aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa.

Bradykardiset vaikutukset

Koska talidomidi saattaa aiheuttaa bradykardiaa, varovaisuutta pitää noudattaa sellaisten lääkevalmisteiden kohdalla, joilla on sama farmakodynaaminen vaikutus, esimerkiksi lääkeaineet, joiden tiedetään aiheuttavan kääntyvien kärkien takykardiaa, beetasalpaajat tai antikoliiniesteraasit.

Lääkevalmisteet, joiden tiedetään aiheuttavan perifeeristä neuropatiaa

Lääkevalmisteita, joiden tiedetään liittyvän perifeeriseen neuropatiaan (esim. vinkristiini ja bortetsomibi), pitää käyttää varoen potilailla, jotka saavat talidomidia.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Talidomidi ei vaikuta hormonaalisiin ehkäisyvalmisteisiin. Noretindronin ja etinyyliestradiolin farmakokineettiset profiilit 1,0 mg noretindronia sisältävän ja 0,75 mg etinyyliestradiolia sisältävän yhden annoksen antamisen jälkeen tutkittiin 10 terveen naisen kohdalla. Tulokset olivat samankaltaiset ilman talidomidia tai samanaikaisesti annetun 200 mg/vrk talidomidiannoksen kanssa kuin vakaan tilan tasossa. Hormonaalisten yhdistelmäehkäisytablettien käyttö ei kuitenkaan ole suositeltavaa lisääntyneen laskimoveritulpan vaaran vuoksi.

Varfariini

Kun talidomidia annettiin toistuvana annoksena 200 mg kerran vuorokaudessa 4 vuorokauden ajan, sillä ei ollut mitään vaikutusta INR (international normalized ratio) -arvoihin terveissä vapaaehtoisissa. Mutta, koska syöpäpotilailla laskimotukosriski on suurentunut ja koska varfariinin metaboloituminen kiihtyy kortikosteroidien kanssa, INR-arvoja pitää seurata huolellisesti talidomidi-prednisoni - yhdistelmähoidon aikana sekä ensimmäisten viikkojen ajan näiden hoitojen päättymisen jälkeen.

Digoksiini

Talidomidilla ei ole yhteisvaikutusta digoksiinin kanssa. Talidomidin 200 mg:n toistuvilla annoksilla ei ollut mitään näkyvää vaikutusta digoksiinin kerta-annoksen farmakokinetiikkaan 18 terveen miespuolisen vapaaehtoisen kohdalla. Lisäksi yksittäisellä 0,5 mg digoksiiniannoksella ei ollut mitään näkyvää vaikutusta talidomidin farmakokinetiikkaan. Ei tiedetä, onko vaikutus erilainen multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehille ja naisille

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy käyttää yhtä tehokasta ehkäisymenetelmää vähintään 4 viikkoa ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana mukaan lukien annoksen keskeytyksen aikana ja vähintään 4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4). Jos talidomidihoidon saava nainen tulee raskaaksi, hoito täytyy lopettaa välittömästi, ja potilas pitää ohjata arviointia ja neuvoja varten lääkärin luokse, joka on erikoistunut teratologiaan tai jolla on kokemusta teratologiasta.

Koska talidomidia esiintyy spermassa, miespuolisten potilaiden on varotoimenpiteenä käytettävä kondomia hoidon aikana, annoksen keskeytyksen aikana ja vähintään 7 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen, jos hän on seksuaalisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen kanssa tai naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta ehkäisyä. Näin on tehtävä myös siinä tapauksessa, että miehelle on tehty vasektomia.

Jos mies raskauden alkaessa käyttää talidomidia, naispuolisen kumppanin pitää mennä arviointia ja neuvoja varten lääkäriin, joka on erikoistunut teratologiaan tai jolla on siitä kokemusta.

Raskaus

Talidomidi on vasta-aiheista raskauden aikana ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät kaikki raskauden ehkäisyohjelman ehdot täyty (ks. kohta 4.3).

Talidomidi on voimakas teratogeeni ihmisellä, ja se aiheuttaa usein (noin 30 %) vakavia ja hengenvaarallisia sikiövaurioita, kuten ylä- ja/tai alaraajojen epämuodostumaa (amelia, fokomelia, hemimelia), mikrotiaa sekä ulomman korvakäytävän poikkeavuutta (aukoton tai puuttuva), keski- ja sisäkorvan leesioita (harvinaisempia), okulaarisia leesioita (anoftalmia, mikroftalmia), synnynnäistä sydänsairautta sekä munuaisvaurioita. Myös muita harvoin esiintyviä poikkeavuuksia on esiintynyt.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö talidomidi ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on havaittu, että talidomidia erittyy rintamaitoon. Tästä syystä rintaruokinta on lopetettava talidomidihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Kaniineilla tehty tutkimus ei osoittanut minkäänlaista vaikutusta hedelmällisyyslukuihin uroksissa tai naaraissa. Uroksissa havaittiin kuitenkin kivesten rappeutumista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Thalidomide Celgenellä on suositeltuina annoksina vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Talidomidi saattaa aiheuttaa väsymystä (hyvin yleinen), huimausta (hyvin yleinen), uneliaisuutta (hyvin yleinen) ja näön hämärtymistä (yleinen) (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää kehottaa olemaan ajamatta autoa, käyttämättä koneita tai tekemättä vaarallisia tehtäviä talidomidihoidon aikana, jos heillä esiintyy väsymystä, huimausta, uneliaisuutta tai näön hämärtymistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useimpien talidomidia käyttävien potilaiden voidaan olettaa kokevan haittavaikutuksia. Talidomidin sekä melfalaanin ja prednisonin yhteiskäyttöön liittyviä yleisimmin esiintyviä haittavaikutuksia ovat: neutropenia, leukopenia, ummetus, uneliaisuus, parestesia, perifeerinen neuropatia, anemia, lymfopenia, trombosytopenia, huimaus, dysestesia, vapina ja perifeerinen edeema.

Edellä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi talidomidin ja deksametasonin yhteiskäyttö muissa kliinisissä tutkimuksissa aiheutti hyvin yleisenä haittavaikutuksena väsymystä, yleisinä haittavaikutuksina ohimeneviä iskeemisiä tapahtumia, synkopeeta, kierto- ja huimausta (vertigo), hypotensiota, mielialan vaihtelua, ahdistusta, näön hämärtymistä, pahoinvointia ja dyspepsiaa sekä

melko harvinaisina haittavaikutuksina aivohalvauksia, divertikkelin perforaatioita, peritoniittia, ortostaattista hypotensiota ja bronkiittia.

Talidomidin sekä melfalaanin ja prednisonin tai deksametasonin yhteiskäyttöön liittyviä kliinisesti merkittävimpiä haittavaikutuksia ovat mm: syvä laskimotukos ja keuhkoveritulppa, perifeerinen neuropatia, vaikeat ihoreaktiot, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio, synkopee, bradykardia ja huimaus (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 3 on lueteltu vain ne keskeisessä tutkimuksessa havaitut ja markkinoille tulon jälkeisiin kokemuksiin perustuvat haittavaikutukset, joiden syy-yhteys lääkevalmisteeseen voidaan kohtuullisesti osoittaa. Ilmoitetut esiintymistiheydet perustuvat havaintoihin keskeisestä komparatiivisesta kliinisestä tutkimuksesta, jossa tutkittiin talidomidin vaikutusta yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa potilaisiin, joiden multippelia myeloomaa ei aikaisemmin ollut hoidettu.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3: Haittavaikutukset, joista raportoitiin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä sekä keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa talidomidia käytettiin yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	<u>Yleinen</u>	Keuhkokuume
	<u>Tuntematon</u>	Vaikeat infektiot (esim. kuolemaan johtava sepsis, mukaan lukien septinen sokki) [†] , Virusinfektiot, mukaan lukien vyöruusu ja B-hepatiittiviruksen reaktivaatio [†]
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	<u>Yleinen</u>	Akuutti myeloinen leukemia ^{*^}
	<u>Melko harvinainen</u>	Myelodysplastinen oireyhtymä ^{*^}
	<u>Tuntematon</u>	Tuumorilyysioireyhtymä [†]
Veri ja imukudos	<u>Hyvin yleinen</u>	Neutropenia, leukopenia, anemia, lymfopenia, trombosytopenia
	<u>Yleinen</u>	Kuumeinen neutropenia [†] , pansytopenia [†]
Immuunijärjestelmä	<u>Tuntematon</u>	Allergiset reaktiot (yliherkkyys, angioedeema, anafylaktinen reaktio, urtikaria) [†]
Umpieritys	<u>Tuntematon</u>	Hypotyreoosi [†]
Psyykkiset häiriöt	<u>Yleinen</u>	Sekavuus, masennus
Hermosto	<u>Hyvin yleinen</u>	Perifeerinen neuropatia [*] , vapina, huimaus, parestesiat, dysestesia, uneliaisuus
	<u>Yleinen</u>	Kouristukset [†] , epänormaali koordinaatio
	<u>Tuntematon</u>	Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES) ^{*†} , Parkinsonin taudin oireiden paheneminen [†]
Kuulo ja tasapainoelin	<u>Yleinen</u>	Kuulon heikkeneminen tai kuurous [†]
Sydän	<u>Yleinen</u>	Sydämen vajaatoiminta, bradykardia
	<u>Melko harvinainen</u>	Sydäninfarkti [†] , eteisvärinä [†] , eteis-kammiokatkos [†]
Verisuonisto	<u>Yleinen</u>	Syvä laskimotukos [*]

