

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Thalidomide Celgene 50 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 50 mg talidomido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

Kapsulės yra baltos, nepermatomos, ant jų užrašyta „Thalidomide Celgene 50 mg“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Thalidomide Celgene derinyje su melfalanu ir prednizonu yra skirtas negydyta daugine mieloma sergančių pacientų, kurie yra 65 metų ir vyresni arba kurių negalima gydyti didelėmis chemoterapinių vaistų dozėmis, pirmaeiliam gydymui.

Thalidomide Celgene skiriamas ir išduodamas taip, kaip nurodyta Thalidomide Celgene neštumo prevencijos programoje (žr. 4.4 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydyti reikia pradėti ir gydymo eigą stebėti, prižiūrint gydytojams, turintiems gydymo imunomoduliatoriais ar chemoterapiniais preparatais patirties bei visiškai suprantantiems gydymo talidomidu riziką bei žinantiems stebėjimo reikalavimus (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Rekomenduojama talidomido dozė yra 200 mg per parą, vartojama per burną.

Galima taikyti ne daugiau kaip 12 gydymo ciklų, kurių kiekvienas trunka 6 savaites (42 dienas).

1 lentelė. Pradinės dozės, vartojant talidomidą kartu su melfalanu ir prednizonu

Amžius (metai)	ANS* (/μl)		Trombocitų skaičius (/μl)	Talidomidas ^{a,b}	Melfalanas ^{c,d,e}	Prednizonas ^f
≤ 75	> 1 500	IR	≥ 100 000	200 mg per parą	0,25 mg/kg per parą	2 mg/kg per parą
≤ 75	< 1 500, bet ≥ 1 000	ARBA	< 100 000, bet ≥ 50 000	200 mg per parą	0,125 mg/kg per parą	2 mg/kg per parą
> 75	> 1 500	IR	≥ 100 000	100 mg per parą	0,20 mg/kg per parą	2 mg/kg per parą
> 75	< 1 500, bet ≥ 1 000	ARBA	< 100 000, bet ≥ 50 000	100 mg per parą	0,10 mg/kg per parą	2 mg/kg per parą

* ANS – absoliutus neutrofilų skaičius.

^a Talidomidą buvo vartojamas kartą per parą prieš miegą 1-42-ąją kiekvieno 42 dienų trukmės gydymo ciklo dienomis.

^b Žinoma, kad talidomidą sukelia mieguistumą, ir jo vartojimas prieš miegą paprastai pagerina toleravimą.

^c Melfalaną buvo vartojamas kartą per parą 1-4-ąją kiekvieno 42 dienų trukmės gydymo ciklo dienomis.

^d Melfalano vartojimas: dozę sumažinti 50 %, jei yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas: ≥ 30 , bet < 50 ml/min.) arba sunkus (KrKl: < 30 ml/min.) inkstų nepakankamumas.

^e Didžiausia melfalano paros dozė: 24 mg (≤ 75 metų asmenims) arba 20 mg (> 75 metų asmenims).

^f Prednizonas buvo vartojamas kartą per parą 1-4-ąją kiekvieno 42 dienų trukmės gydymo ciklo dienomis.

Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda tromboembolinių reiškinių, periferinės neuropatijos, sunkių odos reakcijų, bradikardijos, sinkopės, somnolencijos neutropenijos ir trombocitopenijos (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Priklausomai nuo NVI-BTK (Nacionalinio vėžio instituto bendrųjų toksiškumo kriterijų) laipsnio, gali reikėti dozės vartojimą atidėti, ją mažinti arba nutraukti vaistinio preparato vartojimą.

Jei praleidus dozę praėjo mažiau nei 12 val., pacientas gali ją suvartoti. Jei praleidus dozę įprastu laiku praėjo daugiau nei 12 val., pacientas turi jos nevartoti. Kita dozė geriama įprastu laiku kitą dieną.

Tromboemboliniai reiškiniai

Tromboembolijos profilaktiką būtina taikyti bent 5 pirmuosius gydymo mėnesius, ypač tiems pacientams, kuriems yra papildomų trombozės rizikos veiksnių. Rekomenduojami vaistiniai preparatai profilaktikai yra mažos molekulinės masės heparinai ar varfinas. Sprendimą dėl antitrombozinių profilaktikos priemonių vartojimo galima priimti tik tiksliai įvertinus individualius paciento rizikos veiksnius (žr. 4.4, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Jei atsiranda bet kokių tromboembolinių reiškinių, gydymą šiuo vaistiniu preparatu būtina nutraukti ir pradėti įprastinį gydymą antikoaguliantais. Kai gydant antikoaguliantais paciento būklė stabilizuojama ir suvaldomos bet kokios tromboembolinių reiškinių komplikacijos, gydymą galima atnaujinti pradine talidomido doze, įvertinus naudos ir rizikos santykį. Vartojant talidomido, gydymą antikoaguliantais reikia tęsti.

Neutropenija

Reikia nuolat stebėti baltųjų kraujo ląstelių kiekį ir diferenciaciją, vadovaujantis onkologijos rekomendacijomis, ypač pacientams, kurie gali būti labiau linkę į neutropeniją. Priklausomai nuo NVI-BTK laipsnio, gali reikėti dozės vartojimą atidėti, ją mažinti arba nutraukti vaistinio preparato vartojimą.

Trombocitopenija

Reikia nuolat stebėti trombocitų kiekį, vadovaujantis onkologijos rekomendacijomis. Priklausomai nuo NVI-BTK laipsnio, gali reikėti dozės vartojimą atidėti, ją mažinti arba nutraukti vaistinio preparato vartojimą.

Periferinė neuropatija

Dozės korekcija dėl periferinės neuropatijos nurodyta 2 lentelėje.

2 lentelė. Rekomenduojamas dozės koregavimas pasireiškus su talidomido vartojimu susijusiai neuropatijai pirmaeilio dauginės mielomos gydymo metu

Neuropatijos sunkumas	Dozės ir gydymo režimo korekcija
1-ojo laipsnio (parestезija, silpnumas ir (arba) refleksų išnykimas) be funkcijos praradimo	Tęsti paciento stebėjimą atliekant klinikinį tyrimą. Jei simptomai pasunkėja, svarstytinas dozės mažinimas. Tačiau, jei simptomai pagerėja, dozės mažinti nereikia.
2-ojo laipsnio (trukdanti ne kasdienę veiklą, bet funkciją)	Sumažinti dozę arba pertraukti gydymą ir stebėti pacientą, atliekant klinikinius ir neurologinius tyrimus. Jei neuropatija nepalengvėja arba sunkėja, nutraukti gydymą. Jei neuropatija palengvėja iki 1-ojo laipsnio arba daugiau, gydymą galima atnaujinti, jei naudos ir rizikos santykis yra palankus.
3-iojo laipsnio (trukdanti kasdienę veiklą)	Nutraukti gydymą.
4-ojo laipsnio (neįgalumą sukianti neuropatija)	Nutraukti gydymą.

Alerginės reakcijos ir sunkios odos reakcijos

Pasireiškus 2-3-iojo laipsnio odos išbėrimui, reikia apsvarstyti galimybę laikinai arba visiškai nutraukti talidomido vartojimą. Talidomido vartojimą reikia nutraukti pasireiškus angioneurozinei edemai, anafilaksinei reakcijai, 4-ojo laipsnio išbėrimui, eksfoliaciniam ar pūsliniam išbėrimui arba įtarus Stevens–Johnson‘o sindromą (SJS), toksinę epidermio nekrolizę arba reakciją į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*); šioms reakcijoms išnykus, vėl pradėti vartoti nebegalima.

Senyvi pacientai

≤ 75 metų senyviems žmonėms specifiskai dozės koreguoti nereikia. Rekomenduojama pradinė talidomido dozė > 75 metų pacientams yra 100 mg per parą. Pradinę melfalano dozę > 75 metų senyviems žmonėms reikia sumažinti, atsižvelgiant į pradinius kaulų čiulpų resursus ir inkstų funkciją. Rekomenduojama pradinė melfalano dozė yra nuo 0,1 iki 0,2 mg/kg kūno svorio per parą, atsižvelgiant į kaulų čiulpų resursus, dar 50 % dozę reikia sumažinti esant vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas: ≥ 30, bet < 50 ml/min.) arba sunkiam (KrKl: < 30 ml/min.) inkstų nepakankamumui. Didžiausia melfalano paros dozė > 75 metų pacientams yra 20 mg (žr. 1 lentelę).

Pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi

Oficialiai Thalidomide Celgene poveikis pacientams, kurių inkstų ar kepenų funkcija sutrikusi, netirtas. Specifinių dozavimo rekomendacijų tokiems žmonėms nėra. Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams, kuriems yra sunkus organo veiklos sutrikimas, neatsiranda nepageidaujamų reakcijų.

Vaikų populiacija

Thalidomide Celgene nėra skirtas vaikų populiacijai dauginės mielomos indikacijai.

Vartojimo metodas

Thalidomide Celgene reikia gerti kartą per parą, prieš einant miegoti, kad būtų mažesnis somnolencinis poveikis. Kapsulių negalima atidaryti arba traiškyti (žr. 6.6 skyrių).

Išimant kapsulę iš lizdinės plokštelės, rekomenduojama spausti tik vieną kapsulės galą, taip sumažinant kapsulės deformavimo arba perlaužimo riziką.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas talidomidui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nėščios moterys (žr. 4.6 skyrių).
- Vaisingos moterys, kol neįgyvendintos visos nėštumo prevencijos programos sąlygos (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Vyro paciento nesugebėjimas ar nesutikimas naudotis reikiamomis kontraceptinėmis priemonėmis (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Teratogeninis poveikis

Talidomidas yra stiprus teratogenas žmogui, labai dažnai sukkeliantis sunkius ir gyvybei pavojingus apsigimimus. Talidomido jokia būdu negalima vartoti nėščioms arba galinčioms pastoti moterims, išskyrus tada, kai įgyvendintos visos nėštumo prevencijos programos sąlygos. Nėštumo prevencijos programos sąlygos turi būti įgyvendintos visoms šiuo vaistiniu preparatu gydomoms pacientėms ir pacientams.

Nevaisingų moterų kriterijai

Pacientė moteris arba paciento vyro partnerė laikoma vaisinga, išskyrus atvejus, kai jai tinka bent vienas iš toliau išvardytų kriterijų.

- Amžius ≥ 50 metų ir ≥ 1 metus trunkanti natūrali amenorėja (amenorėja, pasireiškusi po vėžio gydymo arba žindymo laikotarpiu, galimybės pastoti nepašalina).
- Gydytojo ginekologo patvirtintas priešlaikinis kiaušidžių nepakankamumas.

- Anksčiau atlikta abipusė salpingooforektomija arba histerektomija.
- XY genotipas, Turner'io sindromas, gimdos agenezė.

Patarimai

Vaisingos moters talidomidu gydyti negalima, nebent jai tinka visos toliau išvardytos būklės:

- Ji supranta galimą teratogeninio poveikio riziką vaisiui.
- Ji supranta būtinybę nepertraukiamai naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą bent 4 savaites prieš pradėdant gydymą, gydymo metu ir paskui bent 4 savaites.
- Net jei vaisingai moteriai yra amenorėja, ji turi laikytis visų patarimų dėl veiksmingos kontracepcijos.
- Ji turi sugebėti taikyti veiksmingas kontracepcijos priemones.
- Ji yra informuota ir supranta galimas nėštumo pasekmes ir būtinybę skubiai kreiptis į savo gydytoją, jei yra nėštumo rizika.
- Ji supranta būtinybę pradėti gydymą, kai tik po neigiamo nėštumo testo jai bus skirtas talidomidas.
- Ji supranta, kad tai yra būtina ir sutinka atlikti nėštumo testą kas 4 savaites, išskyrus atvejus, kai patvirtinta kiaušintakių sterilizacija.
- Ji patvirtina, kad supranta su talidomido vartojimu susijusį pavojų ir atsargumo priemonių būtinumą.

Kadangi talidomido randama spermoje, visi šio preparato vartojantys vyrai kaip atsargumo priemonės turi laikytis toliau išvardytų reikalavimų.

- Jis supranta galimą teratogeninio poveikio riziką, jei turi seksualinių santykių su nėščia arba vaisinga moterimi.
- Jis supranta būtinybę naudoti prezervatyvą, jei turi seksualinių santykių su nėščia arba vaisinga moterimi, nenaudojančia veiksmingų kontraceptinių priemonių (net jei vyrui atlikta vazektomija) gydymo metu, laikinai nutraukus gydymą ir bent 7 dienas baigus gydymą.
- Jis supranta, kad partnerei pastojus jam vartojant talidomidą ar 7 dienas po to, kai talidomidas baigtas vartoti, jis turi nedelsdamas informuoti gydantį gydytoją. Rekomenduojama partnere nukreipti pas patirties turintį teratologijos specialistą, kad jis moterį ištirtų ir patartų.

Vaistą skiriantis gydytojas turi užtikrinti, kad:

- pacientas laikysis nėštumo prevencijos programos sąlygų, įskaitant patvirtinimą, kad viską tinkamai suprato;
- pacientas patvirtins, kad suprato pirmiau minėtas sąlygas.

Kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti vieną veiksmingą kontracepcijos metodą bent 4 savaites prieš pradėdamos gydymą, gydymo metu ir bent 4 savaites po gydymo talidomidu, net laikinai nutraukus gydymą, išskyrus atvejus, kai pacientė visiškai ir nuolat susilaiko nuo lytinių santykių, tai patvirtindama kas mėnesį. Jei veiksminga kontracepcija nenustatyta, pacientą būtina pasiūsti pas tinkamai apmokytą sveikatos priežiūros specialistą, kad jis patartų dėl kontracepcijos metodo ir kad pacientas galėtų pradėti juo naudotis.

Veiksmingų kontracepcijos metodų pavyzdžiai gali būti šie:

- implantas;
- levonorgestrelį atpalaiduojanti vartojimo į gimdos ertmę sistema (VGES);
- medroksiprogesterono acetato depo injekcija;
- kiaušintakių sterilizacija;
- lytiniai santykiai tik su vyru, kuriam atlikta vazektomija, kuri turi būti patvirtinta dviem neigiamais sėklos tyrimais;
- ovuliaciją slopinančios kontraceptinės tabletės, kuriose yra tik progesterono (pvz., dezogestrelis).

Dėl venų tromboembolijos rizikos padidėjimo daugine mieloma (DM) sergančioms pacientėms sudėtinių geriamųjų kontraceptinių tablečių vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių). Jei moteris jau

vartoja sudėtinių geriamųjų kontraceptikų, ji turi juos keisti vienu iš pirmiau minėtų veiksmingų kontracepcijos metodų. Venų tromboembolijos rizika išlieka dar 4-6 savaites po sudėtinių geriamųjų kontraceptikų vartojimo nutraukimo.

Nėštumo testai

Nėštumo testus, kurių minimalus jautrumas yra 25 mTV/ml, vaisingoms moterims būtina atlikti gydytojui prižiūrint taip, kaip nurodyta toliau. Šis reikalavimas taikomas ir toms vaisingoms moterims, kurios nuolat visiškai susilaiko nuo lytinių santykių.

Prieš pradedant gydymą

Medikui prižiūrint, nėštumo testą reikia atlikti apsilankymo, kurio metu išrašomas talidomidas, pas gydytoją metu arba likus 3 dienoms iki apsilankymo pas vaistinio preparato išrašantį gydytoją, jeigu pacientė naudojo veiksmingą kontracepcijos metodą ne mažiau kaip 4 paskutines savaites. Tyrimo duomenys turi patvirtinti, kad gydymą talidomidu pradedanti pacientė nėra nėščia.

Stebėjimas ir gydymo nutraukimas

Medikui prižiūrint, nėštumo testą reikia kartotinai atlikti kas 4 savaites, įskaitant 4 savaites po gydymo nutraukimo, išskyrus atvejus, kai patvirtinta kiaušintakių sterilizacija. Šiuos nėštumo testus reikia atlikti iki apsilankymo, kurio metu gydytojas išrašo vaistinio preparato, dieną arba likus 3 dienoms iki šio apsilankymo.

Vyrai

Kadangi talidomido randama spermoje, visi pacientai vyrai kaip atsargumo priemone turi naudotis prezervatyvais gydymo metu, laikinai nutraukus gydymą ir bent 7 dienas baigus gydymą, jei jų partnerė yra nėščia arba vaisinga moteris ir nenaudoja veiksmingų kontracepcijos priemonių. Pacientai vyrai negali būti sėklos ar spermos donorais gydymo talidomidu metu (įskaitant laikiną gydymo nutraukimą) ir bent 7 dienas baigus gydymą.

Receptų išrašymo ir vaistinio preparato išdavimo apribojimai

Vaisingoms moterims talidomido receptą galima išrašyti daugiausiai 4 gydymo savaitėms, laikantis patvirtintoms indikacijoms taikomo dozavimo režimo (žr. 4.2 skyrių), gydymui tęsti reikalingas naujas receptas. Būtų idealu, jeigu tą pačią dieną būtų atliktas nėštumo testas, išrašytas receptas ir išduotas vaistinis preparatas. Talidomido galima išduoti ne vėliau kaip per 7 dienas nuo jo išrašymo datos.

Visiems kitiems pacientams talidomido galima išrašyti daugiausiai 12 gydymo savaitių, gydymui tęsti reikalingas naujas receptas.

Papildomos atsargumo priemonės

Pacientus būtina informuoti, kad šio vaistinio preparato kitam asmeniui jokia būdu neduotų, o baigus gydymą, visas nesuvaržytas kapsules grąžintų savo vaistininkui.

Gydymo talidomidu metu (įskaitant laikiną gydymo nutraukimą) ir bent 7 dienas baigus gydymą pacientui negalima būti kraujo donoru.

Ruošdami lizdinę plokštelę arba kapsulę, sveikatos priežiūros specialistai ir globėjai turi mūvėti vienkartinę pirštines. Moterims, kurios yra nėščios arba įtaria, kad galbūt yra nėščios, lizdinės plokštelės arba kapsulės ruošti negalima (žr. 6.6 skyrių).

Mokomoji medžiaga

Siekdamas padėti išvengti talidomido poveikio vaisiui, prieš pradedant skirti gydymą registruotojas pateiks mokomąją medžiagą sveikatos priežiūros specialistams, kuri papildomai įspės apie teratogeninį talidomido poveikį, pateiks patarimų dėl kontracepcijos ir informacijos apie būtinybę atlikti nėštumo tyrimus.

Vaistą skiriantis gydytojas turi informuoti pacientus (vyrus ir moteris) apie tikėtiną teratogeninio poveikio riziką ir griežtas nėštumo prevencijos priemones, kaip nurodyta nėštumo prevencijos programoje, ir pateikti jiems atitinkamą pacientams skirtą mokomąją brošiūrą, paciento kortelę ir (arba) tam lygiavertę priemonę, naudojamą pagal įdiegtą nacionalinę pacientų kortelių sistemą.

Nacionalinė kontroliuojama platinimo sistema įdiegta bendradarbiaujant su kiekviena nacionaline kompetentinga institucija. Kontroliuojama platinimo sistema apima paciento kortelės ir (arba) tam lygiavertės priemonės naudojimo išrašant receptą ir (arba) išduodant vaistinį preparatą kontrolę ir išsamių duomenų, susijusių su indikacija, rinkimą, kad būtų galima atidžiai stebėti vartojimą ne pagal indikaciją (*off-label use*) kiekvienos šalies teritorijoje. Būtų idealu, jeigu tą pačią dieną būtų atliktas nėštumo testas, išrašytas receptas ir išduotas vaistinis preparatas. Talidomido vaisingoms moterims galima išduoti per 7 dienas nuo jo išrašymo datos ir turint neigiamą nėštumo tyrimo, atlikto medicinos specialisto priežiūroje, rezultata.

Amenorėja

Talidomido vartojimas gali būti susijęs su menstruacinio ciklo sutrikimais, įskaitant amenorėją. Talidomido vartojimo metu pasireiškus amenorėjai turi būti daroma prielaida dėl pacientės nėštumo, kol nebus kliniškai patvirtinta, kad pacientė nėra nėščia. Aiškų mechanizmas, kaip talidomidas gali sukelti amenorėją, nenustatytas. Minėti pašaliniai reiškiniai pasireiškė per 6 mėnesius nuo gydymo talidomidu pradžios jaunoms (ikimenopauzinio amžiaus) moterims (amžiaus mediana 36 metai), esant ne daugybinės mielomos indikacijoms, ir pranyko nutraukus talidomido vartojimą. Vertinant su hormonų pokyčiais susijusius klinikinius atvejus nustatyta, kad amenorėja susijusi su sumažėjusia estradiolio koncentracija ir padidėjusia FSH/LH koncentracija. Tyrimo metu antikūnų prieš kiaušides tyrimas buvo neigiamas, prolaktino koncentracija buvo normali.

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai

Miokardo infarktas

Talidomido vartojantiems pacientams, ypač kuriems yra žinomų rizikos veiksnių, nustatyta miokardo infarkto (MI) atvejų. Pacientus, kuriems yra žinomų MI rizikos veiksnių, tarp jų anksčiau pasireiškusi trombozė, reikia atidžiai stebėti ir imtis veiksmų mėginant sumažinti visus valdomuosius rizikos veiksnius (pvz., rūkymą, padidėjusį kraujospūdį ir hiperlipidemiją).

Venų ir arterijų tromboembolijos reiškiniai

Talidomidu gydomiems pacientams padidėja venų tromboembolijos (pvz., giliųjų venų trombozės, plaučių embolijos) ir arterijų tromboembolijos (pvz., miokardo infarkto ir cerebrovaskulinių reiškinių) rizika (žr. 4.8 skyrių). Ši rizika yra didžiausia per pirmuosius 5 gydymo mėnesius. Trombozės profilaktikos ir antikoagulantų dozavimo rekomendacijos pateiktos 4.2 skyriuje.

Anksčiau buvę tromboemboliniai reiškiniai arba kartu vartojami eritrocitų gamybą skatinantys vaistiniai preparatai ar kitokie vaistiniai preparatai, pvz., pakaitinė hormonų terapija, taip pat gali didinti tromboembolijos riziką šiems pacientams, todėl šių vaistų reikia skirti atsargiai daugine mieloma sergantiems pacientams, vartojantiems talidomido kartu su prednizonu ir melfalanu. Jei hemoglobino koncentracija yra didesnė nei 12 g/dl, eritrocitų gamybą skatinančių preparatų vartojimą būtina nutraukti. Reikia imtis veiksmų mėginant sumažinti visus valdomuosius rizikos veiksnius (pvz., rūkymą, padidėjusį kraujospūdį ir hiperlipidemiją).

Pacientams ir gydytojams patariama stebėti, ar neatsiranda tromboembolijos požymių ir simptomų. Pacientams reikia nurodyti kreiptis į gydytoją, jei pasireiškia tokie simptomai kaip dusulys, krūtinės skausmas, rankų ar kojų patinimas.

Periferinė neuropatija

Periferinė neuropatija yra labai dažna, galinti būti sunki nepageidaujama reakcija į gydymą talidomidu. Ji gali sukelti nepraeinančią pažaidą (žr. 4.8 skyrių). Trečios fazės tyrimo metu vidutinis laikas iki pirmųjų neuropatijos reiškinių atsiradimo buvo 42,3 savaitės.

Jeigu pacientui pasireiškė periferinė neuropatija, reikia laikytis dozės ir gydymo režimo koregavimo nurodymų, pateiktų 4.2 skyriuje.

Rekomenduojama atidžiai stebėti, ar neatsiranda neuropatijos simptomų: parestezijos, dizestezijos, diskomforto, koordinacijos sutrikimo ar silpnumo.

Prieš pradėdant gydyti talidomidu, rekomenduojama atlikti klinikinius ir neurologinius tyrimus, o gydymo metu reguliariai įprastu būdu pacientą stebėti. Vaistinių preparatų, siejamų su neuropatija, talidomido vartojantiems pacientams reikia skirti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Talidomidas gali pasunkinti jau esančią neuropatiją, todėl jo negalima vartoti pacientams, kuriems yra klinikinių periferinės neuropatijos simptomų arba požymių, nebent klinikinė nauda būtų didesnė už riziką.

Sinkopė, bradikardija ir atrioventrikulinė blokada

Reikia stebėti, ar nepasireiškia sinkopė, bradikardija ir atrioventrikulinė blokada; kadangi tokiu atveju gali reikėti mažinti dozę arba nutraukti vaistinio preparato vartojimą.

Plaučių hipertenzija

Talidomidu gydomiems pacientams nustatyti plaučių hipertenzijos atvejai, kai kurie iš jų baigėsi mirtimi. Prieš pradėdant gydymą talidomidu ir gydymo metu reikia įvertinti, ar pacientams nėra gretutinės širdies ir plaučių ligos požymių bei simptomų.

Kraujo sutrikimai

Neutropenija

3-iojo ar 4-ojo laipsnio neutropenija kaip nepageidaujama reakcija dažniau nustatyta daugine mieloma sergantiems pacientams, gydytiems melfalano, prednizono ir talidomido (MPT) deriniu nei melfalano ir prednizono (MP) deriniu: atitinkamai 42,7 % ir 29,5 % (tyrimas IFM 99-06). Talidomidu gydant po to, kai jis pateko į rinką, nustatytos tokios nepageidaujamos reakcijos, kaip febrilinė neutropenija ir pancitopenija. Pacientus reikia stebėti, taip pat gali reikėti dozės vartojimą atidėti, ją mažinti arba nutraukti vaistinio preparato vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Trombocitopenija

Trombocitopenija, įskaitant 3-iojo ar 4-ojo laipsnio nepageidaujamas reakcijas, nustatyta daugine mieloma sergantiems pacientams, gydytiems MPT deriniu. Pacientus reikia stebėti, taip pat gali reikėti dozės vartojimą atidėti, ją mažinti arba nutraukti vaistinio preparato vartojimą (žr. 4.2 skyrių). Pacientams ir gydytojams patariama stebėti, ar neatsiranda kraujavimo požymių ir simptomų, įskaitant taškines kraujosruvas, kraujavimą iš nosies bei kraujavimą iš virškinimo trakto, ypač kartu vartojant vaistinių preparatų, galinčių sukelti kraujavimą (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Kepenų sutrikimai

Nustatyti kepenų sutrikimai, daugiausiai nenormalūs kepenų tyrimų rezultatai. Specifinių hepatoceliulinių ir cholestazinių sutrikimų nenustatyta, kai kuriais atvejais sutrikimai buvo mišrūs. Didžioji dalis reakcijų pasireiškė per pirmuosius 2 gydymo mėnesius ir nutraukus gydymą talidomidu praėjo savaime, negydant. Reikia stebėti pacientų kepenų funkciją, ypač jei jau yra kepenų sutrikimas arba vienu metu vartojama vaistinių preparatų, kurie gali skatinti kepenų funkcijos sutrikimą (žr. 4.8 skyrių).

