

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Thalidomide Celgene 50 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Í hverju hylki eru 50 mg af talidomíði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Hvít, mött hylki merkt „Thalidomide Celgene 50 mg“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Thalidomide Celgene ásamt melfalani og prednisóni er ætlað sem fyrsta meðferð sjúklinga ≥ 65 ára að aldri, með ómeðhöndlað mergæxli (e. multiple myeloma), eða sjúklinga sem geta ekki fengið krabbameinslyfjameðferð í stórum skömmtum.

Thalidomide Celgene er gefið og afgreitt í samræmi við Thalidomide Celgene áætlun um að koma í veg fyrir þungun (Pregnancy Prevention Programme (sjá kafla 4.4)).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skulu þeir einir mæla fyrir um og hafa eftirlit með, sem eru sérfræðingar í beitingu ónæmisstýrandi lyfja eða krabbameinslyfja og hafa fullan skilning á þeirri áhættu sem fylgir meðferð með talidomíði og kröfum um eftirlit. (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Ráðlagður skammtur af talidomíði er 200 mg til inntöku á dag.

Að hámarki á að gefa lyfið í 12 sex vikna (42 daga) lotum.

Tafla 1: Upphafsskammtar talidomíðs í samsettri meðferð með melfalani og prednisóni

Aldur (ár)	Heildarfjöldi daufkyrnin ga (ANC)* (/ μ l)		Blóðflagnafjöldi (/ μ l)	Talidomíð ^a , ^b	Melfalan ^{c,d} , ^e	Prednisón ^f
≤ 75	≥ 1.500	OG	≥ 100.000	200 mg á dag	0,25 mg/kg á dag	2 mg/kg á dag
≤ 75	< 1.500 en ≥ 1.000	EÐ A	< 100.000 en ≥ 50.000	200 mg á dag	0,125 mg/kg á dag	2 mg/kg á dag
> 75	≥ 1.500	OG	≥ 100.000	100 mg á dag	0,20 mg/kg á dag	2 mg/kg á dag
> 75	< 1.500 en ≥ 1.000	EÐ A	< 100.000 en ≥ 50.000	100 mg á dag	0,10 mg/kg á dag	2 mg/kg á dag

* ANC: Heildarfjöldi daufkyrnin ga

^a Talidomíð gefið einu sinni á dag á háttatíma á 1. til 42. degi í hverri 42 daga lotu.

^b Vegna róandi áhrifa talidomíðs er þekkt að gjöf á háttatíma eykur almennt þol.

^c Melfalan gefið einu sinni á dag á 1. til 4. degi í hverri 42 daga lotu.

^d Skömmtun melfalans: minnka um 50 % við miðlungsmikla (kreatínínúthreinsun: ≥ 30 en < 50 ml/mín) eða verulega (kreatínínúthreinsun: < 30 ml/mín) skerðingu á nýrnastarfsemi.

^e Hámarksdagsskammtur melfalans: 24 mg (einstaklingar ≤ 75 ára) eða 20 mg (einstaklingar > 75 ára).

^f Prednisón gefið einu sinni á dag á 1. til 4. degi í hverri 42 daga lotu.

Fylgjast skal með eftirfarandi hjá sjúklingum: blóðsegareki, taugakvillum í úttaugakerfi, alvarlegum viðbrögðum í húð, hægslætti, yfirlíði, svefndrunga, daufkyrningafæð og blóðflagnafæð (sjá kafla 4.4 og 4.8). Það kann að þurfa að fresta eða hætta lyfjagjöf, eða minnka skammt, allt eftir eitrunaráhrifum samkvæmt skala NCI CTC (e. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria).

Ef minna en 12 klst. hafa liðið frá því að skammtur gleymdist má sjúklingurinn taka skammtinn. Ef meira en 12 klst. hafa liðið frá því að gleymdist að taka skammt á venjulegum tíma skal sjúklingurinn ekki taka inn skammt heldur taka næsta skammt á venjulegum tíma næsta dag.

Blóðsegarek

Gefa skal lyf til forvarnar gegn blóðsegamyndun a.m.k. fyrstu fimm mánuði meðferðar, einkum hjá sjúklingum með viðbótaráhættuþætti hvað varðar blóðsegamyndun. Mæla skal með fyrirbyggjandi segavarnarlyfjum eins og létt-heparíni eða warfaríni. Ákvörðunin um að gefa fyrirbyggjandi segavarnarlyf skal tekin að loknu vandlegu mati á undirliggjandi áhættuþáttum hvers sjúklings fyrir sig (sjá kafla 4.4, 4.5 og 4.8).

Ef einhver einkenni blóðsegareks koma fram hjá sjúklingnum skal hætta meðferð og hefja staðlaða segavarnarmedferð. Þegar ástand sjúklings hefur náð jafnvægi með segavarnarmedferð og náðst hefur stjórn á aukaverkunum af völdum blóðsegareks, má hefja talidomíð-meðferðina að nýju með sömu skammtastærð og áður samkvæmt mati á áhættu og ávinningi sjúklings. Sjúklingurinn skal halda áfram á segavarnarmedferð meðan á meðferð með talidomíði stendur.

Daufkyrningafæð

Hafa skal reglulegt eftirlit með fjölda hvítra blóðkorna og niðurstöðum deilitalningar í samræmi við leiðbeiningar um krabbameinsmeðferð, sérstaklega hjá sjúklingum sem gætu haft tilhneigingu til daufkyrningafæðar. Það kann að þurfa að fresta eða hætta lyfjagjöf, eða minnka skammt, allt eftir eitrunaráhrifum samkvæmt skala NCI CTC.

Blóðflagnafæð

Hafa skal reglulegt eftirlit með blóðflagnafjölda í samræmi við leiðbeiningar um krabbameinsmeðferð. Það kann að þurfa að fresta eða hætta lyfjagjöf, eða minnka skammt, allt eftir eitrunaráhrifum samkvæmt skala NCI CTC.

Kvillar í úttaugakerfi

Breytingum á skammtastærðum vegna kvilla í úttaugakerfi er lýst í töflu 2.

Tafla 2: Breytingar á skammtastærðum sem mælt er með vegna taugakvilla tengdum talidomíði í fyrstu meðferð mergæxla

Alvarleiki taugakvilla	Breyting á skammtastærð og -áætlun
1. stig (náladofi, máttleysi og/eða viðbragðsmissir) án skerðingar virkni	Haldið áfram að fylgjast með sjúklingi með klínískum skoðunum. Íhugið að minnka skammt ef einkenni versna. Hins vegar er ekki víst að einkenni minnki þó að skammtur sé lækkaður.
2. stig (truflar virkni en ekki athafnir daglegs lífs)	Minnkið skammt eða gerið hlé á meðferð og haldið áfram að fylgjast með sjúklingi með klínískum og taugafræðilegum rannsóknum. Hættið meðferð ef engin merki eru um bata eða ef taugakvillar halda áfram að versna. Ef taugakvillar réna niður á 1. stig eða undir það má hefja meðferð að nýju, ef mat á ávinningi/áhættu er jákvætt.
3. stig (truflar athafnir daglegs lífs)	Hættið meðferð.
4. stig (taugakvillar sem gera fólk óvirkt)	Hættið meðferð.

Ofnæmisviðbrögð og alvarleg viðbrögð í húð

Íhuga skal að gera hlé á eða hætta notkun talidomíðs ef 2.–3. stigs húðútbrot koma fram. Hætta skal meðferð með talidomíði ef ofnæmisjúgur, bráðaofnæmisviðbrögð, 4. stigs útbrot, flögnunar- eða blöðruútbrot koma fram eða ef grunur leikur á Stevens-Johnson heilkenni (SJS), eitrunardreplosi húðþekju (TEN) eða lyfjaútbrotum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) og meðferð skal ekki hafin á ný eftir að henni hefur verið hætt af völdum slíkra viðbragða.

Aldraðir

Ekki er mælt ákveðinni aðlögun skammta fyrir aldraða ≤ 75 ára. Fyrir sjúklinga > 75 ára er ráðlagður upphafsskammtur talidomíðs 100 mg á dag. Dregið er úr upphafsskammti melfalans hjá öldruðum > 75 ára í samræmi við beinmergsforða og nýrnastarfsemi við grunnildi. Ráðlagður upphafsskammtur melfalans er 0,1 til 0,2 mg/kg líkamsþyngdar á dag samkvæmt beinmergsforða ásamt frekari skammtalækkun um 50 % við miðlungsmikla (kreatínínúthreinsun: ≥ 30 en < 50 ml/mínútu) eða verulega (kreatínínúthreinsun: < 30 ml/mínútu) skerðingu á nýrnastarfsemi. Hámarksdagsskammtur melfalans er 20 mg hjá sjúklingum > 75 ára (sjá töflu 1).

Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi

Notkun Thalidomide Celgene hefur ekki formlega verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Engar sérstakar ráðleggingar um skammtastærðir eru tiltækar fyrir þessa sjúklingahópa. Sjúklingar með alvarlegar líffærabilanir eiga að vera undir ströngu eftirliti vegna mögulegra aukaverkana.

Börn

Notkun Thalidomide Celgene á ekki við hjá börnum við ábendingunni mergæxli.

Lyfjagjöf

Thalidomide Celgene skal taka sem stakan skammt á háttatíma, til að draga úr áhrifum svefnhöfga. Hvorki má opna né mylja hylkin (sjá kafla 6.6).

Mælt er með því að þrýsta eingöngu á annan enda hylkisins þegar það er tekið úr þynnupakkningunni til þess að draga úr hættunni á því að hylkið aflagist eða brotni.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir talidomíði eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Þungaðar konur (sjá kafla 4.6).
- Konur sem geta orðið þungaðar, nema öll skilyrði áætlunarinnar um að koma í veg fyrir þungun séu uppfyllt (sjá kafla 4.4 og 4.6)
- Karlkyns sjúklingar sem ekki geta fylgt eða farið eftir þeim getnaðarvarnarráðstöfunum sem krafist er (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Vansköpunaráhrif

Talidomíð er öflugur vansköpunarvaldur hjá mönnum, sem veldur hárrí tíðni alvarlegra og lífshættulegra fæðingargalla. Konur sem eru þungaðar og konur sem gætu orðið þungaðar mega aldrei nota talidomíð nema öllum skilyrðum áætlunarinnar um að koma í veg fyrir þungun sé fullnægt. Skilyrðum áætlunarinnar um að koma í veg fyrir þungun skal fullnægt fyrir alla sjúklinga, karla og konur.

Viðmiðanir fyrir konur sem ekki geta orðið þungaðar

Kvensjúklingur eða kvenkyns maki karlsjúklings er talin geta orðið þunguð nema hún uppfylli a.m.k. eitt eftirtalinna viðmiða:

- Aldur ≥ 50 ár og náttúruleg tíðateppa ≥ 1 ár (tíðateppa í kjölfar krabbameinsmeðferðar eða við brjóstagjöf útilokar ekki möguleika á þungun).
- Snemmbúin tíðahvörf staðfest af kvensjúkdómalækni.

- Brottnám eggjaleiðara- og eggjastokka beggja vegna eða legnáms.
- XY-arfgerð, Turners-heilkenni, vanþroski legs.

Leiðbeiningar

Ekki má nota talidómíð hjá konum sem geta orðið þungaðar nema öllum eftirfarandi skilyrðum sé fullnægt:

- Að konan skilji hættuna á vansköpun hins ófædda barns
- Að konan skilji þörfina á öruggri getnaðarvörn samfelld í a.m.k. fjórar vikur áður en meðferð hefst, allan tímann meðan á meðferð stendur og í a.m.k. fjórar vikur eftir að meðferð lýkur
- Þó að kona sem getur orðið þunguð hafi tíðateppu, verður hún að fylgja öllum ráðleggingum um örugga getnaðarvörn
- Hún á að geta fylgt skilvirkum ráðstöfunum til getnaðarvarna
- Hún er upplýst um og hún skilur mögulegar afleiðingar þungunar og þörfina á því að leita strax til læknis ef hætta er á þungun
- Hún skilji þörfina á því að hefja meðferð um leið og talidómíð er afgreitt eftir neikvæða niðurstöðu þungunarprófs
- Hún skilji þörfina og samþykki að gangast undir þungunarpróf á fjögurra vikna fresti nema staðfest hafi verið að hún hafi gengist undir ófrjósemisaðgerð á eggjaleiðurum
- Hún staðfesti að hún skilji hættuna og þær nauðsynlegu varúðarráðstafanir sem þarf að taka vegna notkunar talidómíðs.

Þar sem talidómíð finnst í sæði verða allir karlkyns sjúklingar sem taka talidómíð að uppfylla eftirfarandi skilyrði sem gerð eru til varúðarráðstöfunar:

- Hann skilji hættuna á vansköpunaráhrifum hafi hann kynmök við þungaða konu eða konu sem getur orðið þunguð.
- Hann skilji þörfina á því að nota smökk hafi hann kynmök við þungaða konu eða konu sem getur orðið þunguð sem notar ekki örugga getnaðarvörn (jafnvel þó að karlmaðurinn hafi gengist undir ófrjósemisaðgerð) meðan á meðferð stendur, meðan hlé er gert á lyfjagjöf og í a.m.k. 7 daga eftir að meðferð lýkur.
- Hann skilji að ef makinn verður barnshafandi meðan karlmaðurinn tekur talidómíð eða innan 7 daga eftir að hann hættir að taka talidómíð ætti hann að tilkynna læknum um það án tafar og að ráðlagt er að barnshafandi makinn leiti til læknis með sérfræðipækkingu eða reynslu í vanskapanafraeðum, til mats og ráðgjafar.