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Yleinen</u>	Keuhkoveritulppa*, interstitiaalinen keuhkosairaus, bronkopneumopatia, dyspnea
	<u>Tuntematon</u>	Keuhkoverenpainetauti†
Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleinen</u>	Ummetus
	<u>Yleinen</u>	Oksentelu, suun kuivuminen
	<u>Melko harvinainen</u>	Suolitukos†
	<u>Tuntematon</u>	Maha-suolikanavan perforaatio†, pankreatiitti†, ruoansulatuselimistön verenvuoto†
Maksa ja sappi	<u>Tuntematon</u>	Maksasairaudet†
Iho ja ihonalainen kudος	<u>Yleinen</u>	Toksisten iho-oireiden puhkeaminen, ihottuma, kuiva iho
	<u>Tuntematon</u>	Stevens-Johnsonin oireyhtymä*·†, toksinen epidermaalinen nekrolyysi*·†, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio*·†, leukosytoklastinen vaskuliitti†
Munuaiset ja virtsatiet	<u>Yleinen</u>	Munuaisten vajaatoiminta†
Sukupuolielimet ja rinnat	<u>Tuntematon</u>	Seksuaalinen toimintahäiriö†, kuukautishäiriöt, mukaan lukien amenorrea†
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	<u>Hyvin yleinen</u>	Perifeerinen edeema
	<u>Yleinen</u>	Kuume, voimattomuus, huonovointisuus

* Ks. kohta 4.8 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset.

† Tunnistettu markkinoille tulon jälkeisistä tiedoista.

^ Akuuttia myelooista leukemiaa ja myelodysplastista oireyhtymää raportoitiin esiintyneen yhdessä kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joiden multipplia myeloomaa ei ollut aikaisemmin hoidettu ja jotka saivat melfalaanin, prednisonin ja talidomidin yhdistelmää (MPT).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Veri ja imukudos

Hematologisten häiriöiden haittavaikutukset ilmoitetaan vertailuryhmään verrattuna, sillä vertaamalla on merkittävä vaikutus näihin haittavaikutuksiin (taulukko 4).

Taulukko 4: Melfalaanin, prednisonin (MP) sekä melfalaanin, prednisonin ja talidomidin (MPT) yhdistelmien hematologisten haittavaikutusten vertailu tutkimuksessa IFM 99-06 (ks. kohta 5.1)

	n (% potilaista)	
	MP (n = 193)	MPT (n = 124)
	Asteet 3 ja 4*	
Neutropenia	57 (29,5)	53 (42,7)
Leukopenia	32 (16,6)	32 (25,8)
Anemia	28 (14,5)	17 (13,7)
Lymfopenia	14 (7,3)	15 (12,1)
Trombosytopenia	19 (9,8)	14 (11,3)

* WHO:n kriteeri

Kuumeinen neutropenia ja pansytopenia ovat talidomidin markkinoille tulon jälkeisiin kokemuksiin liittyviä haittavaikutuksia, joita ei esiintynyt keskeisessä tutkimuksessa.

Teratogeenisyys

Kohdunsisäisen kuoleman ja vaikeiden synnynnäisten vaurioiden, etenkin fokomelian, riski on erittäin suuri. Talidomidia ei saa käyttää missään vaiheessa raskauden aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Laskimon ja valtimon tromboemboliset tapahtumat

Laskimotromboembolian (kuten syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian) ja valtimotromboembolian (esim. sydäninfarkti ja aivoverisuonitapahtuma) suurentunutta riskiä on raportoitu talidomidihoidtoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Perifeerinen neuropatia

Perifeerinen neuropatia on hyvin yleinen, mahdollisesti vakava talidomidihoidon haittavaikutus, joka voi johtaa pysyviin vaurioihin (ks. kohta 4.4). Perifeeristä neuropatiaa esiintyy yleensä pitkäaikaisen, kuukausia kestäneen käytön jälkeen. Sitä on kuitenkin esiintynyt myös suhteellisen lyhytaikaisenkin käytön jälkeen. Hoidon lopettamiseen, keskeyttämiseen tai annoksen pienentämiseen johtavien neuropatiatapauksen esiintyminen lisääntyy kumulatiivisen annoksen ja hoidon keston myötä. Oireet saattavat puhjeta vasta jonkin ajan kuluttua talidomidihoidon päättymisen jälkeen, ja ne saattavat hävitä hitaasti tai ei ollenkaan.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)/reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatiaoireyhtymä (RPLS)

PRES-/RPLS-tapauksia on raportoitu. Oireita ja löydöksiä olivat näköhäiriöt, päänsärky, kouristukset ja psyykkisen tilan muutokset, joihin saattoi liittyä hypertensiota. PRES:n/RPLS:n diagnoosi on varmistettava aivokuvauksella. Suurimpaan osaan raportoituista tapauksista liittyi tunnettuja PRES:n/RPLS:n riskitekijöitä, mukaan lukien hypertensio, munuaisten vajaatoiminta ja samanaikainen suuriannoksinen kortikosteroidihoito ja/tai solunsalpaajahoido.

Akuutti myeloinen leukemia (AML) ja myelodysplastiset oireyhtymät (MDS)

Akuuttia myelooista leukemiaa ja myelodysplastista oireyhtymää raportoitiin yhdessä kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joiden multippelia myeloomaa ei ollut aikaisemmin hoidettu ja jotka saivat melfalaanin, prednisonin ja talidomidin yhdistelmää (ks. kohta 4.4).

Allergiset reaktiot ja vaikeat iho-oireet

Talidomidin käytön yhteydessä on raportoitu allergisten reaktioiden tapauksia mukaan lukien angioedeema, anafylaktinen reaktio ja vaikeat ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS). Angioedeemaa, anafylaktista reaktiota, SJS:ää, TEN:iä tai DRESS:iä epäiltäessä talidomidin käyttöä ei saa aloittaa uudestaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Iäkkäät potilaat

Talidomidia 100 mg kerran vuorokaudessa saaneiden > 75-vuotiaiden potilaiden haittavaikutusprofiili oli ilmoitusten mukaan samankaltainen kuin talidomidia 200 mg kerran vuorokaudessa saaneiden ≤ 75-vuotiaiden potilaiden haittavaikutusprofiili (ks. taulukko 3). Yli 75-vuotiailla potilailla vakavien haittavaikutusten riski saattaa kuitenkin olla yleisempi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Julkaisuissa on raportoitu 18:sta yliannostustapauksesta, joissa annokset ovat olleet jopa 14,4 grammaa. Kolmessatoista tapauksessa potilaat olivat ottaneet pelkkää talidomidia 350–4 000 mg:n suuruisina annoksina. Näillä potilailla ei joko esiintynyt lainkaan oireita tai heidän oireensa olivat uneliaisuuden, ärtyneisyyden, huonovointisuuden ja/tai päänsärryn kaltaisia. Yhdellä 2-vuotiaalla lapsella, joka otti 700 mg lääkettä, todettiin uneliaisuuden ja ärtyneisyyden lisäksi epänormaali jalkapohjaheijaste. Kuolemantapauksista ei ole tullut ilmoituksia ja kaikki yliannostuksen saaneet potilaat selvisivät ilman jälkiseurauksia. Talidomidin yliannostukseen ei ole erityistä vastaläkettä. Yliannostustapauksessa potilaan vitaalitoimintoja pitää seurata ja verenpaine ja hengitystoiminta pitää ylläpitää sopivalla oireenmukaisella hoidolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, muut immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AX02.

Talidomidi sisältää kiraalisen keskuksen ja sitä käytetään kliinisesti (+)-(R)- ja (-)-(S)-talidomidin raseemisena seoksena. Talidomidin vaikutuskirjoa ei ole täysin määritelty.

