ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Thalidomide Celgene 50 mg kapsuli ibsin

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula fiha 50 mg thalidomide.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.
Kapsuli opaki mmarkati b'"Thalidomide Celgene 50 mg".

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Thalidomide Celgene flimkien ma' melphalan u prednisone huwa indikat bħala l-ewwel linja ta' trattament ta' pazjenti b'majeloma multipla mhux trattata li għandhom ≥ 65 sena jew li m'humiex eleġibbli għal doża għolja ta' kimoterapija.

Thalidomide Celgene jingħata b'riċetta u jiġi mogħti skont il-Programm ta' Prevenzjoni ta' Tqala ta' Thalidomide Celgene (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u jkun monitorjat taħt is-superviżjoni ta' tabib li għandu kompetenza fil-ġestjoni ta' aġenti immunomodulatorji jew kimoterapewtiċi u jifhem bi sħiħ ir-riskji involuti fit-terapija b'thalidomide u l-ħtiġijiet ta' monitoraġġ (ara sezzjoni 4.4).

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' thalidomide hija ta' 200 mg oralment kuljum.

Għandu jintuża n-numru massimu ta' 12-il ċiklu ta' 6 ġimgħat (42 jum).

Tabella 1: Dożi tal-bidu għal thalidomide flimkien ma' melphalan u prednisone

Età (snin)	**ANC (/µL)**		**Għadd tal-Plejtlits (/µL)**	**Thalidomide[a,b]**	**Melphalan[ċ,d,e]**	**Prednisone[f]**
≤ 75	≥ 1,500	U	≥ 100,000	200 mg kuljum	0.25 mg/kg kuljum	2 mg/kg kuljum
≤ 75	< 1,500 iżda ≥ 1,000	JEW	< 100,000 iżda ≥ 50,000	200 mg kuljum	0.125 mg/kg kuljum	2 mg/kg kuljum
> 75	≥ 1,500	U	≥ 100,000	100 mg kuljum	0.20 mg/kg kuljum	2 mg/kg kuljum
> 75	< 1,500 iżda ≥ 1,000	JEW	< 100,000 iżda ≥ 50,000	100 mg kuljum	0.10 mg/kg kuljum	2 mg/kg kuljum

[*] ANC: Għadd Assolut tan-Newtrofili
[a] Thalidomide iddożat darba kuljum f'ħin l-irqad f'Jiem 1 sa 42 ta' kull ċiklu ta' 42 jum.
[b] Minħabba l-effett sedattiv assoċjat ma' thalidomide, hu magħruf li l-għoti qabel l-irqad ġeneralment itejjeb it-tollerabilità.
[a] Melphalan iddożat darba kuljum f'ħin l-irqad f'Jiem 1 sa 4 ta' kull ċiklu ta' 42 jum.
[d] Għoti tad-doża ta' melphalan: naqqas b'50% għal insuffiċjenza tal-kliewi moderata (tneħħija tal-kreatinina: ≥ 30 iżda < 50 mL/min) jew

severa (CrCl: < 30 mL/min)
[e] Doża massima ta' kuljum ta' melphalan: 24 mg (individwi li jkollhom ≤ 75 sena) jew 20 mg (individwi li jkollhom > 75 sena).
[f] Prednisone iddożat darba kuljum f'Jiem 1 sa 4 ta' kull ċiklu ta' 42 jum.

Il-pazjenti għandhom jiġu monitorati għal: każijiet tromboembolitiċi, newropatija periferali, reazzjonijiet severi tal-ġilda, bradikardja, sinkope, ngħas, newtropenija u tromboċitopenija (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Jista' jkun meħtieġ li d-doża tingħata aktar tard, titnaqqas jew titwaqqaf għal kollox skont il-grad ta' NCI CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria).

Jekk ikunu għaddew inqas minn 12-il siegħa minn meta jkun qabeż doża, il-pazjent jista' jieħu d-doża. Jekk ikunu għaddew iktar minn 12-il siegħa minn meta jkun qabeż doża fil-ħin normali, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża, iżda għandu jieħu d-doża li jmiss fil-ħin normali l-jum ta' wara.

Każijiet tromboemboliċi
It-tromboprofilassi għandha tingħata għal mill-inqas l-ewwel 5 xhur tal-kura speċjalment f'pazjenti b'fatturi addizzjonali ta' riskju trombotiku. Prodotti mediċinali antitrombotiċi profilattiċi, bħal eparini ta' piż molekulari baxx jew warfarin, għandhom ikunu rakkomandati. Id-deċiżjoni biex jittieħdu miżuri profilattiċi antitrombotiċi għandha ssir wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-fatturi tar-riskju bażiċi ta' pazjent individwali (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 4.8).

Jekk pazjent ikollu xi każ tromboemboliku, it-trattament għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda t-terapija ta' antikoagulazzjoni standard. Ġaladarba l-pazjent ikun stabilizza ruħu fuq it-trattament tal-antikoagulazzjoni u kull kumplikazzjoni dwar l-okkorenza tromboembolitika tkun ġiet ikkontrollata, it-trattament b'thalidomide jista' jerġa' jibda mill-ġdid fuq id-doża oriġinali wara analiżi dwar il-benefiċċju u r-riskju. Il-pazjent għandu jissokta fuq it-terapija ta' antikoagulazzjoni waqt il-kors ta' trattament b'thalidomide.

Newtropenija
L-għadd taċ-ċelluli tad-demm bojod u d-differenzjal għandhom jiġu immonitorjati fuq bażi regolari, b'konformità mal-linji gwida tal-onkoloġija, speċjalment f'pazjenti li jistgħu jkunu iktar suxxettibbli għan-newtropenija. Jista' jkun meħtieġ li d-doża tingħata aktar tard, titnaqqas jew titwaqqaf għal kollox skont il-grad ta' NCI CTC.

Tromboċitopenija
L-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat fuq bażi regolari, b'konformità mal-linji gwida tal-onkoloġija. Jista' jkun meħtieġ li d-doża tingħata aktar tard, titnaqqas jew titwaqqaf għal kollox skont il-grad ta' NCI CTC.

Newropatija periferali
Modifikazzjonijiet għad-doża minħabba newropatija periferali huma deskritti f'Tabella 2.

Tabella 2: Modifikazzjonijiet tad-doża rrakkomandati għal newropatija relatata ma' thalidomide fl-ewwel linja ta' trattament ta' myeloma multiplika

Severità ta' newropatija	**Modifikazzjoni tad-doża u tar-reġimen**
Grad 1 (paraestesija, debulezza u/jew telf tar-riflessi) mingħajr telf fil-funzjoni	Ibqa' immonitorja il-pazjent b'eżami kliniku. Ikkunsidra tnaqqasx id-doża jekk is-sintomi jiggravaw. Madankollu, it-tnaqqis fid-doża ma jkunx neċessarjament segwit minn titjib fis-sintomi.
Grad 2 (li jinterferixxi fil-funzjoni imma mhux f'attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum)	Naqqas id-doża jew waqqaf it-trattament u ibqa' mmonitorja l-pazjent b'eżami kliniku u newroloġiku. Jekk ma tarax titjib jew in-newtropatija tibqa' sejra għall-agħar, waqqaf it-trattament. Jekk in-newropatija tirriżolvi ruħha għal Grad 1 jew aħjar it-trattament jista' jerġa' jibda mill-ġdid jekk l-analiżi tal-benefiċċju/riskju huwa favorevoli.
Grad 3 (li jinterferixxi fl-attivitajiet ta' kuljum)	Waqqaf it-trattament
Grad 4 (newropatija li tiddiżabilita)	Waqqaf it-trattament

Reazzjonijiet allerġiċi u reazzjonijiet severi tal-ġilda
L-interruzzjoni jew it-twaqqif ta' Thalidomide għandhom jiġu kkunsidrati għal raxx tal-ġilda ta' Grad 2-3. Thalidomide irid jitwaqqaf f'każ ta' anġjoedema, reazzjoni anafilattika, raxx ta' Grad 4, raxx bil-qxur jew bl-imsiemer, jew jekk ikun hemm suspett tas-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS), nekrolisi epidermali tossika (TEN, toxic epidermal necrolysis), jew reazzjoni tal-mediċina b'eosinofilja jew sintomi sistemiċi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) u m'għandux jitkompla wara li jkun twaqqaf minħabba dawn ir-reazzjonijiet.

Popolazzjoni anzjana
L-ebda aġġustament speċifiku tad-doża mhu rakkomandat għall-anzjani li jkollhom ≤ 75 sena. Għal pazjenti li jkollhom > 75 sena, id-doża tal-bidu rakkomandata ta' thalidomide hi ta' 100 mg kuljum. Id-doża inizjali ta' melphalan titnaqqas għal anzjani li jkollhom ≤ 75 sena meta jiġu kkunsidrati r-riżerva tal-mudullun fil-linja bażi u l-funzjoni renali. Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' melphalan hi ta' 0.1 sa 0.2 mg/kg kuljum skont ir-riżerva tal-mudullun fil-linja bażi flimkien ma' tnaqqis addizzjonali tad-doża ta' 50 % għal insuffiċjenza renali moderata (tneħħija tal-kreatinina: ≥ 30 iżda < 50 mL/minuta) jew severa (CrCl: < 30 mL/minuta). Id-doża massima ta' kuljum ta' melphalan hi ta' 20 mg f'pazjenti li jkollhom > 75 sena (ara Tabella 1).

Pazjenti b'impediment renali jew epatiku
Thalidomide Celgene ma ġiex formalment studjat f'pazjenti li għandhom il-funzjoni renali jew epatika indebolita. M'hemmx rakkomandazzjonijiet speċifiċi dwar id-doża għal dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti. Pazjenti li jbatu minn impediment sever tal-organi għandhom ikunu mmonitorjati bir-reqqa għall-reazzjonijiet avversi.

Popolazzjoni pedjatrika
M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Thalidomide Celgene fil-popolazzjoni pedjatrika għal indikazzjoni ta' majeloma multipla.

Metodu ta' kif għandu jingħata
Thalidomide Celgene għandu jittieħed bħala doża waħda qabel l-irqad, sabiex jonqos l-effett ta' ngħas. Il-kapsuli m'għandhomx jinfetħu jew jitgħaffġu (ara sezzjoni 6.6).

Hu rakkomandat li tagħfas biss fuq tarf wieħed tal-kapsula biex tneħħiha mill-folja, biex b'hekk tnaqqas ir-riskju ta' deformazzjoni jew qsim tal-kapsula.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għal thalidomide jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Nisa li huma tqal (ara sezzjoni 4.6).
- Nisa li jista' jkollhom it-tfal għajr meta l-kundizzjonijiet tal-Programm ta' Prevenzjoni ta' Tqala jkunu ġew sodisfatti (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).
- Pazjenti rġiel li ma jistgħux isegwu jew jikkonformaw mal-miżuri kontraċettivi meħtieġa (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Effetti teratoġeniċi:
Thalidomide huwa teratoġen uman qawwi, li jissensitizza frekwenzi għoljin li jistgħu jkunu ta' periklu għal ħajja b'mankamenti mit-twelid. Thalidomide m'għandu qatt jintuża min-nisa li huma tqal jew minn nisa li jistgħu jinqabdu tqal ħlief jekk il-kundizzjonijiet kollha tal-Programm għall-Prevenzjoni tat-Tqala jkunu ġew ssodisfati. Il-kundizzjonijiet tal-Programm ta' Prevenzjoni ta' Tqala għandhom ikunu sodisfatti għal pazjenti kollha nisa u rġiel.

Kriterji għal nisa li ma jistax ikollhom tfal

Pazjenta mara jew partner mara ta' pazjent raġel hi kkonsidrata li jista' jkollha t-tfal ħlief meta tissodisfa ta' lanqas wieħed minn dawn il-kriterji:

- Età > 50 sena u amenorreika għal > minn sena (Amenorreja wara terapija tal-kanċer jew matul it-treddigħ ma teskludix il-possibbiltà li dik il-persuna jista' jkollha t-tfal).
- Ċediment ovarju prematur ikkonfermat minn ginekoloġista.
- Salpingo-ooforektomija bilaterali jew isterektomija li saret qabel.
- Ġenotip XY, sindromu ta' Turner, aġenesi fl-utru.