Sá sem ávísar lyfinu verður að tryggja að:

- Sjúklingurinn fylgi skilyrðum áætlunar um að koma í veg fyrir þungun (Pregnancy Prevention Programme) og staðfesti viðunandi skilning.
- Sjúklingurinn hafi staðfest áður nefnd skilyrði.

Getnaðarvörn

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota eina örugga getnaðarvörn í a.m.k. 4 vikur fyrir upphaf meðferðar, meðan á meðferð stendur og þar til a.m.k. 4 vikum eftir að meðferð með talidómíði lýkur, einnig þó hlé verði á lyfjagjöf, nema sjúklingur skuldbindi sig til þess að eiga ekki kynmök á tímabilinu og staðfesti það mánaðarlega. Komi í ljós að sjúklingur notar ekki örugga getnaðarvörn, þarf helst að vísa honum til hæfs heilbrigðisstarfsmanns sem veitir ráð um getnaðarvarnir svo að hefja megi notkun getnaðarvarnar.

Eftirfarandi eru dæmi um skilvirkar aðferðir við getnaðarvarnir:

- Vefjalyf
- Leginnlegg sem losar levonorgestrel
- Medroxýprógesterón asetat forðatöflur
- Ófrjósemisaðgerð á eggjaleiðurum
- Kynmök eingöngu með karlmanni sem hefur gengist undir ófrjósemisaðgerð; ófrjósemisaðgerð verður að staðfesta með tveimur neikvæðum sæðisgreiningum
- Pillur sem hindra egglos sem innihalda aðeins prógesterón (þ.e., desogestrel)

Vegna aukinnar hættu á segareki hjá sjúklingum með mergæxli er ekki mælt með samsettum getnaðarvarnarpillum til inntöku (sjá kafla 4.5). Ef sjúklingur tekur samsettar getnaðarvarnarpillur skal hún skipta yfir á eina af þeim skilvirku aðferðum sem taldar eru upp hér að ofan. Hætta á segareki er til staðar í 4-6 vikur eftir að hætt er að taka samsettar getnaðarvarnarpillur.

Pungunarpróf

Gera verður þungunarpróf undir eftirliti læknis með minnst 25 m a.e./ml næmni hjá konum sem geta orðið þungaðar, eins og greint er frá hér á eftir. Þessi krafa nær einnig til kvenna sem geta orðið þungaðar ástunda stöðugt og algert skírlífi.

Áður en meðferð hefst

Gera skal þungunarpróf undir eftirliti læknis í viðtalinu við lækinn, þegar talidómíði er ávísað eða innan 3 daga áður en komið er til læknis sem ávísar lyfinu, þegar sjúklingur hefur notað örugga getnaðarvörn í a.m.k. 4 vikur. Prófið á að staðfesta að sjúklingur sé ekki þungaður þegar hann hefur meðferð með talidómíði.

Eftirlit og lok meðferðar

Endurtaka skal þungunarpróf undir eftirliti læknis á fjögurra vikna fresti, þar með talið 4 vikum eftir að meðferð lýkur, nema staðfest hafi verið að konan hafi gengist undir ófrjósemisaðgerð á eggjaleiðurum. Pungunarprófin skal gera sama dag og lyfinu er ávísað eða innan 3 daga áður en komið er til læknis sem ávísar lyfinu.

Karlmenn

Þar sem talidómíð finnst í sæði verða allir karlkyns sjúklingar, sem varúðarráðstöfun, að nota smokka meðan á meðferðinni stendur, meðan hlé er gert á lyfjagjöf og í a.m.k. 7 daga eftir að meðferð lýkur, ef maki þeirra er þungaður eða getur orðið þungaður og notar ekki örugga getnaðarvörn. Karlkyns sjúklingar mega ekki gefa sæði meðan á meðferð stendur (þar með talið meðan hlé er gert á lyfjagjöf) og í a.m.k. 7 daga eftir að hætt er að taka talidómíð.

Takmarkanir á ávísun og afgreiðslu lyfsins

Ávísa má talidómíði fyrir að hámarki 4 vikna meðferð fyrir konur á barneignaraldri samkvæmt skammtaáætlunum fyrir samþykktar ábendingar (sjá kafla 4.2) og áframhaldandi meðferð krefst endurnýjunar lyfseðils. Ef vel á að vera eiga þungunarpróf, ávísun lyfs og afgreiðsla að vera sama dag. Afgreiða skal talidómíð innan 7 daga frá útgáfu lyfseðils.

Hvað varðar alla aðra sjúklinga má ávísa talidómíði fyrir að hámarki 12 vikna meðferð og áframhaldandi meðferð krefst endurnýjunar lyfseðils.

Viðbótarráðstafanir

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að láta aldrei aðra fá þetta lyf og að skila til lyfjafræðings ónotuðum hylkjum eftir að meðferð lýkur.

Sjúklingar eiga ekki að gefa blóð meðan á meðferð stendur (þar með talið meðan hlé er gert á lyfjagjöf) og í a.m.k. 7 daga eftir að hætt er að taka talidómíð.

Heilbrigðisstarfsmenn og umönnunaraðilar eiga að nota einnota hanska við meðhöndlun þynnunnar eða hylkisins. Konur sem eru þungaðar eða grunar að þær gætu verið þungaðar eiga ekki að meðhöndla þynnuna eða hylkið (sjá kafla 6.6).

Fræðsluefni

Til þess að aðstoða sjúklinga við að koma í veg fyrir að fóstur komist í snertingu við talidómíð mun markaðsleyfishafi lyfsins sjá heilbrigðisstarfsfólki fyrir fræðsluefni til að ítreka viðvaranir um vansköpunaráhrif af völdum talidómíðs, gefa ráð um getnaðarvarnir áður en meðferð hefst og veita handleiðslu varðandi nauðsyn þess að framkvæma þungunarpróf. Læknirinn sem ávísar lyfinu verður að upplýsa sjúklinga um hættu á vanskapandi áhrifum og ráðstafanir sem gera þarf til að koma í veg fyrir þungun, í samræmi við Thalidomide Celgene áætlunina um að koma í veg fyrir þungun, og afhenda sjúklingum viðeigandi fræðslubækling fyrir sjúklinga, sjúklingaspjald og/eða samsvarandi

efni í samræmi við fyrirkomulag sjúklingaspjalda í viðkomandi aðildarríki. Áætlun um dreifingu með eftirliti hefur verið útfærð í samráði við yfirvöld í hverju aðildarríki fyrir sig. Dreifing með eftirliti felur í sér notkun sjúklingaspjalds og/eða sambærilegs tækis fyrir takmarkanir á ávísun og/eða afgreiðslu og söfnun nákvæmra upplýsinga um ábendingar til þess að meta megi nákvæmlega notkun utan samþykktar ábendinga (off label use) í hverju landi fyrir sig. Ef vel á að vera eiga þungunarpróf, ávísun lyfs og afgreiðsla að vera sama dag. Afgreiða skal talidómíð til kvenna á barneignaraldri eigi síðar en 7 dögum eftir útgáfu lyfseðils og í kjölfar neikvæðrar niðurstöðu þungunarprófs undir eftirliti læknis.

Tíðateppa

Notkun talidómíðs getur verið tengd blæðingaróreglu, þ. á m. tíðateppu. Gera skal ráð fyrir að tíðateppa meðan á meðferð með talidómíði stendur sé af völdum þungunar þar til læknir hefur staðfest að sjúklingurinn sé ekki þungaður. Nákvæmur verkunarmáti þar sem talidómíð getur valdið tíðateppu er ekki ljós. Tilkynningar um aukaverkanir áttu við um ungar (fyrir tíðahvörf) konur (miðgildi aldurs 36 ár) sem fengu talidómíð vegna ábendinga án mergæxlis, áttu sér upphaf innan 6 mánaða frá upphafi meðferðar og gengu til baka þegar inntöku talidómíðs var hætt. Í skráðum tilvikum með hormónamati var tíðateppa tengd við minnkað estradíolmagn og hækkað magn FSH/LH. Í skráðum tilfellum voru andeggjastokkamótefni neikvæð og prólaktínigildi innan eðlilegra marka.

Hjarta- og æðasjúkdómar

Hjartadrep

Greint hefur verið frá hjartadrepi hjá sjúklingum á meðferð með talidómíði, sérstaklega þeim sem hafa þekkta áhættuþætti. Hafa skal náíð eftirlit með sjúklingum sem eru með þekkta áhættuþætti hjartadreps, þ.m.t. sögu um segamyndun, og gera ráðstafanir til þess að reyna að lágmarka alla áhættuþætti sem hægt er að hafa áhrif á (t.d. reykingar, háan blóðþrýsting og há blóðfitugildi).

Segarek í bláæðum og slagæðum

Sjúklingar á meðferð með talidómíði eru í aukinni hættu á segareki í bláæðum (svo sem segamyndun í djúpbláæðum og lungnasegareki) og segareki í slagæðum (svo sem hjartadrepi og heilaslagi) (sjá kafla 4.8). Hættan virðist mest fyrstu 5 mánuði meðferðar. Ráðleggingar varðandi forvarnir gegn blóðsegamyndun og skömmun/blóðþynningarmeðferð koma fram í kafla 4.2.

Saga um segarek eða samtímis gjöf rauðkornaörvandi lyfja eða önnur lyfjameðferð á borð við tíðahvarfahormón, getur einnig aukið hættu á segareki hjá þeim sjúklingum. Því á að nota þessi lyf varlega hjá sjúklingum með mergæxli sem fá talidómíð með prednisóni og melfalani. Einkum á að hætta notkun rauðkornaörvandi lyfja ef blóðrauðagildi fara yfir 12g/dl. Gera skal ráðstafanir til þess að reyna að lágmarka alla áhættuþætti sem hægt er að hafa áhrif á (t.d. reykingar, háan blóðþrýsting og há blóðfitugildi).

Sjúklingum og læknum er bent á að fylgjast vel með merkjum og einkennum segareks. Benda skal sjúklingum á að leita læknis ef þeir sýna einkenni á borð við andnaud, verki fyrir brjósti eða bólgur í höndum eða fótum.

Kvillar í úttaugakerfi

Kvillar í úttaugakerfi er mjög algeng og mögulega alvarleg aukaverkun við meðferð með talidómíði sem getur haft í för með sér óbætanlegan skaða (sjá kafla 4.8). Í III. stigs rannsókn var miðgildi tímans fram að fyrsta kvilla í úttaugakerfi 42,3 vikur.

Ef sjúklingurinn fær kvilla í úttaugakerfi skal fylgja leiðbeiningunum um breytingar á skammtastærðum og -áætlunum sem er að finna í kafla 4.2.

Mælt er með nákvæmu eftirliti sjúklinga með tilliti til kvilla í úttaugakerfi. Einkenni eru meðal annars náladofi, tilfinningartruflun, óþægindi, samhæfingartruflanir eða slappleiki.

Mælt er með því að sjúklingar gangist undir klíniska og taugafraðilega skoðun áður en meðferð með talidómíði hefst og að reglubundið eftirlit sé haft með þeim á meðan á meðferð stendur.

Nota skal lyf sem vitað er að tengjast taugakvillum með varúð hjá sjúklingum sem fá talidomíð (sjá kafla 4.5).

Talidomíð getur einnig hugsanlega aukið taugakvilla sem eru til staðar og því á ekki að gefa sjúklingum lyfið sem hafa klínísk merki eða einkenni kvilla í úttaugakerfi nema klínískur ávinningur sé meiri en áhættan.

Yfirlið, hægláttur og gáttasleglarof

Fylgjast skal með sjúklingum vegna yfirliðs, hægláttar og gáttasleglarofs; nauðsynlegt getur verið að minnka lyfjaskammtinn eða hætta að gefa lyf.

Lungnaháþrýstingur

Greint hefur verið frá lungnaháþrýstingi, sem í sumum tilvikum leiddi til dauða, hjá sjúklingum á meðferð með talidomíði. Meta skal sjúklinga með tilliti til einkenna um undirliggjandi hjarta- og lungnasjúkdóma áður en meðferð með talidomíði er hafin og meðan á henni stendur.

Breytingar á blóði

Daufkyrningafæð

Greint hefur verið frá daufkyrningafæð á 3. eða 4. stigi sem aukaverkun og var tíðnin hærri hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu MPT (melfalan, prednisón og talidomíð) en hjá þeim sem fengu MP (melfalan og prednisón): 42,7 % á móti 29,5 % (rannsókn IFM 99-06). Greint var frá aukaverkunum af talidomíði eftir markaðssetningu lyfsins, svo sem daufkyrningafæð með hita og blóðfrumnafæð. Hafa skal eftirlit með sjúklingum og þörf getur verið á að fresta, minnka eða hætta lyfjagjöf (sjá kafla 4.2).