Vaikutusmekanismi

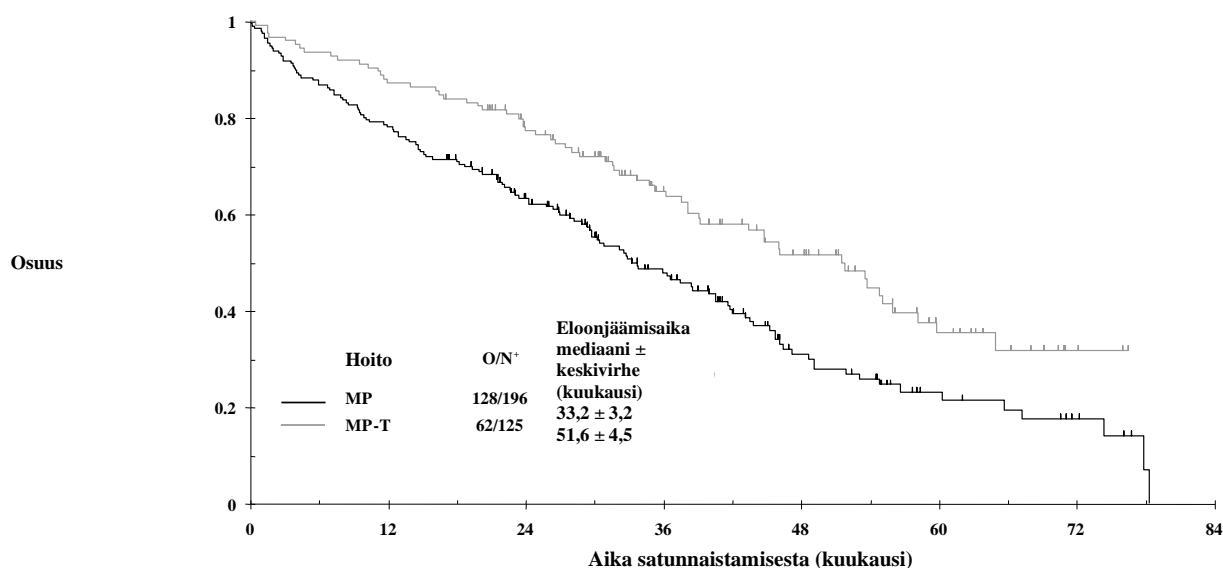
Talidomidilla on immunomodulatorista, anti-inflammatorista ja mahdollista antineoplastista vaikutusta. Tiedot *in vitro*- ja kliinisistä tutkimuksista viittaavat siihen, että talidomidin immunomodulatorinen, anti-inflammatorinen ja antineoplastinen vaikutus saattaa liittyä tuumorinekroositekijä-alfan (TNF- α) liialliseen tuotannon voimakkaaseen estoon sekä leukosyyttien migraatioon ja antiangiogeeniseen vaikutukseen liittyvien tiettyjen solupinnan adheesiomolekyylien säätelyyn sekä antiangiogeeniseen vaikutukseen. Talidomidi on myös sentraalisesti vaikuttava hypnoottinen sedatiivi (ei-barbituraatti). Sillä ei ole minkäänlaista antibakteerista vaikutusta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tulokset vaiheen 3 satunnaistetusta, avoimesta, rinnakkaisryhmillä tehdystä monikeskustutkimuksesta IFM 99-06 ovat osoittaneet eloonjäämistä, kun talidomidia käytetään yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa 12 kuuden viikon sykliä vastadiagnosoidun multipelin myelooman hoidossa. Tässä tutkimuksessa potilaiden ikä oli 65-75 vuotta, joista 41 % (183/447) oli 70-vuotiaita tai vanhempia. Talidomidin annoksen mediaani oli 217 mg ja > 40 % potilaista sai 9 sykliä. Melfalaanin annos oli 0,25 mg/kg/vrk ja prednisonin 2 mg/kg/vrk päivinä 1-4 jokaisessa 6 viikon syklissä.

Protokollan mukaisen analyysin lisäksi tehtiin myös päivitys IFM 99-06 -tutkimusta varten, mistä saatiin ylimääräisen 15 kuukauden seurantatiedot. Kokonaiseloönjäämisen (OS) mediaani oli MPT-ryhmissä $51,6 \pm 4,5$ ja MP-ryhmissä $33,2 \pm 3,2$ kuukautta (97,5 % CI 0,42-0,84). Tämä 18 kuukauden ero oli tilastollisesti merkittävä. Kuolemanriskin pienenemisen riskisuhde MPT-haarassa on 0,59, 97,5 % luottamusvälillä 0,42-0,84 ja p-arvo < 0,001 (ks. kuva 1).

Kuva 1: Kokonaiseloönjääminen hoidon mukaan



Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset talidomidin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa multipelissa myeloomassa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Talidomidi absorboituu hitaasti oraalisen annon jälkeen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1-5 tunnin kuluttua annosta. Samanaikainen ruokailu hidasti imeytymistä, mutta ei muuttanut sen kokonaismäärää.

Jakautuminen

Plasmassa (+)-(R)- ja (-)-(S)-enantiomeerit olivat 55 %:sti ja 65 %:sti proteiineihin sitoutuneena. Talidomidia esiintyy miespuolisten potilaiden spermassa samantasoisessa pitoisuudessa kuin plasmassa (ks. kohta 4.4). Ikä, sukupuoli, munuaisten toiminta ja veren kemialliset muuttujat eivät vaikuta merkittävästi talidomidin jakaantumiseen.

Biotransformaatio

Talidomidi metaboloituu lähes yksinomaan ei-entsymaattisen hydrolyysin kautta. 80 % verenkiertoon päätyneestä talidomidista on plasmassa muuttumattomana. Virtsaan muuttumatonta talidomidia erittyy vain vähän (< 3 % annoksesta). Plasmassa ja erityisesti virtsassa on talidomidin lisäksi siitä ei-entsymaattisten, hydrolyyttisten prosessien tuloksena syntyneitä N-(o-karboksibentsooyli)glutarimidia ja ftalyyli-isoglutamiinia. Oksidatiivinen metabolia ei vaikuta merkittävästi talidomidin kokonaismetaboliaan. Talidomidi metaboloituu sytokromi P450:n katalysoimana hyvin vähäisessä määrin maksassa. *In vitro* -tiedot osoittavat, että prednisoni saattaa aiheuttaa entsyymi-induktiota, mikä voisi alentaa muiden lääkeaineiden samanaikaisen käytön aiheuttamaa systeemistä altistumista. Näiden tutkimustulosten merkitystä *in vivo* ei tunneta.

Eliminaatio

Talidomidin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa oraalisen 50-400 mg kerta-annoksen jälkeen oli 5,5-7,3 tuntia. Suun kautta annettavan, radioaktiivisesti merkityn talidomidin 400 mg:n kerta-annoksen keskimääräinen kokonaistalteenotto oli 93,6 % annetusta annoksesta päivään 8 mennessä. Suurin osa radioaktiivisesti merkitystä annoksesta erittyi 48 tunnin kuluessa annostelusta. Tärkein erityisreitti oli virtsa (> 90 %), kun taas erittyminen ulosteen kautta oli vähäistä.

Kehon painon ja talidomidin arvioidun puhdistuman välinen suhde on lineaarinen. Multipelissa myeloomaa sairastavilla potilailla, joiden paino oli 47-133 kg, talidomidin puhdistuma vaihteli välillä noin 6-12 l/h, joka osoitti talidomidin lisääntyneitä puhdistumaa 0,0621 l/h kehon painon 10 kg:n nousua kohden.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Systeeminen kokonaisaltistus (AUC) on verrannollinen annokseen kerta-annoksilla. Farmakokinetiikan aikariippuvuudesta ei ole havaintoja.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Talidomidin metabolia maksan sytokromi P450 -järjestelmän kautta on vähäistä eikä muuttumatonta talidomidia erityisesti munuaisten kautta. Munuaisten (CrCl) ja maksan toiminnan (veren kemia) mittaukset osoittavat munuaisten ja maksan toiminnan vaikuttavan vain vähäisesti talidomidin farmakokinetiikkaan. Näin ollen maksan tai munuaisten vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan talidomidin metaboliaan. Tiedot potilaista, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, eivät osoita mitään munuaisten vaikutusta talidomidin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Uroskoiralla havaittiin yhden vuoden lääkityksen jälkeen korjautuvia sappitukoksia tiehyissä altistuksen ollessa yli 1,9 kertaa ihmisen altistus.

Hiiri- ja rottatutkimuksissa havaittiin pienentynyt trombosyyttimäärä. Rottatutkimus näyttää liittyvän talidomidiin ja tutkimuksessa altistus oli yli 2,4 kertaa ihmisen altistus. Tämä trombosyyttimäärän pieneneminen ei aiheuttanut kliinisiä oireita.

Vuoden kestäneessä koiratutkimuksessa naaraskoirilla havaittiin laajentuneet ja/tai siniseksi värjäytyneet maitorauhaset ja pidentynyt kiima altistuksen ollessa vastaavasti 1,8-kertainen ja yli 3,6-kertainen ihmisen altistukseen verrattuna. Tutkimustulosten merkitystä ihmisten suhteen ei tunneta.

Talidomidin vaikutusta kilpirauhasen toimintaan arvioitiin sekä rotilla että koirilla. Koirissa ei havaittu mitään vaikutusta, mutta rotilla oli näkyvää annosriippuvaista laskua kokonais- ja vapaassa T4:ssä, mikä oli yhdenmukaisempaa naaraspuolisilla rotilla.

Mutageenisia tai geenitoksisia vaikutuksia ei ole ilmennyt, kun talidomidia on analysoitu tavanomaisessa geenitoksisuustestisarjassa. Karsinogeenisuudesta ei havaittu viitteitä, kun altistus oli noin 15-kertainen (hiirillä), 13-kertainen (urosrotilla) ja 39-kertainen (naarasrotilla) suositellun aloitusannoksen arvioituun kliiniseen AUC-arvoon nähden.

Eläinkokeet ovat osoittaneet lajien välisiä eroavaisuuksia alttiudessa talidomidin teratogeenisille vaikutuksille. Ihmisillä talidomidi on todistettusti teratogeeninen.

Kaniineilla tehty tutkimus ei osoittanut minkäänlaista vaikutusta hedelmällisyyslukuihin uroksissa tai naaraissa. Uroksissa havaittiin kuitenkin kivesten rappeutumista.

