

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Thalidomide Celgene 50 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 50 mg talidomida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Bijele neprozirne kapsule s oznakom „Thalidomide Celgene 50 mg“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Thalidomide Celgene u kombinaciji s melfalanom i prednizonom indiciran je kao prva linija liječenja bolesnika s neliječenim multiplim mijelomom, u dobi od 65 godina i starijih ili onih nepodobnih za kemoterapijsko liječenje visokim dozama.

Thalidomide Celgene se propisuje i izdaje u skladu s Programom prevencije trudnoće za Thalidomide Celgene (vidjeti dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i pratiti liječnik s iskustvom u primjeni imunomodulatora ili kemoterapeutika koji u potpunosti shvaća rizike liječenja talidomidom i potrebu za nadzorom bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Preporučena doza talidomida iznosi 200 mg peroralno na dan.

Potrebno je provesti maksimalan broj od 12 ciklusa liječenja u pojedinačnom trajanju od 6 tjedana (42 dana).

Tablica 1: Početne doze talidomida u kombinaciji s melfalanom i prednizonom

Dob (godine)	ABN ^a (/μl)		Broj trombocita (μl)	Talidomid ^{a,b}	Melfalan ^{c,d,e}	Prednizon ^f
≤ 75	≥ 1500	I	≥ 100 000	200 mg na dan	0,25 mg/kg na dan	2 mg/kg na dan
≤ 75	< 1500 ali ≥ 1000	ILI	< 100 000 ali ≥ 50 000	200 mg na dan	0,125 mg/kg na dan	2 mg/kg na dan
> 75	≥ 1500	I	≥ 100 000	100 mg na dan	0,20 mg/kg na dan	2 mg/kg na dan
> 75	< 1500 ali ≥ 1000	ILI	< 100 000 ali ≥ 50 000	100 mg na dan	0,10 mg/kg na dan	2 mg/kg na dan

^a ABN: apsolutni broj neutrofila

^b Doza talidomida primijenjena jedanput na dan prije spavanja od 1. do 42. dana svakog 42-dnevnog ciklusa.

^c Zbog sedacijskog učinka talidomida, primjena prije spavanja uglavnom poboljšava njegovu podnošljivost.

^d Doza melfalana primijenjena jedanput na dan od 1. do 4. dana svakog 42-dnevnog ciklusa.

^d Doziranje melfalana: smanjiti dozu za 50 % kod umjerene (klirens kreatinina: ≥ 30 ali < 50 ml/min) ili teške (CrCl: < 30 ml/min) bubrežne insuficijencije.

^e Maksimalna dnevna doza melfalana: 24 mg (ispitanici u dobi ≤ 75 godina) ili 20 mg (ispitanici stariji od 75 godina).

^f Doza prednizona primijenjena jedanput na dan od 1. do 4. dana svakog 42-dnevnog ciklusa.

Bolesnike je potrebno nadzirati zbog mogućnosti pojave tromboembolijskih događaja, periferne neuropatije, teških kožnih reakcija, bradikardije, sinkope, somnolencije, neutropenije i trombocitopenije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Može biti potrebna odgoda doze, smanjivanje doze ili prekid liječenja ovisno o rezultatima procjene prema općim kriterijima toksičnosti američkog Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*, NCI CTC).

Ako je proteklo manje od 12 sati od propuštanja doze, bolesnik može uzeti dozu. Ako je proteklo više od 12 sati od propuštanja doze u uobičajeno vrijeme, bolesnik ne smije uzeti dozu, nego sljedeću dozu treba uzeti u uobičajeno vrijeme sljedećeg dana.

Tromboembolijski događaji

Potrebno je primjenjivati tromboprolifaksu tijekom najmanje prvih 5 mjeseci liječenja, posebice u bolesnika s dodatnim čimbenicima rizika za razvoj tromboze. Treba preporučiti primjenu profilaktičkih antitrombotika poput heparina niske molekularne mase ili varfarina. Odluku o primjeni antitrombotskih profilaktičkih mjera potrebno je donijeti nakon pažljive procjene podležećih čimbenika rizika za svakog pojedinog bolesnika (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.8).

Ako bolesnik iskusi bilo kakve tromboembolijske događaje, liječenje se mora prekinuti te započeti standardnu terapiju antikoagulansima. Nakon stabiliziranja bolesnikovog stanja primjenom antikoagulantnog liječenja te zbrinjavanja svih komplikacije tromboembolijskog događaja, može se ponovno započeti liječenje početnom dozom talidomida, ovisno o procjeni odnosa koristi i rizika. Bolesnik mora nastaviti uzimati antikoagulantne lijekove tijekom liječenja talidomidom.

Neutropenija

Potrebno je redovito praćenje broja leukocita i diferencijalne krve slike u skladu s onkološkim smjernicama, a osobito u bolesnika koji su možda skloniji neutropeniji. Može biti potrebna odgoda doze, smanjivanje doze ili prekid liječenja, ovisno o rezultatima procjene prema općim kriterijima toksičnosti američkog Nacionalnog instituta za rak (NCI CTC).

Trombocitopenija

Potrebno je redovito praćenje broja trombocita u skladu s onkološkim smjernicama. Može biti potrebna odgoda doze, smanjivanje doze ili prekid liječenja, ovisno o rezultatima procjene prema općim kriterijima toksičnosti američkog Nacionalnog instituta za rak (NCI CTC).

Periferna neuropatija

Promjene doze zbog periferne neuropatije prikazane su u tablici 2.

Tablica 2: Preporučene promjene doze kod neuropatije povezane s talidomidom kao prvom linijom liječenja multiplog mijeloma

Težina neuropatije	Promjene doze i režima doziranja
Stupanj 1 (parestezije, slabost i/ili gubitak refleksa) bez gubitka funkcije	Nastaviti pratiti bolesnika putem kliničkih pregleda. Razmotriti smanjenje doze ako se simptomi pogoršaju. Međutim, smanjenje doze ne mora nužno biti popraćeno smanjenjem simptoma.
Stupanj 2 (utjecaj na funkcioniranje, ali ne i na svakodnevne aktivnosti)	Smanjiti dozu ili prekinuti liječenje i nastaviti nadzirati bolesnika putem kliničkih i neuroloških pregleda. Ako nema poboljšanja ili se neuropatija pogoršava, prekinuti liječenje. Ako se neuropatija smanji na stupanj 1 ili stanje bude još bolje, može se ponovno započeti liječenje pod uvjetom da je odnos koristi i rizika povoljan.
Stupanj 3 (utjecaj na svakodnevne aktivnosti)	Prekinuti liječenje
Stupanj 4 (neuropatija koja onesposobljava)	Prekinuti liječenje

Alergijske reakcije i teške kožne reakcije

U slučaju kožnog osipa 2. do 3. stupnja potrebno je razmotriti privremeni prekid ili trajnu obustavu primjene talidomida. Primjena talidomida mora se trajno obustaviti u slučaju angioedema, anafilaktičke reakcije, osipa 4. stupnja, ekfolijativnog ili buloznog osipa ili sumnje na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) ili reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS). Nakon obustave primjene lijeka zbog ovih reakcija, s primjenom se ne smije ponovno započeti.

Starija populacija

Nisu preporučene posebne prilagodbe doze kod starijih osoba u dobi ≤ 75 godina. Za bolesnike starije od 75 godina, preporučena početna doza talidomida je 100 mg na dan. Početna doza melfalana za osobe starije od 75 godina snižena je s ozbirom na početnu rezervu koštane srži i funkciju bubrega. Preporučena početna doza melfalana je od 0,1 do 0,2 mg/kg na dan sukladno rezervi koštane srži uz dodatno sniženje doze za 50 % kod umjerene (klirens kreatinina: ≥ 30 ali < 50 ml/min) ili teške (CrCl: < 30 ml/min) bubrežne insuficijencije. Maksimalna dnevna doza melfalana je 20 mg u bolesnika starijih od 75 godina (vidjeti tablicu 1).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Thalidomide Celgene nije službeno proučavan u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre. Nisu dostupne specifične preporuke o doziranju za ove populacije bolesnika. Bolesnike s teškim oštećenjem organa potrebno je pažljivo pratiti zbog mogućih nuspojava.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene Thalidomide Celgenea u pedijatrijskoj populaciji za liječenje multiplog mijeloma.

Način primjene

Thalidomide Celgene primjenjuje se u pojedinačnoj dozi prije spavanja kako bi se smanjile negativne posljedice somnolencije. Kapsule se ne smiju otvarati ni drobiti (vidjeti dio 6.6).

Pri vađenju kapsule iz blistera preporučuje se pritisnuti samo jedan kraj kapsule, čime se smanjuje rizik od deformacije ili lomljenja kapsule.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na talidomid ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnice (vidjeti dio 4.6).
- Žene u reproduktivnoj dobi, osim ako ispunjavaju sve uvjete iz Programa prevencije trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Muški bolesnici koji ne mogu pratiti ili se ne mogu pridržavati potrebnih mjera kontracepcije (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Teratogeni učinci

Talidomid je snažan humani teratogen koji inducira visoku učestalost teških i po život opasnih urođenih anomalija. Talidomid ne smiju nikada upotrebljavati trudnice ili žene koje bi mogle zatrudnjeti, osim ako ispunjavaju sve uvjete iz Programa prevencije trudnoće. Uvjete Programa prevencije trudnoće moraju ispuniti svi bolesnici i bolesnice.

Kriteriji za žene koje nisu u reproduktivnoj dobi

Smatra se da je bolesnica ili partnerica bolesnika u reproduktivnoj dobi, osim ako ispunjava barem jedan od sljedećih kriterija:

- Dob ≥ 50 godina te je prirodno amenoroična tijekom ≥ 1 godine (amenoreja nakon liječenja raka ili tijekom dojenja ne isključuje reproduktivni potencijal).
- Prerano zatajivanje rada jajnika koje je potvrdio ginekolog.

- Prethodna obostrana salpingoovariektomija ili histerektomija.
- XY genotip, Turnerov sindrom, ageneza maternice.

Savjetovanje

Za žene u reproduktivnoj dobi talidomid je kontraindiciran, osim ako bolesnica ispunjava sve sljedeće uvjete:

- Razumije teratogeni rizik za nerođeno dijete.
- Shvaća potrebu za učinkovitom kontracepcijom, bez prekida, najmanje 4 tjedna prije početka liječenja, tijekom cjelokupnog trajanja liječenja, kao i najmanje 4 tjedna nakon završetka liječenja.
- Čak i ako žena u reproduktivnoj dobi ima amenoreju, mora se pridržavati svih savjeta za učinkovitu kontracepciju.
- Sposobna je pridržavati se mjera učinkovite kontracepcije.
- Informirana je i shvaća moguće posljedice trudnoće i potrebu za hitnim savjetovanjem sa svojim liječnikom u slučaju rizika od trudnoće.
- Uviđa potrebu za početkom liječenja odmah po izdavanju talidomida nakon negativnog testa na trudnoću.
- Uviđa potrebu testiranja na trudnoću i pristaje podvrgnuti se testiranju svaka 4 tjedna, osim u slučaju potvrđenog podvezivanja jajovoda.
- Potvrđuje da razumije rizike i nužne mjere opreza povezane s primjenom talidomida.

S obzirom na činjenicu da se talidomid može naći u spermi, kao mjera opreza, svaki muški bolesnik koji uzima talidomid mora ispunjavati sljedeće uvjete:

- Razumije teratogeni rizik u slučaju spolnog odnosa s trudnicom ili ženom u reproduktivnoj dobi.
- Shvaća potrebu za uporabom prezervativa u slučaju spolne aktivnosti s trudnicom ili ženom u reproduktivnoj dobi koja ne upotrebljava učinkovitu kontracepciju (čak i kada je muškarac imao vazektomiju), tijekom liječenja, tijekom pauza u uzimanju lijeka i tijekom najmanje 7 dana nakon završetka liječenja.
- Shvaća da ako njegova partnerica zatrudni dok on uzima talidomid ili tijekom 7 dana nakon prestanka uzimanja talidomida, o tome odmah mora obavijestiti svog liječnika, a partnericu je preporučeno uputiti liječniku koji je specijaliziran ili ima iskustvo u teratologiji, zbog procjene i savjeta.