Parir

Għal nisa li jista' jkollhom it-tfal, thalidomide huwa kontraindikat għajr meta l-kondizzjonijiet kollha li ġejjin huma sodisfatti:

- Hi tifhem ir-riskju teratoġeniku tat-tarbija mhix mwielda
- Hi tifhem il-bżonn ta' kontraċezzjoni effettiva, mingħajr interruzzjoni, mill-inqas minn 4 ġimgħat qabel ma jinbeda t-trattament tul il-perijodu kollu tat-trattament u għal mill-inqas 4 ġimgħat wara it-tmiem tat-trattament
- Anke jekk mara li jista' jkollha t-tfal għandha amenorreja din għandha ssegwi r-rakkomandazzjonijiet kollha dwar kontraċezzjoni effettiva
- Għandha tkun kapaċi tikkonforma mal-miżuri ta' kontraċezzjoni effettiva
- Hi informata u tifhem il-konsegwenzi potenzjali dwar tqala u l-bżonn li tikkonsulta mat-tabib tagħha malajr jekk ikun hemm ir-riskju ta' tqala
- Hi tifhem il-bżonn li tibda tingħata t-trattament b'thalidomide wara test negattiv tat-tqala
- Hi tifhem il-bżonn u taċċetta li jkollha tagħmel test tat-tqala kull 4 ġimgħat ħlief fil-każ ta' sterilizzazzjoni tat-tubi kkonfermata
- Hi tirrikonoxxi li tifhem il-perikli u l-prekawzjonijiet meħtieġa assoċjati mal-użu ta' thalidomide.

Peress li thalidomide jinstab fis-semen, bħala prekawzjoni l-pazjenti rġiel kollha li jieħdu thalidomide għandhom jissodisfaw il-kundizzjonijiet li ġejjin:

- Jifhem ir-riskju teratoġeniku jekk ikollu x'jaqsam sesswalment ma' mara tqila jew ma' mara li jista' jkollha t-tfal.
- Jifhem il-bżonn li juża kondom jekk ikollu x'jaqsam sesswalment ma' mara tqila jew mara li jista' jkollha t-tfal li ma tużax kontraċettiv effettiv (anki jekk ir-raġel kien għamel vasektomija), matul it-trattament, matul l-interruzzjoni tad-doża u għal mill-inqas 7 ijiem mill-waqfien tat-trattament.
- Jifhem li jekk is-sieħba tiegħu toħroġ tqila waqt li hu jkun qed jieħu thalidomide jew 7 ijiem wara li jkun waqaf jieħu thalidomide, hu għandu jinforma lit-tabib kuranti tiegħu immedjatament, u hu rakkomandat li jirreferi lis-sieħba tiegħu għand tabib li jispeċjalizza fit-teratoloġija jew b'esperjenza fit-teratoloġija, għal evalwazzjoni u parir.

It-tabib li jikteb ir-riċetta għandu jiżgura li:

- Il-pazjent jikkonforma mal-kundizzjonijiet tal-Programm ta' Prevenzjoni ta' Tqala li tinkludi konferma li hi għandha livell adegwat ta' għarfien.
- Il-pazjent ikun irrikonoxxa l-kundizzjonijiet msemmija hawn fuq.

Kontraċezzjoni

Nisa li jista' jkollhom it-tfal, għandhom jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni għal mill-inqas 4 ġimgħat qabel il-bidu tat-trattament, waqt it-trattament, u sa mill-inqas 4 ġimgħat wara t-trattament b'thalidomide u anke f'każ ta' interruzzjoni tad-doża għajr meta l-pazjenta tikkometti ruħa għal astinenza assoluta u kontinwa kkonfermata kull xahar. Jekk il-pazjenta ma tiġix stabbilita fuq kontraċezzjoni effettiva, preferibbilment il-pazjenta għandha tiġi riferita lil professjonist tal-kura tas-saħħa xieraq għal pariri dwar kontraċettivi sabiex il-kontraċezzjoni tkun tista' tiġi mibdija.

Dawn li ġejjin jistgħu jkunu kkonsidrati bħala eżempji ta' metodi effettivi ta' kontraċezzjoni:

- Impjant
- Sistema ġo l-utru li tirrilaxxa levonorgestrel (IUS)
- Depot Medroxyprogesterone acetate depot
- Sterilizzazzjoni tubali
- Att sesswali ma' partner raġel važektomizzat biss; il-važektomija trid tiġi b'żewġ testijiet negattivi tas-semen
- Pilloli tal-progesterone biss li jinpedixxu l-ovulazzjoni (jiġifieri desogestrel)

Minħabba r-riskju ogħla ta' tromboemboliżmu fil-vini f'pazjenti b'majeloma multipla (MM), pilloli kontraċettivi orali kkombinati mhumiex rakkomandati (ara sezzjoni 4.5). Jekk pazjenta attwalment qed tuża kontraċezzjoni orali kkombinata, hi għandha taqleb fuq wieħed mill-metodi effettivi mniżżla hawn fuq. Ir-riskju ta' tromboemboliżmu venuż jibqa' għal 4-6 ġimgħat wara l-waqfien ta' pilloli kontraċettivi kkombinati li jittieħdu mill-ħalq.

<u>Testijiet tat-tqala</u>
Testijiet tat-tqala taħt superviżjoni medika b'sensittività minima ta' 25 mIU/ml hCG għandhom isiru fuq nisa li jista' jkollhom it-tfal kif delinejat hawn isfel. Din ir-regola tgħodd ukoll għal nisa li jistgħu joħorġu tqal li jipprattikaw astinenza assoluta u kontinwa.

<u>*Qabel il-bidu tat-trattament*</u>
Test tat-tqala taħt superviżjoni medika għandu jsir waqt il-konsultazzjoni meta thalidomide jiġi preskritt jew fit-tliet t'ijiem qabel il-viżta għand it-tabib, ġaladarba l-pazjenta tkun ilha tuża kontraċezzjoni effettiva għal ta' lanqas 4 ġimgħat. It-test għandu jiżgura li l-pazjenta mhix tqila meta tibda tieħu t-trattament b'thalidomide.

<u>*Follow-up u tmiem it-trattament*</u>
Test tat-tqala taħt superviżjoni medika għandu jiġi ripetut kull 4 ġimgħat li għandu jinkludi wkoll test wara 4 ġimgħat li jkun ntemm it-trattament, ħlief fil-każ ta' sterilizzazzjoni tat-tubi kkonfermata. Dawn it-testijiet tat-tqala għandhom isiru fil-jum li fihom tingħata r-riċetta jew fi żmien 3 ijiem qabel ma' issir il-viżta għand it-tabib.

<u>Irġiel</u>
Peress li thalidomide jinsab fis-semen, bħala prekawzjoni l-pazjenti rġiel kollha għandhom jużaw il-kondoms waqt it-trattament, waqt l-interruzzjoni tad-doża u għal mill-inqas 7 ijiem mill-waqfien tat-trattament jekk is-sieħba hi tqila jew mara li li tista' toħroġ tqila u li mhux qed tuża kontraċezzjoni effettiva.
Pazjenti rġiel m'għandhomx jagħtu semen jew sperma waqt it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem mill-waqfien ta' thalidomide.

<u>Restrizzjonijiet fuq l-għoti bir-riċetta tat-tabib u fuq id-distribuzzjoni</u>
Għal nisa li jista' jkollhom it-tfal, ir-riċetti ta' thalidomide jistgħu jkunu għal tul massimu ta' trattament ta' 4 ġimgħat skont il-korsijiet tad-dożaġġ għall-indikazzjonijiet approvati (ara sezzjoni 4.2) u t-tkomplija tat-trattament teħtieġ riċetta ġdida. Idejalment it-testijiet għat-tqala u l-ħruġ ta' riċetta u l-għoti tal-mediċina għandhom isiru fl-istess jum. L-għoti ta' thalidomide għandu jsir fi żmien 7 t'ijiem minn mindu ħarġet ir-riċetta.

Għal pazjenti l-oħrajn kollha, ir-riċetti ta' thalidomide jistgħu jkunu għal tul massimu ta' trattament ta' 12-il ġimgħa u t-tkomplija tat-trattament teħtieġ riċetta ġdida.

<u>Prekawzjonijiet addizzjonali</u>
Il_pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa li qatt m'għandhom jagħtu dan il-prodott mediċinali lil persuna oħra u sabiex jirritornaw kapsuli mhux użati lill-ispiżjar tagħhom fi tmiem it-trattament.

Il-pazjenti m'għandhomx jagħtu demm waqt it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem mill-waqfien ta' thalidomide.

Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa u l-persuni li jieħdu ħsieb il-pazjenti għandhom jilbsu ingwanti li jintremew meta jmissu l-folja jew il-kapsula. Nisa tqal jew li jissusspettaw li huma tqal m'għandhomx imissu l-folja jew il-kapsula (ara sezzjoni 6.6).

Materjal edukattiv
Sabiex jassisti l-pazjenti biex ma jkunx hemm espożizzjoni fetali għal thalidomide, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq se jipprovdi materjal edukattiv lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa biex jirrinforza t-twissijiet dwar it-teratoġeniċità ta' thalidomide, biex jagħti parir dwar kontraċezzjoni qabel ma jinbeda t-trattament, u jipprovdi gwida fuq il-bżonn ta' testijiet ta' tqala. Il-persuna li tagħti r-riċetta trid tinforma lill-pazjenti rġiel u nisa dwar ir-riskju teratoġeniku mistenni u l-miżuri stretti ta' prevenzjoni tat-tqala kif speċifikati fil-Programm ta' Prevenzjoni tat-Tqala u tipprovdi lill-pazjenti b'fuljett edukattiv adattat għall-pazjenti, kard tal-pazjent u/jew għodda ekwivalenti b'konformità mas-sistema nazzjonali implimentata tal-kard tal-pazjent. Sistema ta' distribuzzjoni nazzjonali kkontrollata tkun ġiet implimentata b'kollaborazzjoni ma' kull Awtorità Kompetenti Nazzjonali. Is-sistema ta' distribuzzjoni kkontrollata tinkludi l-użu ta' kard tal-pazjent u/jew għodda ekwivalenti għall-kontrolli tal-ħruġ tar-riċetta u/jew tal-għoti tal-mediċina, u l-ġbir ta' dejta dettaljata relatata mal-indikazzjoni sabiex timmonitorja mill-qrib l-użu off-label fit-territorju nazzjonali. Idealment, l-ittestjar għat-tqala, il-ħruġ tar-riċetta u l-għoti tal-mediċina, għandhom iseħħu fl-istess jum. L-għoti ta' thalidomide lin-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandu jseħħ fi żmien 7 ijiem minn meta tingħata r-riċetta u wara riżultat negattiv tat-test tat-tqala li jkun medikament issorveljat.

Amenorreja
L-użu ta' thalidomide jista' jiġi assoċjat ma' disturbi fil-mestruwazzjoni li jinkludu amenorreja. Amenorreja matul it-terapija b'thalidomide għandha tiġi meqjusa li tirriżulta minn tqala, sakemm ikun medikament ikkonfermat li l-pazjenta ma tkunx tqila. Mekkaniżmu ċar li bih thalidomide jista' jinduċi l-amenorreja ma jistax jiġi spjegat. L-avvenimenti rrappurtati seħħew f'nisa żagħżagħ (qabel ma kellhom il-menopawsa) (età medjana ta' 36 sena) li kienu qed jirċievu thalidomide għal indikazzjonijiet li ma kinux majeloma multipla, bdew fi żmien 6 xhur minn meta bdew il-kura, u dawn l-avvenimenti għebu malli twaqqaf thalidomide. F'rapporti ddokumentati ta' każijiet b'evalwazzjoni tal-ormoni, l-avveniment ta' amenorreja ġie assoċjat ma' tnaqqis fil-livelli ta' estradiol u żieda fil-livelli ta' FSH/LH. Meta pprovduti, antikorpi antiovarji kienu negattivi u l-livell ta' prolactin kien fil-medda normali.

Disturbi kardjovaskulari
Infart mijokardijaku
Infart mijokardijaku (MI) kien irrappurtat f'pazjenti li kienu qed jirċievu thalidomide, l-aktar f'dawk magħrufin li għandhom fatturi ta' riskju. Pazjenti magħrufin li għandhom fatturi ta' riskju għal MI, li jinkludu trombożi fil-passat, għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u għandha tittieħed azzjoni biex il-fatturi ta' riskju modifikabbli kollha jiġu mminimizzati kemm jista' jkun (eż. tipjip, pressjoni għolja, u iperlipidemija).

Avvenimenti tromboemboliċi venużi u arterjali
Pazjenti kkurati b'thalidomide għandhom żieda fir-riskju ta' tromboemboliżmu venuż (bħal trombożi tal-vini fil-fond u emboliżmu pulmonari) u tromboemboliżmu arterjali (bħal infart mijokardijaku u avveniment ċerebrovaskulari) (ara sezzjoni 4.8). Ir-riskju jidher l-akbar fl-ewwel 5 xhur tat-terapija. Rakkomandazzjonijiet dwar it-tromboprofilassi u t-terapija tad-dożaġġ/antikoagulazzjoni huma pprovduti f'sezzjoni 4.2.

Passat preċidenti ta' avvenimenti tromboemboliċi jew għoti fl-istess ħin ta' aġenti eritropojetiċi jew aġenti oħra bħal terapija li tibdel l-ormoni, għandhom mnejn iżidu r-riskju tromboemboliku f'dawn il-pazjenti. Għaldaqstant, dawn l-aġenti għandhom jintużaw bil-kawtela f'pazjenti li jbagħtu minn mijeloma multiplika u li qed jirċievu thalidomide bi prednisone u melphalan. B'mod partikulari, il-konċentrazzjoni tal-emoglobina ta' iktar minn 12g/dl għandha twassal għat-twaqqif ta' sustanzi eritropojetiċi. Għandha tittieħed azzjoni biex wieħed jipprova jimminimizza l-fatturi ta' riskju modifikabbli kollha (eż. tipjip, pressjoni għolja, u iperlipidemija).