Alerginės reakcijos ir sunkios odos reakcijos

Vartojant talidomidą, nustatyti alerginių reakcijų, įskaitant angioneurozinę edemą, anafilaksinę reakciją, bei sunkių odos reakcijų, įskaitant Stivenso–Džonsono (*Stevens–Johnson*) sindromą (SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir reakciją į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), atvejai. Vaistinių preparatą skiriantys asmenys turi informuoti pacientus apie šių reakcijų požymius ir simptomus ir nurodyti pacientams nedelsiant kreiptis į gydytoją, jeigu atsirado šių simptomų. Pasireiškus 2-3-iojo laipsnio odos išbėrimui, reikia apsvarstyti galimybę laikinai arba visiškai nutraukti talidomido vartojimą. Talidomido vartojimą reikia nutraukti pasireiškus angioneurozinei edemai, anafilaksinei reakcijai, 4-ojo laipsnio išbėrimui, eksfoliaciniam ar pūsliniam išbėrimui arba įtarus SJS, TEN arba *DRESS*; šioms reakcijoms išnykus, vėl pradėti vartoti nebegalima. (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Mieguistumas

Talidomidas labai dažnai sukelia mieguistumą. Pacientus reikia įspėti, kad vengtų situacijų, kai mieguistumas gali kelti pavojų, ir kad prieš vartodami kitokių mieguistumą sukeliančių vaistinių preparatų pasitartų su gydytoju. Ligonį reikia stebėti, nes gali tekti mažinti dozę.

Pacientus reikia informuoti apie galimą protinės ir (arba) fizinės gebos, reikalingos sudėtingoms užduotims atlikti, sutrikimą (žr. 4.7 skyrių).

Naviko irimo sindromas

Naviko irimo sindromo rizika yra tiems pacientams, kuriems prieš gydymą navikas yra labai proliferavęs. Šiuos pacientus būtina stebėti ypač atidžiai ir imtis atitinkamų atsargumo priemonių.

Infekcijos

Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia sunkių infekcijų, įskaitant sepsį ir sepsinį šoką.

Talidomidu gydomiems pacientams nustatyti viruso reaktyvacijos atvejai, įskaitant sunkius juostinės pūslelinės arba hepatito B viruso (HBV) reaktyvacijos atvejus.

Kai kuriais juostinės pūslelinės reaktyvacijos atvejais išsivystė diseminuota juostinė pūslelinė, dėl kurios reikėjo laikinai sustabdyti gydymą talidomidu ir taikyti tinkamą gydymą antivirusiniais preparatais.

Kai kuriais atvejais dėl HBV reaktyvacijos išsivystė ūminis kepenų nepakankamumas, dėl kurio reikėjo nutraukti talidomido vartojimą. Prieš pradėdant gydymą talidomidu, reikia nustatyti, ar nėra hepatito B viruso infekcijos. Pacientams, kuriems tyrimais nustatyta HBV infekcija, rekomenduojama pasitarti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties.

Viso gydymo metu reikia atidžiai stebėti, ar pacientams kurie anksčiau buvo infekuoti nepasireiškia viruso reaktyvacijos, įskaitant aktyvios HBV infekcijos, požymių ir simptomų.

Ūminė mieloidinė leukemija (ŪML) ir mielodisplaziniai sindromai (MDS)

Vieno klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo negydyta DM sergantys pacientai, vartojantys melfalano, prednizono ir talidomido derinį (MPT), nustatytas statistiškai reikšmingas ŪML ir MDS padažnėjimas. Ši rizika laikui bėgant didėjo; po dvejų metų šių ligų dažnis sudarė apie 2 %, po trejų metų – apie 4 %. Padidėjęs antrųjų pirminių navikų (APN) dažnis taip pat nustatytas lenalidomidą vartojantiems pacientams, kuriems buvo naujai diagnozuota dauginė mieloma. Iš invazinių APN MDS/ŪML atvejai nustatyti pacientams, vartojantiems lenalidomido derinį su melfalanu arba netrukus po didelės melfalano dozės pavartojimo ir autologinės kamieninių ląstelių transplantacijos.

Prieš pradėdant gydymą talidomido deriniu su melfalanu bei prednizonu, reikia atsižvelgti į gydymo talidomidu naudą ir ŪML bei MDS riziką. Gydytojai turi atidžiai įvertinti pacientus prieš gydymą ir gydymo metu naudodami standartinę atrankinę vėžio patikrą ir skirti reikiamą gydymą.

Pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi

Tyrimai, kuriuose dalyvavo sveiki tiriamieji ir daugine mieloma sergantys pacientai, rodo, kad inkstų arba kepenų funkcija talidomidui reikšmingos įtakos neturi (žr. 5.2 skyrių). Tačiau oficialių tyrimų, kuriuose dalyvautų pacientai, kurių inkstų ar kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta, todėl reikia atidžiai stebėti, ar pacientams, kuriems yra sunkus inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas, nepasireiškia nepageidaujamų reiškinių.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Talidomidas yra silpnas citochromo P450 izofermentų substratas, todėl kliniškai svarbi sąveika su vaistiniaisiais preparatais, kurie yra šios fermentų sistemos inhibitoriai ir (arba) induktoriai, nėra tikėtina. Talidomido nefermentinė hidrolizė, esanti pagrindinis šalinimo mechanizmas, rodo, kad su talidomidu susijusios sąveikos tarp vaistų tikimybė yra maža.

Kitų vaistinių preparatų slopinamojo poveikio sustiprėjimas

Talidomidas turi slopinamųjų savybių, todėl gali didinti slopinimą, sukeltą trankviliantų, migdomųjų preparatų, antipsichozinių vaistinių preparatų, H₁ histamininių receptorių blokatorių, opioidų darinių,

barbitūratų ir alkoholio. Talidomidu kartu su vaistiniais preparatais, sukeliančiais mieguistumą, reikia gydyti atsargiai.

Bradikardija

Kadangi talidomidas gali sukelti bradikardiją, atsargiai juo reikia gydyti kartu su vaistiniais preparatais, sukeliančiais tokį pat farmakodinaminį poveikį, pvz., veikliosiomis medžiagomis, sukeliančiomis polimorfinę paroksizminę skilvelinę tachikardiją, beta adrenoblokatoriais arba anticholinesteraziais preparatais.

Vaistiniai preparatai, sukiantys periferinę neuropatiją

Vaistiniais preparatais, kurių vartojimas siejamas su periferine neuropatija (pvz., vinkristinu ir bortezomibu), talidomido vartojančius pacientus reikia gydyti atsargiai.

Hormoniniai kontraceptiniai preparatai

Talidomidas nesąveikauja su hormoniniais kontraceptiniais preparatais. Noretindono ir etinilestradiolio farmakokinetika buvo tirta 10 sveikų moterų, išgėrusių vienkartinę 1 mg noretindrono ir 0,75 mg etinilestradiolio dozę. Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai, rezultatai buvo panašūs kartu vartojant 200 mg talidomido per parą arba jo nevartojant. Vis dėlto sudėtinių hormoninių kontraceptinių preparatų kartu vartoti nerekomenduojama, nes gali padidėti venų tromboembolinės ligos rizika.

Varfarinas

Sveikiems savanoriams, 4 paras vartojusiems kartotines talidomido dozes po 200 mg kartą per parą, poveikis tarptautiniam normalizuotam santykiui (TNS) nepasireiškė. Vis dėlto kadangi vėžiu sergantiems pacientams trombozės rizika yra didesnė ir kadangi dėl kortikosteroidų poveikio gali pagreitinėti varfarino metabolizmas, gydymo talidomido ir prednizono deriniu metu bei pirmas savaites po gydymo patariama atidžiai sekti TNS.

Digoksinas

Talidomido ir digoksino sąveikos nenustatyta. 18 sveikų savanorių vyrų, vartojančių kartotines 200 mg talidomido dozes, organizme akivaizdaus poveikio vienkartinės dozės digoksino farmakokinetikai nebuvo. Be to, vienkartinė 0,5 mg digoksino dozė neturėjo akivaizdaus poveikio talidomido farmakokinetikai. Ar poveikis daugine mieloma sergantiems pacientams bus kitoks, nežinoma.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys/ vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys privalo naudoti vieną veiksmingą kontracepcijos metodą bent 4 savaites prieš pradėdant gydymą, gydymo metu, įskaitant laikiną gydymo nutraukimą, ir bent 4 savaites po gydymo talidomidu (žr. 4.4 skyrių). Jei talidomido vartojanti moteris pastoja, gydymą būtina tuoju pat nutraukti ir pacientę nukreipti pas patyrusį teratologijos specialistą, kad jis pacientę ištirtų ir patartų.

Kadangi talidomido randama spermoje, visi pacientai vyrai kaip atsargumo priemonė turi naudotis prezervatyvu gydymo metu, laikinai nutraukus gydymą ir bent 7 dienas baigus gydymą, jei turi lytinių santykių su nėščia arba su vaisinga moterimi, kuri nenaudoja veiksmingų kontracepcijos priemonių. Tai taikoma net ir tuo atveju, jei vyrui buvo atlikta vazektomija.

Jei talidomido vartojančio paciento partnerė pastoja, rekomenduojama ją nukreipti pas patirties turintį teratologijos specialistą, kad jis moterį ištirtų ir patartų.

Nėštumas

Talidomido negalima vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kol neįgyvendintos visos nėštumo prevencijos programos sąlygos (žr. 4.3 skyrių).

Žmogui talidomidas yra stiprus teratogenas, labai dažnai (maždaug 30 %) sukeliantis sunkius ir gyvybei pavojingus apsigimimus: viršutinių ir (arba) apatinių galūnių ektromeliją (ameliją, fokomeliją, hemimeliją), mikrotiją su išorinės klausos landos anomalija (nematoma arba jos nėra), vidurinės ir

vidinės ausies pažeidimus (rečiau), akių pažeidimus (anofthalmiją, mikroftalmiją), įgimtą širdies ligą, inkstų anomalijas. Buvo aprašyta ir kitokių rečiau pasitaikančių apsigimimų.

Žindymas

Nežinoma, ar talidomidas išsiskiria į motinos pieną. Tyrimai su gyvūnais rodo, kad talidomidas išsiskiria į motinos pieną. Gydomo talidomidu metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Tyrimų su triušiais duomenimis, poveikio patinų ir patelių vaisingumui vaistinis preparatas nedaro, nors patinams pasireiškė sėklidžių degeneracija.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Thalidomide Celgene, vartojamas rekomenduojamomis dozėmis, gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai ar vidutiniškai.

Talidomidas gali sukelti nuovargį (labai dažnas poveikis), galvos svaigimą (labai dažnas), mieguistumą (labai dažnas) ir neryškų matymą (dažnas) (žr. 4.8 skyrių). Talidomidu gydomus pacientus reikia perspėti, kad pajutę nuovargį, svaigimą, mieguistumą ar pradėjus neryškiai matyti, nevairuotų, nevaldytų mechanizmų ir nedirbtų kitokio pavojingo darbo.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Daugumai talidomido vartojančių pacientų gali atsirasti nepageidaujamų reakcijų.

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su talidomido derinio su melfalanu ir prednizonu vartojimu, yra šios: neutropenija, leukopenija, vidurių užkietėjimas, mieguistumas, parestezija, periferinė neuropatija, anemija, limfopenija, trombocitopenija, galvos svaigimas, dizestezija, tremoras ir periferinė edema.

Be pirmiau išvardytų nepageidaujamų reakcijų, talidomido vartojant kartu su deksametazonu kitų klinikinių tyrimų metu, labai dažna nepageidaujama reakcija buvo nuovargis, dažnos nepageidaujamos reakcijos buvo praeinantis išemijos priepuolis, sinkopė, galvos sukimasis, hipotenzija, nuotaikos pokytis, nerimas, neryškus matymas, pykinimas ir dispepsija, nedažnos nepageidaujamos reakcijos buvo cerebrovaskulinis priepuolis, divertikulo perforacija, peritonitas, ortostatinė hipotenzija ir bronchitas.

Kliniškai svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su talidomido derinio su melfalanu ir prednizonu arba deksametazonu vartojimu, yra giliųjų venų trombozė ir plaučių embolija, periferinė neuropatija, sunkios odos reakcijos, įskaitant *Stevens–Johnson* sindromą, toksinę epidermio nekrolizę ir reakciją į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, sinkopė, bradikardija ir galvos svaigimas (žr. 4.2, 4.4 ir 4.5 skyrius).

Lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos

3 lentelėje išvardytos tik tos pagrindinio tyrimo metu ir vaistui esant rinkoje nustatytos nepageidaujamos reakcijos, kurių priežastinis ryšys su gydymu šiuo vaistiniu preparatu yra pagrįstas. Jų dažnis yra paremtas duomenimis, gautais pagrindinio lyginamojo klinikinio tyrimo, kurio metu tirtas talidomido derinio su melfalanu ir prednizonu poveikis pacientams, sergantiems anksčiau negydyta daugine mieloma, metu.

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) registruotos pagrindinio klinikinio tyrimo metu, vartojant talidomido derinį su melfalanu ir prednizonu, bei pasireiškusias vaistui esant rinkoje

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	<u>Dažnas</u>	Pneumonija
	<u>Dažnis nežinomas</u>	Sunkios infekcijos (pvz., mirtinas sepsis, įskaitant sepsinį šoką) [†] , virusinės infekcijos, įskaitant juostinę pūslelinę ir hepatito B viruso reaktyvacijos atvejus [†]
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	<u>Dažnas</u>	Ūminė mieloidinė leukemija*·^
	<u>Nedažnas</u>	Mielodisplazinis sindromas*·^
	<u>Dažnis nežinomas</u>	Naviko irimo sindromas [†]
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	<u>Labai dažnas</u>	Neutropenija, leukopenija, anemija, limfopenija, trombocitopenija
	<u>Dažnas</u>	Febrilinė neutropenija [†] , pancitopenija [†]
Imuninės sistemos sutrikimai	<u>Dažnis nežinomas</u>	Alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas, angioneurozinė edema, anafilaksinė reakcija, dilgėlinė) [†]
Endokrininiai sutrikimai	<u>Dažnis nežinomas</u>	Hipotirozė [†]
Psichikos sutrikimai	<u>Dažnas</u>	Sumišimas, depresija
Nervų sistemos sutrikimai	<u>Labai dažnas</u>	Periferinė neuropatija*, tremoras, galvos svaigimas, parestezija, dizestezija, mieguistumas
	<u>Dažnas</u>	Traukuliai [†] , sutrikusi koordinacija
	<u>Dažnis nežinomas</u>	Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)*· [†] , Parkinsono ligos simptomų pasunkėjimas
Ausų ir labirintų sutrikimai	<u>Dažnas</u>	Sutrikusi klausa arba kurtumas [†]
Širdies sutrikimai	<u>Dažnas</u>	Širdies nepakankamumas, bradikardija
	<u>Nedažnas</u>	Miokardo infarktas [†] , prieširdžių virpėjimas [†] , atrioventrikulinė blokada [†]
Kraujagyslių sutrikimai	<u>Dažnas</u>	Giliųjų venų trombozė*
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	<u>Dažnas</u>	Plaučių embolija*, intersticinė plaučių liga, bronchopneumopatija, dusulys
	<u>Dažnis nežinomas</u>	Plaučių hipertenzija [†]
Virškinimo trakto sutrikimai	<u>Labai dažnas</u>	Vidurių užkietėjimas
	<u>Dažnas</u>	Vėmimas, burnos džiūvimas
	<u>Nedažnas</u>	Žarnų nepraeinamumas [†]
	<u>Dažnis nežinomas</u>	Virškinimo trakto perforacija [†] , pankreatitas [†] , kraujavimas iš virškinimo trakto [†]
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	<u>Dažnis nežinomas</u>	Kepenų sutrikimai [†]
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	<u>Dažnas</u>	Toksinis odos išbėrimas, išbėrimas, odos sausmė
	<u>Dažnis nežinomas</u>	Stevens-Johnson'o sindromas*· [†] , toksinė epidermio nekrolizė*· [†] , reakcija į vaistą su eozinofilija ir sistemineis simptomais*· [†] , leukocitoklastinis vaskulitas [†]
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	<u>Dažnas</u>	Inkstų nepakankamumas [†]
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	<u>Dažnis nežinomas</u>	Seksualinės funkcijos sutrikimas [†] , menstruacijų sutrikimai, įskaitant amenorėją [†]
Bendrieji sutrikimai ir	<u>Labai dažni</u>	Periferinė edema

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
vartojimo vietos pažeidimai	<u>Dažnas</u>	Karščiavimas, bendrasis negalavimas, silpnumas

* Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą žr. 4.8 skyriuje.

† Nustatytos vaistui esant rinkoje.

^ Apie ūminę mieloidinę leukemiją ir mielodisplazinį sindromą pranešta viename klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo anksčiau negydyta DM sergantys pacientai, vartojantys kartu melfalaną, prednizoną ir talidomidą (MPT).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Nepageidaujamos kraujo reakcijos pateikiamos, lyginant su pasireiškusiomis lyginamąjį preparatą vartojusiems tiriamiesiems, nes lyginamasis preparatas darė reikšmingą poveikį kraujui (4 lentelė).

4 lentelė. Kraujo sutrikimų, pasireiškusių tyrimo IFM 99-06 metu gydant melfalano ir prednizono (MP) deriniu arba melfalano, prednizono ir talidomido (MPT) deriniu, palyginimas (žr. 5.1 skyrių)

	n (pacientų %)	
	MP (n = 193)	MPT (n = 124)
	3 ir 4 laipsnio*	
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)

* PSO kriterijai

Kitos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos talidomidui esant rinkoje, tačiau nepasireiškusios pagrindinio tyrimo metu, buvo febrilinė neutropenija ir pancitopenija.

Teratogeninis poveikis

Vaisiaus mirties gimdoje arba sunkių apsigimimų, visų pirma fokomelijos, rizika yra labai didelė. Talidomido negalima vartoti visu nėštumo laikotarpiu (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Venų ir arterijų tromboembolijos reiškiniai

Nustatyta, kad pacientams, gydomiems talidomidu, padidėja venų tromboembolijos (pvz., giliųjų venų trombozės ir plaučių embolijos) bei arterijų tromboembolijos (pvz., miokardo infarkto ir cerebrovaskulinių reiškinų) rizika (žr. 4.4 skyrių).

Periferinė neuropatija

Gydymo talidomidu metu periferinė neuropatija yra labai dažna, galinti būti sunki nepageidaujama reakcija. Ji gali sukelti nepraeančią pažaidą (žr. 4.4 skyrių). Paprastai periferinė neuropatija pasireiškia vaistinio preparato nuolat vartojant kelis mėnesius, tačiau jos atvejų buvo ir po palyginti trumpalaikio vartojimo. Didėjant bendrai suvartotai dozei ir ilgėjant gydymo trukmei, neuropatijos sukeltamų sutrikimų, dėl kurių prireikia visiškai ar laikinai nutraukti gydymą arba mažinti dozę, atsiranda dažniau. Simptomų gali atsirasti ir praėjus šiek tiek laiko po gydymo talidomidu nutraukimo, ir jie gali po truputį išnykti arba ne.

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES) (ang. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)) / užpakalinės grįžtamosios leukoencefalopatijos sindromas (UGLS) (ang. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS))

Nustatyti UGES / UGLS atvejai. Be kitų, pasireiškė šie požymiai ir simptomai: regos sutrikimas, galvos skausmas, traukulių priepuoliai ir pakitusi psichinė būklė, su susijusia hipertenzija arba be jos. UGES / UGLS diagnozę reikia patvirtinti atliekant smegenų vizualizaciją. Daugumai nustatytų atvejų buvo būdingi pripažinti UGES / UGLS rizikos veiksniai, įskaitant hipertenziją, inkstų sutrikimą ir tuo pat metu vartojamas dideles kortikosteroidų dozes ir (arba) taikomą chemoterapiją.

Ūminė mieloidinė leukemija (ŪML) ir mielodisplaziniai sindromai (MDS)

Vieno klinikinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo daugine mieloma sergantys pacientai, vartojantys melfalano, prednizono ir talidomido derinį, nustatyti ŪML ir MDS atvejai (žr. 4.4 skyrių).

Alerginės reakcijos ir sunkios odos reakcijos

Gydant talidomidu pranešta apie alerginių reakcijų, įskaitant angioneurozinę edemą, anafilaksinę reakciją bei sunkių odos reakcijų, įskaitant *Stevens–Johnson* sindromą, TEN ir *DRESS*, atvejus. Jei įtariama angioneurozinė edema, anafilaksinė reakcija, *Stevens–Johnson* sindromas, TEN arba *DRESS*, gydymo talidomidu atnaujinti negalima (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių).

Senyvi pacientai

Nepageidaujamų reakcijų pobūdis > 75 metų pacientams, vartojantiems 100 mg talidomido kartą per parą, buvo panašus į nepageidaujamų reakcijų pobūdį ≤ 75 metų pacientams, vartojantiems 200 mg talidomido kartą per parą (žr. 3 lentelę). Tačiau > 75 metų pacientams sunkių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnio rizika gali būti didesnė.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Literatūroje buvo paskelbta apie aštuoniolika perdozavimo atvejų, kai buvo pavartotos didesnės nei 14,4 gramų dozės. Trylika iš šių atvejų pacientai vartojo tik talidomidą; suvartotas kiekis buvo 350–4 000 mg. Šiems pacientams nepasireiškė jokių simptomų arba pasireiškė mieguistumo, dirglumo, prastos savijautos ir (arba) galvos skausmo simptomai. Vienam 2 metų vaikui, suvartojusiam 700 mg dozę, be mieguistumo ir dirglumo, pasireiškė nenormalus padų refleksas. Mirties atvejų nebuvo, visi vaistinio preparato perdozavę pacientai pasveiko be pasekmių. Specifinio talidomido priešnuodžio nėra. Reikia sekti vaistinio preparato perdozavusio ligonio gyvybinius požymius ir tinkamomis palaikomosiomis priemonėmis palaikyti kraujospūdį bei kvėpavimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1. Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, kiti imunosupresantai, ATC kodas - L04AX02.

Talidomidas turi chiralinį centrą ir klinikinėje praktikoje vartojamas (+)-(R)- ir (-)-(S)-talidomido racemato pavidalu. Talidomido veikimo ribos nėra visiškai iširtos.

Veikimo mechanizmas

Talidomidas turi imunomoduliuojamąjį poveikį, mažina uždegimą ir gali sukelti antineoplazminį poveikį. *In vitro* tyrimų ir klinikinių tyrimų duomenimis, minėtas talidomido poveikis gali priklausyti nuo per didelės naviko nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α) gamybos slopinimo bei pasirinktų ląstelės paviršiaus adheziją veikiančių molekulių, dalyvaujančių leukocitų migracijoje ir antiangiogeniniame aktyvume, moduliacijos silpninimo. Be to, talidomidas yra barbitūratams nepriklausantis centrinio poveikio sedaciją sukeliantis migdomasis vaistinis preparatas. Antibakterinio poveikio jis neturi.

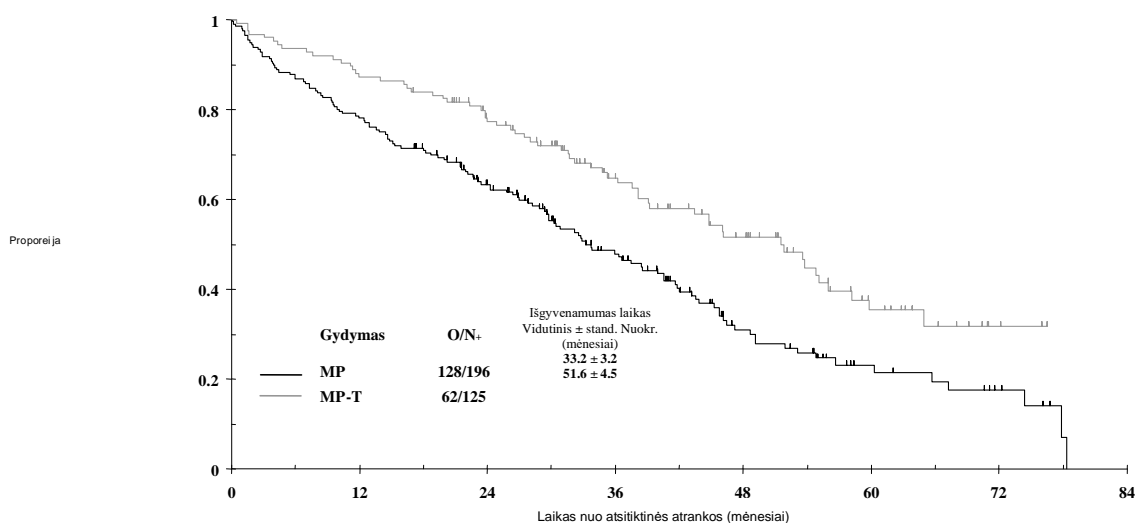
Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

III fazės atsitiktinių imčių, atvirojo, lygiagrečių grupių, daugiacentrio IFM 99-06 tyrimo rezultatai parodė, kad naujai diagnozuota daugine mieloma sergantiems pacientams, vartojant talidomido derinį su melfalanu ir prednizonu 12 ciklų po 6 savaites, išgyvenamumas yra ilgesnis. Šiame tyrime dalyvavo 65-75 metų pacientai, 41 % (183/447) jų buvo 70 metų arba vyresni. Talidomido dozės mediana buvo

217 mg, > 40 % pacientų buvo taikyti 9 gydymo ciklai. Melfalano ir prednizono paros dozė buvo atitinkamai 0,25 mg/kg kūno svorio ir 2 mg/kg kūno svorio. Ją tiriamieji vartojo 1-4 kiekvieno 6 savaitių gydymo ciklo dienomis.