Propisivač mora osigurati:

- da bolesnica udovoljava uvjetima Programa prevencije trudnoće uključujući potvrdu da ima odgovarajući stupanj razumijevanja.
- da bolesnik/ca potvrdi razumijevanje prethodno navedenih uvjeta.

Kontracepcija

Žene u reproduktivnoj dobi moraju upotrebljavati jednu učinkovitu metodu kontracepcije najmanje 4 tjedna prije početka liječenja, tijekom trajanja liječenja i još najmanje 4 tjedna nakon završetka liječenja talidomidom te čak u slučaju pauza u uzimanju lijeka, osim ako se bolesnik obveže na apsolutnu i neprekidnu apstinenciju koja će se potvrđivati mjesečno. Ako za bolesnika nije utvrđena učinkovita kontracepcija, bolesnika se mora uputiti odgovarajuće osposobljenom zdravstvenom radniku po savjet o kontracepciji kako bi je bolesnik mogao početi upotrebljavati.

Sljedeće metode kontracepcije mogu se smatrati učinkovitima:

- implantat
- intrauterini sustav za otpuštanje levonorgestrela (intrauterini uložak)
- depo preparat medroksiprogesteronacetata
- podvezivanje jajnika
- spolni odnos samo s partnerom koji je podvrgnut vazektomiji; vazektomiju treba potvrditi dvjema negativnim analizama sperme
- tablete samog progesterona koje inhibiraju ovulaciju (tj. dezogestrel).

Zbog povećanog rizika od venske tromboembolije u bolesnika s multiplim mijelomom (MM), ne preporučuju se kombinirane peroralne kontracepcijske tablete (vidjeti dio 4.5). Ako bolesnica trenutno koristi kombiniranu oralnu kontracepciju, treba je zamijeniti nekom od prethodno navedenih učinkovitih metoda. Rizik od venske tromboembolije postoji narednih 4-6 tjedana nakon prekida uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Testiranje na trudnoću

Žene u reproduktivnoj dobi moraju se podvrgnuti testovima na trudnoću pod liječničkim nadzorom, osjetljivosti najmanje 25 mIU/ml, kako je to opisano u nastavku. Ovaj zahtjev uključuje žene u reproduktivnoj dobi koje primjenjuju apsolutnu i neprekidnu apstinenciju.

Prije početka liječenja

Potrebno je napraviti test na trudnoću pod liječničkim nadzorom prilikom konzultacija tijekom kojih se propisuje talidomid ili 3 dana prije posjeta liječniku propisivaču kada bolesnica primjenjuje učinkovitu kontracepciju najmanje 4 tjedna. Test treba potvrditi da bolesnica nije trudna u vrijeme početka liječenja talidomidom.

Praćenje i završetak liječenja

Testove na trudnoću pod liječničkim nadzorom potrebno je ponavljati svaka 4 tjedna, uključujući i razdoblje od 4 tjedna nakon završetka liječenja, osim u slučaju potvrđenog podvezivanja jajovoda. Te testove na trudnoću potrebno je napraviti na dan posjeta liječniku prilikom kojeg se propisuje lijek ili 3 dana prije posjeta propisivaču.

Muškarci

S obzirom na činjenicu da se talidomid može naći u spermi, kao mjera opreza, svi muški bolesnici moraju upotrebljavati prezervative tijekom liječenja, tijekom pauza u uzimanju lijeka i još najmanje 7 dana nakon završetka liječenja ako je njihova partnerica trudna ili je u reproduktivnoj dobi, a ne upotrebljava učinkovitu kontracepciju.

Muški bolesnici ne smiju darovati sjeme ili spermiju tijekom liječenja (uključujući tijekom pauza u uzimanju lijeka) te još najmanje 7 dana nakon završetka liječenja talidomidom.

Ograničenja u propisivanju i izdavanju

Ženama u reproduktivnoj dobi na jedan se recept može propisati terapija za najviše 4 tjedna liječenja prema režimima doziranja za odobrene indikacije (vidjeti dio 4.2), tako da nastavak liječenja zahtijeva novi recept. U idealnom slučaju testiranje na trudnoću trebalo bi obaviti isti dan kada se lijek propisuje i izdaje. Talidomid je potrebno izdati u roku od najviše 7 dana od propisivanja.

Za sve druge bolesnike, na jedan se recept može propisati terapija za najviše 12 tjedana liječenja, tako da nastavak liječenja zahtijeva novi recept.

Dodatne mjere opreza

Bolesnike je potrebno savjetovati da nikada ne daju svoj lijek drugoj osobi te da sve neiskorištene kapsule vrate svom ljekarniku po završetku liječenja.

Bolesnici ne smiju darovati krv tijekom liječenja (uključujući tijekom pauza u uzimanju lijeka) te najmanje 7 dana nakon završetka liječenja talidomidom.

Pri rukovanju blisterima ili kapsulama zdravstveni radnici i njegovatelji moraju nositi rukavice za jednokratnu upotrebu. Trudnice ili žene koje misle da bi mogle biti trudne ne smiju rukovati blisterima ili kapsulama (vidjeti dio 6.6).

Edukacijski materijali

Kako bi se osiguralo sprječavanje izlaganja fetusa talidomidu, nositelj odobrenja će osigurati edukacijski materijal za zdravstvene djelatnike radi dodatnog naglašavanja upozorenja o teratogenosti talidomida, savjetovanja o kontracepciji prije početka liječenja i daje smjernice o potrebi za testiranjem na trudnoću.

Liječnik koji propisuje lijek mora obavijestiti pacijente i pacijentice o očekivanom teratogenom riziku i o strogim mjerama prevencije trudnoće koji su navedeni u Programu prevencije trudnoće te dati bolesnicima odgovarajuću edukacijsku brošuru za bolesnike, karticu za bolesnika i/ili odgovarajući alat u skladu s nacionalnim sustavom provedbe kartica za bolesnike. Kontrolirani distribucijski sustav na razini države proveden je u suradnji sa svakim nadležnim nacionalnim tijelom. Kontrolirani distribucijski sustav uključuje primjenu kartice za bolesnike i/ili odgovarajući alat za propisivanje i/ili kontrolu izdavanja, kao i za prikupljanje detaljnih podataka o indikaciji kako bi se pažljivo pratila primjena izvan odobrenih indikacija unutar teritorija pojedine države. Idealno, testiranje na trudnoću, propisivanje lijeka i izdavanje lijeka treba obaviti istoga dana. Izdavanje talidomida ženama u reproduktivnoj dobi treba obaviti unutar 7 dana od propisivanja i nakon negativnih rezultata testiranja na trudnoću pod liječničkim nadzorom.

Amenoreja

Primjena talidomida može biti povezana s poremećajima menstrualnog ciklusa, uključujući amenoreju. Treba pretpostaviti da je amenoreja tijekom liječenja talidomidom povezana s trudnoćom, sve dok se medicinski ne potvrdi da bolesnica nije trudna. Nije razjašnjen točan mehanizam kojim talidomid prouzročuje amenoreju. Prijavljeni događaji javili su se u mlađih žena u predmenopauzi (medijan dobi 36 godina) koje su primale talidomid za indikacije koje se nisu odnosile na multipli mijelom, započeli su unutar 6 mjeseci od početka liječenja i povukli su se nakon završetka liječenja talidomidom. U dokumentiranim slučajevima s procjenom hormonskog statusa, amenoreja je bila povezana sa smanjenom razinom estradiola i povišenim razinama FSH/LH. U dostupnim nalazima protutijela na jajnike bila su negativna, a razina prolaktina bila je unutar normalnog raspona.

Kardiovaskularni poremećaji

Infarkt miokarda

Infarkt miokarda (IM) prijavljen je u bolesnika koji su primali talidomid, posebice u onih s poznatim čimbenicima rizika. Bolesnike s poznatim čimbenicima rizika za infarkt miokarda, uključujući i prethodnu trombozu, potrebno je pomno nadzirati i poduzeti mjere kako bi se smanjili svi promjenjivi čimbenici rizika (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija).

Venski i arterijski tromboembolijski događaji

Bolesnici liječeni talidomidom imaju povećani rizik za razvoj venske tromboembolije (poput duboke venske tromboze i plućne embolije) i arterijske tromboembolije (poput infarkta miokarda i cerebrovaskularnog događaja) (vidjeti dio 4.8). Čini se da je rizik najveći tijekom prvih 5 mjeseci terapije. Preporuke za tromboprofilaksu i doziranje/terapiju antikoagulansima nalaze se u dijelu 4.2.

Prethodna anamneza tromboembolijskih događaja ili istodobna primjena lijekova koji potiču eritropoezu ili drugih lijekova poput hormonske nadomjesne terapije, može također povećati tromboembolijski rizik u ovih bolesnika. Stoga je te lijekove nužno primjenjivati s oprezom u bolesnika s multiplim mijelomom koji primaju talidomid u kombinaciji s prednizonom i melfalanom. Točnije, pri koncentracijama hemoglobina iznad 12 g/dl potrebno je prekinuti liječenje lijekovima koji potiču eritropoezu. Potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere s ciljem smanjenja svih promjenjivih čimbenika rizika (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija).

Bolesnicima i liječnicima se savjetuje da obrate pozornost na znakove i simptome tromboembolije. Bolesnike je potrebno savjetovati da potraže liječničku pomoć ako razviju simptome poput nedostatka zraka, bolova u prsištu, oticanja ruke ili noge.

Periferna neuropatija

Periferna neuropatija je vrlo česta, potencijalno teška nuspojava liječenja talidomidom koja može rezultirati ireverzibilnim oštećenjem (vidjeti dio 4.8). U ispitivanju faze 3, medijan vremena do prve pojave neuropatije iznosio je 42,3 tjedna.

Ako se u bolesnika razvije periferna neuropatija, potrebno je pridržavati se uputa o promjenama doze i režima doziranja lijeka koje se nalaze u dijelu 4.2.

Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika zbog moguće pojave simptoma neuropatije. Simptomi uključuju parestezije, dizesteziju, nelagodnu, abnormalnu koordinaciju pokreta ili slabost.

Preporučuju se klinički i neurološki pregledi bolesnika prije početka liječenja talidomidom te redovito provođenje rutinskog nadzora tijekom liječenja. Lijekove za koje je poznato da su povezani s neuropatijom potrebno je primjenjivati s oprezom u bolesnika koji primaju talidomid (vidjeti dio 4.5).

Talidomid može također potencijalno pogoršati postojeću neuropatiju te se stoga ne smije primjenjivati u bolesnika s kliničkim znakovima ili simptomima periferne neuropatije, osim ako klinička dobrobit nadmašuje rizike.

Sinkopa, bradikardija i atrioventrikularni blok

Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave sinkope, bradikardije i atrioventrikularnog bloka; možda će biti potrebno smanjenje doze ili prekid liječenja.

Plućna hipertenzija

U bolesnika liječenih talidomidom zabilježeni su slučajevi plućne hipertenzije, neki od njih sa smrtnim ishodom. Prije početka i tijekom terapije talidomidom treba procijeniti bolesnike s obzirom na moguće znakove i simptome podležće kardiopulmonalne bolesti.

Hematološki poremećaji

Neutropenija

Incidencija neutropenije 3. ili 4. stupnja, prijavljene kao nuspojava, bila je viša u bolesnika s multiplim mijelomom koji su primali MPT (melfalan, prednizon, talidomid) nego u onih koji su primali MP (melfalan, prednizon): 42,7 % naspram 29,5 % (ispitivanje IFM 99-06). Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, kao što su febrilna neutropenija i pancitopenija, odnosile su se na talidomid. Bolesnike valja nadzirati, a može biti potrebna odgoda doze, smanjenje doze ili prekid liječenja (vidjeti dio 4.2).