Il-pazjenti u tobba huma avżati biex joqogħdu attenti għal sinjali u sintomi ta' tromboemboliżmu. Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex ifittxu kura medika jekk jiżviluppaw sintomi bħal qtugħ ta' nifs, uġigħ fis-sider, nefħa fid-dirgħajn jew fir-riġlejn.

Newropatija periferali
Newropatija periferali hija reazzjoni avversa komuni ħafna, potenzjalment severa għal thalidomide li jista' jirriżulta fi ħsara irriversibbli (ara sezzjoni 4.8). Matul studju ta' fażi 3 il-ħin medju għall-ewwel avveniment newropatiku kien ta' 42.3 ġimgħa.

Jekk il-pazjent jesperjenza newropatija periferali, imxi skont l-istruzzjonijiet tal-modifikazzjoni tad-doża u l-iskeda pprovduti f'sezzjoni 4.2.

Huwa rrakkomandat il-monitoraġġ bir-reqqa tal-pazjenti għal sintomi ta' newropatija. Is-sintomi jinkludu paretesija, disestesija, skomfort, koordinazzjoni annormali u debbolezza.

Huwa rakkomandat li jsiru eżamijiet newroloġiċi kliniċi fuq pazjenti qabel ma' tinbeda t-terapija b'thalidomide, u li monitoraġġ ta' rutina jitwettaq regolarment waqt it-trattament. Prodotti mediċinali magħrufa li huma assoċjati ma' newropatija għandhom jintużaw b'kawtela minn pazjenti li jirċievu thalidomide (ara sezzjoni 4.5).

Thalidomide jista' ukoll potenzjalment jaggrava newropatija eżistenti u għalhekk m'għandux jintuża f'pazjenti b'sinjali jew sintomi kliniċi ta' newropatija periferali għajr meta l-benefiċċji kliniċi jisbqu r-riskji.

Sinkope, bradikardja u imblokk atrijoventikulari
Il-pazjenti għandhom jiġu monitorati għal sinkope, bradikardja u imblokk atrijoventikulari; jista' jkun meħtieġ li titnaqqas id-doża.

Pressjoni tad-demm pulmonari
Każijiet ta' pressjoni għolja pulmonari, xi wħud fatali, ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'thalidomide. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal sinjali u sintomi tal-mard kardjopulmonari sottostanti qabel il-bidu u waqt it-terapija b'thalidomide.

Disturbi ematoloġiċi
Newtropenija
L-inċidenza ta' newtropenija ta' grad 3 jew 4 irrappurtata bħala reazzjonijiet avversi kienet ogħla f'pazjenti ta' majeloma multipla li kienu qed jirċievu MPT (Melphalan, Prednisone, Thalidomide) minn f'dawk li kienu qed jirċievu MP (Melphalan, Prednisone): 42.7 % kontra 29.5 % rispettivament (studju IFM 99-06). Reazzjonijiet avversi minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq bħal newtropenija bid-deni u panċitopenija, ġew irrappurtati b'thalidomide. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati, u d-dewmien, it-tnaqqis jew it-twaqqif tad-doża jista' jkun meħtieġ (ara sezzjoni 4.2).

Tromboċitopenija
Tromboċitopenija, li tinkludi reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew 4, ġiet irrappurtata f'pazjenti b'majeloma multipla li kienu qed jirċievu MPT. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati, u d-dewmien, it-tnaqqis jew it-twaqqif tad-doża jista' jkun meħtieġ (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti u tobba huma avżati biex joqogħdu attenti għal sinjali u sintomi ta' ħruġ ta' demm, li jinkludu tbenġil u friġ u emorraġija gastrointestinali, speċjalment f'każ ta' prodott mediċinali li jingħata fl-istess ħin li hu suxxettibbli li jikkaġuna ħruġ ta' demm (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Disturbi tal-fwied
Disturbi tal-fwied, primarjament testijiet tal-fwied b'riżultati anormali, ġew irrappurtati. L-ebda andament speċifiku ma ġie identifikat bejn anormalitajiet epatoċellulari u kolestatiċi, b'xi każijiet li kellhom preżentazzjoni mħallta. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet seħħew fl-ewwel xahrejn tat-terapija u fiequ spontanjament mingħajr kura wara t-twaqqif ta' thalidomide. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal funzjoni tal-fwied, partikularment f'każ ta' disturb tal-fwied li kien jeżisti minn qabel jew l-użu fl-istess ħin ta' prodott mediċinali suxxettibbli li jikkaġuna disfunzjoni fil-fwied (ara sezzjoni 4.8).

Reazzjonijiet allerġiċi u reazzjonijiet severi tal-ġilda
Ġew irrappurtati reazzjonijiet allerġiċi inklużi anġjoedema, reazzjoni anafilattika u reazzjonijiet severi tal-ġilda, li kienu jinkludu s-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS), nekrolisi epidermali tossika (TEN), u reazzjoni tal-mediċina b'eosinofilja jew sintomi sistemiċi (DRESS) bl-użu ta' Thalidomide. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir dwar is-sinjali u s-sintomi ta' dawn ir-reazzjonijiet minn dawk li jagħtuhom ir-riċetta, u għandhom jiġu avżati biex ifittxu attenzjoni medika immedjatament jekk jiżviluppaw dawn is-sintomi. L-interruzzjoni jew it-twaqqif ta' Thalidomide għandhom jiġu kkunsidrati għal raxx tal-ġilda ta' Grad 2-3. Thalidomide irid jitwaqqaf f'każ ta' anġjoedema, reazzjoni anafilattika, raxx ta' Grad 4, raxx bil-qxur jew bl-imsiemer, jew jekk ikun hemm suspett ta' SJS, TEN jew DRESS, u m'għandux jerġa' jinbeda wara li jkun twaqqaf għal dawn ir-reazzjonijiet (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Reazzjonijiet allerġiċi
Ġew irrapportati każijiet ta' reazzjonijiet allerġiċi/anġjoedema. Thalidomide għandu jitwaqqaf jekk iseħħ raxx fil-ġilda u għandu jitkompla biss wara evalwazzjoni klinika xierqa. Jekk ikun hemm anġjoedema, l-użu ta' thalidomide m'għandux jerġa' jibda.

Ngħas
Huwa komuni ħafna li thalidomide jikkawża n-ngħas. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jevitaw sitwazzjonijiet fejn in-ngħas jista' jkun problema u sabiex ifittxu parir mediku qabel jieħdu prodotti mediċinali oħra magħrufa li jikkaġunaw in-ngħas. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati u għandu mnejn ikun hemm bżonn ta' tnaqqis tad-doża.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir dwar l-indeboliment possibbli ta' kapaċitajiet mentali u/jew fiżiċi meħtieġa għal xogħlijiet perikolużi (ara sezzjoni 4.7).

Sindromu tal-lisi tat-tumur
Il-pazjenti li huma f'riskju tas-sindromu tal-lisi tat-tumur huma dawk b'tumur kbir jew estensiv qabel il-kura. Dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib u għandhom jittieħdu prekawzjonijiet xierqa.

Infezzjonijiet
Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal infezzjonijiet severi li jinkludu sepsis u xokk settiku.

Ġew irrappurtati każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid virali f'pazjenti li kienu qed jirċievu thalidomide, li jinkludu każijiet serji ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-virus ta' herpes zoster jew tal-epatite B (HBV).

Xi wħud mill-każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid ta' herpes zoster irriżultaw fit-tixrid tal-herpes zoster, u kienu jeħtieġu t-twaqqif temporanju tal-kura b'thalidomide u kura antivirali adegwata.

Xi wħud mill-każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-HBV aggravaw għal insuffiċjenza akuta tal-fwied u rriżultaw fit-twaqqif ta' thalidomide. L-istat tal-virus tal-epatite B għandu jiġi stabbilit qabel ma tinbeda l-kura b'thalidomide. Għal pazjenti li jkunu pożittivi għal infezzjoni bl-HBV, konsultazzjoni ma' tabib b'kompetenza fil-kura tal-epatite B hi rakkomandata.

Il-pazjenti li fil-passat kienu infettati għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni mill-ġdid virali, li jinkludu infezzjoni attiva bl-HBV matul il-perjodu kollu tat-terapija.

Lewkimja majelojde akuta (AML) u sindromi majelodisplastiċi (MDS)
Żieda statistikament sinifikanti ta' AML u MDS ġiet osservata fi studju kliniku wieħed f'pazjenti li fil-passat kellhom MM mhux ikkurata li kienu qed jirċievu kombinazzjoni ta' melphalan, prednisone, u thalidomide (MPT). Ir-riskju żdied maż-żmien u kien madwar 2 % wara sentejn u madwar 4 % wara tliet snin. Żieda fl-inċidenza tat-tieni tumuri malinni primarji (SPM) ġiet osservata wkoll f'pazjenti b'MM li ġiet iddijanjostikata għall-ewwel darba li kienu qed jirċievu lenalidomide. Fost SPMs invażivi, każijiet ta' MDS/AML ġew osservati f'pazjenti li kienu qed jirċievu lenalidomide flimkien ma' melphalan jew immedjatament wara doża għolja ta' melphalan u trapjant awtologu ta' ċelluli staminali.

Il-benefiċċju miksub b'thalidomide kif ukoll tar-riskju għal AML u MDS irid jiġi kkunsidrat qabel jinbeda t-trattament b'thalidomide f'kombinazzjoni ma' melphalan u prednisone. It-tobba għandhom jevalwaw bir-reqqa lil-pazjenti qabel u waqt it-trattament permezz tal-iskrining standard għall-kanċer u ibda t-trattament kif indikat.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u tal-fwied
Studji li saru f'pazjenti b'saħħithom u f'pazjenti b'majeloma multipla jissuġġerixxu li thalidomide ma jiġix influwenzat b'xi grad sinifikanti mill-funzjoni tal-kliewi jew tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Madankollu, dan ma ġiex studjat formalment f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi jew tal-fwied; għalhekk pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi jew tal-fwied għandhom ikunu mmonitorjati bir-reqqa għal kwalunkwe avvenimenti avversi.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Thalidomide huwa substrat ħafif għal isoenżimi ta' cytochrome P450 u għalhekk interazzjonijiet klinikament importanti ma' prodotti mediċinali li huma impedituri u/jew jistimulaw din is-sistema enżimatika huma improbabbli. Idrolisi mhux enzimatika ta' thalidomide, bħala l-mekkaniżmu prinċipali ta' tneħħija tissuġġerixxi li l-potenzjal għal interazzjonijiet bejn mediċina u oħra ma' thalidomide hu baxx.

Żieda fl-effetti sedattivi ta' prodotti mediċinali oħra
Thalidomide għandu karatteristiċi sedattivi, u għalhekk jista' jħarrax l-induzzjoni sedattiva b'ansjolitiċi, ipnotiċi, antipsikotiċi, H1 antiistamini, derivati ta' opijati, barbiturati u alkoħol. Kawtela għandha tiġi użata meta thalidomide jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li jikkaġunaw il-ħedla.

Effett bradikardijaku
Minħabba l-potenzjal ta' thalidomide li jinduċi bradikardja, kawtela għandha tiġi eżerċitata bi prodotti mediċinali li għandhom l-istess effett farmakodinamiku bħal sustanzi attivi magħrufa li jikkawżaw torsade de pointes, beta blockers jew aġenti anticholinesterase.

Prodotti mediċinali li huma magħrufa li jikkaġunaw newropatija periferali
Prodotti mediċinali magħrufa li huma assoċjati ma' newropatija periferali (eż. vincristine u bortezomib) għandhom jintużaw b'kawtela fuq pazjenti li qed jirċievu thalidomide.

Kontraċettivi ormonali
Thalidomide m'għandux effett ma' kontraċettivi ormonali. F'10 nisa b'saħħithom, il-profili farmakokinetiċi ta' norethindrone u ethinyl estradiol wara l-għoti ta' doża waħda li kien fiha 1.0 mg ta' norethindrone acetate u 0.75 mg ta' ethinyl estradiol ġew studjati. Ir-riżultati kienu simili bi u mingħajr l-amministrazzjoni konġunta ta' thalidomide 200 mg/kuljum f'livelli ta' stat fiss. Madankollu, kontraċettivi ormonali kkombinati m'humiex rakkomandati minħabba ir-riskju ogħla ta' mard trombiembolitiku venuż.