Blóðflagnafæð

Greint hefur verið frá aukaverkunum, þ. á m. 3. stigs og 4. stigs blóðflagnafæð hjá sjúklingum með mergæxli sem voru á meðferð með MPT. Hafa skal eftirlit með sjúklingum og þörf getur verið á að fresta, minnka eða hætta lyfjagjöf (sjá kafla 4.2). Sjúklingum og læknum er ráðlagt að athuga öll einkenni blæðinga, þ.m.t. depilblæðingar, blóðnasir og blæðingar í meltingarvegi, sérstaklega ef um er að ræða samhliða meðferð sem gæti valdið blæðingum (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Truflanir á lifrarstarfsemi

Greint var frá truflunum á lifrarstarfsemi, aðallega óeðlilegum niðurstöðum lifrarprófa. Engar sértækar niðurstöður gáfu til kynna hvort um truflun á starfsemi lifrarfrumna eða gallrennslishindrun væri að ræða og í sumum tilvikum var um blandaða birtingarmynd að ræða. Í flestum tilvikum áttu þessi viðbrögð sér stað á fyrstu 2 mánuðum meðferðar og gengu yfir af sjálfu sér án meðferðar, eftir að meðferð með talidomíði var hætt. Hafa skal eftirlit með lifrarstarfsemi hjá sjúklingum, sérstaklega þegar um undirliggjandi lifrarsjúkdóm er að ræða, eða samhliða meðferð með lyfi sem getur valdið truflunum á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.8).

Ofnæmisviðbrögð og alvarleg viðbrögð í húð

Greint hefur verið frá tilfellum um ofnæmisviðbrögð þ.m.t. ofnæmisjúg, bráðaofnæmisviðbrögðum og alvarlegum viðbrögðum í húð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni (Stevens-Johnson syndrome (SJS)), húðþekjudrepslos (toxic epidermal necrolysis (TEN)) og lyfjaútbrotum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)) við notkun talidomíðs. Læknar sem ávísa lyfinu þurfa að gera sjúklingum grein fyrir einkennum þessara aukaverkana og ráðleggja þeim að leita tafarlaust læknishjálpar ef þeir fá þessi einkenni. Íhuga skal að gera hlé á eða stöðva notkun talidomíðs ef 2.–3. stigs húðútbrot koma fram. Hætta skal meðferð með talidomíði ef ofnæmisjúgur, bráðaofnæmisviðbrögðum, 4. stigs útbrot, flögnunar- eða blóðruútbrot koma fram eða ef grunur leikur á Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardrepslosi húðþekju eða lyfjaútbrotum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum, og meðferð skal ekki hafin á ný eftir að henni hefur verið hætt af völdum slíkra viðbragða (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Svefndrungi

Talidomíð veldur mjög oft svefndrunga. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að varast kringumstæður þar sem svefndrungi getur verið vandamál og að leita til læknis áður en önnur lyf eru tekin sem vitað er að valda svefndrunga. Fylgjast skal með sjúklingum og hugsanlega þarf að minnka skammta þeirra.

Vara skal sjúklinga við hugsanlegri skerðingu á andlegri og/eða líkamlegri getu til að inna af hendi áhættusamar athafnir (sjá kafla 4.7).

Æxlislýsuheilkenni

Þeir sjúklingar sem eiga æxlislýsuheilkenni á hættu eru þeir sjúklingar sem voru með mikla æxlisbyrði fyrir meðferð. Fylgjast á náið með þessum sjúklingum og grípa til viðeigandi varúðarráðstafana.

Sýkingar

Fylgjast skal með sjúklingum vegna alvarlegra sýkinga, þ.m.t. sýklasóttar og sýklasóttarlosts.

Greint hefur verið frá tilvikum endurvirkjunar veira hjá sjúklingum á meðferð með talidomíði, þ.á m. alvarlegum tilvikum af endurvirkjun herpes zoster veiru og lifrabólgu B veiru.

Í sumum tilvikum leiddi endurvirkjun herpes zoster veiru til dreifðrar herpes zoster sýkingar svo nauðsynlegt var að hætta meðferð með talidomíði tímabundið og veita fullnægjandi meðferð gegn veirunni.

Í sumum tilvikum olli endurvirkjun lifrabólgu B veiru bráðri lifrabilun sem leiddi til þess að meðferð með talidomíði var hætt. Athuga skal hvort lifrabólgu B veira sé til staðar áður en meðferð með talidomíði er hafin. Hjá sjúklingum sem eru jákvæðir m.t.t. lifrabólgu B veirusýkingar er mælt með sérfræðilíti læknis sem hefur reynslu af meðferð lifrabólgu B.

Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum sem hafa áður sýkst m.t.t. einkenna um endurvirkjun veira, þ.m.t. virkrar lifrabólgu B veirusýkingar, meðan á meðferð stendur.

Bráðahvítblæði í mergfrumum (e. acute myeloid leukemia (AML)) og mergmisþroskaheilkenni (e. myelodysplastic syndrome (MDS))

Tölfræðilega marktæk aukning á AML og MDS kom fram í einni klínískri lyfjarannsókn hjá sjúklingum með mergæxli sem ekki höfðu fengið meðferð áður og fengu samsetta meðferð með melfalani, prednisóni og talidomíði (MPT). Áhættan jókst með tímalengd meðferðar og var um það bil 2 % eftir tvö ár og um það bil 4 % eftir þrjú ár. Aukin tíðni annarra krabbameina hefur einnig komið fram hjá sjúklingum með nýlega greint mergæxli sem fengu lenalídómíð. Meðal annarra ífarandi krabbameina greindust tilvik mergmisþroskaheilkennis/bráðahvítblæðis í mergfrumum hjá sjúklingum sem fengu lenalídómíð í samsettri meðferð með melfalani, eða strax eftir háskammtameðferð með melfalani og samgena stofnfumuígræðslu.

Áður en samsett meðferð með talidomíði, melfalani og prednisóni er hafin verður að hafa ávinning af meðferð með talidomíði og hættu á AML og MDS í huga. Læknar skulu meta sjúklinga vandlega fyrir meðferð og meðan á meðferð stendur með stöðluðum aðferðum til skimunar fyrir öðrum krabbameinum og hefja meðferð eins og við á.

Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi

Rannsóknir sem gerðar voru hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með mergæxli benda til þess að að nýrna- eða lifrarstarfsemi hafi ekki umtalsverð áhrif á talidomíð (sjá kafla 5.2). Hins vegar hafa ekki verið gerðar formlegar rannsóknir á þessu hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi; því eiga sjúklingar með verulega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi að vera undir nákvæmu eftirliti með tilliti til allra hugsanlegra aukaverkana.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Talidomíð er veikt hvarfefni fyrir sýtókróm P450 ísóensím og því eru klínískt mikilvægar milliverkanir við lyf sem eru hemlar og/eða örvar þessa ensíms ólíklegar. Vatnsrof án ensímvirkni á

talidomíð, sem er helsti verkunarmáti úthreinsunar, bendir til þess að tilhneiging til milliverkana milli talidomíðs og annarra lyfja sé lítil.

Aukin róandi áhrif annarra lyfja

Talidomíð hefur róandi eiginleika og getur því aukið róandi áhrif sem kvíðalyf, svefnlyf, geðlyf, H1 and-histamínlyf, ópíumskyld lyf, barbítúrlyf og áfengi valda. Varúð skal höfð þegar talidomíð er gefið samhliða lyfjum sem valda höfga.

Hægsláttur

Þar sem talidomíð getur valdið hægslætti, skal gæta varúðar við notkun lyfja sem hafa sömu verkun, eins og virk efni sem vitað er að geta framkallað sleglahraðslátt (torsade de pointes), beta-blokka eða kólfínesterasahemla.

Lyf sem vitað er að valda kvillum í úttaugakerfi

Gæta skal varúðar við notkun lyfja sem vitað er að tengjast kvillum í úttaugakerfi (t.d. vincristine og bortezomib) hjá sjúklingum sem taka talidomíð.

Getnaðarvarnarlyf með hormónum

Engin milliverkun er á milli talidomíðs og getnaðarvarnarlyfja með hormónum. Hjá tíu heilbrigðum konum voru lyfjahvörf noretindróns og etínýl estradíóls rannsökuð eftir lyfjagjöf með einum skammti með 1,0 mg af noretindrón asetati og 0,75 mg af etínýl estradíóli. Niðurstöðurnar voru sambærilegar með eða án samhliða lyfgjafar með 200 mg af talidomíði á dag þar til stöðugleika var náð. Hins vegar er ekki mælt með notkun getnaðarvarnarlyfja með hormónum vegna aukinnar hættu á segamyndun og blóðsegareki.

Warfarín

Endurtekin lyfjagjöf með 200 mg af talidomíði á dag í 4 daga hafði engin áhrif á INR-gildi (e. International Normalized Ratio) hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum. Hins vegar er mælt með því að náði eftirlit sé haft með INR-gildum á meðan á samtímis meðferð með talidomíði og prednisóni stendur og einnig fyrstu vikurnar eftir slíka meðferð, vegna aukinnar hættu á blóðsegamyndun hjá krabbameinssjúklingum og möguleika á hraðari umbrotum warfaríns með barksterum.

Digoxín

Engin milliverkun er á milli talidomíðs og digoxíns. Hjá 18 heilbrigðum karlkyns sjálfbóðaliðum hafði endurtekin lyfjagjöf með 200 mg af talidomíði engin merkjanleg áhrif á lyfjahvörf eins skammts af digoxíni. Jafnframt hafði ein lyfjagjöf með 0,5 mg af digoxíni engin merkjanleg áhrif á lyfjahvörf talidomíðs. Ekki er vitað hvort áhrifin verða önnur hjá sjúklingum með mergæxli.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota eina örugga getnaðarvörn í a.m.k 4 vikur fyrir upphaf meðferðar, meðan á meðferð stendur, þar með talið meðan hlé er gert á meðferð, og þar til a.m.k 4 vikum eftir að meðferð með talidomíði lýkur (sjá kafla 4.4). Ef kona sem fær talidomíðmeðferð verður þunguð, verður að stöðva meðferðina tafarlaust og vísa skal sjúklingi til læknis sem er sérfræðingur í eða hefur reynslu af vansköpun til þess að láta meta stöðuna og fá ráð.

Þar sem talidomíð finnst í sæði verða allir karlkyns sjúklingar, sem varúðarráðstöfun, að nota smokka meðan á meðferð stendur, meðan hlé er gert á lyfjagjöf og í a.m.k. 7 daga eftir að meðferð lýkur þegar þeir hafa kynmök við þungaða konu eða konu sem getur orðið þunguð sem notar ekki örugga getnaðarvörn. Þetta á einnig við þótt karlmaðurinn hafi farið í ófrjósemisaðgerð. Ef maki karlmanns sem tekur talidomíð verður þunguð skal beina henni til læknis með sérfræðipækkingu eða reynslu í vanskapanafæðum, til mats og ráðgjafar.

Meðganga

Ekki má nota talidomíð á meðgöngu eða hjá konum sem geta orðið þungaðar nema öll skilyrði áætlunarinnar um að koma í veg fyrir þungun séu uppfyllt (sjá kafla 4.3).

Talidomíð er öflugur vansköpunarvaldur hjá mönnum og veldur hárrí tíðni (um 30 %) alvarlegra og lífshættulegra fæðingargalla eins og: ectromelia (amelia, phocomelia, hemimelia) á efri og/eða neðri útlimum, smáeyrð með afbrigðileikum á ytri eyrnagöngum (ógreind eða ekki til staðar), skemmdir í mið- og innra eyra (sjaldgæfari), augnskemmdir (anophthalmia, microphthalmia), meðfæddur hjartasjúkdómur, nýrnagallar. Aðrir sjaldgæfari gallar eru einnig þekktir.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort talidomíð skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt að talidomíð skilst út í mjólk. Því skal stöðva brjóstagjöf meðan á meðferð með talidomíði stendur.

Frjósemi

Rannsókn á kanínum sýndi engin áhrif á frjósemisvísa hjá karl- eða kvendýrum, þó hrömun eistna hafi komið fram hjá karldýrum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Í ráðlögðum skömmtum hefur Thalidomide Celgene lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Talidomíð getur valdið þreytu (mjög algengt), sundli (mjög algengt), svefnhöfga (mjög algengt) og þokusýn (algengt) (sjá kafla 4.8). Gefa skal sjúklingum fyrirumáli um að aka ekki bifreiðum, nota ekki vélar eða sinna hættulegum athöfnum meðan á talidomíðmeðferð stendur ef þeir finna fyrir þreytu, sundli, svefnhöfga eða þokusýn.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggislýsingar

Gera má ráð fyrir að flestir sjúklingar sem taka talidomíð finni fyrir aukaverkunum. Algengustu aukaverkanirnar sem fram koma við notkun talidomíðs samhliða melfalani og prednisóni eru: daufryrningafæð, hvítfrumnafæð, hægðatregða, svefntruungi, náladofi, kvillar í úttaugakerfi, blóðleysi, eitilfrumnafæð, blóðflagnafæð, sundl, tilfinningartruflun, skjálfti og bjúgur í útlimum.

Auk ofangreindra aukaverkana, leiddi notkun talidomíðs samhliða dexametasóni í öðrum klínískum lyfjarannsóknum til eftirfarandi aukaverkana: mjög algengar aukaverkanir: þreyta; algengar aukaverkanir: skammvinnt blóðþurrðarkast, yfirlið, svimi, lágþrýstingur, breytt skaplyndi, kvíði, þokusýn, ógleði og meltingartruflanir; og sjaldgæfar aukaverkanir: heilablóðfall, þarmarof vegna sarpbólgu (e. diverticular perforation), lífhimnubólga, réttstöðuþrýstingsfall og berkjubólga.