Trombocitopenija

U bolesnika s multiplim mijelomom koji su primali MPT (melfalan, prednizon, talidomid), prijavljena je trombocitopenija uključujući nuspojave 3. ili 4. stupnja. Bolesnike valja nadzirati, a može biti potrebna odgoda doze, smanjivanje doze ili prekid liječenja (vidjeti dio 4.2). Bolesnicima i liječnicima se savjetuje da paze na znakove i simptome krvarenja uključujući petehiju, epistaksu i gastrointestinalno krvarenje, osobito u slučaju istodobne terapije lijekovima koji bi mogli potaknuti krvarenje (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Poremećaji funkcije jetre

Zabilježeni su poremećaji funkcije jetre, najčešće poremećeni rezultati pretraga funkcije jetre. Između hepatocelularnih i kolestatskih abnormalnosti nije nađen specifični obrazac, a u nekim je slučajevima postojao njihov miješani oblik. Većina nuspojava nastupila je unutar prva 2 mjeseca terapije i nestala je spontano, bez liječenja, nakon prekida terapije talidomidom. Bolesnike treba nadzirati zbog funkcije jetre, osobito u slučaju prethodnog poremećaja funkcije jetre ili istodobnog liječenja lijekovima koji mogu potaknuti disfunkciju jetre (vidjeti dio 4.8).

Alergijske reakcije i teške kožne reakcije

Uz primjenu talidomida prijavljeni su slučajevi alergijskih reakcija koje obuhvaćaju angioedem, anafilaktičku reakciju i teške kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima. Liječnici koji propisuju lijek moraju upozoriti bolesnike na znakove i simptome tih reakcija te ih uputiti da, u slučaju pojave navedenih simptoma, odmah potraže medicinsku pomoć. Privremeni prekid ili trajnu obustavu primjene talidomida treba razmotriti u slučaju kožnog osipa 2. do 3. stupnja. Primjena talidomida mora se trajno obustaviti u slučaju angioedema, anafilaktičke reakcije, osipa 4. stupnja, ekfolijativnog ili buloznog osipa ili sumnje na Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu ili reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima. Nakon obustave primjene lijeka zbog ovih reakcija, s primjenom se ne smije ponovno započeti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Somnolencija

Vrlo često talidomid prouzročuje somnolenciju. Bolesnike je potrebno savjetovati da izbjegavaju situacije u kojima somnolencija može biti problem te da potraže liječnički savjet prije uzimanja drugih lijekova za koje je poznato da prouzrokuju somnolenciju. Bolesnike je potrebno nadzirati te može biti potrebno smanjenje doze.

Bolesnicima je potrebno objasniti moguća oštećenja mentalnih i/ili tjelesnih sposobnosti koje su potrebne za obavljanje rizičnih zadataka (vidjeti dio 4.7).

Sindrom lize tumora

Bolesnici s rizikom od sindroma lize tumora jesu oni koji imaju veliko opterećenje tumorskom masom prije liječenja. Te bolesnike treba pomno nadzirati i poduzimati odgovarajuće mjere opreza.

Infekcije

Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave teških infekcija uključujući sepsu i septički šok.

U bolesnika koji su primali talidomid zabilježeni su slučajevi reaktivacije virusa, uključujući ozbiljne slučajeve reaktivacije virusa herpes zostera ili hepatitisa B (HBV).

Neki od slučajeva reaktivacije herpes zostera rezultirali su širenjem herpes zostera, što je zahtijevalo privremeni prekid liječenja talidomidom i odgovarajuće antivirusno liječenje.

Neki slučajevi reaktivacije HBV-a napredovali su u akutno zatajenje funkcije jetre i rezultirali prekidom primjene talidomida. Status s obzirom na virus hepatitisa B treba ustanoviti prije započinjanja liječenja talidomidom. Bolesnicima za koje se testom ustanovi da su pozitivni na infekciju HBV-om, preporučuje se da se posavjetuju s liječnikom specijalistom za liječenje hepatitisa B.

Tijekom cijele terapije bolesnike koji su prije bili zaraženi je potrebno pomno pratiti zbog mogućih znakova i simptoma reaktivacije virusa, uključujući aktivnu infekciju HBV-om.

Akutna mijeloična leukemija (AML) i mijelodisplastični sindromi (MDS)

Statistički značajan porast broja slučajeva akutne mijeloične leukemije i mijelodisplastičnih sindroma bio je opažen u jednom kliničkom ispitivanju, u bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom koji primaju kombinaciju melfalana, prednizona i talidomida (MPT). Rizik se povećavao s vremenom pa je nakon dvije godine iznosio oko 2 %, a nakon tri godine oko 4 %. Povećana incidencija drugih primarnih zloćudnih bolesti opažena je također u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji su primali lenalidomid. Među invazivnim drugim primarnim zloćudnim bolestima, slučajevi akutne mijeloične leukemije i mijelodisplastičnih sindroma opaženi su u bolesnika koji su primali lenalidomid u kombinaciji s melfalanom ili neposredno nakon visoke doze melfalana i transplantacije autolognih matičnih stanica.

Prije nego što se započne liječenje talidomidom u kombinaciji s melfalanom i prednizonom, valja uzeti u obzir korist postignutu talidomidom i rizik od akutne mijeloične leukemije i mijelodisplastičnih sindroma. Prije i tijekom liječenja, liječnici trebaju pažljivo procijeniti bolesnike standardnim testovima probira na rak i započeti liječenje prema indikaciji.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Ispitivanja provedena u zdravih ispitanika i bolesnika s multiplim mijelomom upućuju na činjenicu da funkcije jetre ili bubrega ne utječu u značajnijem opsegu na talidomid (vidjeti dio 5.2). Međutim, to nije službeno ispitivano u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre; stoga je bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre potrebno pomno nadzirati zbog moguće pojave bilo kakvih štetnih događaja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Talidomid je slabi supstrat za izoenzime citokroma P450 pa stoga nisu vjerojatne klinički važne interakcije s lijekovima koji su inhibitori i/ili induktori ovog sustava enzima. Neenzimatska hidroliza talidomida kao primarni mehanizam klirensa, upućuje na to da je potencijal za interakcije lijekova s talidomidom nizak.

Povećanje sedativnih učinaka drugih lijekova

Talidomid ima sedativna svojstva, pa može povećati sedaciju induciranu anksioliticima, hipnoticima, antipsihoticima, H₁ antihistaminicima, derivatima opijata, barbituratima i alkoholom. Potreban je oprez prilikom primjene talidomida u kombinaciji s lijekovima koji prouzročuju omamljenost.

Bradikardijski učinak

Zbog potencijala talidomida da prouzroči bradikardiju potreban je oprez s lijekovima koji imaju isti farmakodinamički učinak, kao što su djelatne tvari za koje je poznato da induciraju aritmiju *torsade de pointes*, beta blokatori ili antikolinergici.

Lijekovi za koje je poznato da izazivaju perifernu neuropatiju

Lijekove za koje je poznato da su povezani s perifernom neuropatijom (npr. vinkristin i bortezomib) potrebno je primjenjivati s oprezom u bolesnika koji primaju talidomid.

Hormonski kontraceptivi

Talidomid ne stupa u interakcije s hormonskim kontraceptivima. U 10 zdravih žena proučavani su farmakokinetički profili noretindrona i etinilestradiola nakon primjene pojedinačne doze koja sadrži 1,0 mg noretindronacetata i 0,75 mg etinilestradiola. Rezultati su bili slični sa ili bez istodobne primjene talidomida u dozi od 200 mg/dan do razina stanja dinamičke ravnoteže. Međutim, kombinirani hormonski kontraceptivi ne preporučuju se zbog povećanog rizika od venske tromboembolijske bolesti.

Varfarin

Primjena višekratne doze od 200 mg talidomida dnevno tijekom 4 dana nije imala učinka na međunarodni normalizirani omjer (INR) u zdravih dobrovoljaca. Međutim, zbog povećanog rizika od tromboze u bolesnika s karcinomom i potencijalno ubrzanog metabolizma varfarina u kombinaciji s kortikosteroidima, preporučuje se pomno praćenje vrijednosti INR-a tijekom liječenja kombinacijom talidomida i prednizona kao i tijekom prvih tjedana nakon završetka liječenja.

Digoksin

Talidomid ne stupa u interakcije s digoksinom. U 18 zdravih muških dobrovoljaca, primjena višekratne doze od 200 mg talidomida nije imala očit učinak na farmakokinetiku pojedinačne doze digoksina. Pored toga, primjena pojedinačne doze od 0,5 mg digoksina nije imala očitog učinka na farmakokinetiku talidomida. Nije poznato hoće li učinak biti drugačiji u bolesnika s multiplim mijelomom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Žene u reproduktivnoj dobi moraju upotrebljavati jednu učinkovitu metodu kontracepcije najmanje 4 tjedna prije početka liječenja, tijekom liječenja, uključujući tijekom pauza u uzimanju lijeka i još najmanje 4 tjedna nakon završetka liječenja talidomidom (vidjeti dio 4.4). Ako žena liječena talidomidom zatrudni, liječenje se mora odmah prekinuti, a bolesnicu uputiti liječniku specijaliziranom ili iskusnom u teratologiji na pregled i savjetovanje.

Budući da se talidomid može naći u spermi, kao mjera opreza, svi muški bolesnici moraju upotrebljavati prezervative tijekom liječenja, tijekom pauza u uzimanju lijeka i najmanje 7 dana nakon završetka liječenja kada imaju spolne odnose s trudnicom ili ženom u reproduktivnoj dobi koja ne upotrebljava učinkovitu metodu kontracepcije. To je primjenjivo čak i kada je muškarac podvrgnut vazektomiji.

Ako partnerica bolesnika koji uzima talidomid zatrudni, treba je uputiti liječniku specijaliziranom ili iskusnom u teratologiji na pregled i savjetovanje.

Trudnoća

Talidomid je kontraindiciran tijekom trudnoće te u žena u reproduktivnoj dobi, osim ako su ispunjeni svi uvjeti iz Programa prevencije trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Talidomid je snažan humani teratogen koji inducira visoku učestalost (približno 30 %) teških i po život opasnih urođenih anomalija poput: ektromelije (amelije, fokomelije, hemimelije) gornjih i/ili donjih udova, mikrotije s abnormalnostima vanjskog slušnog hodnika (zatvoren prema srednjem uhu ili se nije razvio), lezija srednjeg i unutarnjeg uha (manje često), lezija oka (anoftalmija, mikroftalmija), urođene bolesti srca, abnormalnosti bubrega. Opisane su također i druge manje učestale abnormalnosti.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se talidomid u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se talidomid izlučuje u majčino mlijeko. Stoga dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja talidomidom.

Plodnost

Ispitivanja na kunićima nisu pokazala učinke na pokazatelje plodnosti mužjaka ili ženki iako je u mužjaka opažena degeneracija testisa.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Thalidomide Celgene prema preporučenom doziranju malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Talidomid može prouzročiti umor (vrlo često), omaglicu (vrlo često), somnolenciju (vrlo često) i zamućeni vid (često) (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno upozoriti da ne upravljaju vozilima i strojevima ili da ne obavljaju opasne zadatke tijekom liječenja talidomidom ako osjećaju umor, omaglicu, pospanost ili imaju zamućen vid.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Očekuje se da će većina bolesnika koja uzima talidomid iskusiti nuspojave.

Najčešće opažene nuspojave povezane s uporabom talidomida u kombinaciji s melfalanom i prednizonom su: neutropenija, leukopenija, konstipacija, somnolencija, parestezije, periferna neuropatija, anemija, limfopenija, trombocitopenija, omaglica, dizestezija, tremor i periferni edem.

Pored prethodno opisanih nuspojava, talidomid u kombinaciji s deksametazonom prouzročio je u drugim kliničkim ispitivanjima kao vrlo čestu nuspojavu umor; česte nuspojave kao što su tranzitorna ishemijska ataka, sinkopa, vrtoglavica, hipotenzija, promjene raspoloženja, anksioznost, zamućeni vid, mučnina i dispepsija i manje česte nuspojave poput cerebrovaskularnog infarkta, perforacije divertikula, peritonitisa, ortostatske hipotenzije i bronhitisa.

Klinički najvažnije nuspojave povezane s uporabom talidomida u kombinaciji s melfalanom i prednizonom ili deksametazonom uključuju: duboku vensku trombozu i plućnu emboliju, perifernu neuropatiju, teške kožne reakcije uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, sinkopu, bradikardiju i omaglicu (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

Tablični popis nuspojava

Tablica 3 sadrži samo nuspojave za koje je bilo moguće logički utvrditi uzročnu povezanost s liječenjem talidomidom opažene u pivotalnom ispitivanju i nakon stavljanja lijeka u promet. Prikazane učestalosti temelje se na zapažanjima tijekom pivotalnog usporednog kliničkog ispitivanja kojim je

ispitivan učinak talidomida u kombinaciji s melfalanom i prednizonom u bolesnika s multiplim mijelomom koji nisu bili prethodno liječeni.