Warfarin
L-għoti ta' doża multipla ta' 200 mg thalidomide q.d. għal 4 ijiem ma kelliex effett fuq il-proporzjon intenazzjonali normalizzat (INR – international normalized ratio) fuq voluntieri b'saħħithom. Madankollu, minħabba r-riskju ogħla ta' trombożi f'pazjenti milquta bil-kanċer, u metaboliżmu potenzjalment aċċelerat ta' warfarina bil-kortikosterojdi, monitoraġġ mill-qrib tal-INR huwa rakkomandat waqt it-trattament kkombinat b'thalidomide-prednisone kif ukoll matul l-ewwel ġimgħat wara li jintemmu dawn it-trattamenti.

Digoxin
Thalidomide m'għandux effett fuq digoxin. Fi 18-il voluntier raġel b'saħħithom, l-għoti ta' doża multipla ta' 200 mg thalidomide ma deherx li kellu effett fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' digoxin. Barraminhekk, l-għoti ta' doża waħda ta' 0.5 mg digoxin ma deherx li kellu effett fuq il-farmakokinetika ta' thalidomides. Mhux magħruf jekk l-effett ser ikun differenti f'pazjenti li jbatu minn myeloma mulitiplika.

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Nisa li jista' jkollhom it-tfal /Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa
In-nisa li għandhom jużaw metodu wieħed effettiv ta' kontraċezzjoni għal mill-inqas 4 ġimgħat qabel il-bidu tat-trattament, waqt it-trattament inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża u sa mill-inqas 4 ġimgħat wara t-trattament b'thalidomide (ara sezzjoni 4.4). Jekk ikun hemm tqala f'mara li tkun qed tingħata trattament b'thalidomide, it-trattament għandu jitwaqqaf minnufih u l-pazjenta għandha tiġi riferuta lil tabib speċjalizzat jew b'esperjenza fit-teratoloġija għal valutazzjoni u pariri.

Peress li thalidomide jinstab fis-semen, bħala prekawzjoni l-pazjenti rġiel kollha għandhom jużaw il-kondoms waqt it-trattament, waqt l-interruzzjoni tad-doża u għal mill-inqas 7 ijiem mill-waqfien tat-trattament meta jkollhom x'jaqsmu sesswalment ma' mara tqila jew ma' mara li jista' jkollha t-tfal li mhix qed tuża kontraċezzjoni effettiva. Dan japplika anki jekk ir-raġel kien għamel vasektomija. Jekk ikun hemm tqala f'partner ta' pazjent raġel li qed jieħu thalidomide, il-partner mara għandha tiġi riferuta għand tabib speċjalizzat jew b'esperjenza fit-teratoloġija għal valutazzjoni u pariri.

Tqala
Thalidomide hu kontra-indikat waqt it-tqala u f'nisa li għad jistgħu joħorġu tqal għajr meta l-kundizzjonijiet tal-Programm ta' Prevenzjoni ta' Tqala huma sodisfatti (ara sezzjoni 4.3).

Thalidomide huwa teratoġen uman qawwi li jissensitizza frekwenzi għolja (madwar 30 %) ta' mankamenti severi u ta' periklu għal ħajja mit-twelid bħal: ektromelija (amelija, fokomelija, hemimelija) tal-estremitajiet ta' fuq u/jew ta' taħt, mikrotja b'abnormalità tal-meatus akustiku ta' barra (għami jew assenti), leżjonijiet fil-widna tan-nofs jew interna (inqas ta' spiss), leżjonijiet okulari (anoftalmja, mikroftalmja), mard konġenitali tal-qalb, abnormalitajiet renali. Abnormalitajiet inqas frekwenti ġew deskritti wkoll.

Treddigħ
Mhux magħruf jekk thalidomide jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Studji fl-annimali wrew l-eliminazzjoni ta' thalidomide fil-ħalib tas-sider. Għalhekk it-treddigħ għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'thalidomide.

Fertilità
Studji fuq fniek ma wrew ebda effetti fuq l-indiċi tal-fertilità fin-nisa u l-irġiel għalkemm kienet osservata deġenerazzjoni testikulari fl-irġiel.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Thalidomide Celgene skont il-pożoloġija rakkomandata għandu effett żgħir jew effett moderat fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Thalidomide jista' jikkawża għeja (komuni ħafna), sturdament (komuni ħafna), ngħas (komuni ħafna) u vista mċajpra (komuni) (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex ma jsuqux, ma jużawx inġenji jew jagħmlu xogħol perikoluż waqt li qed jiġu trattati b'thalidomide jekk iħossuhom għajjenin, storduti, bi ngħas jew ikollhom vista mċajpra.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà
Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li jkunu qed jieħdu thalidomide huma mistennija li jkollhom reazzjonijiet avversi.
L-aktar reazzjonijiet avversi komuni osservati assoċjati ma' l-użu ta' thalidomide f'kombinazzjoni ma' melphalan u prednisone huma: newtropenja, lewkopenja, stitikezza, ngħas, parestesija, newropatija periferali, anemija, limfopenja, tromboċitopenja, stordament, disaestesija, tertir, u edema periferali.

Barra mir-reazzjonijiet avversi mogħtija fil-qosor hawn fuq, thalidomide flimkien ma' dexamethasone ikkaġuna għeja bħala reazzjoni avversa komuni ħafna fi studji kliniċi oħra; reazzjonijiet avversi komuni ta' iskemija mumentanja, sinkope, vertiġini, pressjoni baxxa, tibdil fil-burdata, ansjetà, vista mċajpra,

dardir u dispepsja; u reazzjoniiet avversi mhux komuni ta' aċċident ċerebrovaskulari, perforazzjoni divertikulari, peritonite, pressjoni baxxa ortostatika u bronkite.

L-aktar reazzjonijiet avversi klinikament importanti assoċjati ma' l-użu ta' thalidomide f'kombinazzjoni ma' melphalan u prednisone jew dexamethasone jinkludu: trombożi profonda fil-vina u emboliżmu pulmonari, newropatija perferali, reazzjonijiet severi tal-ġilda li jinkludu s-sindromu ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika, u reazzjoni tal-mediċina b'eosinofilja jew sintomi sistemiċi, sinkope, bradikardja u sturdament (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.5).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 3 fiha biss reazzjonijiet avversi li għalihom relazzjoni każwali bi trattament bil-prodott mediċinali jista' raġonevolment jiġi stabbilit osservati fl-istudju l-aktar importanti u mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Il-frekwenzi mogħtija huma bbażżati fuq l-osservazzjonijiet waqt studju kliniku prinċipali ta' komparazzjoni li stħarreġ l-effett ta' thalidomide f'kombinazzjoni ma' melphalan u prednisone f'pazjenti b'majeloma multipla li ma kienux ġew trattati qabel.

Il-frekwenzi huma mfissra kif ġej: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10.000 sa < 1/1000); rari ħafna (< 1/10.000) u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli). Fi ħdan kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati b'mod li dawk l-aktar serji jidhru l-ewwel.

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi tal-mediċina (ADRs) irrappurtati fl-istudju kliniku l-aktar importanti b'thalidomide f'kombinazzjoni ma' melphalan u prednisone u mill-użu ta' wara tqegħid fis-suq

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni	Pnewmonja
	Mhux Magħrufa	Infezzjonijiet severi (eż. sepsis fatali li tinkludi xokk settiku)†, Infezzjonijiet virali, li jinkludu herpes zoster u l-attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B†
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Komuni	Lewkimja majelodje akuta*,^
	Mhux komuni	Sindrome majelodisplastiku*,^
	Mhux Magħrufa	Sindrome tal-lisi tat-tumur†
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni Ħafna	Newtropenija, Lewkopenija, Anemija, Limfopenija, Tromboċitopenija
	Komuni	Newtropenija bid-deni†, Panċitopenija†
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux Magħrufa	Reazzjonijiet allerġiċi (sensittività eċċessiva, anġjoedema, reazzjoni anafilattika, urtikarja)†
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Mhux Magħrufa	Ipotirojdiżmu†
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Stat ta' konfużjoni, Depressjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni Ħafna	Newropatija periferali*, Rogħda, Sturdament, Parastesija, Disestesija, Ngħas
	Komuni	Konvulżjonijiet†, Koordinazzjoni anormali
	Mhux Magħrufa	Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli (PRES - Posterior reversible encephalopathy syndrome)*,†, Aggravament tas-sintomi tal-marda ta' Parkinson†
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	Smigħ indebolit jew truxija†
Disturbi fil-qalb	Komuni	Insuffiċjenza kardijaka, Bradikardija
	Mhux komuni	Infart mijokardijaku†, Fibrillazzjoni tal-atriju†, Imblokk atrijoventrikulari†

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi vaskulari	Komuni	Trombożi tal-vini profondi*
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Emboliżmu pulmonari*, Mard tal-interstizju tal-pulmun, Bronkopnewmopatija, Dispnea
	Mhux Magħrufa	Pressjoni għolja pulmonari†
Disturbi gastrointestinali	Komuni Ħafna	Stitikezza
	Komuni	Rimettar, Ħalq xott
	Mhux komuni	Ostruzzjoni fl-imsaren†
	Mhux Magħrufa	Perforazzjoni gastrointestinali†, Pankreatite†, Emorraġija gastrointestinali†
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Mhux Magħrufa	Disturbi tal-fwied†
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Eruzzjoni tossika tal-ġilda, Raxx, Ġilda xotta
	Mhux Magħrufa	Sindrome ta' Stevens-Johnson*,†, Nekrolisi epidermali tossika*,†, Reazzjoni tal-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi*,†, Vaskulite lewkoċitoklastika†
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Insuffiċjenza tal-kliewi†
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux Magħrufa	Disfunzjoni sesswali†, Disturbi menstrwali li jinkludu amenorrea†
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni Ħafna	Edema periferali
	Komuni	Deni, Astenja, Telqa

* ara sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula
† identifikati minn dejta wara t-tqegħid fis-suq
^ Lewkimja majelojde akuta u Sindrome Majelodisplastiku ġew irrappurtati fi studju kliniku wieħed f'pazjenti b'MM li ma ġewx ikkurati fil-passat li kienu qed jirċievu l-kombinazzjoni ta' melphalan, prednisone u thalidomide (MPT)

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika
Rejazzjonijiet avversi għal disturbi ematoloġiċi huma provduti mqabbla mad-driegħ komparatur peress li l-komparatur għandu effett sinjifikanti fuq dawn id-disturbi (Tabella 4).

Tabella 4: Tqabbil bejn id-disturbi ematoloġiċi għal kombinazzjonijiet ta' melphalan, prednisone (MP) u melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) fl-istudju IFM 99-06 (ara sezzjoni 5.1)

	n (% ta' pazjenti)	
	MP (n=193)	MPT (n=124)
	Gradi 3 u 4*	
Newtropenja	57 (29.5)	53 (42.7)
Lewkopenja	32 (16.6)	32 (25.8)
Anemija	28 (14.5)	17 (13.7)
Limfopenja	14 (7.3)	15 (12.1)
Tromboċitopenja	19 (9.8)	14 (11.3)

* Kriterji WHO

Reazzjonijiet avversi addizzjonali minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'thalidomide u li ma kinitx osservata fl-istudju importanti ħafna tinkludi newtropenija bid-deni u panċitopenija.

Teratoġeniċità
Ir-riskju ta' mewt intra-uterina jew mankamenti severi mat-twelid, prinċipalment fokomelija hija estremament għolja. Thalidomide m'għandux jintuża fi kwalunkwe ħin waqt it-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

Avvenimenti tromboemboliċi venużi u arterjali
Riskju ogħla ta' tromboemboliżmu venuż (bħal trombożi tal-vini fil-fond u emboliżmu pulmonari) u tromboemboliżmu arterjali (bħal infart mijokardijaku u avveniment ċerebrovaskulari) ġew irrapportati f'pazjenti trattati b'thalidomide (ara sezzjoni 4.4).

Newropatija periferali
In-newropatija periferali hija potenzjaliment reazzjoni avversa severa komuni ħafna tat-trattament b'thalidomide li jista' jirriżulta fi ħsara rriversibbli (ara sezzjoni 4.4). Newropatija periferali ġeneralment isseħħ wara l-użu kroniku fuq perijodu ta' xhur. Madankollu, rapporti wara perijodu relattivament qasir jeżistu wkoll. Aktar ma jkun hemm doża kumulattiva u ġbid fit-tul tat-terapija aktar ikun hemm inċidenza ta' avvenimenti ta' newtropatija li jwasslu għat-twaqqif, tnaqqis tad-doża jew interruzzjoni. Is-sintomi jistgħu jseħħu ftit wara li t-trattament b'thalidomide ikun waqaf u jew jista' jirrisolvi ruħu bil-mod jew ma jirrisolvi ruħu xejn.

Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES)/Sindrome ta' lewkoenċefalopatija posterjuri riversibbli (RPLS – Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome)
Każijiet ta' PRES/RPLS ġew irrappurtati. Sinjali u sintomi jinkludu disturbi fil-vista, uġigħ ta' ras, aċċessjonijiet u stat mentali mibdul, bi jew mingħajr pressjoni għolja assoċjata. Dijanjosi ta' PRES/RPLS teħtieġ konferma permezz ta' immaġni tal-moħħ. Il-maġġoranza tal-każijiet irrappurtati kellhom fatturi ta' riskju rikonoxxuti għal PRES/RPLS, li kienu jinkludu pressjoni għolja, indeboliment tal-kliewi u l-użu fl-istess ħin ta' doża għolja ta' kortikosterojdi u/jew kimoterapija.

Lewkimja majelojde akuta (AML) u sindromi majelodisplastiċi (MDS)
AML u MDS ġew irrappurtati fi studju kliniku wieħed f'pazjenti li fil-passat kellhom majeloma multipla mhux ikkurata li kienu qed jirċievu kombinazzjoni ta' melphalan, prednisone, u thalidomide (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet allerġiċi u reazzjonijiet severi tal-ġilda
Każijiet ta' reazzjonijiet allerġiċi inkluż anġjoedema, reazzjoni anafilattika u reazzjonijiet severi tal-ġilda li jinkludu s-sindrome ta' Stevens-Johnson, TEN u DRESS ġew irrappurtati bl-użu tat-terapija b'thalidomide. Jekk ikun hemm suspett ta' anġjoedema, reazzjoni anafilattika, is-sindrome ta' Stevens-Johnson, TEN jew DRESS, l-użu ta' thalidomide m'għandux jitkompla (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

Popolazzjoni anzjana
Il-profil tar-reazzjonijiet avversi rrappurtat f'pazjenti li kellhom > 75 ikkurati b'thalidomide 100 mg darba kuljum kien simili għall-profil tar-reazzjonijiet avversi osservat f'pazjenti li kellhom ≤ 75 sena kkurati b'thalidomide 200 mg darba kuljum (ara Tabella 3). Madankollu, pazjenti li jkollhom >75 sena, potenzjalment ikunu f'riskju għal frekwenza ogħla ta' reazzjonijiet avversi serji.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati
Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Tmintax-il każ ta' doża eċċessiva ġew rapportati fil-letteratura medika dwar dożi sa 14.4 grammi. Fi tlettax minn dawn il-każijiet, il-pazjenti ħadu thalidomide waħdu; l-ammonti kienu jvarjaw minn 350 mg sa 4,000 mg. Dawn il-pazjenti jew ma wrew l-ebda sintomi jew kellhom sintomi ta' ngħas, irritabilità, 'mard', u/jew uġigħ ta' ras. F'tifel ta' sentejn li ħa 700 mg, kien hemm rispons plantari mhux normali flimkien ma' ngħas u irritabilità. L-ebda fatalità ma ġiet irrapportata u l-pazjenti kollha b'doża eċċessiva rkupraw mingħajr kumplikazzjonijiet. M'hemmx antidot għal doża eċċessiva ta' thalidomide. F'każ ta' doża eċċessiva, is-sinjali vitali tal-pazjent għandhom jiġu monitorati u kura t'appoġġ għandha tingħata sabiex tibqa' tinżamm il-pressjoni tad-demm u l-istat respiratorju.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: immunosoppressanti, immunosoppressanti oħrajn, Kodiċi ATC: L04AX02.

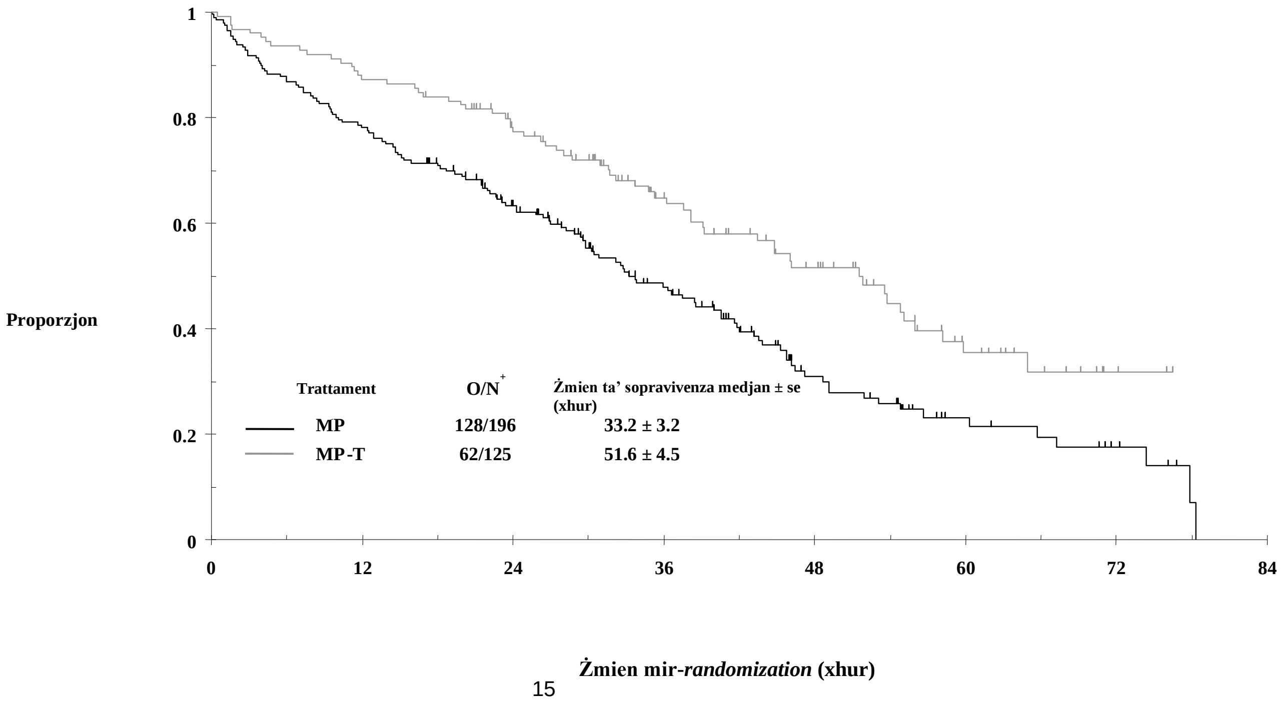
Thalidomide għandu ċentru kirali u jiġi użat klinikament bħala racemate ta' (+)-(R)- u (-)-(S)-thalidomide. L-ispektrum tal-attività ta' thalidomide għadu mhux magħruf għal kollox.

<u>Mekkaniżmu ta' azzjoni</u>
Thalidomide juri attivitajiet immunomodulatorji, anti-infjammatorji u anti-neo-plastiċi potenzjali. Tagħrif minn studji *in vitro* u provi kliniċi jissuġerixxu li l-effetti immunomodulatorji, anti-infjammatorji u anti-neoplastiċi ta' thalidomide jistgħu ikunu relatati mat-trażżin fil-produzzjoni eċċessiva tal-fattur ta' nekrosi tumurili-alfa (TNF-α), ibaxxi modulazzjoni ta' molekoli ta' adeżjoni fis-superfiċje ta' ċelluli magħżula involuti fil-migrazzjoni ta' lewkoċiti u attività anti-anġjoġenika. Thalidomide huwa wkoll sedattiv ipnotiku mhux barbiturat u ċentralment attiv u. M'għandux effetti kontra l-batterja.

<u>Effikaċja klinika u sigurtà</u>
Riżultati minn studju IFM 99-06, ta' Fażi 3, randomizzat, bit-tikketta murija, grupp parallel, multiċentrali wera vantaġġ ta' sopravivenza meta thalidomide jintuża f'kombinazzjoni ma' melphalan u prednisone għal 12-il ċiklu ta' 6 ġimgħat fit-trattament ta' pazjenti li għadhom kif ġew djanjozati b'majeloma multipla. F'dan l-istudju l-età tal-pazjenti kienet tvarja bejn 65-75 sena, b'41 % (183/447) tal-pazjenti ikollhom 70 sena jew aktar. Id-doża medjana ta' thalidomide kienet ta' 217 mg u > 40 % tal-pazjenti rċevew 9 ċikli. Melphalan u prednisone kienu dożati f'0.25 mg/kg/kuljum u 2 mg/kg/kuljum rispettivament fil-jiem 1 sa 4 ta' kull ċiklu ta' sitt ġimgħat.

Barra mill-analiżi permezz tal-protokoll, sar ukoll aġġornament tas-sopravivenza totali għall-istudju IFM 99-06 li pprovda 15-il xahar ta' dejta ta' *follow-up*. Is-sopravivenza totali medjana kien ta' 51.6 ± 4.5 u 33.2 ± 3.2 xhur fil-gruppi MPT u MP, rispettivament (97.5 % CI 0.42 sa 0.84). Din id-differenza ta' 18-il xahar kienet statistikament sinifikanti bi proporzjon ta' periklu tat-tnaqqis tar-riskju tal-mewt fid-driegħ ta' MPT ta' 0.59, intervall ta' kunfidenza ta' 97.5 % ta' 0.42-0.84 u valur-p ta' < 0.001 (ara Figura 1).

Figura 1: Sopravivenza globali skont it-trattament



Popolazzjoni Pedjatrika
L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'thalidomide f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-majeloma multipla (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment
L-assorbiment ta' thalidomide huwa baxx wara l-għoti mill-ħalq. Il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma intlaħqu wara 1-5 siegħat mill-għoti. L-għoti flimkien ma' l-ikel dewwem l-assorbiment imma ma biddilx il-medda globali tal-assorbiment.

Distribuzzjoni
L-irbit bejn plażma-protejina ta' (+)-(R) u (-)-(S) enantiomers instabu li huma 55 % u 65 % rispettivament. Thalidomide huwa preżenti wkoll fis-semen tal-pazjenti rġiel f'livelli simili bħal tal-konċentrazzjonijiet tal-plażma (ara sezzjoni 4.4). Id-distribuzzjoni ta' thalidomide mhijiex influwenzata mill-età, is-sess tal-persuna, il-funzjoni tal-kliewi, u l-varjanti kimiċi fid-demm, fi kwalunkwe livell sinifikanti.

Bijotrasformazzjoni
Thalidomide jiġi metabolizzat kważi esklussivament minn idrolisi mhux enzimatika. Fil-plażma, thalidomide mhux mibdul jirrappreżenta 80 % tal-komponenti ċirkolatorji. Thalidomide mhux mibdul kien komponent minuri (< 3 % tad-doża) fl-awrina. Flimkien ma' thalidomide, prodotti idrolitiċi N-(o-carboxybenzoyl) glutarimide u phthaloyl isoglutamine iffurmati permezz ta' proċessi mhux enzimatiċi huma wkoll preżenti fil-plażma u fil-maġġoranza fl-awrina. Metaboliżmu li jossida ma jikkontribwixxix b'mod sinifikanti għall-metaboliżmu globali ta' thalidomide. Hemm metaboliżmu epatiku minimu kkatalizzat permezz ta' cytochrome P450 fuq thalidomide. Hemm dejta *in vitro* li tindika li prednisone għandu mnejn jikkawża induzzjoni enzimatika li tista' tnaqqas l-esponiment sistematiku ta' prodotti mediċinali li jintużaw fl-istess ħin. Ir-relevanza *in vivo* ta' dawn is-sejbiet mhix magħrufa.

Eliminazzjoni
Il-half-life ta' l-eliminazzjoni medja ta' thalidomide fil-plażma wara dożi orali singoli ta' bejn 50 mg u 400 mg kienet ta' bejn 5.5 sa 7.3 siegħat. Wara doża orali waħda ta' 400 mg ta' thalidomide radju-tikkettat, il-medja tal-irkuprar totali kienet ta' 93.6 % tad-doża li ngħatat sa Jum 8. Il-maġġoranza tad-doża radjuattiva tneħħiet fi żmien 48 siegħa wara l-għoti tad-doża. Ir-rotta maġġuri tat-tneħħija kienet permezz tal-awrina (> 90 %) waqt li t-tneħħija mal-ippurgar kienet minuri.

Hemm relazzjoni lineari bejn il-piż tal-ġisem u l-istima tat-tneħħija ta' thalidomide; f'pazjenti b'majeloma multipla li għandhom piż tal-ġisem ta' 47-133 kg, it-tneħħija ta' thalidomide varjat minn madwar 6-12 L/siegħa, li tirrappreżenta żieda fit-tneħħija ta' thalidomide ta' 0.621 L/siegħa għal kull 10 kg ta' żieda ta' piż tal-ġisem.

Linearità/nuqqas ta' linearità
L-espożizzjoni sistematika totali (AUC) hija proporzjonali għad-doża f'kondizzjonijiet ta' doża waħda. Ma ġiet osservata l-ebda dipendenza tal-farmakokinetika marbuta mal-ħin.