Kaniineilla tehty peri- ja postnataalin tutkimus, jossa talidomidia annettiin enintään 500 mg/kg/päivä, aiheutti keskenmenoja, lisäsi kuolleena syntyneiden poikasten määrää ja laski poikasten elinkykyisyyttä imetysaikana. Poikasilla, joiden emoja oli hoidettu talidomidilla, oli enemmän keskenmenoja, vähäisempi painonnousu, muutoksia oppimiskyvyssä ja muistissa, vähentynyt hedelmällisyys ja pienentynyt raskausindeksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Tärkkelys, esigelatinoitu
magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

gelatiini
titaanidioksidi (E171)

Painomuste

sellakka
musta rautaoksidi (E172)
propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

PVC/PCTFE/alumiininen läpipainopakkaus, jossa on 14 kapselia.

Pakkauskoot: 28 kapselia (kahdessa läpipainopakkauksessa) taitettavassa levyssä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kapseleita ei saa avata eikä murskata. Jos talidomidi jauhetta joutuu iholle, iho on pestävä välittömästi ja huolellisesti saippualla ja vedellä. Jos talidomidia joutuu limakalvoille, altistunut alue on huuhdeltava huolellisesti vedellä.

Terveydenhuollon ammattilaisten ja huoltajien on läpipainolevyjä tai kapseleita käsitellessään käytettävä kertakäyttöisiä käsineitä. Käsineet on tämän jälkeen riisuttava varovasti ihon altistumisen välttämiseksi ja laitettava suljettavaan polyeteenimuovipussiin, joka hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti. Kädet on tämän jälkeen pestävä huolellisesti saippualla ja vedellä. Naisten, jotka ovat raskaana tai epäilevät olevansa raskaana, ei pidä käsitellä läpipainolevyjä tai kapseleita(ks. kohta 4.4).

Kaikki käyttämättömät kapselit on palautettava hoidon päätyttyä apteekkiin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/443/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. huhtikuuta 2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 08 helmikuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Alankomaat

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
 - kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**
 1. Myyntiluvan haltija sopii kontrolloidun jakelujärjestelmän yksityiskohdista kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa, ja sen täytyy toteuttaa kyseinen ohjelma kansallisesti varmistaakseen seuraavat:
 - Ennen lanseerausta kaikki lääkärit ja farmaseutit, jotka aikovat määrätä tai antaa Thalidomide Celgeneä saavat seuraavassa mainitun terveydenhuollon ammattilaisille osoitetun kirjeen.
 - Ennen lääkkeen määräämistä kaikki terveydenhuollon ammattilaiset, jotka aikovat määrätä (ja kansallisen toimivaltaisen viranomaisen mukaisesti antavat) Thalidomide Celgeneä saavat Terveydenhuollon ammattilaisen julkaisupaketin, joka sisältää:
 - terveydenhuollon ammattilaisen oppaan
 - potilastiedotteet
 - potilaskortit
 - lääkkeen valmisteyhteenvedon, pakkausselosteen ja myyntipäällysmarkinnat.

2. Myyntiluvan haltija toteuttaa raskauden ehkäisyohjelman (PPP) jokaisessa jäsenvaltiossa. PPP-ohjelman yksityiskohdista tulee sopia kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa kussakin jäsenvaltiossa, ja se tulee ottaa käyttöön ennen lääkevalmisteen lanseerausta.
3. Myyntiluvan haltijan tulee sopia terveydenhuollon ammattilaisille osoitettavan kirjeen lopullisesta sisällöstä sekä Terveydenhuollon ammattilaisen julkaisupaketin sisällöstä kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa kussakin jäsenvaltiossa ennen lääkevalmisteen lanseerausta ja varmistaa, että materiaalit sisältävät seuraavat keskeiset asiat.
4. Myyntiluvan haltija sopii potilaskorttijärjestelmän toteutuksesta jokaisessa jäsenvaltiossa.
5. Ennen kansallisen toimivaltaisen viranomaisen hyväksyntää ja lääkevalmisteen lanseerausta myyntiluvan haltijan tulee varmistaa, että kansallisille potilasorganisaatioille tuotetaan opetusmateriaalia, jonka potilasorganisaatiot tarkistavat. Ellei tällaista organisaatiota ole tai sitä ei voida käyttää, opetusmateriaalin tarkistuksen suorittaa sopiva potilasryhmä. Mukana olevien potilaiden tulisi mieluummin olla tuntematta talidomidin historiaa. Käyttäjätestauksen tulokset on toimitettava kansalliselle, toimivaltaiselle viranomaiselle, ja lopullinen materiaali hyväksyttävä kansallisella tasolla.
6. Myyntiluvan haltijan tulee myös sopia jokaisen jäsenvaltion kanssa seuraavista asioista ennen tuotteen lanseerausta:
 - off label -käytön valvontaan parhaiten soveltuvista menetelmistä kansallisilla alueilla
 - kohderyhmän väestötietoja, käyttöaihetta ja hedelmällisessä iässä olevien naisten määrää koskevien yksityiskohtaisten tietojen kokoamisesta, jotta off label -käyttöä voidaan seurata tarkasti kansallisella alueella
7. Myyntiluvan haltijan tulee ilmoittaa EMA:lle ja asianomaisille kansallisille potilaille ja uhrien edustajille esitetystä lanseerauspäivästä ennen tuotteen lanseerausta kussakin jäsenvaltiossa.

Keskeiset mukaan liitettävät asiakirjat

Terveydenhuollon ammattilaisille osoitettu kirje

Terveydenhuollon ammattilaisille osoitettu kirje käsittää kaksi osaa:

- CHMP:n hyväksymä ydinteksti
- Kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitut kansalliset erityisvaatimukset, jotka koskevat seuraavia asioita:
 - tuotteen jakelu
 - toimenpiteet, joilla varmistetaan, että kaikki soveltuvat toimenpiteet on tehty ennen talidomidin luovuttamista.

Terveydenhuollon ammattilaisen koulutuspaketti

Terveydenhuollon ammattilaisen koulutuspaketin pitää sisältää seuraavat asiat:

- Terveydenhuollon ammattilaisen opas
 - Talidomidin historiaa, taustatietoja Thalidomide Celgenestä ja sen myyntiluvalliset käyttöaiheet
 - Annostus
- Määrätyn hoidon enimmäiskesto hyväksytyjen käyttöaiheiden annostusohjelmien mukaisesti
 - 4 hoitoviikkoa naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi
 - 12 hoitoviikkoa miehillä sekä naisilla, jotka eivät voi tulla raskaaksi
- Teratogeenisyys ja tarve välttää sikiön altistusta
- Ohjeet terveydenhuollon ammattilaisille ja huoltajille liittyen Thalidomide Celgenen läpipainolevyjen ja kapselien käsittelyyn
- Velvoitteet terveydenhuollon ammattilaiselle, joka aikoo määrätä tai luovuttaa Thalidomide Celgenen, mukaan luettuna
 - tarve antaa täydelliset ohjeet ja neuvontaa potilaille

- potilaiden pitää pystyä noudattamaan talidomidin turvalliseen käyttöön liittyviä vaatimuksia
- tarve antaa potilaille asiaan liittyvää tiedotusmateriaalia
- raportointi Celgenelle ja paikalliselle terveysviranomaiselle (mikäli sovellettavissa kyseiseen jäsenvaltioon) kaikista raskauksista tai haittatapahtumista lomakkeilla, jotka sisältyvät Terveystietokeskuksen ammattilaisen julkaisupakettiin.
- Kaikkia potilaita koskevat turvaohjeet
 - Iskeemisen sydänsairauden (mukaan lukien sydäninfarktin) kuvaus ja käsittely
 - Tarpeettomien lääkevalmisteiden hävitys
 - Verenluovutuskielto hoidon aikana (myös annoksen keskeytyksen aikana) ja vähintään 7 päivän ajan talidomidihoidon päättymisen jälkeen
- Raskauden ehkäisyohjelman toteuttaminen
 - Tämä auttaa potilaan luokituksessa ja tarvittavan raskauden ehkäisyn ja testausmenetelmien määrittämisessä.
- Raskauden ehkäisyohjelmaa koskevat tiedot
 - Määritelmä naisesta, joka voi tulla raskaaksi, ja toimenpiteet, johon lääkemääräyksen antajan pitää ryhtyä, jos raskaaksi tulla mahdollisuudesta ei ole varmuutta
 - Tietoa tehokkaasta ehkäisystä
 - Turvaohjeet naisille, jotka voivat tulla raskaaksi
 - tarve välttää sikiön altistusta
 - raskauden ehkäisyvaatimukset, määritys ja riittävien ehkäisy menetelmien tarve
 - jos naisen on vaihdettava ehkäisy menetelmäänsä tai lopetettava ehkäisy, hänen pitää ilmoittaa:
 - ehkäisyn määräävälle lääkärille, että hän käyttää talidomidia
 - talidomidin määräävälle lääkärille, että hän on lopettanut ehkäisyn tai vaihtanut ehkäisy menetelmäänsä
 - raskaustestiä koskevat vaatimukset
 - ohjeita sopivista testeistä
 - testien toistumistiheys (ennen hoidon aloittamista, kuukausittain hoidon aikana ja hoidon loputtua)
 - tarve lopettaa talidomidin käyttö välittömästi, jos on syytä epäillä raskautta
 - tarve kertoa hoitavalle lääkärille välittömästi, jos on syytä epäillä raskautta
 - Turvaohjeet miehille
 - tarve välttää sikiön altistusta
 - Talidomidia esiintyy spermassa ja kondomia on käytettävä, jos sukupuoli yhdynnä on raskaana tai nainen, joka voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta ehkäisyä.
 - Jos kumppani tulee raskaaksi, miehen on ilmoitettava tästä hoitavalle lääkärille välittömästi, ja hänen on käytettävä aina kondomia yhdynnän aikana.
 - Spermaa ei saa luovuttaa hoidon aikana (ei myöskään annoksen keskeytyksen aikana), eikä vähintään 7 päivään talidomidihoidon päättymisen jälkeen.
- Raskauden raportointiin liittyvät vaatimukset
 - Ohjeet siitä, että talidomidin käyttö täytyy lopettaa välittömästi, jos on syytä epäillä raskautta naispotilaalla
 - Potilas on tarpeen ohjata arviointia ja neuvoja varten lääkärin luo, joka on erikoistunut teratologiaan tai jolla on siitä kokemusta
 - Terveystietokeskuksen ammattilaisen julkaisupakettiin kuuluva täydellinen raskauden ilmoituslomake
 - paikalliset yhteystiedot epäiltyä raskautta koskevaa raportointia varten