Učestalost se definira kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3: Nuspojave na talidomid u kombinaciji s melfalanom i prednizonom prijavljene u pivotalnom kliničkom ispitivanju i nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Često	Pneumonija
	Nepoznato	Teške infekcije (npr. smrtonosna sepsa uključujući septički šok) [†] , virusne infekcije, uključujući herpes zoster i reaktivaciju virusa hepatitisa B [†]
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Često	Akutna mijeloična leukemija ^{*.^}
	Manje često	Mijelodisplastični sindrom ^{*.^}
	Nepoznato	Sindrom lize tumora [†]
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Neutropenija, leukopenija, anemija, limfopenija, trombocitopenija
	Često	Febrilna neutropenija [†] , pancitopenija [†]
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato	Alergijske reakcije (preosjetljivost, angioedem, anafilaktička reakcija, urtikarija) [†]
Endokrini poremećaji	Nepoznato	Hipotireoidizam [†]
Psihijatrijski poremećaji	Često	Stanje konfuzije, depresija
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Periferna neuropatija [*] , tremor, omaglica, parestezije, dizestezija, somnolencija
	Često	Konvulzije [†] , abnormalna koordinacija
	Nepoznato	Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (PRES) ^{*.†} , pogoršanje simptoma Parkinsonove bolesti [†]
Poremećaji uha i labirinta	Često	Oštećenje sluha ili gluhoća [†]
Srčani poremećaji	Često	Zatajenje srca, bradikardija
	Manje često	Infarkt miokarda [†] , fibrilacija atrijska [†] , atrioventrikularni blok [†]
Krvožilni poremećaji	Često	Duboka venska tromboza [*]
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	Često	Plućna embolija [*] , intersticijska bolest pluća, bronhopneumopatija, dispneja
	Nepoznato	Plućna hipertenzija [†]
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Konstipacija
	Često	Povraćanje, suhoća usta
	Manje često	Opstrukcija crijeva [†]
	Nepoznato	Perforacije u probavnom sustavu [†] , pankreatitis [†] , gastrointestinalno krvarenje [†]
Poremećaj jetre i žući	Nepoznato	Poremećaji funkcije jetre [†]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka, osip, suha koža

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
	<u>Nepoznato</u>	Stevens-Johnsonov sindrom ^{*,†} , toksična epidermalna nekroliza ^{*,†} , reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima ^{*,†} , leukocitoklastični vaskulitis [†]
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<u>Često</u>	Zatajenje bubrega [†]
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	<u>Nepoznato</u>	Spolna disfunkcija [†] , poremećaj menstrualnog ciklusa uključujući amenoreju [†]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<u>Vrlo često</u>	Periferni edem
	<u>Često</u>	Pireksija, astenija, opće loše osjećanje

* vidjeti dio 4.8 za opis odabranih nuspojava

† rezultati izvedeni iz podataka nakon stavljanja lijeka u promet

^ akutna mijeloična leukemija i mijelodisplastični sindrom prijavljeni su u jednom kliničkom ispitivanju u bolesnika s prethodno neliječenim MM koji su dobivali kombinaciju melfalana, prednizona i talidomida (MPT)

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Hematološke nuspojave prikazane su u usporedbi s nuspojavama zabilježenim u skupini koja je primala usporedni lijek jer usporedni lijek ima značajan učinak na te poremećaje (tablica 4).

Tablica 4: Usporedba hematoloških poremećaja za melfalan, prednizon (MP) i kombinaciju melfalana, prednizona i talidomida (MPT) u ispitivanju IFM 99-06 (vidjeti dio 5.1)

	n (% bolesnika)	
	MP (n=193)	MPT (n=124)
	Stupnjevi 3 i 4*	
Neutropenija	57 (29,5)	53 (42,7)
Leukopenija	32 (16,6)	32 (25,8)
Anemija	28 (14,5)	17 (13,7)
Limfopenija	14 (7,3)	15 (12,1)
Trombocitopenija	19 (9,8)	14 (11,3)

* kriteriji SZO

Dodatne nuspojave iz iskustva s talidomidom nakon stavljanja lijeka na tržište, a koje nisu primijećene u pivotalnom ispitivanju, uključuju febrilnu neutropeniju i pancitopeniju.

Teratogenost

Rizik od smrti ploda u maternici ili teških urođenih anomalija, prvenstveno fokomelije, iznimno je visok. Talidomid se uopće ne smije upotrebljavati tijekom trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Venski i arterijski tromboembolijski događaji

Povećani rizik od venske tromboembolije (poput duboke venske tromboze i plućne embolije) i arterijske tromboembolije (poput infarkta miokarda i cerebrovaskularnog događaja) prijavljen je u bolesnika liječenih talidomidom (vidjeti dio 4.4).

Periferna neuropatija

Periferna neuropatija je vrlo česta, potencijalno teška nuspojava liječenja talidomidom koja može rezultirati ireverzibilnim oštećenjem (vidjeti dio 4.4). Periferna neuropatija se obično javlja nakon kronične uporabe lijeka tijekom nekoliko mjeseci. No postoje i izvješća o pojavi nakon relativno kratkotrajne uporabe. Incidencija neuropatskih događaja koji su vodili do prekida liječenja, smanjenja doze ili pauze u liječenju povećava se s kumulativnom dozom i trajanjem terapije. Simptomi se mogu pojaviti neko vrijeme nakon što je liječenje talidomidom prekinuto i mogu se povući sporo ili se uopće ne povući.

Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (PRES)/Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS)

Prijavljeni su slučajevi sindroma PRES/RPLS. Znakovi i simptomi uključivali su poremećaj vida, glavobolju, napadaje i promijenjen mentalni status, s pridruženom hipertenzijom ili bez nje. Dijagnoza sindroma PRES/RPLS zahtijeva potvrdu snimanjem mozga. U većini prijavljenih slučajeva bili su prepoznati čimbenici rizika za PRES/RPLS uključujući hipertenziju, oštećenje funkcije bubrega i istodobnu primjenu visokih doza kortikosteroida i/ili kemoterapije.

Akutna mijeloična leukemija (AML) i mijelodisplastični sindromi (MDS)

Slučajevi akutne mijeloične leukemije i mijelodisplastičnih sindroma opaženi su u jednom kliničkom ispitivanju koje je u tijeku, u bolesnika s prethodno neliječnim multiplim mijelomom koji primaju kombinaciju melfalana, prednizona i talidomida (vidjeti dio 4.4).

Alergijske reakcije i teške kožne reakcije

Slučajevi alergijskih reakcija koje obuhvaćaju angioedem, anafilaktičku reakciju i teške kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, prijavljeni su uz liječenje talidomidom. Ako se sumnja na angioedem, anafilaktičku reakciju, Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu ili reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, talidomid se ne smije ponovno primijeniti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Starija populacija

Profil nuspojava prijavljenih u bolesnika starijih od 75 godina liječenih talidomidom u dozi od 100 mg jedanput na dan bio je sličan profilu nuspojava opaženih u bolesnika u dobi ≤ 75 godina liječenih talidomidom u dozi od 200 mg jedanput na dan (vidjeti tablicu 3). Međutim, u bolesnika starijih od 75 godina postoji potencijalni rizik za veću učestalost ozbiljnih nuspojava.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U literaturi je prijavljeno osamnaest slučajeva predoziranja koji su se odnosili na doze do 14,4 grama. U trinaest od navedenih slučajeva, bolesnici su uzimali samo talidomid; količine su varirale od 350 mg do 4000 mg. Ti bolesnici nisu imali simptome ili su imali simptome omamljenosti, razdražljivosti, mučnine i/ili glavobolje. U dvogodišnjeg djeteta koje je primilo 700 mg, javio se abnormalni plantarni odgovor povrh omamljenosti i razdražljivosti. Nisu prijavljeni smrtni slučajevi te su se svi predozirani bolesnici oporavili bez posljedica. Nema specifičnog antidota za predoziranje talidomidom. U slučaju predoziranja potrebno je pratiti vitalne znakove bolesnika te poduzeti odgovarajuće potporne mjere kako bi se stabilizirali krvni tlak i disanje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, ostali imunosupresivi, ATK oznaka: L04AX02.

Talidomid sadrži kiralni centar te se upotrebljava u kliničke svrhe kao racemat (+)-(R)- i (-)-(S)-talidomida. Spektar aktivnosti talidomida nije potpuno okarakteriziran.

Mehanizam djelovanja

Talidomid pokazuje imunomodulatorne, protuupalne te potencijalno antineoplastične učinke. Podaci iz *in vitro* ispitivanja i kliničkih ispitivanja upućuju na to da imunomodulatorni, protuupalni i

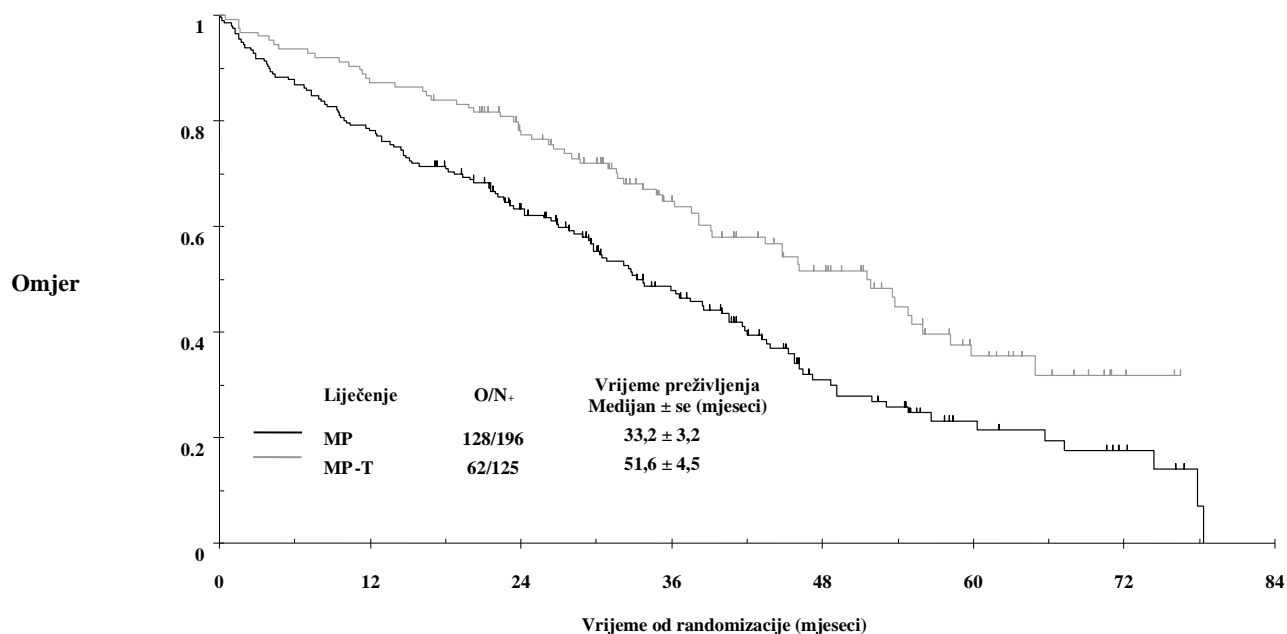
antineoplastični učinci talidomida mogu biti povezani sa supresijom prekomjernog stvaranja čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- α), supresijom odabranih adhezivnih molekula stanične površine koje su uključene u migraciju leukocita i antiangiogenu aktivnost. Talidomid je također i nebarbituratni hipnotički sedativ sa središnjim djelovanjem. Nema antibakterijskih učinaka.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Rezultati randomiziranog, otvorenog, multicentričnog ispitivanja faze 3 IFM 99-06 na paralelnim skupinama, pokazali su prednost u preživljenju pri primjeni talidomida u kombinaciji s melfalanom i prednizonom tijekom 12 ciklusa u trajanju od 6 tjedana u liječenju novo dijagnosticiranih bolesnika s multiplim mijelomom. U ispitivanju je raspon dobi bolesnika iznosio 65-75 godina s 41 % (183/447) bolesnika u dobi od 70 godina i starijih. Medijan doze talidomida iznosio je 217 mg i > 40 % bolesnika primilo je 9 ciklusa. Melfalan i prednizon davani su u dozama od 0,25 mg/kg/dan odnosno 2 mg/kg/dan od 1. do 4. dana svakog 6-tjednog ciklusa.