Klínískt mikilvægustu aukaverkanir tengdar notkun talidomíðs samhliða melfalani og prednisóni eða dexametasóni eru meðal annars: blóðsegamyndun í bláæðum og blóðrek í lungum, kvillar í úttaugakerfi, alvarleg viðbrögð í húð, þar með talið Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju og lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum, yfirlið, hægláttur og sundl (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.5).

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 3 er aðeins að finna aukaverkanir þar sem hægt var að sýna fram á með réttmætum hætti að orsakasamband væri á milli þeirra og lyfjameðferðar á grundvelli lykilrannsóknarinnar og reynslu eftir markaðssetningu lyfsins. Uppgefin tíðni er byggð á skráningu sem gerð var í klínískri samanburðarlykilrannsókn þar sem áhrif talidomíðs samhliða melfalani og prednisóni voru rannsökuð hjá sjúklingum með ómeðhöndlað mergæxli.

Tíðni er skilgreind: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3: Aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískri lykilrannsókn þegar talidomíð var gefið samhliða melfalani og prednisóni og við notkun eftir markaðssetningu

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	<u>Algengar</u>	Lungnabólga
	<u>Tíðni ekki þekkt</u>	Alvarlegar sýkingar (t.d. banvæn sýklasótt, þ.m.t. sýklasóttarlost) [†] , veirusýkingar, þ.m.t. endurvirkjun herpes zoster veiru og lifrabólguveiru B [†]
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blóðrur og separ)	<u>Algengar</u>	Bráðahvítblæði í mergfrumum*. [^]
	<u>Sjaldgæfar</u>	Mergmisþroskaheilkenni*. [^]
	<u>Tíðni ekki þekkt</u>	Æxlislýsuheilkenni [†]
Blóð og eitlar	<u>Mjög algengar</u>	Daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð, blóðleysi, eitilfrumnafæð, blóðflagnafæð
	<u>Algengar</u>	Daufkyrningafæð með hita [†] , blóðfrumnafæð [†]
Ónæmiskerfi	<u>Tíðni ekki þekkt</u>	Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi, ofnæmisbjúgur, bráðafnæmisviðbrögð, ofsakláði) [†]
Innkirtlar	<u>Tíðni ekki þekkt</u>	Skjaldvakabrestur [†]
Geðræn vandamál	<u>Algengar</u>	Ringlun, þunglyndi
Taugakerfi	<u>Mjög algengar</u>	Kvillar í úttaugakerfi*, skjálfti, sundl, náladofi, tilfinningartruflun, svefnhöfgi
	<u>Algengar</u>	Krampar [†] , óeðlileg samhæfing
	<u>Tíðni ekki þekkt</u>	Afturkræft aftara heilakvilluheilkenni (Posterior reversible encephalopathy syndrome [PRES]) ^{*,†} , versnun á einkennum Parkinsons sjúkdóms [†]
Eyru og vöndarhús	<u>Algengar</u>	Heyrnarskerðing eða heyrnarleysi [†]
Hjarta	<u>Algengar</u>	Hjartabilun, hægsláttur
	<u>Sjaldgæfar</u>	Hjartadrep [†] , gáttatíf [†] , gáttasleglarof [†]
Æðar	<u>Algengar</u>	Blóðsegamyndun í bláæðum*
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<u>Algengar</u>	Lungnasegarek*, millivefjalungnasjúkdómur, lungnaberkjukvilli, mæði
	<u>Tíðni ekki þekkt</u>	Lungnaháþrýstingur [†]
Meltingarfæri	<u>Mjög algengar</u>	Hægðatregða
	<u>Algengar</u>	Uppköst, munnþurrkur
	<u>Sjaldgæfar</u>	Garnastífla [†]
	<u>Tíðni ekki þekkt</u>	Rof í meltingarvegi [†] , brisbólga [†] , blæðingar í meltingarvegi [†]
Lifur og gall	<u>Tíðni ekki þekkt</u>	Truflanir á lifrarstarfsemi [†]
Húð og undirhúð	<u>Algengar</u>	Útbrot í húð vegna eitrunar, útbrot, þurr húð
	<u>Tíðni ekki þekkt</u>	Stevens-Johnson heilkenni ^{*,†} , eitrunardreplos húðþekju ^{*,†} , lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum ^{*,†} , hvítornasundrandi æðabólga (leukocytoclastic vasculitis) [†]
Nýru og þvaggfæri	<u>Algengar</u>	Nýrnabilun [†]
Æxlunarfæri og brjóst	<u>Tíðni ekki þekkt</u>	Kynferðisleg vangeta [†] , blæðingaróregla, þ.m.t. tíðateppa [†]
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<u>Mjög algengar</u>	Bjúgur í útlimum
	<u>Algengar</u>	Sótthiti, máttleysi, lasleiki

* sjá kafla 4.8, Lýsing á völdum aukaverkunum

[†] greint í gögnum um notkun eftir markaðssetningu lyfsins

[^] Greint var frá bráðahvítblæði í mergfrumum og mergmisþroskaheilkenni í einni klínískri lyfjarrannsókn hjá sjúklingum með mergæxli sem ekki höfðu fengið meðferð áður og fengu samsetta meðferð með melfalani, prednisóni og talidomíði (MPT).

Lýsing á völdum aukaverknum

Blóð og eitlar

Aukaverkanir við blóðkvilla eru gefnar í samanburði við samberann, þar sem samberinn hefur veruleg áhrif á þessa kvilla (Tafla 4).

Tafla 4: Samanburður á blóðkvillum fyrir samsetningarnar melfalan, prednisón (MP) og melfalan, prednisón, talidomíð (MPT) í rannsókn IFM 99-06 (sjá kafla 5.1)

	n (% sjúklinga)	
	MP (n=193)	MPT (n=124)
	3. og 4. stig*	
Daufkyrningafæð	57 (29,5)	53 (42,7)
Hvítkornafæð	32 (16,6)	32 (25,8)
Blóðleysi	28 (14,5)	17 (13,7)
Eitilfrumufæð	14 (7,3)	15 (12,1)
Blóðflagnafæð	19 (9,8)	14 (11,3)

* viðmið alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar WHO

Reynsla eftir markaðssetningu talidomíðs hefur sýnt viðbótaraukaverkanir sem ekki komu fram í lykilorðrannsókninni, en það eru daufkyrningafæð ásamt hita og blóðkornafæð.

Vansköpun

Hætta á fósturláti eða alvarlegum fæðingargöllum, einkum vansköpun útlíma (phocomelia), er afar mikil. Talidomíð má aldrei nota á meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Segarek í bláæðum og slagæðum

Greint hefur verið frá aukinni hættu á segareki í bláæðum (svo sem segamyndun í djúpbláæðum og lungnasegareki) og segareki í slagæðum (svo sem hjartadrepi og heilaslagi) hjá sjúklingum sem fá meðferð með talidomíði (sjá kafla 4.4).

Kvillar í úttaugakerfi

Kvillar í úttaugakerfi eru algengir og mögulega mjög alvarleg aukaverkun við meðferð með talidomíði og getur haft í för með sér óafturkvæman skaða (sjá kafla 4.4). Kvillar í úttaugakerfi koma yfirleitt í ljós eftir langvarandi notkun í marga mánuði. En einnig er vitað um tilfelli eftir notkun í tiltölulega stuttan tíma. Tilfelli kvilla í úttaugakerfi sem leiða til þess að hætta verður notkun, minnka skammta eða gera hlé á meðferð, aukast með samanlagðri skammtastærð og lengd meðferðar. Einkenni geta komið fram nokkurn tíma eftir að talidomíðmeðferð hefur verið hætt og horfið hægt eða alls ekki.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni [PRES] / Afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni (Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome [RPLS])

Greint hefur verið frá tilvikum um PRES/RPLS. Einkennin voru m.a. sjóntruflanir, höfuðverkur, krampar og breytingar á andlegu ástandi, með eða án meðfylgjandi hækkaðs blóðþrýstings. Staðfesta þarf greiningu á PRES/RPLS með myndgreiningu af heila. Í flestum þeirra tilvika sem greint var frá voru þekktir áhættuþættir PRES/RPLS til staðar, þ.m.t. hár blóðþrýstingur, skert nýrnastarfsemi og samhliða notkun stórra skammta af barksterum og/eða krabbameinslyfjameðferð.

Bráðahvítblæði í mergfrumum (AML) og mergmisproskaheilkenni (MDS)

Í einni klínískri rannsókn var greint frá AML og MDS hjá sjúklingum með mergæxli sem ekki höfðu fengið meðferð áður og fengu samsetta meðferð með melfalani, prednisóni og talidomíði (sjá kafla 4.4).

Ofnæmisviðbrögð og alvarleg viðbrögð í húð

Greint hefur verið frá tilfellum um ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. ofnæmisbjúg, bráðofnæmisviðbrögðum og alvarlegum viðbrögðum í húð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni (Stevens-Johnson syndrome (SJS)), eitrunardreplosi húðþekju (toxic epidermal necrolysis (TEN)) og lyfjaútbrotum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

(DRESS)) við meðferð með talidomíði. Ef grunur leikur á ofnæmisjúg, bráðaofnæmisviðbrögðum, Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplosi húðþekju eða lyfjaútbrotum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum skal ekki hefja aftur meðferð með talidomíði (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Aldraðir

Tilkynntar aukaverkanir hjá sjúklingum > 75 ára sem fengu meðferð með talidomíði 100 mg einu sinni á dag voru sambærilegar við þær aukaverkanir sem komu fyrir hjá sjúklingum ≤ 75 ára sem fengu meðferð með talidomíði 200 mg einu sinni á dag (sjá töflu 3). Hins vegar er hugsanlega hættu á hærri tíðni alvarlegra aukaverkana hjá sjúklingum > 75 ára.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Tilkynnt hefur verið um átján tilfelli ofskömmtunar í birtum heimildum um lyfjaskammta allt að 14,4 grömm. Í þrettán þessara tilfella notuðu sjúklingar talidomíð eitt og sér í skammti frá 350 mg til 4000 mg. Þessir sjúklingar sýndu annaðhvort engin einkenni eða sýndu einkenni sljóleika, skapstygðar, „slappleika“ og/eða höfuðverks. Hjá einu tveggja ára barni sem fékk 700 mg komu fram óeðlileg viðbrögð í il auk sljóleika og skapstygðar. Ekki hefur verið tilkynnt um dauðsföll og allir sjúklingarnir sem fengu ofskömmtun náðu sér án afleiðinga. Ekki er til sérstakt mótlyf við ofskömmtun talidomíðs. Ef ofskömmtun verður, skal fylgjast með lífsmörkum sjúklings og veita viðeigandi stuðningsmeðferð til að viðhalda blóðþrýstingi og öndun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, önnur lyf til ónæmisbælingar, ATC-flokkur: L04AX02.

Talidomíð hefur handhverfa miðju og er notað klínískt sem blanda af (+)-(R)- og (-)-(S)-talidomíði. Verkanir talidomíðs eru ekki að fullu þekktar.

Verkunarháttur

Talidomíð hefur ónæmismótandi, bólgueyðandi og mögulega æxlishefjandi virkni. Gögn úr rannsóknum *in vitro* og klínískum rannsóknum gefa til kynna að ónæmismótandi, bólgueyðandi og æxlishefjandi áhrif talidomíðs geti verið tengd bælingu of mikillar framleiðslu TNF-alfa, hemlun tiltekinna sameinda fyrir loðun við frumuveggi sem taka þátt í flutningi hvítra blóðkorna og hindrun nýmyndunar æða. Talidomíð er einnig virkt svæfandi og róandi lyf sem inniheldur ekki barbitúrat. Lyfið hefur engin bakteríuhindrandi áhrif.

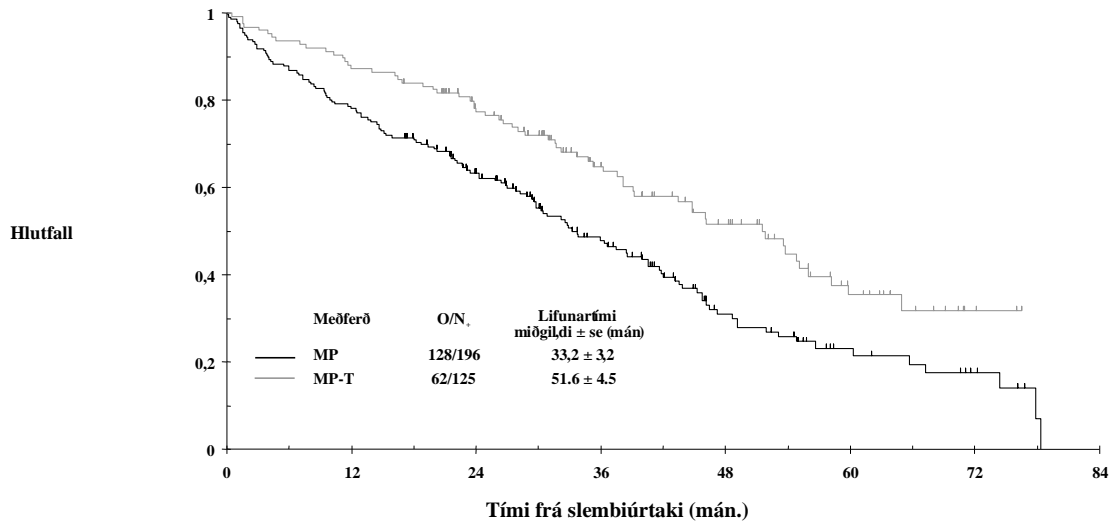
Verkun og öryggi

Niðurstöður IFM 99-06, III. stigs opinnar fjölsetra slembiraðaðrar rannsóknar á samhliða hópum, hafa sýnt auknar lífslíkur þegar talidomíð er notað samhliða melfalani og prednisóni í 12 sex vikna meðferðarlotum við meðferð sjúklinga sem nýlega hafa greinst með mergæxli. Í þessari rannsókn voru sjúklingar á aldrinum 65-75 ára, og 41 % (183/447) sjúklinga voru 70 ára eða eldri. Meðalskammtastærð af talidomíði var 217 mg og > 40 % sjúklinga fengu 9 meðferðarlotur. Melfalan og prednisón voru gefin í skammtastærðunum 0,25 mg/kg/á dag og 2 mg/kg/á dag, hvort um sig, á 1. til 4. degi hverrar 6 vikna lotu.