- Raskauden alkamisen ja lopputuloksen ilmoituslomakkeet
- Markkinoinnin jälkeinen ja vaatimustenmukaisuuden arviointi (kunkin jäsenvaltion käytännön mukaan)
- Haittavaikutusraportointilomakkeet

- Hoidonaloituslomakkeet ja/tai vastaava apuväline
- Hoidonaloituslomakkeita ja/tai vastaavia apuvälineitä pitää olla kolmea eri tyyppiä:
 - naisille, jotka voivat tulla raskaaksi
 - naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi
 - miespotilaille

- Kaikkien hoidonaloituslomakkeiden ja/tai vastaavien apuvälineiden pitää sisältää seuraavat asiat:
 - varoitus teratogeenisyydestä
 - asianmukaisen neuvonnan antaminen potilaille ennen hoidon aloittamista
 - neuvonnan päivämäärä
 - potilaan vahvistus talidomidiin liittyvän riskin ja raskaudenehkäisyohjelman ymmärtämisestä
 - potilastiedot, allekirjoitus ja päiväys
 - Lääkemääräyksen antajan nimi, allekirjoitus ja päiväys
 - tämän asiakirjan tarkoitus, siten kuin se on mainittu PPP-ohjelmassa:

”Hoidonaloituslomakkeen tarkoituksena on suojata potilaita ja mahdollisia sikiöitä varmistamalla, että potilas on saanut kaiken tiedon ja ymmärtää talidomidin käyttöön liittyvän teratogeenisyyden ja muiden haittavaikutusten riskin. Lomake ei ole sopimus eikä vapauta ketään tuotteen turvalliseen käyttöön ja sikiön altistumisen ehkäisyyn liittyvästä vastuusta.”

- Hoidonaloituslomakkeiden ja/tai vastaavan apuvälineen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää myös sisältää:
 - vahvistus siitä, että lääkärin kanssa on keskusteltu seuraavista asioista:
 - tarve välttää sikiön altistusta
 - raskaana ollessa tai raskautta suunniteltaessa ei saa käyttää talidomidia
 - tehokkaan, jatkuvan ehkäisyn tarve vähintään 4 viikon ajan ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja vähintään 4 viikon ajan hoidon päätyttyä
 - jouduttaessa vaihtamaan ehkäisymenetelmää tai lopettamaan ehkäisyn käyttö on ilmoitettava:
 - ehkäisyn määräävälle lääkärille talidomidin käytöstä
 - talidomidia määräävälle lääkärille ehkäisyn lopettamisesta tai ehkäisymenetelmän vaihtamisesta
 - raskaustestien välttämättömyys, ts. ennen hoitoa, vähintään joka neljäs viikko hoidon aikana ja hoidon päätyttyä
 - talidomidihoidon on lopetettava heti epäiltäessä raskautta
 - lääkäriin on otettava heti yhteys epäiltäessä raskautta
 - lääkettä ei saa antaa kenellekään toiselle henkilölle
 - verta ei saa luovuttaa hoidon aikana (ei myöskään annoksen keskeytyksen aikana), eikä ainakaan 7 päivään talidomidihoidon päättymisen jälkeen.
 - kapselit on palautettava hoidon päätyttyä apteekkiin

- Hoidonaloituslomakkeissa ja/tai vastaavassa apuvälineessä naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi, pitää olla myös:
 - vahvistus siitä, että lääkärin kanssa on keskusteltu seuraavista asioista:
 - lääkettä ei saa antaa kenellekään toiselle henkilölle
 - verta ei saa luovuttaa hoidon aikana (ei myöskään annoksen keskeytyksen aikana), eikä ainakaan 7 päivään talidomidihoidon päättymisen jälkeen
 - kapselit on palautettava apteekkiin hoidon päätyttyä

- Miespotilaiden hoidonaloituslomakkeen ja/tai vastaavan apuvälineen pitää sisältää myös:
 - vahvistus siitä, että lääkärin kanssa on keskusteltu seuraavista asioista:
 - tarve välttää sikiön altistumista
 - talidomidia esiintyy spermassa ja kondomia on käytettävä, jos sukupuolikumppani on raskaana tai nainen, joka ei voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta ehkäisyä.
 - jos kumppani tulee raskaaksi, miehen on ilmoitettava tästä hoitavalle lääkärille välittömästi, ja käytettävä aina kondomia yhdynnän aikana.
 - ei saa luovuttaa verta eikä spermaa hoidon aikana (ei myöskään annoksen keskeytyksen aikana), eikä ainakaan 7 päivään talidomidihoidon päättymisen jälkeen.
 - lääkettä ei saa antaa kenellekään toiselle henkilölle
 - kapselit on palautettava apteekkiin hoidon päätyttyä

- Potilaskortit ja/tai muut vastaavat apuvälineet:
 - vahvistus siitä, että asianmukaista neuvontaa on annettu
 - dokumentointi raskaaksi tulemisen mahdollisuudesta
 - valintaruutu (tai vastaava), jonka rastittamalla lääkäri vahvistaa, että potilas käyttää tehokasta ehkäisyä (jos nainen, joka voi tulla raskaaksi)
 - alussa tehtävän raskaustestin vahvistaminen negatiiviseksi ennen hoidon alkua (jos nainen, joka voi tulla raskaaksi)
 - raskaustestin päivämäärät ja tulokset

- Potilastiedotteet:
 - Potilastiedotteita voi olla kolmea tyyppiä:
 - tiedote naispotilaille, jotka voivat tulla raskaaksi
 - tiedote naispotilaille, jotka eivät voi tulla raskaaksi
 - tiedote miespotilaille

- Kaikkien potilastiedotteiden pitää sisältää seuraavat tiedot:
 - talidomidi on teratogeeninen
 - talidomidi saattaa aiheuttaa iskeemisen sydänsairauden (mukaan lukien sydäninfarktin)
 - kuvaus potilaskortista ja sen käytöstä yksittäisen jäsenvaltion alueella
 - Thalidomide Celgenen käsittelyohjeet potilaille, hoitajille ja perheenjäsenille
 - kansalliset ja muut asiaankuuluvat järjestelyt talidomidireseptin antamista varten
 - talidomidia ei saa antaa muille
 - verta ei saa luovuttaa
 - potilaan täytyy kertoa lääkärilleen haittavaikutuksista
 - kaikki käyttämättömät kapselit on palautettava hoidon päätyttyä apteekkiin

- Seuraavat tiedot pitää antaa myös asiaankuuluvissa potilastiedotteissa
 - Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi
 - tarve välttää sikiön altistusta
 - tehokkaan ehkäisyn tarve
 - jos ehkäisymenetelmää on vaihdettava tai ehkäisy lopetettava, potilaan on kerrottava:
 - ehkäisyn määräävälle lääkärille, että hän käyttää talidomidia
 - talidomidin määräävälle lääkärille, että hän on keskeyttänyt ehkäisyn tai vaihtanut ehkäisymenetelmää
 - raskaustestien tarve, ts. ennen hoitoa, vähintään joka 4. viikko hoidon aikana ja vähintään 4 viikkoa hoidon jälkeen
 - tarve lopettaa talidomidin käyttö välittömästi, jos on syytä epäillä raskautta
 - tarve ottaa välittömästi yhteys lääkäriin, jos on syytä epäillä raskautta

- Miespotilaille
 - tarve välttää sikiön altistusta
 - talidomidia esiintyy spermassa ja kondomia on käytettävä, jos sukupuolikumppani on raskaana tai nainen, joka voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta ehkäisyä.
 - Jos kumppani tulee raskaaksi, miehen on ilmoitettava tästä hoitavalle lääkärille välittömästi ja hänen on käytettävä aina kondomia.
 - Spermaa ei saa luovuttaa hoidon aikana (ei myöskään annoksen keskeytyksen aikana), eikä vähintään 7 päivään talidomidihoidon päättymisen jälkeen.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TAITETTAVA LEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Thalidomide Celgene 50 mg, kovat kapselit
talidomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kapseli sisältää 50 mg talidomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Käytä vain lääkärin antaman ohjeen mukaisesti.