Be analizės pagal protokolą, buvo pateikti IFM 99-06 tyrime dalyvavusių pacientų tolesnio 15 mėn. stebėjimo duomenys. Bendro išgyvenamumo (BI) mediana MPT ir MP grupėse buvo atitinkamai 51,6 9(± 4,5) ir 33,2 (± 3,2) mėnesio (97,5 % PI: 0,42-0,84). Šis 18 mėnesių skirtumas buvo statistiškai reikšmingas: mirties rizikos sumažėjimo rizikos santykis MPT grupėje buvo 0,59, 97,5 % PI – 0,42 0,84, p reikšmė – < 0,001 (žr. 1 pav.).

1 paveikslas. Bendras išgyvenamumas, atsižvelgiant į taikytą gydymą



Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti talidomido tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis dauginei mielomai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2. Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgerto talidomido absorbcija yra lėta. Didžiausia koncentracija plazmoje atsiranda praėjus 1-5 val. po pavartojimo. Tuo pačiu metu valgomas maistas lėtina absorbciją, bet nekeičia bendro absorbuojamo vaistinio preparato kiekio.

Pasiskirstymas

Prie kraujo plazmos baltymų (+)-(R) ir (-)-(S) enantiomerų prisijungia atitinkamai 55 % ir 65 %. Talidomido randama vyrų spermoje, jo koncentracija būna panaši į koncentraciją kraujo plazmoje (žr. 4.4 skyrių). Amžiaus, lyties, inkstų funkcijos ir kraujo cheminės sudėties kintamieji talidomido pasiskirstymui reikšmingos įtakos neturėjo.

Biotransformacija

Beveik visas talidomidas metabolizuojamas vykstant nefermentinei hidrolizei. Plazmoje nepakitęs talidomidas sudaro 80 % kraujotakos komponentų. Šlapime nepakitęs talidomidas sudarė nedidelę dalį (< 3 % dozės). Be talidomido, hidrolizės produktų N-(o-karboksibenzoil) glutarimido ir ftaloilzoglutamino, susidariusių nefermentiniais procesais, taip pat buvo plazmoje ir dideliais kiekiais šlapime. Oksidacinis metabolizmas bendro talidomido metabolizmo reikšmingai neveikia. Citochromo

P450 katalizuojamas talidomido metabolizmas kepenyse yra minimalus. Yra tyrimų *in vitro* duomenų, rodančių, kad prednizonas gali sukelti fermentų indukciją, dėl kurios gali sumažėti kartu vartojamų vaistinių preparatų ekspozicija. Šių duomenų reikšmė *in vivo* nežinoma.

Eliminacija

Išgėrus vieną 50-400 mg dozę, talidomido pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje buvo 5,5-7,3 val. Išgėrus vieną 400 mg radioaktyviuoju izotopu žymėto talidomido dozę, bendras vidutinis pašalinimas iki 8-tos dienos sudarė 93,6 % vartotos dozės. Didžioji dalis radioaktyvios dozės buvo pašalinta per 48 valandas po dozės vartojimo. Daugiausiai buvo pašalinta su šlapimu (> 90 %); pašalinimas su išmatomis buvo mažas.

Tarp kūno svorio ir nustatyto talidomido klirensa yra tiesinis ryšys; daugine mieloma sergantiems pacientams, kurių kūno svoris buvo 47-133 kg, talidomido klirensas buvo nuo maždaug 6-12 l/h; tai rodo 0,621 l/h talidomido klirensa didėjimą, kūno svoriui padidėjus 10 kg.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Bendra sisteminė ekspozicija (AUC) yra proporcinga dozei, vartojant vienkartinės dozes. Farmakokinetikos priklausomumo nuo laiko nepastebėta.

Kepenų ir inkstų funkcijos sutrikimas

Talidomido metabolizmas veikiant kepenų citochromų P450 sistemai yra minimalus, ir nepakitęs talidomidas nėra pašalinamas per inkstus. Inkstų funkcijos (KrKl) ir kepenų funkcijos (kraujo sudėtis) rodikliai rodo minimalų inkstų ir kepenų funkcijos poveikį talidomido farmakokinetikai. Iš esmės talidomido metabolizmo kepenų arba inkstų disfunkcija veikti neturėtų. Pacientų, sergančių paskutinės stadijos inkstų liga, duomenys inkstų funkcijos poveikio talidomido farmakokinetikai nerodo.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Šunų patinams po vienerių vaistinio preparato vartojimo metų nustatyti laikini tulžies kamščiai kanalėliuose, kai ekspozicija 1,9 karto viršijo ekspoziciją žmogaus organizme.

Tyrimų metu pelėms ir žiurkėms sumažėjo trombocitų kiekis. Atrodo, kad šis pokytis priklausė nuo talidomido poveikio ir atsirado tada, kai ekspozicija buvo 2,4 karto didesnė už atsirandančią žmogaus organizme. Šis sumažėjimas klinikinių požymių nesukėlė.

Vienerių metų tyrimų metu, kalėms, kurių organizme vaistinio preparato ekspozicija buvo 1,8 karto arba atitinkamai daugiau negu 3,6 karto didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme, nustatytas pieno liaukų padidėjimas ir (arba) pamėlynavimas bei rujos pailgėjimas. Šių rezultatų reikšmė žmogui nežinoma.

Talidomido poveikis skydliaukės funkcijai buvo nustatinėtas tyrimais su žiurkėmis ir šunimis. Šunims jokie poveikio nepastebėta, bet žiurkėms atsirado akivaizdus nuo dozės priklausomas bendro ir laisvojo T4 kiekio sumažėjimas, kuris buvo pastovesnis patelėms.

Mutageninio ar genotoksinio poveikio, atliekant standartinius talidomido genotoksiškumo tyrimus, nenustatyta. Pelėms, žiurkių patinams ir patelėms, kurių organizme ekspozicija buvo atitinkamai maždaug 15, 13 ir 39 kartus didesnė už apskaičiuotą klinikinį rekomenduojamos pradinės dozės AUC, kancerogeninio poveikio nepastebėta.

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad atskirų gyvūnų rūšių jautrumas teratogeniniam talidomido poveikiui skiriasi. Įrodyta, kad žmonėms talidomidas yra teratogenas.

Tyrimų su triušiais duomenimis, poveikio patinų ir patelių vaisingumui vaistinis preparatas nedaro, nors patinams pasireiškė sėklidžių degeneracija.

Toksinio poveikio perinataliniu ir postnataliniu laikotarpiu tyrimo metu triušių patelėms, ne didesnės kaip 500 mg/kg kūno svorio talidomido paros dozės sukėlė abortus, padažnino negyvo vaisiaus

atsivedimą ir sumažino jaunikių gyvybingumą žindymo laikotarpiu. Jaunikiams, kurių motinos buvo gydomos talidomidu, dažniau įvykdavo abortas, sumažėdavo jų kūno svorio prieaugis, pakisdavo išmokimo procesas ir atmintis, sumažėdavo vaisingumas ir pastojimo indeksas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Krakmolos, pregelifikuotas
Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas

Želatina
Titano dioksidas (E171)

Spausdinimo rašalas

Šelakas
Juodasis geležies oksidas (E172)
Propilenglikolis

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC / PCTFE / aliuminio lizdinė plokštelė, kurioje yra 14 kapsulių.

Pakuotės dydis: 28 kapsulės (dvi lizdinės plokštelės) kiekvienoje kišeninėje kortelėje.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Kapsulių negalima atidaryti arba traiškyti. Jei talidomido miltelių pateko ant odos, reikia nedelsiant gerai nuplauti odą vandeniu su muilu. Jei talidomido miltelių pateko ant gleivinių, juos reikia gerai nuplauti vandeniu.

Ruošdami lizdinę plokštelę arba kapsulę, sveikatos priežiūros specialistai ir globėjai turi mūvėti vienkartinės pirštines. Po to pirštines reikia nusiimti atsargiai, kad vaistinio preparato nepatektų ant odos, įdėti į hermetiškai uždaromą plastikinį polietileninį maišelį ir pašalinti laikantis vietinių reikalavimų. Tada reikia gerai nusiplauti rankas vandeniu su muilu. Moterims, kurios yra nėščios arba įtaria, kad galbūt yra nėščios, lizdinės plokštelės arba kapsulės ruošti negalima (žr. 4.4 skyrių).

Gydymą baigus, visas nesuvartotas kapsules būtina grąžinti vaistininkui.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/443/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2008 m. balandžio 16 d.
Paskutinio perregistravimo data 2018 m. vasario 08 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**
 1. Registruotojas turės suderinti kontroliuojamos platinimo sistemos elementus su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis ir įdiegti tokią programą šalyje, kuri užtikrintų, toliau pateiktų nurodymų vykdymą.
 - Prieš vaisto patekimą į rinką visi gydytojai, kurie galės išrašyti Thalidomide Celgene, ir visi vaistininkai, kurie išduos Thalidomide Celgene, gaus Tiesioginį kreipimąsi į sveikatos priežiūros specialistus (žr. toliau).
 - Prieš vaistinio preparato išrašymą visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie galės išrašyti (ar išduoti, sutinkant nacionalinėms kompetentingoms institucijoms) Thalidomide Celgene, gaus Mokomosios informacijos sveikatos priežiūros specialistams rinkinį, kuriame yra:
 - mokomoji brošiūra sveikatos priežiūros specialistui;
 - mokomosios brošiūros pacientams;
 - paciento kortelės;
 - preparato charakteristikų santrauka (PCS), pakuotės lapelis ir ženklavimas.
 2. Registruotojas turi įgyvendinti Nėštumo prevencijos programą (NPP) kiekvienoje šalyje narėje. NPP elementai kiekvienoje šalyje narėje turi būti suderinti su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis ir turi būti įgyvendintos prieš pateikiant vaistinį preparatą į rinką.

3. Registruotojas turi suderinti galutinį Tiesioginio kreipimosi į sveikatos priežiūros specialistus tekstą ir Mokomosios informacijos sveikatos priežiūros specialistams rinkinio turinį su kiekvienos šalies narės nacionaline kompetentinga institucija prieš pateikdamas vaistinį preparatą į rinką bei užtikrinti, kad medžiagoje būtų pagrindiniai toliau aprašyti elementai.
4. Registruotojas turi suderinti paciento kortelės sistemos įgyvendinimą kiekvienoje šalyje narėje.
5. Prieš patvirtinant nacionalinei kompetentingai institucijai ir vaistiniam preparatui patenkant į rinką registruotojas turi užtikrinti, kad mokomoji medžiaga bus pateikta nacionalinėms pacientų organizacijoms ir jų peržiūrėta arba, jeigu tokios organizacijos nėra ar ji negali dalyvauti, – tam tikroms pacientų grupėms. Geriausia, kad tokie pacientai nebūtų susipažinę su talidomido istorija. Pacientų atliktos patikros rezultatai bus pateikti kompetentingai nacionalinei institucijai, o galutinė medžiaga bus patvirtinta nacionaliniu lygiu.
6. Be to, prieš pateikdamas vaistinį preparatą į rinką, registruotojas turi su kiekviena šalimi nare suderinti toliau išvardytus punktus.
 - Tinkamiausias strategijas, skirtas stebėti vartojimui ne pagal indikaciją šalies teritorijoje.
 - Išsamių duomenų rinkimą, siekiant nustatyti tikslinės populiacijos demografinius duomenis, vaisingų moterų skaičių ir indikaciją, kad būtų galima atidžiai stebėti vartojimą ne pagal indikaciją (*off-label use*) kiekvienos šalies teritorijoje.
7. Registruotojas turi informuoti EMA ir atitinkamus valstybių pacientus bei nukentėjusiųjų atstovus apie siūlomą patekimo į rinką datą, prieš vaistiniam preparatui patenkant į rinką kiekvienoje valstybėje narėje.

Pagrindiniai elementai, kuriuos privaloma įtraukti

Tiesioginis kreipimasis į sveikatos priežiūros specialistus

Tiesioginis kreipimasis į sveikatos priežiūros specialistus bus dviejų dalių.

- Pagrindinis tekstas, suderintas su Žmonėms skirtų vaistų komitetu (CHMP).
- Nacionaliniai specifiniai reikalavimai, suderinti su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis, dėl:
 - preparato platinimo;
 - procedūrų, užtikrinančių, kad prieš pradėdant platinti talidomidą buvo imtasi visų reikiamų priemonių.

Mokomosios informacijos sveikatos priežiūros specialistams rinkinys

Mokomosios informacijos sveikatos priežiūros specialistams rinkinyje bus toliau išvardyti elementai.