Indeboliment tal-fwied u tal-kliewi
Il-grad ta' metaboliżmu ta' thalidomide mis-sistema ta' ċitokrom P450 tal-fwied hu minimu u thalidomide intatt ma jitneħħiex mill-kliewi. Il-kejl tal-funzjoni tal-kliewi (CrCl) u tal-funzjoni tal-fwied (kimika tad-demm) jindika effett minimu tal-funzjoni tal-kliewi u tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' thalidomide. Għaldaqstant, il-metaboliżmu ta' thalidomide mhuwiex mistenni li jiġi affettwat minn disfunzjoni tal-fwied jew tal-kliewi. Dejta minn pazjenti b'mard tal-kliewi fl-istadju tal-aħħar tissuġġerixxi li m'hemm l-ebda l-impatt tal-funzjoni tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' thalidomide.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fil-każ ta' kelb raġel, wara sena ta' dożaġġ, kienu osservati pluggijiet riversibbli tal-bila f'kanalikuli f'livell ta' esponiment akbar minn 1.9 darba ta' l-esponiment uman.

Għedud imnaqqsa tal-plejtlets kienu osservati fi studji fuq ġrieden u firien. Tal-aħħar kienu jidhru li huma marbuta ma' thalidomide u seħħew f'esponimenti akbar minn 2.4 darba l-esponiment uman. Dan it-tnaqqis ma wassalx għal sinjali kliniċi.

Fi studju ta' sena fuq klieb, kienu osservati tkabbir u/jew telf ta' kulur għal kulur blu tal-glanduli mammarji u estrus prolongat fil-każ ta' nisa f'livell ta' esponiment ta' 1.8 jew akbar minn 3.6 darba ta' l-esponiment uman rispettivament. Ir-relevanza għall-bnedmin mhix magħrufa.

L-effett ta' thalidomide fuq il-funzjoni tat-tirojde kien analizzat kemm fuq il-firien u anke fuq il-klieb. Ma ġew osservati ebda effetti fuq il-klieb; madankollu fil-firien kien hemm tnaqqis apparenti fid-dipendenza tad-doża fit-total u it-T4 liberu kien aktar konsistenti fil-mara.

L-ebda effett mutaġeniku jew ġenotossiku ma ġie rivelat meta saru l-analiżi ta' thalidomide fuq batterija standard ta' testijiet ġenotossiċi. L-ebda xhieda ta' karċinoġeniċità ma ġiet osservata f'espożizzjonijiet ta' madwar 15, 13 u 39 darba l-AUC kliniku stmat tad-doża rakkomandata mibdija fi ġrieden, firien irġiel u firien nisa rispettivament.

Studji fuq l-annimali wrew differenzi fis-suxxetibilità ta' l-effetti teratoġeniċi bejn l-ispeċi għal thalidomide. Fil-bniedem, thalidomide huwa teratoġen ipprovat.

Studji fuq fniek ma wrew ebda effetti fuq l-indiċi tal-fertilità fin-nisa u l-irġiel għalkemm kienet osservata deġenerazzjoni testikulari fl-irġiel.

Studju tat-tossiċità fi żmien tat-twelid u wara t-twelid li sar fuq il-fniek meta t-thalidomide ngħata f'dożi sa 500 mg/kg/kuljum irriżulta f'aborti, aktar frieħ jitwieldu mejta u tnaqqis fil-vijabilità tal-ferħ waqt l-irdigħ. Frieħ minn ommijiet ittrattati b'thalidomide kellhom żieda fl-aborti, tnaqqis fil-gwadann tal-piż tal-ġisem, tibdil fit-tagħlim u fil-memorja, tnaqqis fil-fertilità, u indiċi tat-tqala mnaqqsa.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

<u>Il-kontenut tal-kapsuli</u>
Starch, pregelatinized
Magnesium stearate

<u>Il-qoxra tal-kapsula</u>
Gelatin
Titanium dioxide (E171)

<u>Linka tal-istampar</u>
Shellac
Black iron oxide (E172)
Propylene glycol

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-prodott mediċinali m'għandhux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Strixxa tal-PVC/PCTFE/aluminju li fiha 14-il kapsula

Daqsijiet tal-pakketti: 28 kapsula (f'żewġ strixxi) f'kard ta' kartiera.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Il-kapsuli m'għandhomx jinfetħu jew jitgħaffġu. Jekk it-trab minn thalidomide imiss mal-ġilda, il-ġilda għandha tinħasel immedjatament u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma. Jekk thalidomide imiss mal-membrani mukużi, dawn għandhom jitlaħalħu bir-reqqa bl-ilma.

Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa u l-persuni li jieħdu ħsieb il-pazjenti għandhom jilbsu ingwanti li jintremew meta jmissu l-folja jew il-kapsula. L-ingwanti mbagħad għandhom jitneħħew b'attenzjoni biex jiġi evitat li tiġi esposta l-ġilda, jitpoġġew f'borża tal-plastik tal-polyethylene li tista' tiġi ssiġillata u jintremew skont il-liġijiet lokali. Imbagħad għandhom jaħslu idejhom sew bis-sapun u l-ilma. Nisa tqal jew li jissusspettaw li huma tqal m'għandhomx imissu l-folja jew il-kapsula (ara sezzjoni 4.4).

Il-kapsuli kollha mhux użati għandhom jingħataw lura lill-ispiżjar fit-tmiem tat-trattament.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/08/443/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' April 2008
Data tal-aħħar tiġdid: 08 ta' Frar 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini http://www.ema.europa.eu/.

ANNESS II

A. **MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

B. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

C. **KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

D. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
L-Olanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, Sezzjoni 4.2)

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:
- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

1. L-MAH għandu jaqbel mad-dettalji tas-sistema ta' distribuzzjoni kkontrollata ma' l-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali u għandu jimplimenta dan il-programm fuq bażi nazzjonali sabiex jiżgura li:
   - Qabel it-tnedija, it-tobba u l-ispiżjara kollha li beħsiebhom jippreskrivu jew jagħtu Thalidomide Celgene jirċievu ittra tal-Għażiż Professjonist tal-Kura tas-Saħħa kif deskritt hawn isfel.
   - Qabel ma jiktbu r-riċetti l-professjonisti kollha tal-kura tas-saħħa li beħsiebhom jiktbu riċetti (u bi ftehim ma' l-Awtorità Nazzjonali Kompetenti, jagħtu), Thalidomide Celgene qed jiġu provduti b'Kitt Edukattiv tal-Professjonist fil-Qasam tal-Kura tas-Saħħa li fih dan li ġej:
     - Fuljett edukattiv għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa
     - Fuljetti edukattivi għall-pazjenti
     - Kards tal-Pazjent
     - Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, fuljett ta' tagħrif u tikkettar

2. L-MAH għandu jimplimenta Programm ta’ Prevenzjoni ta’ Tqala (PPP - Pregnancy Prevention Programme) f’kull Stat Membru. Dettalji dwar il-PPP għandhom jiġu miftehma ma’ l-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti f’kull Stat Membru u għandhom ikunu f’posthom qabel it-tnedija tal-prodott mediċinali.

3. L-MAH għandu jaqbel mat-test aħħari tal-ittra tal-Għażiż Professjonist tal-Kura tas-Saħħa u l-kontenut tal-Kitt Edukattiv tal-Professjonist fil-Qasam tal-Kura tas-Saħħa ma' l-Awtorità Kompetenti Nazzjonali f’kull Stat Membru qabel it-tnedija tal-prodott mediċinali u għandu jiżgura li l-materjali fihom l-elementi ewlenin kif deskritti hawn isfel.

4. L-MAH għandu jaqbel ma’ l-implimentazzjoni tas-sistema tal-kard tal-pazjent f’kull Stat Membru.

5. Qabel l-approvazzjoni mill-Awtorità Nazzjonali Kompetenti u t-tnedija tal-prodott mediċinali, l-MAH għandu jiżgura li l-materjal edukattiv għandhom jingħataw u jkunu rreveduti mill-organizzazzjonijiet nazzjonali tal-pazjenti jew jekk tali organizzazzjoni ma teżistix jew ma tistax tkun involuta, minn grupp relevanti ta’ pazjenti. Il-pazjenti involuti, preferibbilment m'għandhom qatt ma kienu ħadu thalidomide qabel. Ir-riżultati tal-ittesjtar tal-utent ser jingħataw lill-awtorità kompetenti nazzjonali u l-materjal finali għandu jkun validat f'livell nazzjonali.

6. Il-MAH għandu jaqbel ukoll ma’ kull Stat Membru qabel it-tnedija tal-prodott:
- L-aktar strateġiji adekwati biex jimmonitorjaw l-użu tal-off-label fi ħdan it- territorji nazzjonali
- Il-ġbir ta’ tagħrif dettaljat biex wieħed jifhem id-demografiji tal-popolazzjoni fil-mira, l-indikazzjoni u n-numru ta’ nisa li jistgħu joħorġu tqal sabiex jiġi monitorat mill-qrib l-użu off-label fi ħdan it-territorju nazzjonali

7. Il-MAH ser jinnotifika lill-EMA u lir-rappreżentanti nazzjonali addattati tal-pazjenti u tal-vittmi bid-data proposta tat-tnedija qabel it-tnedija f’kull Stat Membru.

Elementi ewlenin li għandhom jiġu inklużi

Ittra ta’ Għażiż Professjonist tal-Kura tas-Saħħa

L-ittra tal-Għażiż Professjonist tal-Kura tas-Saħħa ser tikkonsisti minn żewġ partijiet:
- Test ewlieni kif miftiehem mas-CHMP
- Rekwiżiti speċifiċi nazzjonali miftehma ma’ l-Awtorità Kompetenti Nazzjonali dwar:
    - Id-distribuzzjoni tal-prodott
    - Proċeduri li jiżguraw li l-miżuri addattati kollha saru qabel ma jkun distribwit thalidomide

Kitt Edukattiv għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa

Il-Kitt Edukattiv tal-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa għandu jkun fih l-elementi li ġejjin:
- Fuljett għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa
    - L-isfond ta’ thalidomide, u l-isfond dwar Thalidomide Celgene u l-indikazzjoni liċenzjata tiegħu
    - Pożoloġija
- It-tul ta’ żmien massimu tat-trattament preskritt skont il-korsijiet tad-dożaġġ għall-indikazzjonijiet approvati
    - 4 ġimgħat ta’ trattament għal nisa li jista’ jkollhom it-tfal
    - 12-il ġimgħa ta’ trattament għall-irġiel u nisa li ma jistax ikollhom tfal
- Teratoġeniċità u l-bżonn li tiġi evitata espożizzjoni tal-fetu
- Gwida dwar l-immaniġġjar tal-folja jew tal-kapsula ta’ Thalidomide Celgene għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa u persuni li jieħdu ħsieb il-pazjenti
- L-obbligi tal-professjonist tal-kura tas-saħħa li biħsiebu jippreskrivi jew jagħti Thalidomide Celgene inkluż
    - Il-ħtieġa li jingħata parir komprensiv u servizz ta' pariri lil pazjenti
    - Il-pazjenti għandhom ikunu kapaċi jissodisfaw il-kondizzjonijiet għall-użu mingħajr periklu ta’ thalidomide

    - Il-ħtieġa li l-pazjenti jingħataw il-materjal edukattiv adattat tal-pazjenti
    - Irrapporta kwalunkwe tqala jew avveniment avvers lil Celgene u lill-awtorità lokali tas-saħħa (jekk dan hu applikabbli għal Stat Membru) billi tuża l-formoli li jinsabu fil-"Kitt Edukattiv tal-Professjonist fil-Qasam tal-Kura tas-Saħħa"
- Rakkomandazzjoniet dwar is-sigurtà lil kull pazjent
    - Deskrizzjoni u ġestjoni ta' mard iskemiku tal-qalb (inkluż infart mijokardijaku)
    - Ir-rimi ta' prodott mediċinali mhux meħtieġ
    - M'għandekx tagħti d-demm waqt it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem mill-waqfien ta' thalidomide

- Algoritma għall-implimentazzjoni tal-Pjan tal-Prevenzjoni tat-Tqala
    - Dan għandu jgħin il-kategorizzazzjoni tal-pazjenti, u d-determinazzjoni tal-miżuri meħtieġa tal-prevenzjoni tat-tqala tal-ittestjar.