Pored analiza definiranih protokolom, provedeno je ažuriranje ispitivanja IFM 99-06 podacima iz praćenja ispitanika tijekom dodatnih 15 mjeseci. Medijan ukupnog preživljenja iznosio je $51,6 \pm 4,5$ mjeseci odnosno $33,2 \pm 3,2$ u skupinama MPT i MP (97,5 %, CI 0,42 do 0,84). Razlika od 18 mjeseci bila je statistički značajna uz omjer hazarda za smanjenje rizika od smrti u skupini MPT od 0,59, 97,5 % interval pouzdanosti od 0,42 do 0,84 i p-vrijednost od < 0,001 (vidjeti sliku 1).

Slika 1: Ukupno preživljenje uz liječenje



Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja talidomida u svim podskupinama pedijatrijske populacije za multipli mijelom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene apsorpcija talidomida je spora. Maksimalne plazmatske koncentracije postižu se 1-5 sati nakon primjene. Istodobna primjena hrane odgađa apsorpciju, ali ne mijenja ukupni opseg apsorpcije.

Distribucija

Vežanje enantiomera (+)-(R) i (-)-(S) za proteine plazme iznosilo je 55 % odnosno 65 %. Talidomid je prisutan u spermi muškaraca u razinama sličnim koncentracijama u plazmi (vidjeti dio 4.4). Dob, spol, funkcija bubrega i biokemijski parametri krvi ne utječu značajno na raspodjelu talidomida.

Biotransformacija

Talidomid se metabolizira gotovo isključivo putem neenzimatske hidrolize. U plazmi, nepromijenjeni talidomid predstavlja 80 % cirkulirajućih komponenti. Nepromijenjeni talidomid bio je manja komponenta (< 3 % doze) u mokraći. Pored talidomida, u plazmi su također prisutni i hidrolitički produkti N-(o-karbonsibenzoil) glutarimid i ftaloil izoglutamin koji se stvaraju neenzimatskim procesima, a u mokraći su većinska komponenta. Oksidativni metabolizam ne pridonosi značajno ukupnom metabolizmu talidomida. Prisutan je minimalni jetreni metabolizam talidomida kataliziran citokromom P450. Postoje *in vitro* podaci koji upućuju na to da prednizon može pobuditi indukciju enzima koja može reducirati sistemsku izloženost istodobno primijenjenih lijekova. Relevantnost ovih podataka *in vivo* nije poznata.

Eliminacija

Srednja vrijednost poluvremena eliminacije talidomida u plazmi nakon pojedinačne oralne doze između 50 mg i 400 mg iznosila je od 5,5 do 7,3 sata. Nakon primjene pojedinačne oralne doze od 400 mg radioaktivno obilježenog talidomida, ukupna srednja vrijednost količine primijenjene doze do 8. dana iznosila je 93,6 %. Većina radioaktivne doze izlučena je unutar 48 sati nakon primjene doze. Glavni način izlučivanja bio je mokraćom (> 90 %), dok je izlučivanje stolicom bilo manje zastupljeno.

Postoji linearni odnos između tjelesne težine i procijenjenog klirensa talidomida; u bolesnika s multiplim mijelomom s tjelesnom težinom od 47-133 kg, klirens talidomida bio je u rasponu od približno 6-12 l/h, prikazujući tako porast u klirensu od 0,621 l/h pri porastu tjelesne težine od 10 kg.

Linearnost/nelinearnost

Ukupna sistemska izloženost (AUC) proporcionalna je dozi prilikom uvjeta pojedinačnog doziranja. Nije uočena farmakokinetika ovisna o vremenu.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Opseg metabolizma talidomida posredovan jetrenim sustavom citokroma P450 minimalan je, a nepromijenjeni se talidomid ne izlučuje bubrezima. Mjere funkcije bubrega (CrCl) i funkcije jetre (biokemijske pretrage krvi) upućuju na minimalne učinke funkcije bubrega i jetre na farmakokinetiku talidomida. Ne očekuje se da će na metabolizam talidomida kao takav utjecati disfunkcija jetre ili bubrega. Podaci od bolesnika u terminalnom stadiju bolesti bubrega upućuju na to da funkcija bubrega ne utječe na farmakokinetiku talidomida.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U mužjaka pasa nakon godine dana doziranja primijećeni su reverzibilni čepovi žuči u kanalićima pri ekspozicijama više od 1,9 puta većim od ekspozicije u ljudi.

Pad broja trombocita zabilježen je u ispitivanjima na miševima i štakorima. Čini se da je potonji događaj povezan s talidomidom i javlja se pri ekspozicijama više od 2,4 puta većim od ekspozicija u ljudi. Pad broja trombocita nije se očitovao kliničkim znakovima.

U jednogodišnjem ispitivanju na psima primijećene su uvećane i/ili pomodrijele mliječne žlijezde te produljeni reproduktivni ciklusi u ženki pri ekspozicijama jednakim 1,8 puta ili većim od 3,6 puta od ekspozicije u ljudi. Važnost tih nalaza za ljude nije poznata.

Učinak talidomida na funkciju štitne žlijezde procijenjen je u štakora i pasa. Nikakav učinak nije primijećen u pasa; međutim, u štakora je bilo prisutno vidljivo smanjenje ukupnog i slobodnog T4 ovisno o dozi, a koje je bilo dosljednije u ženki.

Nije otkriven mutagen ili genotoksičan učinak prilikom ispitivanja talidomida u seriji standardnih testova genotoksičnosti. Nije bilo dokaza o kancerogenosti pri ekspozicijama od približno 15, 13 odnosno 39 puta većim od procijenjene kliničke AUC pri preporučenoj početnoj dozi u miševa te mužjaka odnosno ženki štakora.

Ispitivanja na životinjama pokazala su razlike u osjetljivosti vrsta na teratogene učinke talidomida. Talidomid je u ljudi dokazano teratogen.

Ispitivanje na kunićima nije pokazalo učinak na pokazatelje plodnosti u mužjaka ili ženki, iako je u mužjaka opažena degeneracija testisa.

Ispitivanja perinatalne i postnatalne toksičnosti provedena na kunićima uz primjenu talidomida u dozama do 500 mg/kg/dan rezultirala su pobačajima, povećanim brojem mrtvorodne mladunčadi i smanjenom sposobnošću preživljenja mladunčadi u razdoblju sisanja. Mladunčad majki koje su primile talidomid imala je povećanu stopu pobačaja, smanjenu tjelesnu težinu, promjene u procesima učenja i pamćenja, smanjenu plodnost i smanjen indeks gravidnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

škrob, prethodno geliran
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)

Tinta za označivanje

šelak
željezov oksid, crni (E172)
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE/aluminij blister koji sadrži 14 kapsula.

Veličina pakiranja: 28 kapsula (dva blistera) u kartonskom ovitku.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kapsule se ne smiju otvarati ni drobiti. Ako prašak talidomida dođe u kontakt s kožom, kožu treba odmah temeljito oprati vodom i sapunom. Ako talidomid dođe u kontakt sa sluznicama, treba ih temeljito isprati vodom.

Pri rukovanju blisterima ili kapsulama zdravstveni radnici i njegovatelji moraju nositi rukavice za jednokratnu upotrebu. Rukavice potom treba pažljivo skinuti kako bi se spriječilo izlaganje kože, staviti u polietilensku plastičnu vrećicu koja se može nepropusno zatvoriti i zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Nakon toga ruke treba temeljito oprati vodom i sapunom. Trudnice ili žene koje misle da bi mogle biti trudne ne smiju rukovati blisterima ili kapsulama (vidjeti dio 4.4).

Po završetku liječenja sve neupotrijebljene kapsule potrebno je vratiti ljekarniku.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/443/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. travnja 2008.
Datum posljednje obnove odobrenja: 08. veljače 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107. c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), a koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**
 1. Nositelj odobrenja dogovorit će pojedinosti kontrolirane distribucije lijeka s nadležnim nacionalnim tijelima te provoditi taj program na nacionalnoj razini kako bi osigurao da će:
 - Prije stavljanja lijeka na tržište svi liječnici i ljekarnici koji namjeravaju propisivati ili izdavati Thalidomide Celgene primiti Pismo zdravstvenim radnicima kako je to opisano u nastavku.
 - Prije propisivanja lijeka svi zdravstveni radnici koji namjeravaju propisivati Thalidomide Celgene (te ga izdavati u dogovoru s nadležnim nacionalnim tijelom) dobiti edukacijski materijal za zdravstvene radnike koji će sadržavati sljedeće:
 - edukacijsku knjižicu za zdravstvene radnike
 - edukacijske brošure za bolesnike
 - kartice za bolesnike
 - sažetak opisa svojstava lijeka, uputu o lijeku i označivanje.
 2. Nositelj odobrenja će provoditi Program prevencije trudnoće (engl. *Pregnancy Prevention Programme*, PPP) u svakoj državi članici. Pojedinosti PPP-a treba dogovoriti s nadležnim nacionalnim tijelima u svakoj državi članici i isti ustrojiti prije stavljanja lijeka u promet.

3. Nositelj odobrenja će dogovoriti konačni tekst Pisma zdravstvenim radnicima i sadržaj edukacijskog materijala za zdravstvene djelatnike s nadležnim nacionalnim tijelom u svakoj državi članici prije stavljanja lijeka u promet te će se pobrinuti da materijali sadrže ključne elemente, opisane u nastavku.
4. Nositelj odobrenja će dogovoriti uvođenje sustava kartica za bolesnike u svakoj državi članici.
5. Prije odobrenja od nadležnog nacionalnog tijela i stavljanja lijeka u promet, nositelj odobrenja će osigurati da se edukacijski materijali isporuče i da ih pregledaju nacionalne organizacije bolesnika, ili ako takve organizacije ne postoje ili ih se ne može angažirati, da to učini odgovarajuća udruga bolesnika. Uključeni bolesnici po mogućnosti ne bi trebali prethodno biti liječeni talidomidom. Rezultate ispitivanja korisnika lijeka treba predložiti nadležnom nacionalnom tijelu, a konačne materijale potvrditi na nacionalnoj razini.
6. Nositelj odobrenja će također dogovoriti sa svakom državom članicom prije stavljanja lijeka u promet:
 - najprikladnije strategije za nadzor primjene lijeka izvan odobrenih indikacija unutar teritorija pojedine države
 - prikupljanje detaljnih podataka radi razumijevanja demografskih podataka ciljne populacije, indikacije i broja žena u reproduktivnoj dobi kako bi se pomno pratila primjena lijeka izvan odobrenih indikacija unutar teritorija pojedine države
7. Nositelj odobrenja će obavijestiti EMA-u i odgovarajuće nacionalne udruge za zaštitu bolesnika i žrtava liječenja talidomidom o predloženom datumu stavljanja lijeka u promet prije samog stavljanja lijeka u promet u svakoj državi članici.

Glavni elementi koje treba uključiti

Pismo zdravstvenim radnicima

Pismo zdravstvenim radnicima sastojat će se od dva dijela:

- osnovnog teksta kao što je dogovoreno s CHMP-om
- specifičnih nacionalnih zahtjeva dogovorenih s nadležnim nacionalnim tijelom vezano uz:
 - distribuciju lijeka
 - postupke za osiguravanje poduzimanja svih odgovarajućih mjera prije početka izdavanja talidomida.