- Brošiūra sveikatos priežiūros specialistui
 - Talidomido istorija, trumpas Thalidomide Celgene aprašymas ir jo patvirtinta indikacija
 - Dozavimas
- Maksimali vienu receptu išrašoma gydymo trukmė, laikantis patvirtintoms indikacijoms taikomo dozavimo režimo:
 - 4 savaitės gydymo vaisingoms moterims;
 - 12 savaičių gydymo vyrams ir nevaisingoms moterims.
- Teratogeniškumas ir būtinybė vengti poveikio vaisiui.
- Rekomendacijos sveikatos priežiūros specialistams ir globėjams, kaip ruošti Thalidomide Celgene lizdinę plokštelę arba kapsulę.
- Sveikatos priežiūros specialisto, ketinančio išrašyti receptą arba išduoti arba išduoti Thalidomide Celgene, įsipareigojimai, įskaitant išvardytus toliau
 - Būtinybė išsamiai informuoti ir konsultuoti pacientus.
 - Patvirtinimas, kad pacientas sugebės laikytis saugaus talidomido vartojimo reikalavimų.

- Būtinybė pacientams teikti jiems skirtą tinkamą mokomąją medžiagą.
- Pranešti apie nėštumą ar nepageidaujamus reiškinius kompanijai Celgene bei vietinei sveikatos priežiūros institucijai (jei nustatyta valstybės narės), naudojant Mokomosios informacijos sveikatos priežiūros specialistams rinkinyje esančias formas.
- Saugumo patarimai, svarbūs visiems pacientams.
 - Išeminės širdies ligos (įskaitant miokardo infarktą) aprašymas ir valdymas.
 - Nesuvaldyto vaistinio preparato naikinimas.
 - Gydomo talidomidu metu (įskaitant laikiną gydymo nutraukimą) ir bent 7 dienas baigus gydymą nebūti kraujo donoru.
- Nėštumo prevencijos plano įgyvendinimo algoritmas
 - Jis padės suskirstyti pacientus į kategorijas ir nustatyti reikiamas prevencijos bei nustatymo priemones
- Nėštumo prevencijos programos informacija.
 - Vaisingos moters apibrėžimas ir veiksmai, kurių vaistinio preparato skiriantis gydytojas turi imtis, jei abejoja.
 - Informacija apie veiksmingas kontracepcijos priemones.
 - Saugumo patarimai vaisingoms moterims
 - Būtinybė vengti poveikio vaisiui.
 - Nėštumo prevencijos reikalavimai, tinkamų kontracepcijos metodų apibrėžimas ir būtinybė.
 - Kad jeigu jai reikia keisti kontracepcijos metodą arba nustoti jį naudoti, moteris turi informuoti:
 - kontraceptinių priemonių skiriantį gydytoją apie tai, kad ji vartoja talidomido;
 - talidomido skiriantį gydytoją apie tai, kad ji nustojo naudoti kontracepcijos metodą arba jį pakeitė.
 - Nėštumo tyrimų reikalavimai.
 - Patarimas dėl tinkamų testų.
 - Dažnis (prieš gydymo pradžią, kas mėnesį gydymo metu ir po gydymo).
 - Būtinybė nutraukti talidomido vartojimą tuoj pat, kai tik įtariamas nėštumas.
 - Būtinybė pranešti gydančiam gydytojui tuoj pat, kai tik įtariamas nėštumas.
- Saugumo patarimai vyrams.
 - Būtinybė vengti poveikio vaisiui.
 - Talidomido aptinkama sėkloje, todėl būtina naudoti prezervatyvą, jei lytinių santykių partnerė yra nėščia arba yra vaisinga moteris, kuri nenaudoja veiksmingų kontracepcijos priemonių.
 - Jeigu partnerė pastoja, būtina nedelsiant informuoti gydantį gydytoją ir lytinių santykių metu visada naudoti prezervatyvą.
 - Jam negalima būti sėklos donoru gydymo talidomidu metu (įskaitant laikiną gydymo nutraukimą) ir bent 7 dienas baigus gydymą.
- Pranešimo apie nėštumą reikalavimai.
 - Nurodymas nutraukti talidomido vartojimą tuoj pat, kai tik įtariamas nėštumas, jei pacientė yra moteris
 - Būtinybė siųsti pacientę pas patyrusį teratologijos specialistą, kad jis iširtų ir patartų.
 - Užpildyti Pranešimo apie nėštumą formą, esančią Mokomosios informacijos sveikatos priežiūros specialistams rinkinyje.
 - Suderinti vietinius kontaktus, kuriais būtų galima naudotis pranešant apie įtariamą nėštumą.

- Pranešimo apie nėštumą pradinė ir baigčių formos.
- Gydomo po to, kai vaistinis preparatas pateko į rinką, ir taisyklių laikymosi įvertinimas (taip, kaip nustatyta valstybės narės).
- Pranešimo apie nepageidaujamą reakciją formos.

- Gydomo pradžios formos ir (arba) lygiavertės priemonės
- Gydomo pradžios formos turi būti 3 tipų ir (arba) turi būti imamas lygiaverčių priemonių:
 - vaisingoms moterims;
 - nevaisingoms moterims;
 - pacientams vyrams.

- Visose Gydomo pradžios formose ir (arba) lygiavertėse priemonėse turi būti toliau išvardytos dalys:
 - Įspėjimas dėl teratogeninio poveikio.
 - Patvirtinimas, kad prieš gydymo pradžią pacientai yra tinkamai pakonsultuoti
 - Konsultacijos data.
 - Patvirtinimas, kad pacientas supranta talidomido riziką ir žino NPP priemones.
 - Paciento duomenys, parašas ir data.
 - Vaistinio preparato išrašą gydytojo pavardė, parašas ir data.
 - Šio dokumento tikslas taip, kaip nurodyta NPP, t. y.: „Gydymo pradžios formos tikslas – apsaugoti pacientą ir galimą vaisių, užtikrinant, kad ligonis yra visapusiškai informuotas ir supranta teratogeninio poveikio riziką bei kitas nepageidaujamas reakcijas, susijusias su talidomido vartojimu. Tai nėra sutartis ir nėra vienas neatleidžiamas nuo atsakomybės saugiai vartoti šį vaistinį preparatą bei užtikrinti, kad jis nepaveiktų vaisiaus.“

- Vaisingoms moterims skirtose Gydomo pradžios formose ir (arba) lygiavertėse priemonėse turi būti ir toliau išvardytos dalys.
 - Patvirtinimas, kad gydytojas aptarė toliau išvardytus klausimus.
 - Būtinybė vengti poveikio vaisiui.
 - Jeigu moteris yra nėščia arba planuoja pastoti, jai talidomido vartoti negalima.
 - Būtinybė pastoviai naudoti veiksmingos kontracepcijos priemones bent 4 savaites prieš pradėdant gydymą, viso gydymo metu ir dar bent 4 savaites baigus gydymą.
 - Jeigu moteriai kontracepcijos metodą reikia keisti arba nustoti jį naudoti, ji turi informuoti:
 - kontraceptinių priemonių skiriančią gydytoją apie tai, kad ji vartoja talidomidą;
 - talidomido skiriančią gydytoją apie tai, kad ji kontracepcijos metodą pakeitė arba nustojo jį naudoti.
 - Būtinybė atlikti nėštumo testus, t. y. prieš gydymą, bent kas 4 savaites gydymo metu ir po gydymo.
 - Būtinybė nutraukti talidomido vartojimą tuoj pat, kai tik įtariama, kad moteris pastojo.
 - Būtinybė kreiptis į gydytoją tuoj pat, kai tik įtariama, kad moteris tapo nėščia.
 - Informacija apie tai, kad šio preparato negalima duoti kitiems asmenims.
 - Informacija apie tai, kad gydymo talidomidu metu (įskaitant laikiną gydymo nutraukimą) ir bent 7 dienas baigus gydymą moteriai negalima būti kraujo donore.
 - Informacija apie tai, kad baigus gydymą kapsules būtina grąžinti vaistininkui.

- Nevaisingoms moterims skirtose Gydomo pradžios formose ir (arba) lygiavertėse priemonėse turi būti ir toliau pateikta medžiaga.
 - Patvirtinimas, kad gydytojas aptarė toliau išvardytus klausimus.
 - Informacija apie tai, kad šio preparato negalima duoti kitiems asmenims.
 - Informacija apie tai, kad gydymo talidomidu metu (įskaitant laikiną gydymo

- nutraukimą) ir bent 7 dienas baigus gydymą moteriai negalima būti kraujo donore.
 - Informacija apie tai, kad baigus gydymą kapsules būtina grąžinti vaistininkui.
- Vyrams pacientams skirtose Gydymo pradžios formose ir (arba) lygiavertėse priemonėse turi būti ir toliau pateikta informacija.
 - Patvirtinimas, kad gydytojas aptarė toliau išvardytus klausimus.
 - Būtinybė vengti poveikio vaisiui.
 - Talidomido aptinkama sėkloje, todėl būtina naudoti prezervatyvą, jei lytinių santykių partnerė yra nėščia arba vaisinga moteris, kuri nenaudoja veiksmingų kontracepcijos priemonių.
 - Jeigu partnerė pastoja, jis turi nedelsdamas informuoti gydantį gydytoją ir lytinių santykių metu visada naudoti prezervatyvą.
 - Vyriui negalima būti sėklos ar kraujo donoru gydymo talidomidu metu (įskaitant laikiną gydymo nutraukimą) ir bent 7 dienas baigus gydymą.
 - Jis negali duoti šio vaistinio preparato kitiems asmenims.
 - Baigus gydymą, kapsules būtina grąžinti vaistininkui.
- Paciento kortelės ir (arba) lygiavertės priemonės.
 - Patvirtinimas, kad tinkama konsultacija suteikta.
 - Vaisingumo būklės dokumentavimas.
 - Žymos laukelis (ar panašiai), kuriame gydytojas padeda paukščiuką, patvirtindamas, jog pacientė naudojami veiksmingu kontracepcijos būdu (jei moteris yra vaisinga).
 - Patvirtinimas, kad pradinis nėštumo testas, prieš pradėdant gydymą, yra neigiamas (jei moteris yra vaisinga).
 - Nėštumo testų datos ir rezultatai.
- Mokomosios brošiūros pacientams
 - Mokomosios brošiūros pacientams turi būti 3 tipų:
 - brošiūra vaisingoms moterims;
 - brošiūra nevaisingoms moterims,
 - brošiūra vyrams pacientams.
- Visose mokomosiose brošiūrose pacientams turi būti toliau išvardyta informacija.
 - Talidomidas yra teratogeniškas preparatas.
 - Talidomidas gali sukelti išeminę širdies ligą (įskaitant miokardo infarktą).
 - Paciento kortelės aprašymas ir jos naudojimas tam tikroje valstybėje narėje.
 - Thalidomide Celgene vartojimo rekomendacijos pacientams, globėjams ir šeimos nariams
 - Nacionaliniai ar kiti taikytini specifiniai susitarimai dėl Thalidomide Celgene išrašymo, kad jo būtų galima išduoti.
 - Kitam asmeniui talidomido duoti negalima.
 - Pacientui negalima būti kraujo donoru.
 - Pacientas turi pranešti savo gydytojui apie bet kokius nepageidaujamus reiškinius.
 - Baigus gydymą, visas kapsules reikia grąžinti vaistininkui.
- Ši informacija taip pat turi būti pateikiama atitinkamoje mokomojoje brošiūroje pacientams.
 - Vaisingoms moterims
 - Būtinybė vengti poveikio vaisiui.
 - Veiksmingos kontracepcijos būtinybė.
 - Jeigu moteriai reikia keisti kontracepcijos metodą arba nustoti jį naudoti, ji turi informuoti:
 - kontraceptinių priemonių skiriančią gydytoją apie tai, kad ji vartoja talidomido;
 - talidomido skiriančią gydytoją apie tai, kad ji pakeitė kontracepcijos metodą arba nustojo jį naudoti.

- Nėštumo testų būtinybė, t. y. prieš gydymą, bent kas 4 savaites gydymo metu ir bent po 4 savaitių paskui.
 - Būtinybė nedelsiant nutraukti talidomido vartojimą, jei įtariama, kad moteris nėščia.
 - Būtinybė nedelsiant kreiptis gydytoją, jei įtariama, kad moteris pastojo.
- Vyrams pacientams.
- Būtinybė vengti poveikio vaisiui.
 - Talidomido aptinkama sėkloje, todėl būtina naudoti prezervatyvą, jei lytinių santykių partnerė yra nėščia arba vaisinga moteris, kuri nenaudoja veiksmingų kontracepcijos priemonių.
 - Jeigu partnerė pastoja, jis turi nedelsdamas informuoti gydantį gydytoją ir lytinių santykių metu visada naudoti prezervatyvą.
 - Vyrai negalima būti sėklos donoru gydymo talidomidu metu (įskaitant laikiną gydymo nutraukimą) ir bent 7 dienas baigus gydymą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KIŠENINĖ KORTELĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Thalidomide Celgene 50 mg kietosios kapsulės
Talidomidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 50 mg talidomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Naudokite tik kaip nurodė gydytojas.

ĮSPĖJIMAS: talidomidas sukelia apsigimimus ir vaisiaus mirtį.

Pacientai turi vykdyti Thalidomide Celgene nėštumo prevencijos programą.