- Programm ta' Prevenzjoni ta' Tqala għal persuni li jiktbu r-riċetti
    - It-tifsira ta' nisa li jista' jkollhom it-tfal u miżuri li min jagħti r-riċetta medika għandu jieħu jekk ma jkunx ċert.
    - Tagħrif dwar x'inhu kontraċettiv effettiv
    - Rakkomandazzjonijiet dwar is-sigurtà għal nisa li jista' jkollhom it-tfal
        - Il-bżonn li jiġi evitat l-espożizzjoni lil fetu
        - Rekwiżit ta' prevenzjoni ta' tqala u tifsira u bżonn ta' metodi ta' kontraċezzjoni adegwati
        - Li jekk ikollha bżonn tibdel jew ma tkomplix tuża l-metodu tagħha ta' kontraċettivi hi għandha tavża:
            - Lit-tabib li qed jiktbilha r-riċetta tal-kontraċettivi u tgħidlu li qed tieħu t-thalidomide
            - Lit-tabib li qed jiktbilha r-riċetta tat-thalidomide li m'għadhiex tieħu jew bidlet il-metodu tagħha tal-kontraċettivi
        - Ħtiġijiet għal testijiet ta' tqala
            - Rakkomandazzjonijiet għal testijiet adattati
            - Frekwenza (qabel tibda, kull xahar waqt it-trattament u wara li jispiċċa t-trattament)
        - Il-bżonn li thalidomide jitwaqqaf minnufih ma' l-anqas suspett ta' tqala
        - Il-bżonn li tgħid lit-tabib li qed jieħu ħsiebek minnufih ma' l-anqas suspett ta' tqala
    - Rakkomandazzjonijiet dwar is-sigurtà għall-irġiel
        - Il-ħtieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni għal fetu
        - Li thalidomide jinsab fl-isperma u l-ħtieġa li jintużaw kondoms jekk is-sieħba sesswali tagħhom tkun tqila jew hi mara li tista' toħroġ tqila li mhux qed tuża kontraċettiv effettiv
        - Jekk is-sieħba tiegħu toħroġ tqila, hu għandu javża minnufih lit-tabib li jkun qiegħed jikkurah u dejjem għandu juża kondom meta jkollhom x'jaqsmu sesswalment ma' xulxin
        - Li m'għandux jagħti semen waqt it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem mill-waqfien ta' thalidomide

- Rekwiżiti dwar raportaġġ ta' tqala
    - Istruzzjonijiet biex twaqqaf thalidomide minnufih malli hemm suspett ta' tqala, jekk tkun pazjenta mara
    - Il-ħtieġa li tirreferi lil pazjent għand tabib speċjalizzat jew b'esperjenza fil-qasam tat-teratoloġija għal parir u evalwazzjoni
    - Imla l-formola tar-rappurtaġġ li tingħata fil-"Kitt Edukattiv tal-Professjonist fil-Qasam tal-Kura tas-Saħħa"
    - Dettalji fejn wieħed jista' jikkontattja biex jirraporta dwar suspett ta' tqala

- Formoli tar-rappurtaġġ inizjali u dwar l-eżitu tat-tqala
- Evalwazzjoni ta’ wara t-tqegħid fis-suq u konformità (kif applikabbli għal Stat Membru)
- Formoli dwar ir-rapportaġġ ta’ reazzjoni avversa

- Formoli biex jinbeda t-trattament u/jew għodda ekwivalenti
- Għandu jkun hemm 3 tipi ta’ formoli biex jinbeda t-trattament u/jew għodda ekwivalenti:
    - Nisa li jista’ jkollhom it-tfal
    - Nisa li ma jistax ikollhom it-tfal
    - Pazjent raġel

- Kull formola biex jinbeda t-trattament u/jew għodda ekwivalenti għandu jkollha l-elementi li ġejjin:
    - Twissija dwar teratoġeniċità
    - Li l-pazjenti jingħataw servizz adattat ta’ pariri qabel ma jinbeda t-trattament
    - Data ta' servizz ta' pariri
    - Affermazzjoni tal-fehim mill-pazjent dwar ir-riskju ta’ thalidomide u l-miżuri PPP
    - Dettalji dwar il-pazjent, firma u data
    - Il-persuna li qed tikteb ir-riċetta, firma u data
    - L-għan ta’ dan id-dokument i.e. hekk kif inhu ddikjarat fil-PPP: “L-għan tal-formola tal-bidu tat-trattament hu li jipproteġi l-pazjenti u kwalunkwe fetu li jista’ jkun hemm billi jiżgura li l-pazjenti jkunu informati kompletament dwar u jifhmu r-riskju tat-teratoġeniċità u reazzjonijiet effetti avversi oħra marbuta ma' l-użu ta’ thalidomide. Mhux kuntratt u ma jassolva lil ħadd mir-responsabbilitajiet tiegħu/tagħha dwar l-użu sigur tal-prodott u l-prevenzjoni tal-esponiment tal-fetu.”

- Formoli tal-bidu tat-trattament u/jew għodda ekwivalenti għal nisa li jista’ jkollhom it-tfal għandhom jinkludu wkoll:
    - Konfirma li t-tabib iddiskuta dan li ġej:
        - Il-bżonn li jiġi evitat esponiment għall-fetu
        - Li jekk hi tqila jew biħsieba issir tqila, hi m'għandhiex tieħu thalidomide
        - Il-bżonn ta’ kontraċettiv effettiv mingħajr waqfien, mill-inqas 4 ġimgħat qabel ma tibda t-trattament, matul il-perijodu kollu ta’ trattament, u mill-inqas 4 ġimgħat wara t-tmiem tat-trattament
        - Li jekk ikollha bżonn tibdel jew twaqqaf il-metodu tagħha ta’ kontraċettiv hi għandha tavża:
            - Lit-tabib, li qed jagħtiha bir-riċetta medika l-kontraċettiv tagħha, li qed tieħu thalidomide
            - Lit-tabib li qed jagħtiha bir-riċetta medika thalidomide li hi waqfet jew biddlet il-metodu tagħha ta’ kontraċettiv
        - Il-bżonn ta' testijiet tat-tqala i.e qabel it-trattament, mill-inqas kull 4 ġimgħat matul it-trattament u wara t-trattament
        - Il-bżonn li tieqaf minnufih milli tieħu thalidomide hekk kif ikun hemm suspett ta’ tqala
        - Il-bżonn li jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom minnufih hekk kif ikun hemm suspett ta’ tqala
        - Li hi m’għandha taqsam it-trattament ma’ ħadd
        - Li hi m’għandhiex tagħti demm matul it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem wara t-twaqqif ta’ thalidomide
        - Li hi għandha tagħti lura l-kapsuli lill-ispiżjar fit-tmiem tat-trattament

- Formoli tal-bidu tat-trattament u/jew għodda ekwivalenti għal nisa li jistax ikollhom it-tfal għandhom jinkludu wkoll:
    - Konferma li t-tabib kien iddiskuta dan li ġej:
        - Li hi m’għandha taqsam it-trattament ma’ ħadd

    - Li m’għandhiex tagħti d-demm matul it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem wara t-twaqqif ta’ thalidomide
    - Li hi għandha tagħti lura l-kapsuli lill-ispiżjar fit-tmiem it-trattament

- Formoli tal-bidu tat-trattament u/jew għodda ekwivalenti għall-pazjenti rġiel għandhom jinkludu wkoll:
  - Konferma li t-tabib kien iddiskuta dan li ġej:
    - Il-bżonn li jiġi evitat esponiment għall-fetu
    - Li thalidomide jinsab fis-semen u l-bżonn li jintużaw kondoms jekk is-sieħba sesswali hi tqila jew hi mara li tista’ toħroġ tqila li mhix qed tieħu kontraċettiv effettiv
    - Li jekk is-sieħba toħroġ tqila hu għandu javża lit-tabib kuranti minnufih u dejjem għandu juża kondom
    - Li hu m’għandux jagħti demm jew semen matul it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem wara t-twaqqif ta’ thalidomide
    - Li hu m’għandu jaqsam it-trattament ma’ ħadd
    - Li hu għandu jagħti lura l-kapsuli lill-ispiżjar fit-tmiem tat- trattament

- Kards tal-pazjent u/jew għodda ekwivalenti:
  - verifika li ngħata servizz adattat ta’ pariri
  - dokumentazzjoni tal-istat jekk tistax toħroġ tqila
  - kaxxa (jew simili) li t-tabib jittikkja biex jikkonfirma li l-pazjent qed juża kontraċettiv effettiv (jekk hi mara li jista’ jkollha t-tfal)
  - Il-fuljetti jistgħu jkunu ta’ 3 tipi, jew fuljett ta’ pazjent wieħed li jgħaqqad
  - verifika ta’ test inizjali negattiv tat-tqala qabel il-bidu tat-trattament (jekk hi mara li jista’ jkollha t-tfal)
  - dati u riżultati tat-test tat-tqala

- Fuljetti edukattivi għall-pazjenti:
  - Il-fuljetti edukattivi għall-pazjenti għandhom jkunu ta’ 3 tipi:
    - Fuljett għal nisa li jistgħu joħorġu tqal
    - Fuljett għal pazjenti nisa li ma jistax ikollhom it-tfal
    - Fuljett għall-pazjenti rġiel

- Il-fuljetti edukattivi għall-pazjenti kollha għandu jkun fihom dawn l-elementi li ġejjin:
  - Li thalidomide huwa teratoġeniku
  - Li thalidomide għandu mnejn jikkawża mard iskemiku tal-qalb (inkluż infart mijokardijaku)
  - Deskrizzjoni tal-kard tal-pazjent u l-użu tagħha fl-Istat Membru Individwali
  - Gwida dwar l-immaniġġjar ta’ Thalidomide Celgene għall-pazjenti, persuni li jieħdu ħsiebhom u membri tal-familja
  - Arranġamenti nazzjonali jew oħrajn applikabbli speċifiċi sabiex ikun jista’ jingħata thalidomide b’riċetta
  - Li m’għandekx tagħti thalidomide lil ħaddieħor
  - Li l-pazjent m’għandux jagħti d-demm
  - Li l-pazjent għandu javża lit-tabib tiegħu b’kull effett avvers li jkollu
  - Li kwalunkwe kapsuli mhux użati għandhom jingħataw lura lill-ispiżjar fi tmiem tat-trattament

- L-informazzjoni li ġejja għandha wkoll tiġi provduta fil-fuljetti edukattivi xierqa għall-pazjenti:
  - Nisa li jistgħu joħorġu tqal
    - Il-ħtieġa li tiġi evitata espożizzjoni lit-tarbija
    - Il-bżonn ta’ kontraċettiv effettiv
    - Li jekk hi għandha bżonn tibdel jew twaqqaf il-metodu tagħha ta’ kontraċettiv hi għandha tinforma:

        - Lit-tabib, li qed jagħtiha bir-riċetta medika il-kontraċettiv tagħha, li hi qed tieħu t-thalidomide
        - Lit-tabib, li qed jagħtiha bir-riċetta medika thalidomide, li m'għadhiex tuża jew biddlet il-metodu tagħha ta' kontraċettiv
    - Il-ħtieġa għal testijiet tat-tqala i.e. qabel it-trattament, mill-inqas kull 4 ġimgħat matul it-trattament u mill-inqas 4 ġimgħat wara t-trattament
    - Il-ħtieġa li thalidomide jitwaqqaf minnufih ma' l-inqas suspett ta' tqala
    - Il-ħtieġa li t-tabib jiġi nnotifikat minnufih malli jkun hemm suspett ta' tqala

- Pazjenti rġiel
    - Il-ħtieġa li tiġi evitata espożizzjoni lill-fetu
    - Li thalidomide jinsab fl-isperma u l-ħtieġa li jintużaw kondoms jekk is-sieħba sesswali tkun tqila jew hi mara li tista' toħroġ tqila li mhux qed tuża kontraċettiv effettiv
    - Jekk is-sieħba tiegħu toħroġ tqila, huwa għandu jinforma minnufih lit-tabib li jkun qiegħed jikkurah u dejjem għandu juża kondom.
    - M'għandux jagħti sperma matul it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem wara t-twaqqif ta' thalidomide

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARD TAL-KARTIERA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Thalidomide Celgene 50 mg kapsuli ibsin
thalidomide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 50 mg ta' thalidomide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Għal użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

Uża biss skont l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek.

TWISSIJA: Thalidomide jikkawża mankamenti fit-twelid u mewt tal-fetu.

Il-Pazjenti għandhom isegwu l-Programm ta' Prevenzjoni ta' Tqala ta' Thalidomide Celgene.

Żomm il-pakkett intatt

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Prodott medċinali mhux użat għandu jiġi ritornat lura lill-ispiżjar tiegħek.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/08/443/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Thalidomide Celgene 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Thalidomide Celgene 50 mg
thalidomide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Celgene Europe B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Thalidomide Celgene 50 mg kapsuli ibsin
thalidomide

TWISSIJA
Thalidomide jikkaġuna mankamenti fit-twelid u mewt tal-fetu. Tiħux thalidomide jekk int tqila jew tista' toħroġ tqila. Għandek issegwi l-parir dwar il-kontraċezzjoni li jagħtik it-tabib tiegħek.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Thalidomide Celgene u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Thalidomide Celgene
3. Kif għandek tieħu Thalidomide Celgene
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Thalidomide Celgene
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Thalidomide Celgene u għalxiex jintuża

X'inhu Thalidomide Celgene
Thalidomide Celgene fih sustanza attiva msejħa thalidomide. Din tappartjeni għal grupp ta' mediċini li jaffettwaw kif taħdem is-sistema immuni tiegħek.