VAROITUS: Talidomidi aiheuttaa sikiövaurioita ja sikiökuolemia.

Potilaiden täytyy noudattaa Thalidomide Celgenen raskauden ehkäisyohjelmaa.

Säilytä pakkaus ehjänä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämättömät lääkevalmisteet tulee palauttaa apteekkiin.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/443/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Thalidomide Celgene 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Thalidomide Celgene 50 mg
talidomidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Celgene Europe B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Thalidomide Celgene 50 mg kova kapseli talidomidi

VAROITUS

Talidomidi aiheuttaa synnynnäisiä vaurioita ja sikiökuolemia. Älä ota talidomidia, jos olet raskaana tai voit tulla raskaaksi. Sinun on noudatettava lääkärisi antamaa ehkäisyneuvontaa.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Thalidomide Celgene on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Thalidomide Celgeneä
3. Miten Thalidomide Celgeneä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Thalidomide Celgenen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Thalidomide Celgene on ja mihin sitä käytetään

Mitä Thalidomide Celgene on

Thalidomide Celgene sisältää vaikuttavaa ainetta, jonka nimi on talidomidi. Se kuuluu sellaisten lääkkeiden ryhmään, jotka vaikuttavat immuunijärjestelmän toimintaan.

Mihin Thalidomide Celgeneä käytetään

Thalidomide Celgeneä käytetään yhdessä kahden muun lääkkeen, melfalaanin ja prednisonin, kanssa aikuisille, joilla on multippleiksi myeloomaksi kutsuttu syöpä. Sitä käytetään äskettäin diagnosoiduille, 65-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille, joiden multipplein myelooman hoitoon ei ole aikaisemmin määrätty muuta lääkettä, tai alle 65-vuotiaille potilaille, joita ei voida hoitaa suurilla solunsalpaaja-annoksilla, joista aiheutuu elimistölle hyvin voimakas rasitus.

Mikä multippleli myelooma on

Multippleli myelooma on syöpätyyppi, joka vaikuttaa tietyntyyppisiin veren valkosoluihin, joita kutsutaan plasmasoluksi. Nämä solut kerääntyvät luuytimeen ja jakautuvat hallitsemattomasti. Tämä voi vaurioittaa luustoa ja munuaisia. Multippleliä myeloomaa ei yleensä voida parantaa. Sen oireita ja löydöksiä voidaan kuitenkin vähentää huomattavasti tai saada ne häviämään joksikin aikaa. Tätä kutsutaan remissioksi.

Miten Thalidomide Celgene vaikuttaa

Thalidomide Celgene toimii auttamalla elimistön immuunijärjestelmää ja vaikuttamalla suoraan syöpään. Se vaikuttaa monin tavoin:

- estämällä syöpäsolujen kehittymisen
- estämällä verisuonten kasvun syöpäkasvaimessa
- stimuloimalla immuunijärjestelmää taistelemaan syöpäsoluja vastaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Thalidomide Celgeneä

Lääkärisi on antanut sinulle erityisohjeet koskien erityisesti talidomidin vaikutuksia sikiöön (selitetty Thalidomide Celgenen raskauden ehkäisyohjelmassa).

Lääkärisi on antanut sinulle potilastiedotteen. Lue se huolellisesti ja noudata asiaankuuluvia ohjeita.

Jos et täysin ymmärrä näitä ohjeita, pyydä lääkäriäsi selittämään ne uudelleen ennen kuin otat talidomidia. Katso myös lisätietoja tämän kappaleen kohdista ”Varoitukset ja varotoimet” ja ”Raskaus ja imetys”.

Älä ota Thalidomide Celgeneä

- jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta, **sillä Thalidomide Celgene aiheuttaa synnynnäisiä vaurioita ja sikiökuolemia**
- jos voit tulla raskaaksi, et pysty noudattamaan vaadittuja raskaudenehkäisy menetelmiä (ks. kohta 2 ”Varoitukset ja varotoimet” ja ”Raskaus ja imetys”)
- jos voit tulla raskaaksi, lääkäri tekee kunkin lääkemääräyksen yhteydessä merkinnän siitä, että tarvittavia toimenpiteitä on noudatettu ja antaa sinulle siitä vahvistuksen.
- jos olet allerginen talidomidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6. ”Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa”).

Älä ota Thalidomide Celgeneä, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Thalidomide Celgene -valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä seuraavissa tilanteissa:

Naiset, jotka ottavat Thalidomide Celgeneä

Ennen hoidon aloittamista, sinun pitää kysyä lääkäriltäsi, onko mahdollista, että voit tulla raskaaksi, vaikka luulet, että se on epätodennäköistä. Raskaaksi tuleminen on mahdollista, vaikka kuukautisesi olisivat jääneet pois syöpähoidon jälkeen.

Jos on mahdollista, että tulet raskaaksi:

- Lääkärisi varmistaa, että sinulle tehdään raskaustesti
 - ennen hoidon aloittamista
 - 4 viikon välein hoidon aikana
 - 4 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen
- Sinun täytyy käyttää tehokasta ehkäisy menetelmää
 - vähintään 4 viikkoa ennen hoidon aloittamista
 - hoidon aikana
 - siihen asti, kunnes hoidon lopettamisesta on kulunut vähintään 4 viikkoa

Lääkärisi kertoo, mitä ehkäisy menetelmää sinun pitää käyttää.

Jos voit tulla raskaaksi, lääkärisi kirjaa jokaisen reseptin yhteydessä, että edellä kuvatut tarvittavat toimenpiteet on tehty.

Miehet, jotka ottavat Thalidomide Celgeneä

Talidomidia erittyy spermaan. Sen vuoksi et saa olla suojaamattomassa yhdynnässä, vaikka sinulle olisi tehty siemenjohtimen katkaisu ja osapoisto.

- Raskautta ja kaikkea raskaudenaikaista altistamista on vältettävä. Käytä aina kondomia:
 - hoidon aikana
 - vähintään 7 päivän ajan hoidon lopettamisen jälkeen
- Sinä et saa luovuttaa spermaa:
 - hoidon aikana
 - vähintään 7 päivään hoidon lopettamisen jälkeen

Kaikki potilaat

Keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin otat Thalidomide Celgeneä, jos

- et ymmärrä lääkärin sinulle antamia neuvoja raskauden ehkäisystä tai jos epäilet, ettei pysty noudattamaan neuvoja
- sinulla on joskus aiemmin ollut sydänkohtaus, on joskus ollut veritulppa tai jos tupakoit, sinulla on korkea verenpaine tai korkeat kolesteroliarvot. Sinulla on Thalidomide Celgene -hoidon aikana tavallista suurempi laskimo- ja valtimoveritulppien kehittymisen vaara (ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”)
- sinulla on ollut tai on parhaillaan neuropatiaa eli hermovaurio, joka aiheuttaa kihelmöintiä, koordinaation poikkeavuuksia tai kipua käsissä tai jaloissa (ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”)
- sydämesi rytmi on ollut tai on parhaillaan hidas (tämä saattaa olla bradykardian eli hidaslyöntisyyden oire)
- sinulla on korkea verenpaine keuhkoverisuonissa (ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”)
- sinulla esiintyy veren valkosolujen vähenemistä (neutropenia), johon liittyy kuume ja infektio
- sinulla esiintyy verihiutaleiden vähenemistä. Saat tavallista helpommin verenvuotoja ja mustelmia
- sinulla on tai on joskus ollut maksavaurio (maksasairaus), mukaan lukien poikkeavia tuloksia maksan toimintakokeissa
- sinulla on tai on aikaisemmin ollut vaikeita iho-oireita nimeltään Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (tunnetaan myös nimillä DRESS tai lääkeyliherkkyysoireyhtymä). (Ks. oireiden kuvaukset kohdasta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).
- sinulla on esiintynyt allerginen reaktio Thalidomide Celgeneä otettuasi, esim. ihottumaa, kutinaa, turvotusta, huimausta tai hengitysvaikeuksia
- sinulla on ollut uneliaisuutta
- sinulla on esiintynyt kuumetta, vilunväristyksiä ja voimakasta vapinaa, johon on mahdollisesti liittynyt komplikaatioina matala verenpaine ja sekavuutta (nämä saattavat olla vaikea-asteisten infektioiden oireita)
- sinulla on tai on joskus ollut virusinfektio, erityisesti vyöruusu, B hepatiitti-infektio tai HIV. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin kanssa. Thalidomide Celgene -hoito voi aiheuttaa viruksen aktivoitumisen uudelleen sitä kantavilla potilailla, mistä seuraa infektion uusiutuminen. Lääkärin pitää tarkistaa, onko sinulla joskus ollut B hepatiitti-infektio.
- sinulla on munuais- tai maksavaivoja (ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

Lääkäri saattaa tarkistaa, onko sinulla kasvaimia runsaasti koko elimistössäsi, myös luuytimessä. Tämä voi aiheuttaa tilan, jossa kasvaimet hajoavat ja niistä vapautuu elimistöön poikkeavia kemiallisten aineiden pitoisuuksia, mikä voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan (tätä sairautta kutsutaan nimellä tuumorilyysioireyhtymä) (ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

Lääkärin on arvioitava, kehittykö sinulle muita pahanlaatuisia veritauteja (joita kutsutaan nimillä akuutti myeloinen leukemia ja myelodysplastiset oireyhtymät) Thalidomide Celgene -hoidon aikana (ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

Verenluovutus on kielletty Thalidomide Celgene -hoidon aikana ja vähintään 7 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Jos et ole varma koskeeko mikään edellä mainituista sinua, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Thalidomide Celgene -valmistetta.