Pakuotę laikyti sandarią.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą reikia grąžinti vaistininkui.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/443/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Thalidomide Celgene 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Thalidomide Celgene 50 mg
Talidomidas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Celgene Europe B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Thalidomide Celgene 50 mg kietosios kapsulės

Talidomidas

ĮSPĖJIMAS

Talidomidas sukelia apsigimimus ir vaisiaus mirtį. Nevartokite talidomido, jeigu esate arba galite tapti nėščia. Turite laikytis gydytojo pateiktų nurodymų dėl kontracepcijos.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Thalidomide Celgene ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Thalidomide Celgene
3. Kaip vartoti Thalidomide Celgene
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Thalidomide Celgene
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Thalidomide Celgene ir kam jis vartojamas

Kas yra Thalidomide Celgene

Thalidomide Celgene sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos talidomidu. Jis priklauso vaistų, veikiančių imuninės sistemos veiklą, grupei.

Kam Thalidomide Celgene vartojamas

Thalidomide vartojamas kartu su kitais dviem vaistais, vadinamais „melfalanu“ ir „prednizonu“, suaugusiesiems, sergantiems tam tikros rūšies vėžiu, vadinamu dauginė mieloma, gydyti. Vaistas vartojamas žmonėms, kuriems liga neseniai diagnozuota, kuriems dar nėra skirtas kitas vaistas dauginė mielomai gydyti ir kurie yra 65 metų ir vyresni arba kurie yra jaunesni nei 65 metų ir kurių negalima gydyti didele chemoterapinių vaistinių preparatų doze, kurią organizmui gali būti labai sunku pakelti.

Kas yra dauginė mieloma

Dauginė mieloma yra tam tikros rūšies vėžys, kuris veikia tam tikros rūšies baltąsias kraujo ląsteles, vadinamas plazmos ląstelėmis. Šios ląstelės kaupiasi kaulų čiulpuose ir nekontroliuojamai dalijasi. Tai gali pažeisti kaulus ir inkstus. Paprastai dauginės mielomos negalima išgydyti. Tačiau gali labai sumažėti arba kuriam laikui išnykti ligos požymiai ir simptomai. Tai vadinama „remisija“.

Kaip Thalidomide Celgene veikia

Thalidomide Celgene veikia padėdamas organizmo imuninei sistemai ir tiesiogiai veikia vėžį. Vaistas veikia įvairiais būdais:

- stabdo vėžinių ląstelių susidarymą;
- stabdo kraujagyslių augimą auglyje;
- skatina dalį imuninės sistemos kovoti su vėžinėmis ląstelėmis.

2. Kas žinotina prieš vartojant Thalidomide Celgene

Gydytojas Jums pateiks specialius nurodymus, ypač dėl talidomido poveikio vaisiui (nurodyta Thalidomide Celgene nėštumo prevencijos programoje).

Gydytojas Jums duos mokomąją brošiūrą pacientams. Atidžiai ją perskaitykite ir vykdykite pateiktus nurodymus.

Jei nevisiškai supratote šiuos nurodymus, prieš pradėdami vartoti talidomidą paprašykite gydytojo, kad paaiškintų dar kartą. Daugiau informacijos pateikta skyriuose: „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“ ir „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Thalidomide Celgene vartoti negalima

- jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, **nes Thalidomide Celgene sukelia vaisiaus apsigimimus arba mirtį**;
- jeigu galite pastoti, nebent jei galite laikytis visų būtinų kontracepcijos priemonių vartojimo rekomendacijų, kad išvengtumėte nėštumo (žr. 2 skyriuje „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“ bei „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“);
- jeigu galite pastoti, Jūsų gydytojas kiekvieną kartą išrašydamas receptą registruos, kad buvo imtasi būtinų priemonių ir pateiks Jums šį patvirtinimą;
- jeigu yra alergija talidomidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje „Pakuotės turinys ir kita informacija“).

Jeigu Jums tinka bent viena iš minėtų būklių, Thalidomide Celgene vartoti negalima. Jei nesate tikri, prieš pradėdami vartoti Thalidomide Celgene pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu yra kuri nors iš toliau išvardytų būklių, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Moterims, vartojančioms Thalidomide Celgene

Prieš pradėdama gydymą, turite paklausti savo gydytojo, ar galite pastoti, net jeigu galvojate, kad tai nėra tikėtina. Net jei dėl vėžio gydymo nėra menstruacinio kraujavimo, Jūs galite pastoti.

Jeigu pastoti galite:

- Jūsų gydytojas turės patikrinti, ar atlikote nėštumo testą:
 - prieš gydymą;
 - kas 4 savaites gydymo metu;
 - po 4 savaitžių pabaigus gydymą.
- naudoti vieną veiksmingą kontracepcijos metodą:
 - bent 4 savaites prieš pradėdant gydymą;
 - gydymo metu;
 - bent 4 savaites pabaigus gydymą.

Gydytojas patars, kokį kontracepcijos metodą naudoti.

Jeigu galite pastoti, Jūsų gydytojas kiekvieną kartą išrašydamas receptą įrašys, kad buvo imtasi būtinų pirmiau nurodytų priemonių.

Vyrams, vartojantiems Thalidomide Celgene

Thalidomide patenka į spermą, todėl nesaugių lytinių santykių turėti negalima, tai taikoma net ir tuo atveju, jei buvo atlikta vazektomija.

- Reikia vengti nėštumo ir vaisto poveikio nėštumo metu. Visada naudokite prezervatyvą:
 - gydymo metu;
 - bent 7 dienas pabaigus gydymą.
- Jums negalima būti spermos donoru:
 - gydymo metu;
 - bent 7 dienas pabaigus gydymą.

Visiems pacientams

Prieš pradėdami vartoti Thalidomide Celgene kreipkitės į gydytoją, jeigu:

- nesuprantate gydytojo patarimo dėl kontracepcijos arba manote, kad nesugebėsite šio patarimo laikytis;
- Jums yra buvęs širdies priepuolis, praityje yra buvęs kraujo krešulys arba rūkote, yra aukštas kraujospūdis arba didelis cholesterolio kiekis. Gydomo Thalidomide Celgene metu yra padidėjęs kraujo krešulių susidarymo venose ir arterijose pavojus (taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- anksčiau arba dabar pasireiškė neuropatija, t. y., pažeistų nervų sukeltas dilgčiojimas, sutrikusi koordinacija arba plaštakų ar pėdų skausmas (taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- anksčiau arba dabar pasireiškė sulėtėjęs širdies plakimas (tai gali būti bradikardijos simptomai);
- Jums yra padidėjęs kraujospūdis plaučių arterijose (taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- Jums pasireiškė baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (neutropenija), lydimas karščiavimo ir infekcijos;
- Jums pasireiškė trombocitų kiekio sumažėjimas; būsite labiau linkę kraujuoti, atsiras kraujosruvų;
- Jums buvo arba yra pažeistos kepenys (kepenų sutrikimas), įskaitant nenormalius kepenų tyrimų rezultatus;
- dabar arba anksčiau Jums pasireiškė sunkių odos reakcijų, vadinamų Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson'o) sindromu, toksine epidermio nekrolize arba *DRESS* sindromu (kuris dar vadinamas *DRESS* arba padidėjusio jautrumo vaistui sindromu). (Simptomai aprašyti 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“);
- vartojant Thalidomide Celgene buvo pasireiškusi alerginė reakcija, pvz., išbėrimas, niežulys, patinimas, svaigulys ar pasunkėjęs kvėpavimas;
- buvo pasireiškęs mieguistumas;
- buvo pasireiškęs karščiavimas, šaltkrėtis ir stiprus drebulys, kurie gali komplikuotis sumažėjusiu kraujospūdžiu ir sumišimu (tai gali būti sunkių infekcijų simptomai);
- sergate arba kada nors sirgote virusine infekcija, ypač juostine pūsleline, hepatito B infekcija arba ŽIV. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją. Gydomas Thalidomide Celgene gali sukelti pakartotinį viruso suaktyvėjimą virusą nešiojantiems pacientams, dėl to gali atsinaujinti infekcija. Gydytojas turi patikrinti, ar esate sirgę hepatito B infekcija;
- turite inkstų ar kepenų sutrikimų (taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Gydytojas gali patikrinti, ar visame Jūsų kūne, įskaitant kaulų čiulpus, yra didelis naviko kiekis. Tai gali sukelti būklę, kai navikai suyra ir organizme atsiranda neįprastai didelis cheminių medžiagų kiekis; tai gali sukelti inkstų nepakankamumą (ši būklė vadinama naviko irimo sindromu) (taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Gydytojas turi įvertinti, ar gydymo Thalidomide Celgene metu Jums nepasireiškia kitos piktybinės kraujo ligos (vadinamos ūmine mieloidine leukemija ir mielodisplaziniais sindromais) (taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Gydymo Thalidomide Celgene metu ir paskui bent 7 dienas Jums negalima būti kraujo donoru.

Jeigu nesate tikri, ar kuris nors iš pirmiau pateiktų punktų Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Thalidomide Celgene pasitarkite su gydytoju.

Vaikams ir paaugliams

Thalidomide Celgene nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

Kiti vaistai ir Thalidomide Celgene

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Šiems vaistams priskiriami ir vaistai, išgyti be recepto, įskaitant vaistažolių preparatus.

Būtinai pasakykite gydytojui, jeigu vartojate vaistus, kurie:

- gali sukelti mieguistumą, nes talidomidas gali sustiprinti jų poveikį. Tai gali būti migdomieji vaistai (pvz., anksiolitiniai arba migdomieji preparatai, vaistai nuo psichozės, H1 antihistamininiai preparatai, opiatų dariniai ir barbitūratai);
- lėtina širdies plakimą (skatina bradikardiją, pvz., anticholinesteraziniai preparatai ir beta adrenoblokatoriai);
- vartojami širdies sutrikimams ir komplikacijoms gydyti (pvz., digoksinas) arba kraujui skystinti (pvz., varfarinas);
- susiję su neuropatija, pvz., taip pat yra skirti vėžiui gydyti;
- vartojami kontracepcijai.

Thalidomide Celgene vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

Vartodami Thalidomide Celgene negerkite alkoholio, nes alkoholis gali sukelti mieguistumą, o Thalidomide Celgene šį mieguistumą gali padidinti.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Talidomidas sukelia sunkius apsigimimus arba vaisiaus mirtį.

- Net viena nėščios moters išgerta kapsulė gali sukelti sunkių kūdikio apsigimimų.
- Šiems apsigimimams priklauso neišsivystę rankos ar kojos, deformuotos plaštakos ar pėdos, akių, ausų bei vidaus organų defektai.

Jeigu esate nėščia, Thalidomide Celgene vartoti negalima. Be to, vartojant Thalidomide Celgene negalima pastoti.

Jei galite pastoti, privalote naudoti vieną veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. 2 skyrių „Kas žinotina prieš vartojant Thalidomide Celgene“).

Privalote nutraukti gydymą ir iš karto informuoti gydytoją, jeigu:

- Jums nebuvo arba manote, kad nebuvo mėnesinių, jų metu neįprastai kraujavote arba įtariate, kad esate nėščia;
 - Turėjote heteroseksualinių santykių, nenaudodama veiksmingo kontracepcijos metodo.
- Jeigu talidomido vartojimo metu pastojote, turite gydymą nutraukti ir nedelsdama informuoti gydytoją.

Thalidomide Celgene vartojantiems vyrams, turintiems partnerę, galinčią pastoti, informacijos pateikta 2 skyriaus poskyryje „Kas žinotina prieš vartojant Thalidomide Celgene“. Jeigu partnerė pastoja, kai Jūs vartojate talidomido, turite nedelsdami informuoti gydytoją.

Žindymo laikotarpis

Vartodama Thalidomide Celgene, nežindykite, nes nežinoma, ar talidomidas išsiskiria į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu atsiranda šalutinis poveikis, pvz., galvos svaigimas, nuovargis, mieguistumas ar daiktų matymas lyg per miglą, vairuoti ir valdyti mechanizmus ar stakles negalima.

3. Kaip vartoti Thalidomide Celgene

Visada vartokite Thalidomide Celgene tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vartoti

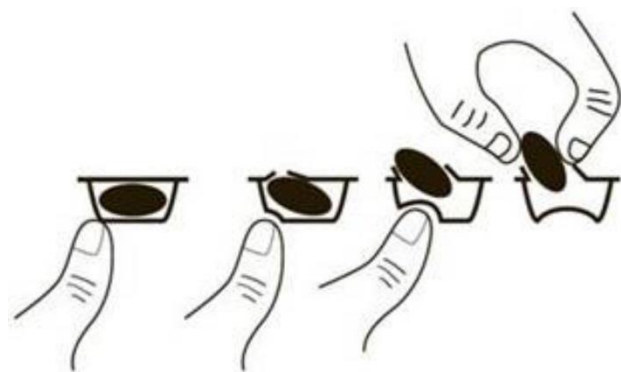
Rekomenduojama paros dozė yra 200 mg (4 x50 mg kapsulės) 75 metų ir jaunesniems suaugusiesiems arba 100 mg (2 x 50 mg kapsulės) vyresniems nei 75 metų suaugusiesiems. Tačiau Jums tinkamą dozę parinks gydytojas ir stebės gydymo eigą, o prirėikus keis dožę. Gydytojas pasakys Jums, kaip ir kiek laiko reikės vartoti Thalidomide Celgene (žr. 2 skyriuje „Kas žinotina prieš vartojant Thalidomide Celgene“).