Til viðbótar við greininguna í rannsókninni var IFM 99-06 rannsóknin uppfærð með gögnum fyrir 15 mánuði til viðbótar. Miðgildi lifunar var $51,6 \pm 4,5$ og $33,2 \pm 3,2$ mánuðir fyrir MPT hópinn annars vegar og MP hópinn hinsvegar (97,5 % öryggismörk 0,42 til 0,84). Þessi 18 mánaða munur var

tölfræðilega marktækur, með áhættuhlutfall minnkaðar hættu á dauða í MPT hópnum upp á 0,59, 95,7 % öryggismörk 0,42-0,84 og p-gildi < 0,001 (sjá mynd 1).

Mynd 1: Heildarlifun eftir meðferð



Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á talidomíði hjá öllum undirhópum barna við mergæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum)

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Frásog talidomíðs er hægt eftir inntöku. Hámarksstyrkur í blóði náðist 1-5 tímum eftir lyfjagjöf. Samtímis neysla matar seinkaði frásogi en breytti ekki heildaraðgengi.

Dreifing

Fram kom að próteinbinding (+)-(R) og (-)-(S) handhverfanna í blóði var 55 % og 65 %, hvort um sig. Talidomíð finnst í sæði karlkyns sjúklinga í svipuðum styrk og í plasma (sjá kafla 4.4). Aldur, kyn, nýrnastarfsemi og efnasamsetning blóðs hafa ekki marktæk áhrif á dreifingu talidomíðs.

Umbrot

Talidomíð umbrotnar nánast eingöngu með vatnsrofi án ensímvirkni. Í plasma eru 80 % talidomíðs á óbreyttu formi. Óbreytt talidomíð var í litlu magni (< 3 % af skammtinum) í þvagi. Auk talidomíðs eru afurðir vatnsrofs N-(o-karboxýbensóyl) glútarimíð og phtalóyl ísóglútamín, sem myndast eftir öðrum leiðum en fyrir tilstilli ensíma, einnig til staðar í plasma og eru í meirihluta í þvagi. Súrefnisháð umbrot eru ekki mikilvægur þáttur í heildarumbrotum talidomíðs. Talidomíð umbrotnar lítillega í lifur af völdum cytókróm P450 ensíma. Fyrir liggja *in vitro* gögn sem gefa til kynna að prednisón kunni að valda ensímörvun sem gæti minnkað útsetningu lyfja sem tekin eru samtímis. Mikilvægi þessara niðurstaðna *in vivo* er ekki þekkt.

Brotthvarf

Meðal helmingunartími brotthvarfs talidomíðs í blóði eftir staka 50 mg til 400 mg skammta um munn var 5,5 til 7,3 klukkustundir. Eftir stakan 400 mg skammt af geislamerktu talidomíði til inntöku, voru heildarendurheimtur að meðaltali 93,6 % af gefnum skammti á 8. degi. Meirihluti geislavirka

skammtsins skildist út innan 48 klst. frá inntöku. Útskilnaður var aðallega í þvagi (> 90 %) en útskilnaður í saur var minniháttar.

Línulegt samband er á milli líkamsþyngdar og áætlaðrar talidomíð úthreinsunar. Hjá sjúklingum með mergæxli sem voru 47-133 kg að þyngd var úthreinsun talidomíðs frá u.þ.b. 6 til 12 l/klst. sem sýnir aukningu á úthreinsun talidomíðs um 0,621 l/klst. fyrir hver 10 kg aukinnar líkamsþyngdar.

Línulegt/ólínulegt samband

Heildarútsetning (AUC) er í réttu hlutfalli við skammta þegar gefinn er stakur skammtur. Engin tímaháð lyfjahvörf hafa komið fram.

Skert lifrar- og nýrnastarfsemi

Umbrot talidomíðs í lifur eftir cýtokrómi P450 ferlinu er í lágmarki og óbreytt talidomíð skilst ekki út um nýru. Mælingar á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun) og lifrarstarfsemi (blóðrannsóknir) sýna lágmarksáhrif nýrna- og lifrarstarfsemi á lyfjahvörf talidomíðs. Að því leyti er ekki búist við að skert lifrar- eða nýrnastarfsemi hafi áhrif á umbrot talidomíðs. Upplýsingar um sjúklinga með nýrnabilun á lokastigi benda ekki til neinna áhrifa nýrnastarfsemi á lyfjahvörf talidomíðs.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eftir ársmeðferð með meira en 1,9 földum þeim skammti sem gefinn er mönnum, komu fram afturkræfar gallstíflur í smágöngum lifrar í karlkyns hundum sem prófaðir voru.

Blóðflögum fækkaði í mýsa- og rotturannsóknunum. Það síðarnefnda virðist tengt talidomíði og kom fram ef gefinn var meira en 2,4 faldur sá skammtur sem gefinn er mönnum. Þessi lækkun leiddi ekki til klínískra einkenna.

Í árslangri hundarannsókn kom fram stækkun og/eða blár litur í mjólkurkirtlum og langvinnar beiðingar í kvendýrum ef gefinn var skammtur sem jafnaðist á við 1,8 faldan þann skammt sem gefinn er mönnum annars vegar og 3,6 faldan skammt hinsvegar. Tengsl þessara niðurstaðna við áhrif í mönnum eru ekki þekkt.

Áhrif talidomíðs á starfsemi skjaldkirtils voru metin bæði hjá rottum og hundum. Engin áhrif komu fram hjá hundum, en hjá rottum kom fram skammtaháð minnkun skjaldkirtilshormóna FT4 og TT4, samfelldara hjá kvendýrinu.

Engin stökkbreytandi áhrif eða erfðaeiturhrif hafa komið fram við hefðbundnar prófanir á erfðaeiturhrifum talidomíðs. Engin merki fundust um krabbameinsvaldandi áhrif við u.þ.b. 15, 13 og 39 sinnum meira klínískt magn (AUC) en ráðlagður upphafsskammtur hjá músunum, karlkyns rottum og kvenkyns rottum, hverju um sig.

Dýrarannsóknir hafa sýnt mun á milli dýrategunda varðandi hættu á vansköpunum vegna talidomíðs. Staðfest er að talidomíð veldur vansköpunum í mönnum.

Rannsókn á kanínum sýndi engin áhrif á frjósemisvísa hjá karl- eða kvendýrum, þó hrörnun eistna hafi komið fram hjá karldýrum.

Rannsókn á meðgöngu og fæðingu kanína sem fengu talidomíð í skömmtum allt að 500 mg/kg/dag leiddi í ljós fósturlát, aukningu á andvana fæðingum og minni lífslíkur unga meðan þeir fengu móðurmjólk. Ungar mæðra sem fengu talidomíð þjáðust af auknum fósturlátum, minnkaðri þyngdaraukningu, breytingum á lærdómsgetu og minni, minnkaðri frjósemi og lægri þungunarstuðli.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Forhleypt sterkja
Magnesíumsterat

Hylkisskel

Gelatín
Títandíoxíð (E171)

Prentblek

Gljálakk
Svart járnóxíð (E172)
Própýlenglýkól

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/ PCTFE /álþynnupakkningar sem innihalda 14 hylki.

Pakkningastærðir: 28 hylki (tvær þynnupakkningar) í veskisspjaldi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Hvorki má opna né mylja hylkin. Komist talidomíð duft í snertingu við húð skal þvo húðina tafarlaust og vandlega með sápu og vatni. Komist talidomíð í snertingu við slímhúð skal skola vandlega með vatni.

Heilbrigðisstarfsmenn og umönnunaraðilar eiga að nota einnota hanska við meðhöndlun þynnunnar og hylkisins. Hanskana skal svo taka af með varúð, til þess að koma í veg fyrir útsetningu húðarinnar fyrir lyfinu, setja skal þá í lokanlegan pólýetýlen plastpoka og farga þeim í samræmi við gildandi reglur. Hendurnar skal síðan þvo vandlega með sápu og vatni. Konur sem eru þungaðar eða grunar að þær gætu verið þungaðar eiga ekki að meðhöndla þynnuna eða hylkið (sjá kafla 4.4).

Öllum ónotuðum hylkjum skal skila í apótek þegar meðferð lýkur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/443/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFISINS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. apríl 2008

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 08. febrúar 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (www.lyfjastofnun.is).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

1. Markaðsleyfishafi skal samþykkja ásamt þar til bæru yfirvaldi nákvæma útfærslu á áætlun um dreifingu með eftirliti og verður að framfylgja slíkri áætlun á landsvísu til að tryggja að:
 - Áður en lyfið er markaðsett, að allir læknar og lyfjafræðingar sem munu ávísa eða afgreiða Thalidomide Celgene fái sent bréf eins og lýst er hér að neðan.
 - Áður en lyfi er ávísað, að allt fagfólk í heilbrigðisstétt sem mun ávísa (og afgreiða, í samræmi við samkomulag við til þess bært yfirvald) Thalidomide Celgene fái pakka með fræðsluefni fyrir fagfólk í heilbrigðisstétt sem hefur að geyma eftirtalið:
 - Fræðslubækling fyrir fagfólk í heilbrigðisstétt
 - Fræðslubæklinga fyrir sjúklinga
 - Sjúklingaspjöld
 - Samantekt á eiginleikum lyfsins, fylgiseðil og áletrun
2. Markaðsleyfishafi skal framfylgja áætlun um að koma í veg fyrir þungun (Pregnancy Prevention Programme, PPP) í hverju aðildarríki. Samkomulag þarf að vera um áætlunina við til þess bært yfirvald í hverju aðildarríki og því framfylgt áður en lyfið er markaðsett.

3. Markaðsleyfishafi skal, ásamt til þess bærur yfirvöldum í hverju aðildarríki, samþykka endanlega útgáfu bréfs til fagfólks í heilbrigðisstétt og innihald fræðsluefnis fyrir fagfólk í heilbrigðisstétt áður en lyfið er markaðssett og tryggja að efnið hafi að geyma lykilþætti sem lýst er hér að neðan.
4. Markaðsleyfishafi skal samþykka framfylgd sjúklingaspjalda í hverju aðildarríki.
5. Áður en lyfið er samþykkt af til þess bæru yfirvaldi í viðkomandi aðildarríki og það markaðssett skal markaðsleyfishafi tryggja að fræðsluefnið sé afhent og prófað af samtökum sjúklinga eða, ef slík samtök eru ekki til staðar, eða geta ekki tekið þátt, af viðeigandi sjúklingahópum. Sjúklingar sem taka þátt ættu helst ekki að þekkja sögu talidomíðs. Niðurstöður notendaprófana þarf að afhenda þar til bæru yfirvaldi og lokaútgáfur efnis samþykktar á landsvísu.
6. Markaðsleyfishafi skal fá samþykkt í hverju aðildarríki áður en lyfið er sett á markað að:
 - Beita viðeigandi aðferðum til að meta notkun utan samþykktar ábendinga (off-label use) í hverju landi fyrir sig.
 - Safna ítarlegum gögnum til skilnings á lýðfræðilegum upplýsingum um markhópinn, ábendingum og fjölda kvenna á barneignaraldri til þess að geta fylgst náið með notkun utan þess sem tilgreint er á merkimiða.
7. Markaðsleyfishafi skal tilkynna EMA og viðeigandi fulltrúum sjúklinga og fórnarlamba um ætlaða dagsetningu markaðssetningar áður en til hennar kemur í hverju aðildarríki.