Lapset ja nuoret

Thalidomide Celgeneä ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Thalidomide Celgene

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut muita lääkkeitä. Tämä käsittää myös ilman reseptiä saatavat lääkkeet mukaan lukien rohdosvalmisteet.

Muista kertoa lääkärille, jos käytät lääkkeitä

- jotka aiheuttavat uneliaisuutta, koska talidomidi saattaa lisätä niiden vaikutusta. Tämä koskee myös rauhoittavia lääkkeitä (kuten anksiolyytit, unilääkkeet, psyykenlääkkeet, H1-antihistamiinit, opiaattien johdannaiset ja barbituraatit)
- jotka hidastavat sydämen lyöntinopeutta (aiheuttavat bradykardiaa eli sydämen hidasleyöntisyyttä, esim. antikoliinesterasit ja beetasalpaajat)
- joita käytetään sydämen toimintahäiriöihin ja komplikaatioihin (esim. digoksiini) tai veren ohentamiseen (kuten varfariini).
- joiden käytön yhteydessä esiintyy neuropatiaa, kuten muut syöpälääkkeet
- joita käytetään raskauden ehkäisyyn.

Thalidomide Celgene ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

Älä juo alkoholia, kun käytät Thalidomide Celgeneä. Alkoholi saattaa aiheuttaa väsymystä ja Thalidomide Celgene voimistaa väsymystä entisestään.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Talidomidi aiheuttaa vakavia sikiövaurioita tai sikiön kuoleman.

- Jopa yksi raskaana olevan naisen ottama kapseli voi aiheuttaa vakavia sikiövaurioita
- Näitä vaurioita voivat olla lyhyet käsivarret tai sääret, epämuodostuneet kädet tai jalat, silmä- tai korvavauriot sekä sisäelinvauriot

Thalidomide Celgenen ottaminen on kielletty, jos olet raskaana. Et myöskään saa tulla raskaaksi Thalidomide Celgenen käytön aikana.

Sinun täytyy käyttää yhtä tehokasta raskauden ehkäisymenetelmää, jos olet nainen, joka saattaa tulla raskaaksi (ks. kohta 2, ”Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Thalidomide Celgeneä”).

Sinun täytyy lopettaa hoito ja kertoa lääkärillesi välittömästi, jos:

- tiedät tai luulet, että kuukautisesi ovat jääneet väliin, tai jos sinulla on poikkeavaa kuukautisvuotoa tai epäilet olevasi raskaana
- olet heteroseksuaalisessa sukupuoliyhteydessä ilman tehokasta ehkäisymenetelmää

Jos tulet raskaaksi talidomidihoidon aikana, sinun on keskeytettävä hoito ja ilmoitettava siitä lääkärillesi välittömästi.

Thalidomide Celgeneä käyttävät miehet, joilla on naispuolinen partneri, joka voi tulla raskaaksi, katso kohtaa 2 ”Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Thalidomide Celgeneä”. Jos kumppanisi tulee raskaaksi, kun käytät talidomidia, sinun on ilmoitettava siitä lääkärillesi välittömästi.

Imetys

Älä imetä, kun käytät Thalidomide Celgeneä, koska sen erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoja.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos havaitset sivuvaikutuksia, kuten huimausta, väsymystä, uneliaisuutta tai näön hämärtymistä.

3. Miten Thalidomide Celgeneä otetaan

Ota Thalidomide Celgeneä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

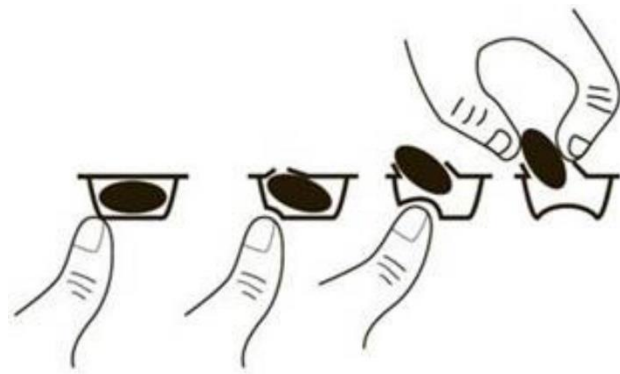
Suositteltu annos on 200 mg (4 x 50 mg kapseli) päivässä enintään 75-vuotiaille aikuisille tai 100 mg (2 x 50 mg kapseli) päivässä yli 75-vuotiaille aikuisille. Lääkärisi kuitenkin valitsee sinulle annoksen, seuraa edistystäsi ja saattaa säätää annostasi. Lääkärisi kertoo sinulle, kuinka Thalidomide Celgene otetaan ja kuinka kauan sinun tarvitsee käyttää sitä (ks. Kohta 2 ”Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Thalidomide Celgeneä”).

Thalidomide Celgeneä käytetään päivittäin lääkekuureina, joista jokainen kestää kuusi viikkoa, yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa, joita otetaan päivinä 1-4 jokaisessa kuuden viikon kuurissa.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Älä riko, avaa äläkä pureskele kapseleita. Jos rikkoutuneesta Thalidomide Celgene-kapselistä pääsee jauhetta iholle, pese iho heti huolellisesti saippualla ja vedellä.
- Terveystieteiden ammattilaisten, hoitajien ja perheenjäsenten on käytettävä kertakäyttökäsineitä käsitellessään läpipainolevyjä tai kapseleita. Käsineet on sen jälkeen riisuttava varovasti ihoaltistuksen välttämiseksi, laitettava suljettavaan polyeteenimuovipussiin ja hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Kätet on sen jälkeen pestävä huolellisesti vedellä ja saippualla. Naisten, jotka ovat raskaana tai epäilevät olevansa raskaana, ei pidä käsitellä läpipainolevyjä tai kapseleita.
- Ota tämä lääke suun kautta
- Niele kapselit kokonaisuutena vesilasillisen kera
- Älä murskaa äläkä pureskele
- Ota kapselit kerta-annoksena juuri ennen nukkumaanmenoa. Tämä vähentää uneliaisuutta muina vuorokauden aikoina.

Kapselin poistamiseksi läpipainopakkauksesta paina vain toisesta päästä kapselia ja työnnä se folion läpi. Älä paina kapselin keskeltä, sillä se voi silloin rikkoutua.



Jos otat enemmän Thalidomide Celgeneä kuin sinun pitäisi

Jos otat Thalidomide Celgeneä enemmän kuin sinun pitäisi, keskustele lääkärisi kanssa tai mene välittömästi sairaalaan. Mikäli mahdollista, ota lääkepakkaus ja tämä pakkausseloste mukaasi.

Jos unohdat ottaa Thalidomide Celgeneä

Jos unohdat ottaa Thalidomide Celgenen tavanomaiseen aikaan ja tästä on kulunut

- alle 12 tuntia: ota kapselit välittömästi.
- yli 12 tuntia: älä ota kapseleita. Ota seuraavat kapselit tavalliseen aikaan seuraavana päivänä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Tämä lääke saattaa aiheuttaa seuraavia haittavaikutuksia:

Lopeta Thalidomide Celgenen käyttö ja mene välittömästi lääkäriin, jos huomaat seuraavia vakavia haittavaikutuksia. Saatat tarvita pikaista lääkärinhoitoa:

- Erittäin voimakkaat ja vakavat ihoreaktiot. Ihohaittavaikutuksena voi esiintyä ihottumaa, joka voi olla rakkulaista. Ihoärkytys, haavaumat tai turvotus suussa, nielussa, silmien ympärillä, nenässä ja sukuelinten ympärillä sekä nesteturvotus, kuume ja influenssan kaltaiset oireet saattavat olla merkkejä Stevens-Johnsonin oireyhtymästä, toksisesta epidermaalista nekrolyysistä tai lääkkeeseen liittyvästä yleisoireisesta eosinofiilisestä reaktiosta (DRESS), jotka ovat harvinaisista, vakavia ihoreaktioita.
- Allergiset reaktiot kuten paikallinen tai yleistynyt kutiava ihottuma, angioedeema ja anafylaktinen reaktio (vakavat allergiset reaktiot, joiden oireita voivat olla nokkosihottuma, ihottuma, silmien, suun tai kasvojen turvotus, hengitysvaikeudet tai kutina).