Thalidomide Celgene vartojamas kasdien gydymo ciklais (kiekvienas ciklas trunka 6 savaites), kartu su melfalanu ir prednizonu, kurie vartojami nuo 1 iki 4 kiekvieno 6 savaičių gydymo ciklo dienos.

Kaip vartoti

- Kapsulių negalima laužyti, atidaryti ar kramtyti. Jei perlaužtos Thalidomide Celgene kapsulės miltelių pateko ant odos, nedelsdami gerai nuplaukite odą vandeniu su muilu.
- Ruošdami lizdinę plokštelę arba kapsulę, sveikatos priežiūros specialistai, globėjai ir šeimos nariai turi mūvėti vienkartinės pirštines. Po to pirštines reikia nusiimti atsargiai, kad vaisto nepatektų ant odos, įdėti į hermetiškai uždaramą plastikinį maišelį ir pašalinti laikantis vietinių reikalavimų. Tada reikia gerai nusiplauti rankas vandeniu su muilu. Moterims, kurios yra nėščios arba įtaria, kad galbūt yra nėščios, lizdinės plokštelės arba kapsulės ruošti negalima.
- Vaistą vartokite per burną.
- Nurykite visą kapsulę užgerdami pilna stikline vandens.
- Kapsulių negalima traiškyti ar kramtyti.
- Visą kapsulių paros dožę gerkite iš karto, prieš eidami miegoti. Taip vartojant, bus mažesnė tikimybė jaustis mieguistam kitu paros metu.

Norėdami išimti kapsulę iš lizdinės plokštelės, spauskite tik vieną kapsulės galą, kad išstumtumėte ją pro foliją. Nespauskite kapsulės per vidurį, nes kapsulė gali lūžti.



Ką daryti pavartojus per didelę Thalidomide Celgene dožę?

Pavartoję per didelę Thalidomide Celgene dožę, tuoj pat pasakykite gydytojui arba vykite į ligoninę. Jei įmanoma, pasiimkite vaisto pakuotę ir šį pakuotės lapelį.

Pamiršus pavartoti Thalidomide Celgene

Jei pamiršote laiku išgerti Thalidomide Celgene, ir

- praėjo mažiau kaip 12 valandų, išgerkite kapsules nedelsdami;
- praėjo daugiau kaip 12 valandų, pamirštų kapsulių nebegerkite. Kitas kapsules gerkite įprastu laiku kitą dieną.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Vartojant ši preparatą, galimas šalutinis poveikis nurodytas toliau.

Jeigu pastebėjote bet kurį toliau nurodytą sunkų šalutinį poveikį, nedelsdami nutraukite Thalidomide Celgene vartojimą ir kreipkitės į gydytoją, nes Jums gali reikėti skubios medicininės pagalbos.

- Labai intensyvios ir sunkios odos reakcijos. Nepageidaujama odos reakcija gali pasireikšti kaip išbėrimas su pūslėmis arba be jų. Gali pasireikšti odos dirginimas, žaizdos arba patinimas burnoje, gerklėje, akyse, nosyje ir aplink lyties organus, edema ir karščiavimas bei į gripo panašūs simptomai. Šie simptomai gali būti retų ir sunkių odos reakcijų – Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson'o) sindromo, toksinės epidermio nekrolizės arba *DRESS* sindromo – požymiai.
- Alerginės reakcijos, pvz., lokalizuotas arba generalizuotas niežtinis išbėrimas, angioneurozinė edema ir anafilaksinė reakcija (sunkių tipų alerginė reakcija, kuri gali pasireikšti kaip dilgėlinė, išbėrimas, akių, burnos arba veido patinimas, pasunkėjęs kvėpavimas arba niežėjimas).

Jeigu pasireiškė bet kuris toliau nurodytas sunkus šalutinis poveikis, nedelsdami informuokite savo gydytoją:

- **Rankų ir kojų nutirpimas, dilgčiojimas, koordinacijos sutrikimas arba skausmas**
Tai gali nutikti dėl nervų pažaidos (vadinamos periferine neuropatija), kuri yra labai dažnas šalutinis poveikis. Jis gali tapti labai sunkus, skausmingas ir sukeliantis neįgalumą. Jeigu minėtų simptomų atsiranda, būtina tuoj pat kreiptis į gydytoją, kuris gali liepti sumažinti dozę arba nutraukti vaisto vartojimą. Šis šalutinis poveikis paprastai pasireiškia vaisto vartojant kelis mėnesius, bet gali atsirasti ir greičiau. Kartais jis gali pasireikšti ir nutraukus gydymą. Jis gali lėtai išnykti arba neišnykti.
- **Staigus krūtinės skausmas arba kvėpavimo pasunkėjimas**
Taip gali nutikti dėl kraujo krešulių plaučių arterijose (vadinama plaučių embolija) atsiradimo, kuris yra dažnas šalutinis poveikis. Jis galimas gydymo metu arba baigus gydymą.
- **Kojų, ypač apatinės kojų dalies ar blauzdų skausmas ar tinimas**
Taip gali nutikti dėl kraujo krešulių kojų venose (giliųjų venų trombozė) atsiradimo, kuris yra dažnas šalutinis poveikis. Tai gali pasireikšti gydymo metu arba baigus gydymą.
- **Krūtinės skausmas, plintantis į rankas, kaklą, žandikaulius, nugarą arba pilvą, prakaitavimo ir dusulio pojūtis, pykinimo pojūtis arba vėmimas.**
Tai gali būti širdies priepuolio arba miokardo infarkto simptomai (kuriuos gali sukelti kraujo krešuliai širdies arterijose).
- **Trumpalaikis regėjimo ar kalbos sutrikimas.**
Tai gali būti insulto simptomai (kuriuos gali sukelti krešulys smegenų arterijoje).
- **Karščiavimas, šaltkrėtis, skaudama gerklė, kosulys, burnos opos ar kiti infekcijos simptomai.**
- **Kraujavimas ar kraujosruvos nesant sužalojimo.**

Kitas šalutinis poveikis:

Svarbu paminėti, kad nedaugeliui pacientų, sergančių daugine mieloma, gali pasireikšti kitų tipų vėžys, ypač piktybinės kraujo ligos, ir gydant Thalidomide Celgene, ši rizika gali padidėti, todėl skirdamas Jums Thalidomide Celgene gydytojas turi atidžiai įvertinti gydymo naudą ir riziką.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Vidurių užkietėjimas.
- Galvos svaigimas.
- Mieguistumas, nuovargis.
- Drebinimas (tremoras).
- Sumažėjęs ar nenormalus jautrumas (dizestezija).
- Kojų ir rankų patinimas.

- Mažas kraujo ląstelių kiekis. Tai gali reikšti, kad tapote ne toks atsparus infekcijai. Gydomo Thalidomide Celgene metu gydytojas stebės Jūsų kraujo ląstelių kiekį.

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Nevirškinimas, šleikštulys (pykinimas), vėmimas, burnos džiūvimas.
- Išbėrimas, odos sausmė.
- Baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (neutropenija), lydima karščiavimo ir infekcijos.
- Raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių bei trombocitų kiekio sumažėjimas vienu metu (pancitopenija).
- Silpnumas, alpimas ar svyravimas, energijos ar jėgų trūkumas, mažas kraujospūdis.
- Karščiavimas, bendrasis negalavimas.
- Traukuliai.
- Galvos sukimasis, dėl kurio sunku atsistoti ir normaliai vaikščioti.
- Neryškus matymas.
- Infekcinė krūtinės ląstos liga (plaučių uždegimas).
- Retas širdies susitraukimų dažnis, širdies nepakankamumas.
- Depresija, sumišimas, nuotaikos pokyčiai, nerimas.
- Pablogėjusi klausa arba kurtumas.
- Inkstų liga (inkstų nepakankamumas).

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Plaučių vamzdelių (bronchų) uždegimas ir patinimas (bronchitas).
- Skrandžio sienelės gleivinės ląstelių uždegimas.
- Storosios (gaubtinės) žarnos prakiurimas, galintis sukelti infekcinę ligą.
- Žarnų nepraeinamumas.
- Kraujospūdžio sumažėjimas stojantis, dėl kurio galima nualpti.
- Nereguliarus širdies ritmas (širdies blokada arba prieširdžių virpėjimas), silpnumo pojūtis arba alpimas.

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- Skydliaukės nepakankamumas (hipotirozė).
- Seksualinės funkcijos sutrikimas, pvz., impotencija.
- Sunki kraujo infekcija (sepsis), kurią lydi karščiavimas, šaltkrėtis ir stiprus drebulys bei galimas žemas kraujospūdis ir sumišimas (sepsinis šokas).
- Naviko irimo sindromas – metabolizmo komplikacijos, kurios gali pasireikšti vėžio gydymo metu ir kartais net netaikant gydymo. Šias komplikacijas sukelia žūstančių vėžio ląstelių skilimo produktai. Gali pasireikšti šios komplikacijos: kraujo cheminės sudėties pokyčiai, kalio, fosforo, šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas ir kalcio kiekio sumažėjimas, sukeliantys inkstų veiklos, širdies plakimo pokyčių, traukulius ir kartais mirtį.
- Kepenų pažeidimas (kepenų sutrikimas), įskaitant nenormalius kepenų tyrimų rezultatus.
- Kraujavimas iš skrandžio ar žarnyno (skrandžio ir žarnyno kraujavimas).
- Parkinsono ligos simptomų (pvz., drebulio, depresijos arba konfūzijos) pasunkėjimas.
- Skausmas viršutinėje pilvo dalyje ir (arba) nugaroje, kuris gali būti sunkus ir kuris išlieka kelias dienas; jį gali lydėti pykinimas, vėmimas, karščiavimas ir padažnėjęs pulsas – šiuos simptomus gali sukelti kasos uždegimas (pankreatitas).
- Padidėjęs kraujospūdis plaučius krauju aprūpinančiose kraujagyslėse, tai gali sukelti dusulį, nuovargį, galvos svaigimą, skausmą krūtinėje, padažnėjusį širdies plakimą arba patinimą kojose ar kirkšnyse (plaučių hipertenziją).
- Virusinės infekcijos, įskaitant juostinę pūslelinę (virusinę ligą, kuri sukelia skausmingą odos išbėrimą su pūslėmis), ir hepatito B infekcijos atsinaujinimas (galintis sukelti odos ir akių pageltimą, tamsiai rudą šlapimo spalvą, dešinės pusės pilvo skausmą, karščiavimą ir pykinimo pojūtį ar šleikštulį).
- Galvos smegenų sutrikimas, pasireiškiantis tokiais simptomais kaip pasikeitęs regėjimas, galvos skausmas, traukulių priepuoliai ir sumišimas, su padidėjusiu kraujospūdžiu arba be jo (užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas – UGES).

- Odos pažeidimas, kurį sukelia smulkiųjų kraujagyslių uždegimas, kartu su sąnarių skausmu ir karščiavimu (leukocitoklastinis vaskulitas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Thalidomide Celgene

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kišeninės kortelės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Pastebėjus bet kokį pažeidimą ar gedimo požymius, šio vaisto vartoti negalima.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Baigus gydymą, visas nesuvaržytas kapsules būtina grąžinti vaistininkui arba gydytojui. Šios priemonės padės išvengti netinkamo naudojimo.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Thalidomide Celgene sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra talidomidas. Kiekvienoje kapsulėje yra 50 mg talidomido.
- Kitos pagalbinės medžiagos:
 - kiekvienoje kapsulėje yra pregelifikuoto krakmolo ir magnio stearato;
 - kapsulės apvalkale yra želatinos ir titano dioksido (E171);
 - spausdinimo rašalas sudarytas iš šelako, juodojo geležies oksido (E172) ir propilenglikolio.

Thalidomide Celgene išvaizda ir kiekis pakuotėje

Thalidomide Celgene yra baltos kietos kapsulės, ženklintos užrašu „Thalidomide Celgene 50 mg“. Kapsulės tiekiamos kišeninėje kortelėje, kurioje yra 28 kapsulės (2 lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra 14 kapsulių).

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

IV PRIEDAS
MOKSLINĒS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĒJIMO (-Ū) SAĻYGŪ KEITIMO
PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) talidomido periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgiant į tai, kad talidomidas yra rinkoje jau daugiau nei 10 metų, per kuriuos sukaupta pakankamai talidomido vartojimo patirties, ir turint omenyje, kad Nėštumo prevencijos programoje (NPP) nebuvo įgyvendinti jokie naujausi pakeitimai, kiekvienos valstybės narės kas 6 mėnesius Europos vaistų agentūrai (*EMA*) teikiamas ataskaitas apie NPP įgyvendinimo būklę ir vartojimo jų valstybėje narėje įvertinimą galima pakeisti registruotojų kasmet teikiamomis periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitomis.

CHMP pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl talidomido, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra talidomido, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti 127a priedas dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.