Edukacijski materijal za zdravstvene radnike

Edukacijski materijal za zdravstvene radnike sadržavat će sljedeće elemente:

- knjižicu za zdravstvene radnike
 - povijest talidomida, temeljne podatke o lijeku Thalidomide Celgene i njegovu odobrenu indikaciju
 - doziranje
- maksimalno trajanje liječenja propisanog prema režimima doziranja za odobrene indikacije:
 - 4 tjedna liječenja za žene u reproduktivnoj dobi
 - 12 tjedana liječenja za muškarce i žene koje nisu u reproduktivnoj dobi
- teratogenost i potrebu za izbjegavanjem fetalne izloženosti
- upute o rukovanju blisterima ili kapsulama lijeka Thalidomide Celgene za zdravstvene radnike i njegovatelje
- obveze zdravstvenih radnika koji namjeravaju propisivati ili izdavati Thalidomide Celgene uključujući
 - potrebu za sveobuhvatnim objašnjenjima i savjetovanjem bolesnika
 - zahtjev da bolesnici trebaju biti sposobni pridržavati se zahtjeva za sigurnu primjenu talidomida
 - potrebu da se bolesnika opskrbi odgovarajućim edukacijskim materijalima koji su namijenjeni bolesnicima

- prijavljivanje svake trudnoće ili štetnih događaja tvrtki Celgene i nadležnom nacionalnom tijelu (ako je to primjenjivo u državi članici) uporabom obrazaca koji se nalaze u „Edukacijskom materijalu za zdravstvene radnike“
- sigurnosne savjete koji vrijede za sve bolesnike
 - opis i zbrinjavanje ishemijske bolesti srca (uključujući infarkt miokarda)
 - zbrinjavanje neželjenog lijeka
 - zabrana darivanja krvi tijekom liječenja (uključujući tijekom pauza u uzimanju lijeka) i još najmanje 7 dana nakon završetka liječenja talidomidom
- algoritam za usvajanje Plana prevencije trudnoće
 - pomoći će u kategorizaciji bolesnika i određivanju potrebnih mjera za sprječavanje trudnoće i mjera testiranja na trudnoću
- informacije o Programu prevencije trudnoće
 - definicija žena u reproduktivnoj dobi i mjera koje propisivač treba poduzeti ako nije siguran
 - informacije o učinkovitoj kontracepciji
 - sigurnosni savjet za žene u reproduktivnoj dobi
 - potreba za izbjegavanjem fetalne izloženosti
 - zahtjev za prevencijom trudnoće, definiciju i potrebu za odgovarajućim metodama kontracepcije
 - ako je potrebno da promijeni ili prestane upotrebljavati svoju metodu kontracepcije, žena mora obavijestiti:
 - liječnika koji joj je propisao kontracepciju da uzima talidomid
 - liječnika koji joj je propisao talidomid da je prestala uzimati ili da je promijenila svoju metodu kontracepcije
 - zahtjevi za testove na trudnoću:
 - savjeti o prikladnim testovima
 - učestalost (prije početka liječenja, mjesečno tijekom liječenja i nakon završetka liječenja)
 - potreba za prekidom uzimanja talidomida odmah nakon sumnje na trudnoću
 - potreba da odmah obavijesti svog liječnika nakon sumnje na trudnoću
 - sigurnosni savjet za muškarce
 - potreba za izbjegavanjem fetalne izloženosti
 - potreba za uporabom prezervativa ako je partnerica trudna ili je žena u reproduktivnoj dobi koja ne upotrebljava učinkovitu kontracepciju, zbog činjenice da se talidomid se može pronaći u spermi
 - potreba da odmah izvijesti liječnika ako partnerica zatrudni te za upotrebom prezervativa pri svakom spolnom odnosu
 - zabrana darivanja sperme tijekom liječenja (uključujući tijekom pauza u uzimanju lijeka) i najmanje 7 dana nakon završetka liječenja talidomidom
- zahtjeve za prijavljivanjem trudnoće
 - upute za prekid uzimanja talidomida čim se pojavi sumnja na trudnoću, kada je bolesnik žena
 - potreba za upućivanjem bolesnice liječniku specijaliziranom ili iskusnom u teratologiji za savjet i procjenu
 - popuniti obrazac za prijavljivanje trudnoće kako je prikazano u „Edukacijskom materijalu za zdravstvene radnike“
 - nacionalni kontakt podaci za prijavljivanje svake sumnje na trudnoću
- obrasce za prijavljivanje početka i ishoda trudnoće
- procjenu usklađenosti sa zahtjevima nakon stavljanja lijeka u promet (kako je primjenjivo u državi članici)
- obrasce za prijavljivanje nuspojava

- obrasce za početak liječenja i/ili ekvivalentne materijale
- trebaju postojati 3 vrste obrazaca za početak liječenja i/ili ekvivalentnog materijala:
 - žene u reproduktivnoj dobi
 - žene koje nemaju reproduktivni potencijal
 - muški bolesnici
- svi obrasci za početak liječenja i/ili ekvivalentni materijal trebaju sadržavati sljedeće elemente:
 - upozorenje o teratogenosti
 - napomenu da bolesnici primaju odgovarajuće savjetovanje prije početka liječenja
 - datum savjetovanja
 - potvrda da bolesnik shvaća rizike primjene talidomida i PPP mjere
 - pojedinosti o bolesniku, potpis i datum
 - ime propisivača, potpis i datum
 - cilj ovog dokumenta tj. kako je navedeno u PPP-u: „Cilj obrasca za početak liječenja je zaštita bolesnika i svih mogućih fetusa osiguravanjem da su bolesnici u potpunosti informirani o te da razumiju rizike teratogenosti i drugih nuspojava povezanih s uporabom talidomida. Ovo nije ugovor, i nikoga ne oslobađa vlastite odgovornosti u vezi sa sigurnom primjenom lijeka i prevencijom izlaganja fetusa.“
- obrasci za početak liječenja i/ili ekvivalentni materijal za žene u reproduktivnoj dobi trebaju također uključivati:
 - potvrdu da je liječnik s bolesnicom raspravio sljedeće:
 - potrebu za izbjegavanjem fetalne izloženosti
 - da ne smije uzimati talidomid ako je trudna ili planira zatrudnjeti
 - potrebu za učinkovitom kontracepcijom, bez prekida, najmanje 4 tjedna prije početka liječenja te kroz cjelokupno trajanje liječenja, kao i najmanje 4 tjedna nakon završetka liječenja
 - ako je potrebno da promijeni ili prestane upotrebljavati svoju metodu kontracepcije, žena mora obavijestiti:
 - liječnika koji joj je propisao kontracepciju da uzima talidomid
 - liječnika koji joj je propisao talidomid da je prestala uzimati ili da je promijenila svoju metodu kontracepcije
 - potrebu za testovima na trudnoću tj. prije liječenja, najmanje svaka 4 tjedna tijekom liječenja i nakon liječenja
 - potrebu za prekidom uzimanja talidomida čim posumnja na trudnoću
 - potrebu da se obrati svom liječniku čim posumnja na trudnoću
 - da ne smije davati svoj lijek drugim osobama
 - da ne smije darovati krv tijekom liječenja (uključujući tijekom pauza u uzimanju lijeka) i još najmanje 7 dana nakon završetka liječenja talidomidom.
 - da na kraju liječenja sve neupotrijebljene kapsule treba vratiti ljekarniku
- obrasci za početak liječenja i/ili ekvivalentni materijal za žene bez reproduktivnog potencijala trebaju također uključivati:
 - potvrdu da je liječnik s bolesnicom raspravio sljedeće:
 - da ne smije davati svoj lijek drugim osobama
 - da ne smije darivati krv tijekom liječenja (uključujući tijekom pauza u uzimanju lijeka) i najmanje 7 dana nakon završetka liječenja talidomidom.
 - da na kraju liječenja sve neupotrijebljene kapsule treba vratiti ljekarniku
- obrasci za početak liječenja i/ili ekvivalentni materijal za muške bolesnike trebaju također uključivati:
 - potvrdu da je liječnik s bolesnikom raspravio sljedeće:
 - potrebu za izbjegavanjem fetalne izloženosti

- da se talidomid može pronaći u spermi te da je potrebno upotrebljavati prezervative ako je partnerica trudna ili ako se radi o ženi u reproduktivnoj dobi koja ne upotrebljava učinkovitu kontracepciju
 - da mora odmah obavijestiti svog liječnika ako partnerica zatrudni te uvijek upotrebljavati prezervativ
 - da ne smije darivati krv ili spermu tijekom liječenja (uključujući tijekom pauza u uzimanju lijeka) i najmanje 7 dana nakon završetka liječenja talidomidom
 - da ne smije davati svoj lijek drugim osobama
 - da na kraju liječenja sve neupotrijebljene kapsule treba vratiti ljekarniku
- kartice za bolesnika i/ili ekvivalentne materijale:
 - potvrda da je provedeno odgovarajuće savjetovanje
 - dokumentacija o statusu reproduktivnog potencijala
 - lista provjere (ili slično) na kojoj će liječnik označiti polja kako bi potvrdio da bolesnik upotrebljava učinkovitu kontracepciju (ako se radi o ženi u reproduktivnoj dobi)
 - potvrda početnog negativnog testa na trudnoću prije početka liječenja (ako se radi o ženi u reproduktivnoj dobi)
 - datumi i rezultati testova na trudnoću
- edukacijske brošure za bolesnike:
 - edukacijske brošure za bolesnike trebaju biti 3 vrste:
 - brošura za žene u reproduktivnoj dobi
 - brošura za bolesnice koje nemaju reproduktivni potencijal
 - brošura za muške bolesnike
- sve edukacijske brošure za bolesnike trebaju sadržavati sljedeće informacije:
 - da je talidomid teratogen
 - da talidomid može prouzročiti ishemijsku bolest srca (uključujući infarkt miokarda)
 - opis kartice za bolesnika i njenu uporabu u pojedinoj državi članici
 - smjernice za rukovanje s lijekom Thalidomide Celgene za bolesnike, njegovatelje i članove obitelji
 - nacionalne i druge primjenjive specifične dogovore za izdavanje talidomida
 - da se talidomid ne smije davati drugim osobama
 - da bolesnik ne smije darivati krv
 - da bolesnik mora obavijestiti svog liječnika o bilo kojoj nuspojavi
 - da na kraju liječenja sve neupotrijebljene kapsule treba vratiti ljekarniku
- sljedeće informacije također treba navesti u odgovarajućim edukacijskim brošurama za bolesnike:
 - za žene u reproduktivnoj dobi
 - potreba za izbjegavanjem fetalne izloženosti
 - potreba za učinkovitom kontracepcijom
 - ako je potrebno da promijeni ili prestane upotrebljavati svoju metodu kontracepcije, žena mora obavijestiti:
 - liječnika koji joj je propisao kontracepciju da uzima talidomid
 - liječnika koji joj je propisao talidomid da je prestala uzimati ili da je promijenila svoju metodu kontracepcije
 - potreba za testovima na trudnoću tj. prije liječenja, najmanje svaka 4 tjedna tijekom liječenja i najmanje 4 tjedna nakon liječenja
 - potreba za prekidom lijeka talidomid odmah nakon sumnje na trudnoću
 - potreba da se obrate svom liječniku čim se pojavi sumnja na trudnoću

- za muške bolesnike
 - potreba za izbjegavanjem fetalne izloženosti
 - potreba za uporabom prezervativa ako je partnerica trudna ili je žena u reproduktivnoj dobi koja ne upotrebljava učinkovitu kontracepciju, zbog činjenice da se talidomid može pronaći u spermi
 - potreba da odmah izvijesti liječnika ako partnerica zatrudni te za upotrebom prezervativa pri svakom spolnom odnosu
 - zabrana darivanja sperme tijekom liječenja (uključujući tijekom pauza u uzimanju lijeka) i najmanje 7 dana nakon završetka liječenja talidomidom

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKI OVITAK

1. NAZIV LIJEKA

Thalidomide Celgene 50 mg tvrde kapsule
talidomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 50 mg talidomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Uzimati isključivo prema uputama liječnika.

UPOZORENJE: Talidomid uzrokuje urođene mane i smrt fetusa.

Bolesnici se moraju pridržavati Programa prevencije trudnoće za Thalidomide Celgene.

Čuvajte pakiranje neoštećeno.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek morate vratiti ljekarniku.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/443/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Thalidomide Celgene 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Thalidomide Celgene 50 mg
talidomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Celgene Europe B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Thalidomide Celgene 50 mg tvrde kapsule talidomid

UPOZORENJE

Talidomid uzrokuje urođene mane i smrt ploda. Nemojte uzimati talidomid ako ste trudni ili biste mogli zatrudnjeti. Morate se pridržavati savjeta o zaštiti od začeća koje ste dobili od svog liječnika.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Thalidomide Celgene i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Thalidomide Celgene
3. Kako uzimati Thalidomide Celgene
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Thalidomide Celgene
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Thalidomide Celgene i za što se koristi

Što je Thalidomide Celgene

Thalidomide Celgene sadrži djelatnu tvar zvanu talidomid. Ova tvar pripada skupini lijekova koji utječu na rad Vašeg imunološkog sustava.