Kerro lääkärille välittömästi, jos huomaat seuraavia vakavia haittavaikutuksia:

- **Tunnottomuutta, pistelyä, epänormaalia koordinaatiota tai kipua käsissä tai jaloissa.**
Tämä saattaa johtua hermovauriosta (perifeerinen neuropatia), joka on hyvin yleinen haittavaikutus. Se voi muodostua hyvin vakavaksi, kivuliaaksi ja invalidisoivaksi. Jos koet tällaisia oireita, ota heti yhteys lääkäriisi, joka voi pienentää annosta tai keskeyttää hoidon. Tämä haittavaikutus ilmaantuu yleensä kun lääkettä on käytetty useita kuukausia, mutta se voi ilmentyä myös aikaisemmin. Se voi ilmentyä myös jonkin aikaa sen jälkeen kun hoito on lopetettu. Saattaa olla, että se ei häviä tai häviää hitaasti.
- **Yhtäkkiä kipua rinnassa tai hengitysvaikeuksia.**
Tämä saattaa johtua keuhkoihin johtavissa valtimoissa olevista veritulpista (keuhkoveritulppa), joka on yleinen haittavaikutus. Näitä voi esiintyä hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen.
- **Kipua tai turvotusta säärissä, etenkin säären alaosassa tai pohkeissa.**
Tämä saattaa johtua sääreen johtavissa laskimoissa olevista veritulpista (syvä laskimotukos), joka on yleinen haittavaikutus. Näitä voi esiintyä hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen.
- **Rintakipua, joka leviää käsivarsiin, kaulaan, leukaan, selkään tai mahaan, hikoilun ja hengästyneisyyden tunne, huonovointisuus tai oksentelu.**
Nämä saattavat olla sydänkohtauksen/sydäninfarktin oireita (jotka saattavat johtua sydämessä olevasta valtimoveritulpasta).
- **Näkö- tai puhevaikeudet, jotka eivät kestä pitkään.**
Nämä saattavat olla aivohalvauksen oireita (jotka saattavat johtua aivovaltimossa olevasta tukoksesta).
- **Kuumetta, vilunväreitä, kurkkukipua, yskää, suun haavaumia tai muita infektion oireita.**
- **Verenvuotoa tai mustelmia ilman vammaa.**

Muita haittavaikutuksia ovat mm:

On tärkeää huomata, että pienelle joukolle multippelia myeloomaa sairastavista potilaista voi kehittyä jokin toisentyyppinen syöpä, erityisesti pahanlaatuinen veritauti, ja että tämä riski saattaa Thalidomide Celgene -hoidon yhteydessä olla suurentunut. Siksi lääkäriisi tulee huolellisesti arvioida hyöty ja riski, kun hän määrää sinulle Thalidomide Celgeneä.

Hyvin yleinen (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- ummetus
- huimaus
- uneliaisuus, väsymys
- vapina
- tuntoaistin heikentyminen tai poikkeavat tuntemukset (dysestesia)
- käsien ja jalkojen turvotus

- alhainen verisolujen määrä. Tämä voi viitata siihen, että sinulla on tavallista suurempi taipumus saada infektioita. Lääkärisi saattaa seurata verisolujesi määrää Thalidomide Celgene -hoidon aikana.

Yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- ruuansulatushäiriöt, pahoinvointi, oksentaminen, suun kuivuminen
- ihottuma, ihon kuivuminen
- veren valkosolujen väheneminen (neutropenia), johon liittyy kuume ja infektio
- veren puna- ja valkosolujen sekä verihiutaleiden väheneminen samanaikaisesti (pansytopenia)
- voimattomuus, pyöräytyks tai tasapainovaikeudet, energian tai voiman puute, alhainen verenpaine
- kuume, yleinen huonovointisuus
- kouristukset
- huimaava tunne päässä, mikä vaikeuttaa seisomista ja normaalia liikkumista
- näön hämärtyminen
- hengitysteiden infektio (keuhkokuume), keuhkotauti
- hidas syke, sydämen vajaatoiminta
- masennus, sekavuus, mielialan vaihtelut, ahdistus
- kuulon heikkeneminen tai kuurous
- munuaissairaus (munuaisten vajaatoiminta).

Melko harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)

- keuhkoputkien tulehdus tai turvotus (bronkiitti)
- vatsanpeitteiden solujen tulehdus
- paksusuolella oleva aukko, joka voi aiheuttaa tulehduksen
- paksusuolen tukos
- verenpaineen lasku seisomaan noustessa, mikä voi aiheuttaa pyörtymisen
- epäsäännölliset sydämen lyönnit (sydämen johtumishäiriö tai eteisvärinä), pyöräytyksen tunne tai pyörtyminen.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- kilpirauhasen vajaatoiminta (hypotyreoosi)
- seksuaalinen toimintahäiriö, esim. impotenssi
- vaikea verenmyrkytys (sepsis), johon liittyy kuumetta, vilunväireitä ja vaikeaa vapinaa, ja jonka mahdollisia komplikaatioita ovat alentunut verenpaine ja sekavuus (septinen sokki)
- tuumorilyysioireyhtymä – mahdollisesti syövän hoidon aikana ja joskus jopa ilman hoitoa esiintyvät metaboliset komplikaatiot. Nämä komplikaatiot ovat kuolevien syöpäsolujen hajoamistuotteiden aiheuttamia ja niitä voivat olla: veren kemian muutokset, kaliumin, fosforin ja virtsahapon korkeat tasot sekä kalsiumin alhainen taso, mistä ovat seurauksena munuaistoiminnan ja sydämen lyöntien muutokset, kouristukset ja joskus kuolema.
- maksavaurio (maksasairaus), mukaan lukien poikkeavat maksantoimintakokeiden tulokset
- mahan tai suoliston verenvuoto (maha-suolikanavan verenvuoto)
- Parkinsonin taudin oireiden paheneminen (kuten vapina, masennus tai sekavuus)
- ylävatsa- ja/tai selkäkipu, joka saattaa olla vaikea ja joka jatkuu muutaman päivän ajan, ja johon mahdollisesti liittyy pahoinvointia, oksentelua, kuumetta ja nopeaa sykettä – nämä oireet saattavat johtua haimatulehduksesta (pankreatiitti)
- verenpaineen nousu keuhkoihin verta vievässä verisuonissa, mikä voi aiheuttaa hengenahdistusta, väsymystä, huimausta, rintakipua, sydämen sykkeen nopeutumista tai säärien tai nilkkojen turvotusta (keuhkoverenpainetauti)
- virusinfektiot, mukaan lukien vyöruusu (virussairaus, joka aiheuttaa kivuliasta ihottumaa ja rakkuloita) ja B-hepatiitti-infektion uusiutuminen (joka voi aiheuttaa ihon ja silmien keltaisuutta, virtsan muuttumisen tummanruskeaksi, oikeanpuoleista vatsakipua, kuumetta ja pahoinvointia tai oksentelua).
- aivosairaus, johon liittyy näköhäiriöiden, päänsäryn, kouristuskohtausten ja sekavuuden kaltaisia oireita ja mahdollisesti myös verenpaineen nousua (posteriorinen reversiibeli

enkefalopatiaoireyhtymä eli PRES).

- ihosairaus, joka johtuu pienten verisuonten tulehduksesta ja johon liittyy myös nivelkipua ja kuumetta (leukosytoklastinen vaskuliitti).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Thalidomide Celgenen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä taitettavassa levyssä ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat pakkauksen vaurioituneen tai siinä on avaamiseen viittaavia merkkejä.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Kaikki käyttämättömät lääkkeet pitää palauttaa apteekkiin tai lääkärille hoidon päätyttyä. Näillä toimenpiteillä estetään väärinkäyttö.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Thalidomide Celgene sisältää

- Vaikuttava aine on talidomidi. Jokainen kapseli sisältää 50 mg talidomidia.
- Muut apuaineet ovat:
 - Kapselin sisältö sisältää esigelatinoitua tärkkelystä ja magnesiumstearaattia.
 - Kapselin kuori sisältää gelatiinia ja titaanioksidia (E171).
 - Painomuste sisältää sellakkaa, mustaa rautaoksidia (E172) ja propyleeniglykolia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Thalidomide Celgene -kapselit ovat valkoisia ja kovia, joissa on merkintä ”Thalidomide Celgene 50 mg”. Kapselit ovat taitettavassa levyssä, jossa on 28 kapselia (2 läpipainolevyä, joissa kummassakin on 14 kapselia).

Myyntiluvan haltija

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Alankomaat

Valmistaja

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Alankomaat

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN
MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt talidomidia koskevista, määrääjain julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon, että talidomidi on ollut markkinoilla yli 10 vuotta ja talidomidin käytöstä on sen vuoksi on saatu huomattavaa kokemusta, ja kun otetaan huomioon, että raskaudenehkäisyohjelman (PPP) täytäntöönpanossa ei ole tapahtunut viimeaikaisia muutoksia, kunkin jäsenvaltion Euroopan lääkevirastolle kuuden kuukauden välein antama ilmoitus raskaudenehkäisyohjelman tilasta ja arvio sen käytöstä jäsenvaltiossa voitaisiin korvata raportoinnilla, jonka myyntiluvan haltijat suorittavat vuotuisten turvallisuuskatsausten puitteissa. Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Talidomidia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että talidomidia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että Liite 127a muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.