Lykilatriði sem þurfa að koma fram

Bréf til fagfólks í heilbrigðisstétt

Bréfið til fagfólks í heilbrigðisstétt skal vera í tveimur hlutum:

- Megintexti sem hefur verið samþykktur af sérfræðinefnd evrópsku Lyfjastofnunarinnar
- Sérstakar kröfur í hverju landi sem samþykktar eru af til þess bæru yfirvaldi varðandi:
 - Dreifingu lyfsins
 - Áætlun til að tryggja að öll skilyrði hafi verið uppfyllt áður en talidomíð er afgreitt

Fræðsluefni fyrir fagfólk í heilbrigðisstétt

Í fræðsluefni fyrir fagfólk í heilbrigðisstétt skal vera eftirfarandi:

- Bæklingur fyrir fagfólk í heilbrigðisstétt
 - Saga talidomíðs, upplýsingar um Thalidomide Celgene og heimilaða notkun þess
 - Skammtar
- Hámarkstímalengd meðferðar sem ávísað er samkvæmt skammtaáætlunum fyrir samþykktar ábendingar
 - 4 vikna meðferð fyrir konur sem geta orðið þunguðar
 - 12 vikna meðferð fyrir karla og konur sem ekki geta orðið þunguðar
- Vansköpunarmyndandi áhrif og þörfina á að koma í veg fyrir að fóstur komist í snertingu við lyfið
- Leiðbeiningar um meðhöndlun þynnu og hylkis af Thalidomide Celgene fyrir heilbrigðisstarfsmenn og umönnunaraðila
- Skyldur fagfólks í heilbrigðisstétt sem ætla sér að ávísa eða afgreiða Thalidomide Celgene þar með talið
 - Nauðsyn þess að veita sjúklingum ítarlegar upplýsingar og ráðgjöf
 - Að sjúklingar séu færir um að fylgja kröfum um örugga notkun talidomíðs
 - Nauðsyn þess að veita sjúklingum viðeigandi fræðsluefni
 - Tilkynna um allar þunganir eða aukaverkanir til Celgene og heilbrigðisyfirvalda (ef á við í viðkomandi ríki) á eyðublöðum sem fylgja með „Fræðsluefni fyrir fagfólk í heilbrigðisstétt“
- Ráðleggingar um öryggi sem eiga við alla sjúklinga
 - Lýsing og meðhöndlun blóðþurrðarsjúkdóma í hjarta (þ.m.t. hjartadrepis)
 - Förgun ónotaðs lyfs

- Ekki gefa blóð meðan á meðferð stendur (þar með talið meðan hlé er gert á meðferð) og í a.m.k. 7 daga eftir að notkun talidomíðs er hætt.
- Algrím til innleiðingar áætlunar til að koma í veg fyrir þungun
 - Það á að aðstoða við flokkun sjúklinga og ákvörðun nauðsynlegra aðgerða til að greina og koma í veg fyrir þungun.
- Upplýsingar um áætlun til að koma í veg fyrir þungun
 - Skilgreining á því hvenær kona getur orðið þunguð og aðgerðir sem sá sem ávísar lyfinu skal grípa til ef það er ekki vitað.
 - Upplýsingar um hvað er örugg getnaðarvörn
 - Öryggisleiðbeiningar fyrir konur sem geta orðið þungaðar
 - Nauðsyn þess að koma í veg fyrir útsetningu fósturs við lyfið
 - Krafa um að koma í veg fyrir þungun, skilgreining og nauðsyn á öruggum getnaðarvörnum
 - Ef konan þarf að skipta um eða hætta notkun getnaðarvarnar skal hún tilkynna:
 - Lækninum sem ávísar getnaðarvörninni að hún noti talidomíð
 - Lækninum sem ávísar talidomíði að hún hafi skipt um eða hætt notkun getnaðarvarnar
 - Kröfur um þungunarpróf
 - Leiðbeiningar um viðeigandi próf
 - Tíðni (áður en meðferð hefst, mánaðarlega á meðan á meðferð stendur og eftir að henni lýkur)
 - Nauðsyn þess að hætta að nota talidomíð tafarlaust ef grunur leikur á um þungun
 - Nauðsyn þess að láta meðferðarlækninn vita tafarlaust ef grunur leikur á um þungun
 - Öryggisleiðbeiningar fyrir karla
 - Nauðsyn þess að koma í veg fyrir að fóstur komist í snertingu við lyfið
 - Að talidomíð skilst út í sæði og nauðsyn þess að nota smokk ef maki er þungaður eða er kona sem getur orðið þunguð og notar ekki örugga getnaðarvörn
 - Að láta meðferðarlækninn vita tafarlaust ef konan verður þunguð og nota ávallt smokk við kynmök
 - Að hann skuli ekki gefa sæði meðan á meðferð stendur (þar með talið meðan hlé er gert á meðferð) og í a.m.k. 7 daga eftir að notkun talidomíðs er hætt
- Kröfur um að tilkynnt sé um þungun

Fyrirmæli um að hætta tafarlaust að taka talidomíð ef grunur leikur á um þungun, ef um kvenkyns sjúkling er að ræða

 - Sjúklingnum skal vísað til læknis sem er sérfræðingur í eða hefur reynslu af vansköpunarfræðum til að fá leiðbeiningar og mat
 - Fylla út þungunareyðublað sem fylgir „Fræðsluefni fyrir fagfólk í heilbrigðisstétt“
 - Upplýsingar um aðila á hverjum stað til að tilkynna um mögulega þungun
- Þungunareyðublöð fyrir upphafsskráningu og niðurstöður
- Mat eftir markaðssetningu og mat á meðferðarheldni (eins og við á í viðkomandi aðildarlandi)
- Eyðublöð fyrir skráningu aukaverkana
- Eyðublöð fyrir upphaf meðferðar og/eða sambærileg gögn
- Það eiga að vera 3 gerðir af eyðublöðum og/eða sambærilegum tækjum fyrir upphaf meðferðar:
 - Konur sem geta orðið þungaðar
 - Konur sem ekki geta orðið þungaðar
 - Karlkyns sjúklingur

- Eftirfarandi atriði eiga að vera á öllum eyðublöðum og/eða sambærilegum gögnum fyrir upphaf meðferðar:
 - Viðvörðun um vansköpunarmyndandi áhrif
 - Að sjúklingar fái viðeigandi ráðgjöf fyrir upphaf meðferðar
 - Dagsetning ráðgjafar
 - Yfirlýsing um skilning sjúklings varðandi hættu af notkun talidomíðs og aðgerðir til að koma í veg fyrir þungun (PPP)
 - Upplýsingar um sjúkling, undirskrift og dagsetning
 - Nafn þess sem ávísar lyfinu, undirskrift og dagsetning
 - Markmið þessa skjals þ.e. eins og fram kemur í PPP: „Markmið eyðublaðsins sem fyllt er út fyrir upphaf meðferðar er að vernda sjúklinga og hugsanleg fóstur með því að tryggja að sjúklingar séu fyllilega upplýstir um og skilji hættuna á vansköpun og öðrum aukaverkunum sem tengjast notkun talidomíðs. Þetta er ekki samningur og leysir engan undan skyldum sínum varðandi örugga notkun lyfsins og varnir gegn því að fóstur komist í snertingu við lyfið.”

- Eyðublöð og/eða sambærileg gögn fyrir upphaf meðferðar kvenkyns sjúklinga sem geta orðið þungaðir eiga einnig að innihalda:
 - Staðfestingu á að lækningin hafi rætt eftirfarandi:
 - Nauðsyn þess að forðast að fóstur komist í snertingu við lyfið
 - Að ef konan sé þunguð eða hyggist verða það megi hún ekki taka talidomíð
 - Nauðsyn þess að nota örugga getnaðarvörn, án hléa, í a.m.k. 4 vikur áður en meðferð hefst, á meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 4 vikur eftir að henni lýkur
 - Að ef konan þarf að skipta um eða hætta notkun getnaðarvarnar skuli hún tilkynna:
 - Lækninum sem ávísar getnaðarvörn hennar að hún taki talidomíð
 - Lækninum sem ávísar talidomíði að hún hafi skipt um eða hætt notkun getnaðarvarnar
 - Nauðsyn þungunarprófa fyrir meðferð, á a.m.k. 4 vikna fresti á meðan á meðferð stendur og eftir meðferð
 - Nauðsyn þess að hætta notkun talidomíð um leið og grunur vaknar um þungun
 - Nauðsyn þess að hafa samband við lækningu um leið og grunur vaknar um þungun
 - Að konan skuli ekki deila lyfinu með öðrum
 - Að konan skuli ekki gefa blóð meðan á meðferð stendur (þar með talið meðan hlé er gert á meðferð) og í a.m.k. 7 daga eftir að notkun talidomíðs er hætt

- Eyðublöð og/eða sambærileg gögn fyrir upphaf meðferðar kvenkyns sjúklinga sem ekki geta orðið þungaðir eiga einnig að innihalda:
 - Staðfestingu á að lækningin hafi rætt eftirfarandi:
 - Að konan skuli ekki deila lyfinu með öðrum
 - Að konan skuli ekki gefa blóð meðan á meðferð stendur (þar með talið meðan hlé er gert á meðferð) og í a.m.k. 7 daga eftir að notkun talidomíðs er hætt
 - Að konan skuli skila ónotuðum hylkjum í apótek þegar meðferð lýkur

- Eyðublöð og/eða sambærileg gögn fyrir upphaf meðferðar karlkyns sjúklinga eiga einnig að innihalda:
 - Staðfestingu á að lækningin hafi rætt eftirfarandi:
 - Nauðsyn þess að forðast að fóstur komist í snertingu við lyfið

- Að thalidomíð finnst í sæði og nauðsyn þess að nota smokka ef makinn er þungaður eða er kona sem getur orðið þunguð og notar ekki örugga getnaðarvörn
 - Að ef maki hans verður þungaður skuli maðurinn tilkynna læknum það tafarlaust og ávallt nota smokk
 - Að maðurinn skuli ekki gefa blóð eða sæði meðan á meðferð stendur (þar með talið meðan hlé er gert á meðferð) og í a.m.k. 7 daga eftir að notkun thalidomíðs er hætt
 - Að maðurinn skuli ekki deila lyfinu með öðrum
 - Að maðurinn skuli skila ónotuðum hylkjum í apótek þegar meðferð lýkur
- Sjúklingaspjöld og/eða sambærileg gögn:
 - staðfesting á að viðeigandi ráðgjöf hafi átt sér stað
 - staðfesting á frjósemi/ófrjósemi einstaklings
 - gátreitur (eða sambærilegt) sem læknir getur merkt við til að staðfesta að sjúklingur notar örugga getnaðarvörn (ef um konu sem getur orðið þunguð er að ræða)
 - staðfestingu á neikvæðu þungunarprófi fyrir upphaf meðferðar (ef um konu sem getur orðið þunguð er að ræða)
 - dagsetningar og niðurstöður þungunarprófa
- Fræðslubæklingar fyrir sjúklinga:
 - Fræðslubæklingar fyrir sjúklinga geta verið af 3 gerðum:
 - Bæklingur fyrir kvenkyns sjúklinga sem geta orðið þungaðir
 - Bæklingur fyrir kvenkyns sjúklinga sem ekki geta orðið þungaðir
 - Bæklingur fyrir karlkyns sjúklinga
- Eftirfarandi upplýsingar eiga að vera í öllum fræðslubæklingum fyrir sjúklinga:
 - Að talidomíð er vansköpunarmyndandi
 - Að talidomíð geti valdið blóðþurrðarsjúkdómi í hjarta (þ.m.t. hjartadrep) í
 - Lýsing á sjúklingaspjaldi og notkun þess í hverju aðildarríki
 - Leiðbeiningar fyrir sjúklinga, umönnunaraðila og fjölskyldumeðlimi um meðhöndlun Thalidomide Celgene
 - Ráðstafanir á landsvísu og aðrar ráðstafanir sem við eiga um ávísun talidomíðs lyfseðils til afgreiðslu
 - Að ekki eigi að deila talidomíði með öðrum einstaklingi
 - Að sjúklingurinn skuli ekki gefa blóð
 - Að sjúklingurinn láti lækninn vita um sérhverja aukaverkun
 - Að öllum ónotuðum hylkjum skuli skilað í apótek að meðferð lokinni
- Eftirfarandi upplýsingar skulu einnig koma fram í viðeigandi fræðslubæklingum fyrir sjúklinga:
 - Kvenkyns sjúklingar sem geta orðið þungaðir
 - Nauðsyn þess að koma í veg fyrir að fóstur komist í snertingu við lyfið
 - Nauðsyn þess að nota örugga getnaðarvörn
 - Að ef konan þarf að skipta um eða hætta notkun getnaðarvarnar skuli hún tilkynna:
 - Læknum sem ávísar getnaðarvörninni að hún taki talidomíð
 - Læknum sem ávísar talidomíði að hún hafi skipt um eða hætt notkun getnaðarvarnar
 - Þörf á þungunarprófum þ.e. fyrir meðferð, á a.m.k. 4 vikna fresti meðan á meðferð stendur og a.m.k. 4 vikum eftir að meðferð lýkur
 - Nauðsyn þess að hætta samstundis notkun talidomíðs ef grunur er um þungun
 - Nauðsyn þess að láta meðferðarlækninn vita tafarlaust ef grunur leikur á um þungun

- **Karlkyns sjúklingar**
 - Nauðsyn þess að koma í veg fyrir að fóstur komist í snertingu við lyfið
 - Að talidomíð finnist í sæði og nauðsyn þess að nota smökk ef makinn er þungaður eða er kona sem getur orðið þunguð sem notar ekki örugga getnaðarvörn
 - Að ef maki hans verður þungaður verði hann að láta meðferðarlækninn vita tafarlaust og ávallt að nota smökk
 - Að hann skuli ekki gefa sæði meðan á meðferð stendur (þar með talið meðan hlé er gert á meðferð) og í a.m.k. 7 daga eftir að notkun talidomíðs er hætt

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

VESKISSPJALD

1. HEITI LYFS

Thalidomide Celgene 50 mg hörð hylki
talidomíð

2. VIRK(T) EFNI

Í hverju hylki eru 50 mg af talidomíði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 hörð hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Notið eingöngu samkvæmt fyrirmælum læknis.