Za što se koristi Thalidomide Celgene

Thalidomide Celgene se primjenjuje s druga dva lijeka pod nazivom „melfalan“ i „prednizon“ za liječenje vrste raka koja se naziva multipli mijelom, u odraslih bolesnika. Primjenjuje se u osoba u dobi od 65 godina i starijih kojima je tek nedavno dijagnosticiran multipli mijelom i kojima prije nije bio propisan neki drugi lijek za liječenje multiplog mijeloma ili u osoba u dobi manjoj od 65 godina koji ne mogu primati kemoterapiju visokih doza kakve tijelo obično vrlo teško podnosi.

Što je multipli mijelom

Multipli mijelom je vrsta raka koja pogađa određenu vrstu bijelih krvnih stanica pod nazivom plazma stanice. Te se stanice skupljaju u koštanoj srži i nekontrolirano dijele. To može oštetiti kosti i bubrege. Multipli mijelom najčešće se ne može izliječiti. Međutim, znakovi i simptomi mogu se uvelike smanjiti ili nestati na neko vrijeme. To se naziva „remisija“.

Kako djeluje Thalidomide Celgene

Thalidomide Celgene djeluje tako da pomaže imunološkom sustavu tijela i izravno napada rak. Djeluje na više različitih načina:

- zaustavljanjem razvoja stanica raka
- zaustavljanjem rasta krvnih žila u raku
- poticanjem dijela imunološkog sustava da napada stanice raka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Thalidomide Celgene

Vaš će Vam liječnik dati posebne upute, osobito o učincima talidomida na nerođenu djecu (opisano u Programu prevencije trudnoće za Thalidomide Celgene).

Dobit ćete edukacijsku brošuru za bolesnike od svog liječnika. Pročitajte je pažljivo i pridržavajte se odgovarajućih uputa.

Ako ne razumijete u potpunosti te upute, obratite se svom liječniku kako bi Vam ih ponovno rastumačio prije nego što uzmete talidomid. Pogledajte također i dodatne informacije u ovom dijelu pod naslovom „Upozorenja i mjere opreza“ i „Trudnoća i dojenje“.

Nemojte uzimati Thalidomide Celgene

- ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni ili planirate zatrudnjeti **jer Thalidomide Celgene uzrokuje urođene mane i smrt ploda**
- ako možete zatrudnjeti, osim ako se možete pridržavati potrebnih mjera za sprječavanje trudnoće (opisanih u dijelu 2 pod naslovom „Upozorenja i mjere opreza“ i „Trudnoća i dojenje“)
- ako možete zatrudnjeti, liječnik će uz svaki recept zabilježiti da su poduzete sve potrebne mjere i dat će Vam tu potvrdu
- ako ste alergični na talidomid ili neki drugi sastojak ovog lijeka naveden u dijelu 6 pod naslovom „Sadržaj pakiranja i druge informacije“.

Nemojte uzimati Thalidomide Celgene ako se bilo što od prethodno navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja lijeka Thalidomide Celgene.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete ovaj lijek u sljedećim situacijama:

Za žene koje uzimaju Thalidomide Celgene

Prije početka liječenja trebate se obratiti svom liječniku ako biste mogli zatrudnjeti, čak i ako mislite da to nije vjerojatno. Čak i ako nemate menstrualno krvarenje nakon liječenja raka, možete zatrudnjeti. Ako biste mogli zatrudnjeti:

- Vaš će se liječnik pobrinuti da se podvrgnete testovima na trudnoću:
 - prije liječenja
 - svaka 4 tjedna tijekom liječenja
 - 4 tjedna nakon završetka liječenja.
- Morate upotrebljavati jednu učinkovitu metodu kontracepcije:
 - tijekom najmanje 4 tjedna prije početka liječenja
 - tijekom liječenja
 - još najmanje 4 tjedna nakon završetka liječenja.

Liječnik će Vam reći koju ćete metodu kontracepcije upotrebljavati.

Ako biste mogli zatrudnjeti, Vaš će liječnik uz svaki recept zabilježiti da su poduzete potrebne prethodno opisane mjere.

Za muškarce koje uzimaju Thalidomide Celgene

Talidomid prelazi u spermu. Zato ne smijete stupati u spolne odnose bez zaštite, čak i ako ste imali vazektomiju.

- Mora se izbjegavati trudnoća i bilo kakvo izlaganje lijeku tijekom trudnoće. Uvijek upotrebljavajte prezervativ:
 - tijekom liječenja
 - još najmanje 7 dana nakon završetka liječenja.

- Ne smijete donirati spermu:
 - tijekom liječenja
 - još najmanje 7 dana nakon završetka liječenja.

Za sve bolesnike

Obratite se svom liječniku prije uzimanja lijeka Thalidomide Celgene:

- Ako ne razumijete savjet o kontracepciji koji ste dobili od svog liječnika ili niste u stanju pridržavati se tog savjeta.
- Ako ste imali srčani udar, ako ste ikada u prošlosti imali krvni ugrušak ili ako pušite, imate povišeni krvni tlak ili visoke razine kolesterola. Tijekom liječenja lijekom Thalidomide Celgene imate povećani rizik od nastanka krvnog ugruška u venama i arterijama (vidjeti također dio 4 „Moguće nuspojave“).
- Ako ste prije osjetili ili sada imate neuropatiju, tj. oštećenje živaca koje uzrokuje trnce, poremećenu koordinaciju ili bolove u šakama ili stopalima (vidjeti također dio 4 „Moguće nuspojave“).
- Ako ste prije opazili ili sada imate spore srčane otkucaje (to može biti simptom bradikardije).
- Ako imate visoki krvni tlak u plućnim arterijama (vidjeti također dio 4 „Moguće nuspojave“).
- Ako imate pad broja bijelih krvnih stanica (neutropenija) popraćen vrućicom i infekcijom.
- Ako imate pad broja krvnih pločica. Bit ćete skloniji krvarenju i zadobivanju modrica.
- Ako imate ili ste imali oštećenje jetre (poremećaj jetre) uključujući poremećene rezultate pretrage jetre.
- Ako imate ili ste prije imali teške kožne reakcije koje se zovu Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza ili reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (poznata i pod nazivom DRESS ili sindrom preosjetljivosti na lijek). (Opis simptoma pogledajte u dijelu 4 „Moguće nuspojave“).
- Ako Vam se za vrijeme uzimanja lijeka Thalidomide Celgene pojavila alergijska reakcija kao što je osip, svrbež, oticanje, omaglica ili otežano disanje.
- Ako ste osjećali pospanost.
- Ako ste imali vrućicu, zimicu ili jaku tresavicu uz moguću komplikaciju u obliku niskog krvnog tlaka i smetenosti (to mogu biti simptomi teških infekcija).
- Ako imate ili ste prije imali virusnu infekciju, posebice infekciju virusom varičele zoster, hepatitisa B ili HIV-a. Ako niste sigurni, obratite se liječniku. Liječenje lijekom Thalidomide Celgene može uzrokovati ponovnu aktivaciju virusa u bolesnika koji ga nose, što rezultira ponovnom pojavom infekcije. Liječnik mora provjeriti jeste li ikad imali infekciju hepatitisom B.
- Ako imate tegobe s bubrezima ili jetrom (vidjeti također dio 4 „Moguće nuspojave“).

Vaš liječnik može provjeriti imate li veliku količinu tumora u tijelu, uključujući i koštanu srž. To može dovesti do stanja u kojem se tumori razgrađuju i uzrokuju nenormalne razine kemijskih tvari u tijelu što za posljedicu može imati zatajenje bubrega (to stanje zove se sindrom lize tumora) (vidjeti također dio 4 „Moguće nuspojave“).

Vaš liječnik treba procijeniti ako razvijete dodatne vrste hematoloških zloćudnih bolesti (nazvane akutna mijeloična leukemija i mijelodisplastični sindromi) tijekom primjene lijeka Thalidomide Celgene (vidjeti također dio 4 „Moguće nuspojave“).

Ne smijete darivati krv tijekom liječenja lijekom Thalidomide Celgene i najmanje 7 dana nakon završetka liječenja.

Ako niste sigurni odnosi li se navedeno na Vas, prije uzimanja lijeka Thalidomide Celgene obratite se svom liječniku.

Djeca i adolescenti

Thalidomide Celgene ne preporučuje se za primjenu u djece i osoba mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Thalidomide Celgene

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koje ste nabavili bez recepta, uključujući i biljne lijekove.

Ne zaboravite spomenuti svom liječniku ako uzimate bilo koje lijekove koji:

- uzrokuju pospanost jer talidomid može pojačati njihove učinke. To uključuje sedative (kao što su anksiolitici, hipnotici, antipsihotici, H1 antihistaminici, opioidni derivati i barbiturati).
- usporavaju srčane otkucaje (izazivaju bradikardiju, poput inhibitora kolinesteraza i beta blokatora).
- uzimaju se u slučaju tegoba i komplikacija sa srcem (kao što je digoksin) ili za razrjeđivanje krvi (kao što je varfarin).
- povezani su uz neuropatiju kao što su druge terapije za rak.
- uzimaju se za sprječavanje trudnoće.

Thalidomide Celgene s hranom, pićem i alkoholom

Nemojte piti alkohol dok uzimate Thalidomide Celgene. Alkohol Vas može učiniti pospanima, a Thalidomide Celgene može tu pospanost pojačati.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Talidomid uzrokuje teške urođene mane ili smrt nerođenog djeteta.

- Samo jedna kapsula lijeka koju uzme trudnica može prouzročiti teške urođene mane djeteta.
- Te mane mogu uključivati skraćene ruke ili noge, izobličene šake ili stopala, oštećenja oka ili uha i teškoće s unutarnjim organima.

Ako ste trudni, ne smijete uzimati Thalidomide Celgene. Osim toga, ne smijete ni zatrudnjeti dok uzimate Thalidomide Celgene.

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, morate upotrebljavati jednu učinkovitu metodu zaštite od začeca (vidjeti dio 2 „Što morate znati prije nego počnete uzimati Thalidomide Celgene“).

Morate prekinuti liječenje i odmah obavijestiti svog liječnika ako:

- Vam je izostala menstruacija ili mislite da je izostala ili imate neuobičajena menstrualna krvarenja ili sumnjate da ste trudni.
- Imate spolne odnose s osobama suprotnog spola bez uporabe učinkovite metode zaštite od začeca.

Ako zatrudnite tijekom liječenja talidomidom, morate prekinuti liječenje i odmah obavijestiti svog liječnika.

Za muškarce koji uzimaju Thalidomide Celgene, a imaju partnericu koja bi mogla zatrudnjeti, vidjeti dio 2 „Što morate znati prije nego počnete uzimati Thalidomide Celgene“. Ako Vaša partnerica zatrudni dok Vi uzimate talidomid, odmah obavijestite svog liječnika.

Dojenje

Nemojte dojit dok uzimate Thalidomide Celgene jer nije poznato prelazi li talidomid u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti ili koristiti bilo kakve alate ili strojeve ako osjećate nuspojave poput omaglice, umora, pospanosti ili zamućenog vida.

3. Kako uzimati Thalidomide Celgene

Uvijek uzmite Thalidomide Celgene točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka morate uzeti

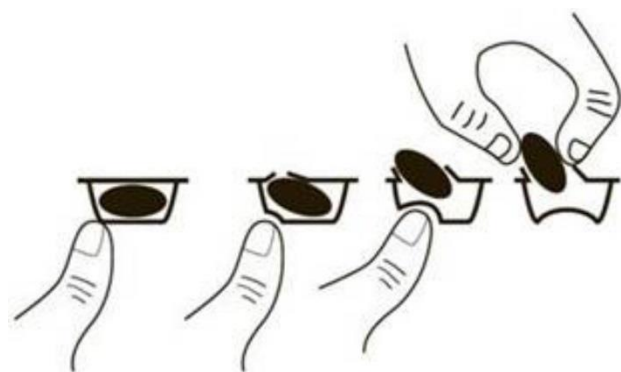
Preporučena doza je 200 mg (4 x 50 mg kapsule) na dan za odrasle u dobi od 75 godina ili manje te 100 mg (2 x 50 mg kapsule) na dan za osobe starije od 75 godina. No, liječnik će Vam odabrati dozu, nadzirati Vaš napredak te možda i prilagoditi dozu. Liječnik će Vam reći kako uzimati Thalidomide Celgene te koliko ćete ga dugo morati uzimati (vidjeti dio 2 „Što morate znati prije nego počnete uzimati Thalidomide Celgene“).

Thalidomide Celgene uzima se dnevno u ciklusima liječenja, svaki ciklus traje 6 tjedana, u kombinaciji s melfalanom i prednizonom koji se uzimaju od 1. do 4. dana svakog ciklusa od 6 tjedana.

Uzimanje ovog lijeka

- Nemojte lomiti, otvarati ili žvakati kapsule. Ako prašak iz razlomljene kapsule Thalidomide Celgene dođe u dodir s kožom, odmah temeljito isperite kožu vodom i sapunom.
- Pri rukovanju blisterima ili kapsulama zdravstveni radnici, njegovatelji i članovi obitelji moraju nositi rukavice za jednokratnu upotrebu. Rukavice potom treba pažljivo skinuti kako bi se spriječilo izlaganje kože, staviti u polietilensku plastičnu vrećicu koja se može nepropusno zatvoriti i zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Nakon toga ruke treba temeljito oprati vodom i sapunom. Trudnice ili žene koje misle da bi mogle biti trudne ne smiju rukovati blisterima ili kapsulama.
- Uzmite ovaj lijek na usta.
- Progutajte kapsule cijele s punom čašom vode.
- Nemojte lomiti ili žvakati kapsule.
- Uzmite kapsule kao pojedinačnu dozu prije odlaska u krevet. To će Vam pomoći da smanjite vjerojatnost da budete pospani u neko drugo vrijeme.

Kada vadite kapsulu iz blistera, da biste je istisnuli kroz foliju pritisnite je samo na jednom kraju. Nemojte kapsulu pritiskati na sredini jer je tako možete razlomiti.



Ako uzmete više lijeka Thalidomide Celgene nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Thalidomide Celgene nego što ste trebali, obratite se svom liječniku ili odmah otidite u bolnicu. Ako je moguće, ponesite sa sobom pakiranje lijeka i ovu uputu.

Ako ste zaboravili uzeti Thalidomide Celgene

Ako ste zaboravili uzeti Thalidomide Celgene u svoje redovno vrijeme, a

- prošlo je manje od 12 sati: odmah uzmite kapsule.
- prošlo je više od 12 sati: nemojte uzimati kapsule. Uzmite sljedeće kapsule u uobičajeno vrijeme sljedećeg dana.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Sljedeće nuspojave mogu se pojaviti za vrijeme liječenja ovim lijekom:

Prestanite uzimati Thalidomide Celgene i odmah posjetite liječnika ako primijetite sljedeće ozbiljne nuspojave – možda ćete trebati hitno medicinsko liječenje:

- Vrlo jake i ozbiljne kožne reakcije. Nuspojave na koži mogu se pojaviti kao osip, s mjehurićima ili bez njih. Mogu se pojaviti i iritacija kože, ranice ili oticanje u ustima, grlu, očima, nosu i oko spolnih organa, te oteklina, vrućica i simptomi nalik gripi. Ovi simptomi mogu biti znakovi rijetkih i ozbiljnih kožnih reakcija: Stevens-Johnsonova sindroma, toksične epidermalne nekrolize ili reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima.
- Alergijske reakcije poput lokaliziranog ili generaliziranog osipa praćenog svrbežom, angioedema i anafilaktičke reakcije (vrste ozbiljnih alergijskih reakcija koje se mogu očitovati simptomima kao što su koprivnjača, osipi, oticanje očiju, usta ili lica, otežano disanje ili svrbež).

Odmah se obratite svojem liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- **Utrnulost, trnce, poremećaj koordinacije ili bol u šakama i stopalima.**
To može biti zbog oštećenja živca (nazvanog „periferna neuropatija“) što je vrlo česta nuspojava. To stanje može postati vrlo teško, bolno i onesposobljavajuće. Ako iskusite takve simptome, odmah se obratite liječniku koji može smanjiti dozu ili prekinuti liječenje. Ta se nuspojava obično događa nakon što ste uzimali ovaj lijek nekoliko mjeseci, ali može se dogoditi i prije. Ta se nuspojava može javiti i neko vrijeme nakon završetka liječenja. Možda se neće povući ili će se povlačiti sporo.
- **Iznenadnu bol u prsnom košu ili otežano disanje.**
To može biti zbog krvnih ugrušaka u arterijama koje dovode krv u Vaša pluća (stanje zvano „plućna embolija“), što je česta nuspojava. Događa se tijekom liječenja ili nakon završetka liječenja.
- **Bol ili oticanje u nogama, posebice u potkoljenicama ili listovima.**
To može biti zbog krvnih ugrušaka u venama nogu (duboka venska tromboza), što je česta nuspojava. Događa se tijekom liječenja ili nakon završetka liječenja.
- **Bol u prsnom košu koja se širi u ruke, vrat, čeljust, leđa ili trbuh, osjećaj oznojenosti i nedostatka zraka, osjećaj mučnine ili povraćanje.**
To mogu biti simptomi srčanog udara/infarkta miokarda (što može biti zbog krvnih ugrušaka u arterijama srca).
- **Teškoće s vidom ili govorom, što je prolazno.**
To mogu biti simptomi moždanog udara (što može biti zbog ugruška u arteriji u mozgu).
- **Vrućica, zimica, grlobolja, kašalj, ranice u ustima ili neki drugi simptomi infekcije.**
- **Krvarenje ili nastanak modrice bez ozljede.**

Druge nuspojave uključuju:

Važno je napomenuti da se u malog broja bolesnika s multiplim mijelomom mogu razviti dodatne vrste raka, osobito zloćudne bolesti krvi, a moguće je da se taj rizik povećava uz lijek Thalidomide Celgene; stoga liječnik mora pažljivo procijeniti koje koristi i rizike za Vas uključuje propisivanje lijeka Thalidomide Celgene.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 od 10 osoba)

- zatvor
- osjećaj omaglice

- pospanost, osjećaj umora
- tresavica (nevoljno drhtanje)
- smanjeni ili neuobičajeni osjet (dizestezija)
- oticanje šaka i stopala
- nizak broj krvnih stanica. To može značiti da ste skloniji razvoju infekcija. Liječnik može pratiti razine Vaših krvnih stanica tijekom liječenja lijekom Thalidomide Celgene.

Često (mogu se javiti u do 1 od 10 osoba)

- probavne tegobe, mučnina, povraćanje, suha usta
- osip, suhoća kože
- pad broja bijelih krvnih stanica (neutropenija) popraćen vrućicom i infekcijom
- pad broja crvenih i bijelih krvnih stanica te krvnih pločica u isto vrijeme (pancitopenija)
- osjećaj slabosti, nesvjestice ili nestabilnosti, gubitak energije ili snage, nizak krvni tlak
- vrućica, opće loše osjećanje
- konvulzije
- osjećaj vrtnje u glavi koji otežava normalno stajanje ili kretanje
- zamućeni vid
- infekcija u prsnoj koži (upala pluća), bolest pluća
- usporeni rad srca, zatajenje srca
- depresija, smetenost, promjene raspoloženja, tjeskoba
- oslabljen sluh ili gluhoća
- bolest bubrega (zatajenje bubrega).

Manje često (mogu se javiti u do 1 od 100 osoba)

- upala i oticanje cjevčica zvanih bronhi u plućima (bronhitis)
- upala stanica koje oblažu želučanu stijenku
- pukotina u dijelu debelog crijeva što može uzrokovati infekciju
- začepljenje crijeva
- pad krvnog tlaka pri ustajanju koji može izazvati nesvjesticu
- nepravilnosti u srčanim otkucajima (srčani blok ili treperenje pretkljetki), osjećaj da ćete se onesvijestiti ili nesvjestica.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- slabi rad štitne žlijezde (hipotireoidizam)
- spolna disfunkcija, primjerice impotencija
- teška infekcija krvi (sepsa) popraćena vrućicom, zimicom i jakim tresavicom koja se može komplicirati niskim krvnim tlakom i smetenošću (septični šok)
- sindrom lize tumora – metaboličke komplikacije koje mogu nastati tijekom liječenja raka, a ponekad čak i bez liječenja. Ove komplikacije posljedica su raspada umirućih stanica raka i mogu uključivati sljedeće: promjene u biokemijskom sastavu krvi; povišeni kalij, fosfor i mokraćnu kiselinu te sniženi kalcij što posljedično vodi do promjena u funkciji bubrega, srčanom ritmu, do napadaja i ponekad smrti.
- ozljeda jetre (hepatički poremećaj) uključujući poremećene rezultate pretraga jetre
- krvarenje iz želuca ili crijeva (gastrointestinalno krvarenje)
- pogoršanje simptoma Parkinsonove bolesti (poput nevoljnog drhtanja, depresije ili smetenosti)
- bol u gornjem dijelu trbuha i/ili leđa koja može biti jaka i koja traje nekoliko dana, može biti popraćena mučninom, povraćanjem, vrućicom i ubrzanim pulsom – ti simptomi mogu nastati zbog upale gušterače (pankreatitis)
- povišenje krvnog tlaka u krvnim žilama koje opskrbljuju pluća što može dovesti do nedostatka zraka, umora, omaglice, bola u prsnoj koži, ubrzanih otkucaja srca ili oticanja nogu ili gležnjeva (plućna hipertenzija)

- virusne infekcije, uključujući herpes zoster (virusna bolest koja na koži uzrokuje bolan osip s mjehurićima) i ponovnu pojavu infekcije hepatitisom B (koja može prouzročiti žutu boju kože i očiju, tamnosmeđu boju mokraće, bol na desnoj strani trbuha, vrućicu i osjećaj mučnine ili povraćanje).
- Stanje mozga sa simptomima koji uključuju promjene vida, glavobolju, napadaje i smetenost, sa ili bez visokog krvnog tlaka (sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije, tj. PRES).
- Stanje koje utječe na kožu a uzrokovano je upalom malih krvnih žila, uz bol u zglobovima i vrućicu (leukocitoklastični vaskulitis).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Thalidomide Celgene

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kartonskom ovitku i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne uzimajte lijek ako primijetite oštećenje ili znakove otvaranja.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Po završetku liječenja morate sve neiskorištene kapsule vratiti ljekarniku ili liječniku. Te će mjere spriječiti zlouporabu.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Thalidomide Celgene sadrži

- Djelatna tvar je talidomid. Jedna kapsula sadrži 50 mg talidomida.
- Pomoćne tvari su:
 - Kapsula sadrži prethodno geliran škrob i magnezijev stearat.
 - Ovojnica kapsule sadrži želatinu i titanijev dioksid (E171).
 - Tinta za označivanje sastoji se od šelaka, crnog željezovog oksida (E172) i propilenglikola.

Kako Thalidomide Celgene izgleda i sadržaj pakiranja

Thalidomide Celgene su bijele tvrde kapsule s oznakom „Thalidomide Celgene 50 mg“. Kapsule se isporučuju u kartonskim ovitcima koji sadrže 28 kapsula (2 blistera, svaki s 14 kapsula).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za talidomid, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

S obzirom na to da se talidomid nalazi na tržištu više od 10 godina, čime je stečeno značajno iskustvo njegove primjene, te imajući u vidu da nije bilo nedavnih promjena u provedbi Programa prevencije trudnoće (engl. *Pregnancy Prevention Programme*, PPP), šestomjesečno izvješćivanje Europske agencije za lijekove od strane svake države članice EU-a o statusu provedbe Programa prevencije trudnoće i procjeni njegove uporabe u određenoj državi članici moglo bi se zamijeniti izvješćivanjem od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u okviru godišnjih PSUR-eva.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za talidomid, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) talidomid nepromijenjen, uz predložene izmjene Priloga vezanog uz članak 127a.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.