VIÐVÖRUN: Talidomíð veldur fæðingargöllum og fósturláti.

Sjúklingar verða að fara eftir Thalidomide Celgene áætluninni til að koma í veg fyrir þungun.

Geymið pakkninguna óopnaða.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Ónotuðu lyfi skal skila til lyfjafraeðings.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/443/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Thalidomide Celgene 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Thalidomide Celgene 50 mg
talidomíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Celgene Europe B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Thalidomide Celgene 50 mg hörð hylki talidomíð

ADVÖRUN

Talidomíð veldur fæðingargöllum og fósturláti. Ekki taka talidomíð ef þú ert þunguð eða gætir orðið þunguð. Þú verður að fylgja leiðbeiningum læknisins um getnaðarvarnir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Thalidomide Celgene og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Thalidomide Celgene
3. Hvernig nota á Thalidomide Celgene
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Thalidomide Celgene
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Thalidomide Celgene og við hverju það er notað

Upplýsingar um Thalidomide Celgene

Thalidomide Celgene inniheldur virkt efni sem nefnist talidomíð. Það tilheyrir flokki lyfja sem hafa áhrif á það hvernig ónæmiskerfið starfar.

Við hverju Thalidomide Celgene er notað

Thalidomide Celgene er notað samhliða tveimur öðrum lyfjum sem nefnast „melfalan“ og „prednisón“ til meðferðar við ákveðinni gerð krabbameins sem nefnist mergæxli, hjá fullorðnum. Það er notað hjá einstaklingum sem hafa nýlega greinst með mergæxli og hafa ekki fengið annað lyf við mergæxli og eru 65 ára eða eldri, eða sem eru yngri en 65 ára og geta ekki gengist undir háskammtameðferð með krabbameinslyfjum, en slík meðferð getur verið mjög mikið álag á líkamann.

Hvað er mergæxli?

Mergæxli er ákveðin gerð krabbameins sem hefur áhrif á ákveðna tegund af hvítum blóðkornum sem nefnst plasmafrumur. Þessar frumur safnast saman í beinmergnum og fjölga sér óstjórnlega. Það getur valdið skemmdum á beinum og nýrum. Mergæxli er yfirleitt ólæknanlegt. Þó er hægt að draga verulega úr einkennum og þau geta jafnvel horfið tímabundið. Slíkt kallast „sjúkdómshlé“.

Verkun Thalidomide Celgene

Thalidomide Celgene verkar með því að hjálpa ónæmiskerfi líkamans og ráðast beint á krabbameinið. Það verkar á ýmsa vegu:

- með því að stöðva þroska krabbameinsfrumnanna
- með því að stöðva vöxt æða í krabbameinsæxlum
- með því að örva hluta ónæmiskerfisins til að ráðast á krabbameinsfrumurnar.

2. Áður en byrjað er að nota Thalidomide Celgene

Þú munt hafa fengið ákveðin fyrirmæli hjá læknum, einkum um áhrif talidomíðs á ófædd börn (sem lýst er í Thalidomide Celgene áætluninni til að koma í veg fyrir þungun).

Þú munt hafa fengið fræðslubækling fyrir sjúklinga frá læknum þínum. Lestu það vandlega og fylgdu leiðbeiningunum sem þar koma fram.

Ef þú skilur þessar upplýsingar ekki fullkomlega skaltu biðja læknum um að útskýra þær aftur fyrir þér áður en þú tekur talidomíð. Sjá einnig frekari upplýsingar í köflunum „Varnaðarorð og varúðarreglur“ og „Meðganga og brjóstagiöf“.

Ekki má taka Thalidomide Celgene

- ef þú ert barnshafandi eða telur að þú getir verið barnshafandi eða hefur í hyggju að verða barnshafandi, **þar sem Thalidomide Celgene veldur fæðingargöllum og fósturláti.**
- ef þú getur orðið þunguð, nema þú getir fylgt eða farið eftir nauðsynlegum ráðstöfunum um getnaðarvarnir til að koma í veg fyrir að þú verðir þunguð (sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“ og „Meðganga og brjóstagiöf“).
- ef þú getur orðið þunguð mun lækurinn skrá niður í hvert sinn sem hann ávísar lyfinu að nauðsynlegar ráðstafanir hafi verið gerðar og veita þér staðfestingu á því.
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir talidomíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins sem talin eru upp í kafla 6 „Pakkningar og aðrar upplýsingar“.

Þú mátt ekki taka Thalidomide Celgene ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu tala við læknum eða lyfjafræðing áður en þú tekur Thalidomide Celgene.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þetta lyf er notað við eftirfarandi aðstæður:

Fyrir konur sem taka Thalidomide Celgene

Áður en meðferð hefst, skaltu spyrja læknum hvort þú getir orðið þunguð, jafnvel þó að þú teljir það ólíklegt. Þú getur orðið þunguð jafnvel þótt þú fái ekki tíðablæðingar eftir krabbameinsmeðferð.

Ef þú getur orðið þunguð:

- Mun lækurinn sjá til þess að þú farir í þungunarpróf
 - fyrir meðferð
 - á 4 vikna fresti meðan á meðferð stendur
 - 4 vikum eftir að meðferð er hætt
- Þú verður að nota eina skilvirka getnaðarvörn:
 - í a.m.k. 4 vikur áður en meðferð hefst
 - á meðan á meðferð stendur
 - þar til a.m.k. 4 vikum eftir að meðferð er hætt

Lækurinn mun segja þér hvaða getnaðarvarnir þú átt að nota.

Ef þú getur orðið þunguð, mun lækurinn skrá í hvert sinn sem lyfinu er ávísað að nauðsynlegar ráðstafanir, sem lýst er hér að ofan, hafi verið gerðar.

Fyrir karla sem taka Thalidomide Celgene

Talidomíð skilst út í sæði. Því skal ekki hafa kynmök án getnaðarvarna, jafnvel þótt þú hafir farið í ófrjósemisaðgerð.

- Koma verður í veg fyrir þungun og að fóstur komist í snertingu við lyfið á meðgöngu. Því skal ávallt nota smokka:
 - meðan á meðferð stendur
 - í a.m.k. 7 daga eftir að meðferð er hætt
- Þú mátt ekki gefa sæði:
 - meðan á meðferð stendur
 - í a.m.k. 7 daga eftir að meðferð er hætt

Fyrir alla sjúklinga

Talaðu við lækinn áður en þú tekur Thalidomide Celgene ef:

- Þú skilur ekki ráðleggingarnar sem læknirinn hefur gefið þér um getnaðarvarnir eða ef þú telur þig ófæra/n um að fara eftir ráðleggingunum.
- Þú hefur fengið hjartaáfall, hefur einhvern tíma fengið blóðtappa, eða ef þú reykir, ert með háan blóðþrýsting eða há kólesteról-gildi. Meðan á meðferð með Thalidomide Celgene stendur er meiri hættu á að blóðtappi myndist í bláæðum og slagæðum (sjá einnig kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- Þú hefur haft eða ert með taugakvilla, s.s. taugaskemmd sem veldur náladofa, óeðlilegri samhæfingu eða verkjum í höndum eða fótum (sjá einnig kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- Þú hefur haft eða ert með hægán hjartslátt (þetta kann að vera einkenni hægatakts).
- Þú ert með óeðlilega háan blóðþrýsting í slagæðum til lungna (sjá einnig kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- Hjá þér verður fækkun hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð) ásamt hita og sýkingu.
- Hjá þér verður fækkun blóðflagna. Þú verður í meiri hættu á að blæða eða fá marbletti.
- Þú ert með eða hefur verið með lifrarskemmdir (truflanir á lifrarstarfsemi), þ.m.t. óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa.
- Þú ert með eða hefur áður fengið alvarleg viðbrögð í húð sem kallast Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos eða lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (sem einnig er þekkt sem DRESS- eða lyfjaofnæmisheilkenni). (Lýsingu á einkennum má finna í kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- Þú hefur fengið ofnæmisviðbrögð meðan þú hefur verið á meðferð með Thalidomide Celgene svo sem útbrot, kláða, þrota, sundl eða öndunarerfiðleika.
- Þú hefur fundið fyrir syfju.
- Þú hefur fengið hita, kuldahroll og verulegan skjálfta og hugsanlega einnig lágan blóðþrýsting og ringlun (þetta geta verið einkenni alvarlegra sýkinga).
- Þú ert með eða hefur einhvern tíma fengið veirusýkingu, sérstaklega hlaupabóluristilsveiru, lifrabólgu B eða HIV veirusýkingu. Ef þú ert ekki viss, talaðu þá við lækinn. Meðferð með Thalidomide Celgene getur valdið því að veiran verði virk á ný hjá sjúklingum sem hafa fengið veiruna, sem leiðir til þess að sýkingin tekur sig upp að nýju. Læknirinn á að athuga hvort þú hefur einhvern tíma fengið lifrabólgu B veirusýkingu.
- Ef þú ert með nýrna- eða lifrarvandamál (sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Læknirinn gæti athugað hvort þú hafir mikinn æxlisvöxt í öllum líkamanum, að beinmergi meðtöldum. Það gæti leitt til ástands þar sem æxlin brotna niður og valda óvenjulega miklum breytingum á efnasamsetningu blóðsins, en það getur leitt til nýrnabilunar (þetta ástand nefnist æxlislýsuheilkenni) (sjá einnig kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Læknirinn ætti að meta hvort þú þróir með þér aðrar gerðir illkynja blóðsjúkdóma (sem nefnast bráðahvítblæði í mergfrumum og mergmisþroskaheilkenni) meðan á meðferð með Thalidomide Celgene stendur (sjá einnig kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Þú mátt ekki gefa blóð meðan á Thalidomide Celgene meðferð stendur og í a.m.k. 7 daga eftir að meðferð er hætt.

Ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af því sem nefnt er hér að ofan eigi við um þig, skaltu ráðfæra þig við lækinn áður en þú tekur Thalidomide Celgene.

Börn og unglingar

Ekki er ráðlagt að nota Thalidomide Celgene hjá börnum og unglungum undir 18 ára aldri.

Notkun annarra lyfja samhliða Thalidomide Celgene

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um þau lyf sem fengin eru án lyfseðils og jurta lyf.

Láttu lækninn vita ef þú tekur einhver lyf sem:

- valda syfju, þar sem talidomíð getur aukið áhrif þeirra. Þetta á einnig við um róandi lyf (svo sem kvíðastillandi lyf, svæfingalyf, geðrofslyf, H1 andhistamín, ópíumafleiður og barbítúröt).
- hægja á hjartslætti (valda hægslætti, svo sem andkólínesterasar og beta-blokkar).
- notuð eru við hjartasjúkdómum og fylgikvillum þeirra (svo sem dígoxín), eða til blóðþynningar (svo sem warfarín).
- hafa verið tengt við taugakvilla, svo sem önnur krabbameinslyf.
- eru til getnaðarvarnar.

Notkun Thalidomide Celgene með mat, drykk eða áfengi

Ekki má drekka áfengi á meðan Thalidomide Celgene er tekið. Það er vegna þess að áfengi veldur syfju og Thalidomide Celgene getur gert þig syfjaðri.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

Talidomíð veldur alvarlegum fæðingargöllum eða fósturláti.

- Aðeins eitt hylki sem barnshafandi kona tekur inn getur haft þær afleiðingar að barnið fæðist með alvarlega fæðingargalla.
- Þessir gallar geta verið styttri handleggir eða fótleggir, vanskapaðar hendur eða fætur, augna- eða eyrnagallar, og vandamál tengd innri líffærum.

Þú mátt ekki taka Thalidomide Celgene ef þú ert barnshafandi. Þú mátt heldur ekki verða barnshafandi á meðan þú ert að taka Thalidomide Celgene.

Þú verður að nota eina skilvirka getnaðarvörn ef þú ert kona sem getur orðið þunguð (sjá kafla 2, „Áður en byrjað er að nota Thalidomide Celgene“).

Þú verður að hætta meðferð og láta lækninn strax vita ef:

- Þú missir úr, eða telur að þú hafir misst úr blæðingar, eða þú hefur óvenjulegar blæðingar eða þig grunar að þú sért þunguð.
- Þú hefur kynmök við aðila af gagnstæðu kyni án þess að nota skilvirka getnaðarvörn.

Ef þú verður þunguð á meðan á talidomíð meðferð stendur, verður þú strax að hætta meðferðinni og láta lækninn vita.

Fyrir karla sem taka Thalidomide Celgene og eiga kvenkyns maka sem getur orðið þunguð, er vísað í kafla 2 „Áður en byrjað er að nota Thalidomide Celgene“. Ef maki þinn verður þunguður á meðan þú tekur talidomíð, skaltu tafarlaust láta lækninn vita.

Brjóstgjöf

Ekki gefa barni brjóst á meðan Thalidomide Celgene er tekið, þar sem ekki er vitað hvort talidomíð berst í brjóstamjólki hjá mönnum.

Akstur og notkun véla

Ekki aka eða nota nein tæki eða vélar ef þú finnur fyrir aukaverkunum eins og sundli, þreytu, svefnhöfga eða þokusýn.

3. Hvernig nota á Thalidomide Celgene

Notið Thalidomide Celgene alltaf nákvæmlega eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið, leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hve mikið á að taka

Ráðlagður skammtur er 200 mg (4 x 50 mg hylki) á dag fyrir fullorðna 75 ára og yngri eða 100 mg (2 x 50 mg hylki) á dag fyrir fullorðna eldri en 75 ára. Læknirinn mun ákveða skammtastærðina af

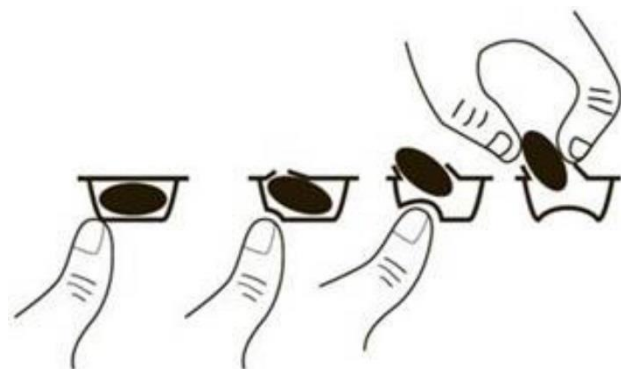
Thalidomide Celgene fyrir þig, fylgjast með framvindu og breyta skammtinum ef þörf krefur. Læknirinn mun segja þér hvernig á að taka Thalidomide Celgene og hversu lengi þú þarft að taka það (sjá kafla 2 „Áður en byrjað er að nota Thalidomide Celgene“).

Thalidomide Celgene er tekið daglega í meðferðarlotum þar sem hver lota varir í 6 vikur, ásamt melfalani og prednisóni sem tekin eru á 1. til 4. degi hverrar lotu.

Hvernig á að taka þetta lyf

- Ekki brjóta, opna eða tyggja hylkin. Ef duft úr brotnu Thalidomide Celgene hylki kemst í snertingu við húð skal þvo húðina vandlega án tafar með vatni og sápu.
- Heilbrigðisstarfsmenn, umönnunaraðilar og fjölskyldumeðlimir eiga að nota einnota hanska við meðhöndlun þynnunnar og hylkisins. Hanskana skal svo taka af með varúð, til þess að koma í veg fyrir útsetningu húðarinnar fyrir lyfinu, setja skal þá í lokanlegan pólýetýlen plastpoka og farga þeim í samræmi við gildandi reglur. Hendurnar skal síðan þvo vandlega með sápu og vatni. Konur sem eru þungaðar eða grunar að þær gætu verið þungaðar eiga ekki að meðhöndla þynnuna eða hylkið.
- Þetta lyf er tekið inn um munn.
- Gleypu hylkið heilt með fullu glasi af vatni.
- Ekki merja eða tyggja.
- Taktu hylkin í einum skammti fyrir háttatíma. Með því kemurðu í veg fyrir að finna fyrir syfju á öðrum tímum.

Þegar hylkið er tekið úr þynnupakkningunni á eingöngu að þrýsta á annan enda hylkisins þegar því er þrýst í gegnum álþynnuna. Ekki skal þrýsta á miðju hylkisins því þá getur hylkið brotnað.



Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur meira Thalidomide Celgene en þú áttir að gera skaltu tala strax við lækni eða fara tafarlaust á sjúkrahús. Ef mögulegt er skaltu hafa lyfjapakka og þennan fylgiseðil með þér.

Ef gleymist að taka Thalidomide Celgene

Ef þú gleymir að taka Thalidomide Celgene á réttum tíma og

- minna en 12 klst eru liðnar skaltu taka hylkin strax.
- meira en 12 klst eru liðnar skaltu ekki taka hylkin. Taktu næstu hylki á réttum tíma næsta dag.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þetta lyf getur valdið eftirfarandi aukaverkunum:

Hættu að taka Thalidomide Celgene og farðu tafarlaust til læknis ef þú tekur eftir eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum – þú gætir þurft á bráðri læknismeðferð að halda:

- Mjög mikil og alvarleg húðviðbrögð. Aukaverkanir í húð geta komið fram sem útbrot með eða án blaðra. Húðerting, sár eða þroti í munni, hálsi, augum, nefi og í kringum kynfæri, bjúgur og hiti og flensulík einkenni geta komið fram. Þessi einkenni geta verið merki um mjög sjaldgæf og alvarleg húðviðbrögð sem kallast Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju eða DRESS-heilkenni.
- Ofnæmisviðbrögð svo sem staðbundin eða útbreidd útbrot með kláða, ofnæmisbjúgur og bráðaofnæmisviðbrögð (alvarleg ofnæmisviðbrögð sem geta lýst sér með ofsakláða, útbrotum, þrota í augum, munni eða andliti, erfiðleikum við öndun eða kláða).

Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

- **Doða, náladofa, samhæfingarvandamálum eða sársauka í höndum og fótum.**
Það getur verið vegna taugaskemmda (sem kallast „kvillar í úttaugakerfi“), sem er mjög algeng aukaverkun. Þetta getur orðið mjög alvarlegt, sársaukafullt og valdið fötlun. Ef þú finnur fyrir slíkum einkennum skaltu ræða tafarlaust við lækninn sem getur dregið úr skammtinum eða stöðvað meðferðina. Þessi aukaverkun kemur yfirleitt fram eftir að lyfið hefur verið tekið í nokkra mánuði, en getur gerst fyrr. Það getur einnig gerst í nokkurn tíma eftir að meðferð er hætt. Verið getur að það hverfi ekki eða hverfi hægt.
- **Skyndilegum sársauka í brjóstholi eða öndunarerfiðleikum.**
Þetta gæti verið afleiðing blóðsega í slagæðum sem liggja til lungna, sem er algeng aukaverkun. Það getur gerst á meðan á meðferð stendur, eða eftir að meðferð hefur verið hætt.
- **Sársauka eða bólgu í fótleggjum, einkum í neðri hluta fótleggja eða kálfum.**
Það gæti verið afleiðing blóðsega í bláæðum í fótleggjunum, sem er algeng aukaverkun. Það getur gerst á meðan á meðferð stendur, eða eftir að meðferð hefur verið hætt.
- **Verk fyrir brjósti með leiðslu út í handleggi, háls, kjálka, bak eða maga, svita og mæði, ógleði eða uppköstum.**
Þetta geta verið einkenni um hjartaáfall/hjartadrep (sem gæti verið afleiðing blóðtappa í slagæðum í hjarta).
- **Erfiðleikum við að sjá eða tala, sem vara ekki lengi.**
Þetta geta verið einkenni um heilaslag (sem gæti verið afleiðing blóðtappa í slagæð í heila).
- **Hita, hrolli, særindum í háls, hósta, sárum í munni eða öðrum einkennum sýkingar.**
- **Blæðingum eða marblettum án áverka.**

Aðrar aukaverkanir eru meðal annars:

Mikilvægt er að hafa í huga að lítil hluti sjúklinga með mergæxli getur fengið aðrar gerðir krabbameina, sérstaklega illkynja blóðsjúkdóma, og mögulegt er að sú hætta sé aukin við meðferð með Thalidomide Celgene; því á læknirinn að meta vandlega ávinning og áhættu af meðferð með Thalidomide Celgene þegar hann ávísar lyfinu fyrir þig.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Hægðatregða.
- Sundl.
- Svefnhöfgi, þreytutilfinning.
- Skjálfti.
- Minnkuð eða óeðlileg tilfinning (tilfinningartruflun).
- Bólga í höndum og fótum.
- Fækkun blóðkorna. Þetta getur þýtt að þú sért líklegri til að fá sýkingar. Læknirinn þinn kann að fylgjast með blóðkornum þínum meðan á meðferð með Thalidomide Celgene stendur.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Meltingartruflanir, ógleði, uppköst, munnþurrkur.
- Útbrot, þurr húð.
- Fækkun hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð) ásamt hita og sýkingu.

- Fækkun rauðra og hvítra blóðkorna og blóðflagna á sama tíma (blóðkornafæð).
- Máttleysi, óstöðugleiki, orkuleysi eða styrkleysi, lágur blóðþrýstingur.
- Sótthiti, almenn vanlíðan.
- Krampar.
- Svimatilfinning í höfði, sem veldur því að erfitt er að standa upp og hreyfa sig á eðlilegan hátt.
- Þokusýn.
- Sýking í brjóstholi (lungnabólga), lungnasjúkdómur.
- Hægsláttur, hjartabilun.
- Þunglyndi, rugl, skapsveiflur, kvíði.
- Heyrnarskerðing eða heyrnarleysi.
- Nýrnasjúkdómur (nýrnabilun).

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Bólgur í lungnapípum (berkjubólga).
- Bólgur í frumum í magavegg.
- Gat í hluta af ristlinum sem getur valdið sýkingu.
- Garnastífla.
- Blóðþrýstingsfall þegar staðið er upp sem getur leitt til yfirliðs.
- Hjartsláttaróregla (gáttasleglarof eða gáttatif), svimatilfinning eða yfirlið.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- Vanvirkni skjaldkirtils (skjaldvakabrestur).
- Kynferðisleg vangeta, t.d. getuleysi.
- Alvarleg blóðsýking (sýklasótt) með hita, hrolli og miklum skjálfta, og hugsanlega lágum blóðþrýstingi og rugli (sýklasóttarlosti).
- Æxlislýsuheilkenni – efnaskipta-fylgikvillar sem geta komið fram meðan á meðferð gegn krabbameini stendur og stundum jafnvel án meðferðar. Þessir fylgikvillar eru vegna niðurbrots deyjandi krabbameinsfrumna og geta m.a. verið: Breytingar á efnasamsetningu blóðs, mikið magn kalíums, fosfórs og þvagsýru og lítið magn kalsíums, en þetta getur leitt til breytinga á nýrnastarfsemi og hjartslætti, krampa og stundum dauðsfalla.
- Lifrarskemmdir (truflanir á lifrarsarfsemi), þ.m.t. óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa.
- Blæðing í maga eða görnunum (blæðing í meltingarvegi).
- Versnun á einkennum Parkinsons sjúkdóms (svo sem skjálfta, þunglyndis eða ringlunar).
- Verkur í efri hluta kviðar og/eða baki, sem getur verið alvarlegur og er til staðar í nokkra daga, hugsanlega ásamt ógleði, uppköstum, hita og hröðum hjartslætti – þessi einkenni kunna að vera vegna bólgu í brisi (brísbólgu).
- Hækkun blóðþrýstings í æðum sem veita blóði til lungnanna, en það getur valdið mæði, þreytu, sundli, brjóstverk, hröðum hjartslætti eða þrota á fótleggjum eða ökklum (lungnaháþrýstingur).
- Veirusýkingar, þ.m.t. herpes zoster sýking (sem einnig er þekkt sem „ristill“, veirusýking sem veldur sársaukafullum húðútbrotum ásamt blöðrum) og endurtekin lifrabólgu B sýking (sem getur valdið gulnun húðar og augna, dökkbrúnum lit á þvagi, verk í hægri hluta kviðar, hita og ógleði eða uppköstum).
- Heilakvilli með einkennum sem geta verið breytingar á sjón, höfuðverkur, flog og ringlun með eða án hás blóðþrýstings (afturkræft aftara heilakvillaheilkenni eða PRES).
- Kvilli sem hefur áhrif á húðina og orsakast af bólgu í litlum æðum, með verkjum í liðum og hita (hvítkornasundrandi æðabólga).

Tilkynning aukaverkana

Látið læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Thalidomide Celgene

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á veskisspjaldinu og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki skal nota lyfið ef um sýnilegar skemmdir er að ræða eða innsigli er rofið.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Við lok meðferðar skal skila öllum ónotuðum hylkjum til apóteksins eða læknisins. Þetta kemur í veg fyrir misnotkun.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Thalidomide Celgene inniheldur

- Virka innihaldsefnið er talidomíð. Í hverju hylki eru 50 mg af talidomíði.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Hylkið inniheldur forhleypta sterkju og magnesíumsterat.
 - Í ytra borði hylkisins eru gelatín og títandíoxíð (E171).
 - Í prentblekinu eru gljálakk, svart járnóxíð (E172) og própýlenglýkól

Lýsing á útliti Thalidomide Celgene og pakkningastærðir

Thalidomide Celgene eru hvít hörð hylki merkt „Thalidomide Celgene 50 mg“. Hylkin eru afgreidd í veskisspjöldum sem hvert um sig inniheldur 28 hylki (2 þynnupakkningar með 14 hylkjum hvor).

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>. og á vef Lyfjastofnunar (www.lyfjastofnun.is). Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir talidomíð, eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Í ljósi þess að talidomíð hefur verið á markaði í meira en 10 ár og að þar með er komin umtalsverð reynsla af notkun talidomíðs og einnig með það í huga að ekki hafa verið gerðar neinar nýlegar breytingar á framkvæmd áætlunar um að koma í veg fyrir þungun (Pregnancy Prevention Programme, PPP), gætu tilkynningar frá markaðsleyfishöfum, innan ramma árlegru samantektanna um öryggi lyfsins (PSURs), komið í stað tilkynninga til Evrópsku lyfjastofnunarinnar á 6 mánaða fresti um stöðu framkvæmdar PPP í hverju aðildarríki og um mat á notkun í hverju aðildarríki. CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir talidomíð telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu sem inniheldur talidomíð sé óbreytt, að því gefnu að áformaðar breytingar á Viðauki 127a séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.