Għalxiex jintuża Thalidomide Celgene:
Thalidomide Celgene jintuża ma' żewġ mediċini oħrajn imsejħa 'melphalan' u 'prednisone' biex jittratta adulti, b'tip ta' kanċer imsejjaħ majeloma multipla. Jintuża f'nies li ġew iddijanjostikati dan l-aħħar u li fil-passat qatt ma ngħataw riċetta għal mediċina oħra għal majeloma multipla tagħhom li jkollhom 65 sena u aktar, jew li jkollhom inqas minn 65 sena li ma jistgħux jiġu kkurati b'doża qawwija ta' kimoterapija, li tista' tkun diffiċli ħafna għall-ġisem biex jimmaniġġjaha.

X'inhi majeloma multipla?
Il-majeloma multipla hi tip ta' kanċer li taffettwa ċertu tip ta' ċellula bajda tad-demm imsejħa ċ-ċellula tal-plażma. Dawn iċ-ċelluli jinġabru fil-mudullun u jiddividu bla kontroll. Dan jista' jagħmel ħsara lill-għadam u lill-kliewi. Il-majeloma multipla ġeneralment ma tistax tiġi kkurata. Madankollu, is-sinjali u s-sintomi jistgħu jitnaqqsu bil-kbir jew jgħibu għal perjodu ta' żmien. Dan jissejjaħ 'trażżin tal-marda'.

Kif jaħdem Thalidomide Celgene
Thalidomide Celgene jaħdem billi jgħin lis-sistema immuni tal-ġisem u jattakka direttament lill-kanċer. Jaħdem b'numru ta' modi differenti:
- billi jwaqqaf liċ-ċelluli tal-kanċer milli jiżviluppaw
- billi jwaqqaf il-vini milli jikbru ġol-kanċer
- billi jistimula parti tas-sistema immuni biex tattakka liċ-ċelluli tal-kanċer.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Thalidomide Celgene

Inti tkun ingħatajt istruzzjonijiet speċifiċi mit-tabib tiegħek, b'mod partikolari dwar l-effetti ta' thalidomide fuq trabi li għadhom ma twieldux (miġbura fil-qosor fil-Programm ta' Prevenzjoni ta' Tqala ta' Thalidomide Celgene).

Suppost li inti ngħatajt fuljett edukattiv għall-pazjent mit-tabib tiegħek. Aqrah bir-reqqa u imxi mal-istruzzjoni relatati.

Jekk ma tifhimx sew dawn l-istruzzjonijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek jispjegaħhomlok mill-ġdid qabel tieħu thalidomide. Ara wkoll tagħrif aktar f'din is-sezzjoni taħt "Twissijiet u prekawzjonijiet" u "Tqala u treddigħ".

Tiħux Thalidomide Celgene:

- jekk int tqila jew taħseb li inti tqila jew qed taħseb biex tinqabad tqila, peress li **Thalidomide Celgene jista' jikkawża difetti tat-twelid u mewt tal-fetu.**
- jekk tista' tinqabad tqila, ħlief jekk inti tista' ssegwi jew tkun konformi mal-miżuri kontraċettivi meħtieġa biex ma jħallukx toħroġ tqila (ara sezzjoni 2 "Twissijiet u prekawzjonijiet" u "Tqala u treddigħ").
- jekk tista' toħroġ tqila, it-tabib tiegħek se jikteb ma' kull riċetta li l-miżuri neċessarji ttieħdu, u se jagħtik din il-konferma.
- jekk inti allerġiku għal thalidomide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina mniżżla fis-sezzjoni 6 "Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra".

Tiħux Thalidomide Celgene jekk xi wieħed minn dawn ta' fuq japplika għalik. Jekk m'intiex ċert/a, għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabek tieħu Thalidomide Celgene.

Twissijiet u prekawzjonijiet
Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tibda tieħu din il-mediċina fis-sitwazzjonijiet li ġejjin:

Għan-nisa li jieħdu Thalidomide Celgene
Qabel tibda t-trattament, inti għandek tistaqsi lit-tabib tiegħek jekk inti tistax tinqabad tqila, anke jekk dan ikun improbabbli. Anki jekk ma jkollokx demm menstrwali wara terapija kontra l-kanċer, inti tista' toħroġ tqila.
Jekk inti tista' tinqabad tqila:

- It-tabib tiegħek ser jagħmel żgur li inti jkollok testijiet tat-tqala
    - qabel it-tratatment
    - kull 4 ġimgħat qabel it-trattament
    - 4 ġimgħat wara li tispiċċa t-trattament
- Għandek tuża metodu wieħed effettiv ta' kontraċezzjoni:
    - għal mill-inqas 4 ġimgħat qabel tibda t-trattament
    - waqt it-trattament
    - sa mill-inqas 4 ġimgħat wara li twaqqaf it-trattament

It-tabib tiegħek ser jgħidlek liema metodu ta' kontraċezzjoni għandek tuża.

Jekk inti tista' tinqabad tqila, it-tabib tiegħek jista' jirrekordja ma' kull riċetta li l-miżuri meħtieġa hekk kif ġew spjegati fil-qosor hawn fuq, ikunu twettqu.

Għall-irġiel li jieħdu Thalidomide Celgene
Thalidomide jgħaddi fis-semen. Għalhekk, ma tistax ikollok x'taqsam sesswalment ma' xi ħadd mingħajr protezzjoni, anki jekk tkun saritlek vasektomija.

- It-tqala u kwalunkwe esponiment matul it-tqala jrid jiġi evitat. Dejjem uża kondom:
    - waqt it-trattament
    - għal mill-inqas 7 ijiem wara li twaqqaf -trattament.

- Inti m'għandekx tagħti semen:
  - waqt it-trattament
  - għal mill-inqas 7 ijiem wara li twaqqaf it-trattament

Għall-pazjenti kollha
Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Thalidomide Celgene jekk:

- ma tifhimx ir-rakkomandazzjonijiet dwar il-kontraċezzjoni mogħtija lilek mit-tabib tiegħek jew jekk tħoss li ma tistax issegwi dan il-parir.
- jekk qatt kellek attakk tal-qalb, jekk fil-passat qatt kellek emboli (biċċiet) ta' demm magħqud, jew jekk tpejjep, għandek pressjoni tad-demm għolja jew livelli għoljin ta' kolesterol. Matul il-kura b'Thalidomide ikollok żieda fir-riskju li tiżviluppa emboli tad-demm fil-vini u fl-arterji (ara wkoll sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").
- jekk xi darba kellek jew għandek newropatija, i.e. ħsara fin-nervaturi li tikkawża tnemnim, koordinazzjoni mhux normali jew uġigħ f'idejk jew f'saqajk (ara wkoll sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").
- jekk xi darba kellek jew għandek rata ta' taħbit ta' qalb bil-mod (din tista' tkun sintomu ta' bradikardija).
- għandek pressjoni tad-demm għolja fl-arterji tal-pulmun (ara wkoll sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").
- għandek tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demm bojod (newtropenija) akkumpanjat minn deni u infezzjoni.
- għandek tnaqqis fin-numru tal-plejtlits fid-demm. Inti se tkun aktar suxxettibbli għal ħruġ ta' demm u tbenġil.
- għandek jew kellek ħsara fil-fwied (disturbi tal-fwied) li jinkludu testijiet tal-fwied b'riżultat mhux normali.
- għandek jew fil-passat kellek reazzjonijiet tal-ġilda severi msejħa s-sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika, jew is-sindrome DRESS (li huwa magħruf ukoll bħala DRESS jew sindrome ta' sensittività eċċessiva għall-mediċina). (Għal deskrizzjoni tas-sintomi ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").
- kellek reazzjoni allerġika waqt li kont qed tieħu Thalidomide Celgene, bħal raxx, ħakk, nefħa, sturdament jew problemi biex tieħu n-nifs.
- qabdek tħeddil.
- kellek deni, tertir ta' bard u rogħda severa, u possibbilment dawn kienu kkumplikati minn pressjoni tad-demm baxxa u konfużjoni (dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infezzjonijiet severi).
- għandek jew qatt kellek infezzjoni virali fil-passat, partikularment varicella zoster, infezzjoni bil-virus tal-epatite B, jew HIV. Jekk ikollok xi dubju, staqsi lit-tabib tiegħek. It-trattament b'Thalidomide Celgene jista' jikkawża li l-virus jerġa' jsir attiv f'pazjenti li jġorru l-virus, u dan jirriżulta f'rikorrenza tal-infezzjoni. It-tabib tiegħek għandu jiċċekkja jekk qatt kellek infezzjoni bl-epatite B.
- għandek problemi tal-kliewi jew fil-fwied (ara wkoll sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja jekk għandekx ammont totali għoli ta' tumur ġo ġismek kollu, li jinkludi l-mudullun. Dan jista' jwassal għal kundizzjoni fejn it-tumuri jitkissru u jikkawżaw livelli mhux tas-soltu ta' kimiċi fil-ġisem li jistgħu jwasslu għal insuffiċjenza tal-kliewi (din il-kundizzjoni tissejjaħ Sindrome tal-Lisi tat-Tumur) (ara wkoll sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").

It-tabib tiegħek għandu jevalwa jekk tiżviluppa tipi addizzjonali ta' tumuri malinni ematoloġiċi (imsejħa lewkimja majelojde akuta u sindromi majelodisplastiċi) waqt it-trqattament tiegħek b'Thalidomide Celgene (ara wkoll sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").

Inti m'għandekx tagħti d-demm waqt it-trattament b'Thalidomide Celgene u għal mill-inqas 7 ijiem wara li tkun waqaft mit-trattament.

Jekk inti m'intiex żgur jekk xi wieħed minn dak imsemmi hawn fuq japplikax għalik, kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Thalidomide Celgene.

Tfal u adolexxenti
Thalidomide Celgene mhux rakkomandat għall-użu fi tfal u żgħażagħ li m'għalqux it-18-il sena.

Mediċini oħra u Thalidomide Celgene
Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu jew ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta, li jinkludu mediċini magħmulin mill-ħaxix.

Ara li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu kwalunkwe mediċini li:

- jikkawżaw ħedla peress li thalidomide jista' jħarrax l-effetti tagħhom. Dawn jinkludu sedattivi (bħal anxiolytics, mediċini ipnotiċi, mediċini antipsikotiċi, antistamini H1, derivattivi ta' opiate, barbiturates u alkoħol).
- ibaxxu r-rata ta' taħbit tal-qalb (bradikardija indotta, bħal anti-cholinesterases u imblokkaturi beta).
- jintużaw għal problemi tal-qalb u kumplikazzjonijiet (bħal digoxin), jew għat-traqqiq tad-demm (bħal warfarin).
- jkunu assoċjati ma' newropatija bħal trattamenti oħrajn għal kanċer.
- jintużaw għal kontraċezzjoni.

Thalidomide Celgene ma' ikel, xorb u alkoħol
M'għandekx tieħu alkoħol meta qed tieħu Thalidomide Celgene. Dan minħabba li alkoħol jista' iħeddlek u Thalidomide Celgene jista' jagħmlek aktar bi ngħas.

Tqala u treddigħ
Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

<u>Tqala</u>
Thalidomide jikkaġuna mankamenti severi jew mewt fit-tarbija mhix mwielda.

- Saħansitra kapsula waħda meħuda minn mara tqila jista' jikkaġuna mankamenti serji fuq it-tarbija.
- Dawn il-mankamenti jistgħu jinkludu driegħ jew riġlejn mqassra, idejn jew riġlejn malformati u problemi bl-organi interni

Jekk inti tqila inti m'għandekx tieħu Thalidomide Celgene. Barraminhekk, inti m'għandekx tinqabad tqila waqt li qed tieħu Thalidomide Celgene.

Għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni jekk inti mara li tista' tinqabad tqila (ara sezzjoni 2, "X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Thalidomide Celgene").

Għandek twaqqaf it-trattament u tinforma lit-tabib minnufih jekk:

- Taqbeż jew taħseb li qbiżt pirjid jew jekk għandek demm menstrwali mhux tas-soltu, jew qed tissuspetta li inti tqila.
- Inti jkollok x'taqsam ma' persuna tas-sess oppost mingħajr ma tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni.

Jekk toħroġ tqila matul it-trattament b'thalidomide, int trid twaqqaf it-trattament u tavża lit-tabib tiegħek minnufih.

Għall-irġiel li jieħdu Thalidomide Celgene li għandhom partner mara li tista' tinqabad tqila, jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Thalidomide Celgene". Jekk is-sieħba tiegħek toħroġ tqila waqt li int qed tieħu thalidomide, int għandek tavża lit-tabib tiegħek minnufih.

<u>Treddigħ</u>
Treddax waqt li tkun qed tieħu Thalidomide Celgene għax mhux magħruf jekk thalidomide jgħaddix fil-ħalib tas-sider uman.

Sewqan u tħaddim ta' magni
M'għandekx issuq jew tuża kwalunke għodda jew inġenji jekk tħoss xi effetti kollaterali, bħal stordament, għeja, ngħas jew vista mċajpra.

3. Kif għandek tieħu Thalidomide Celgene

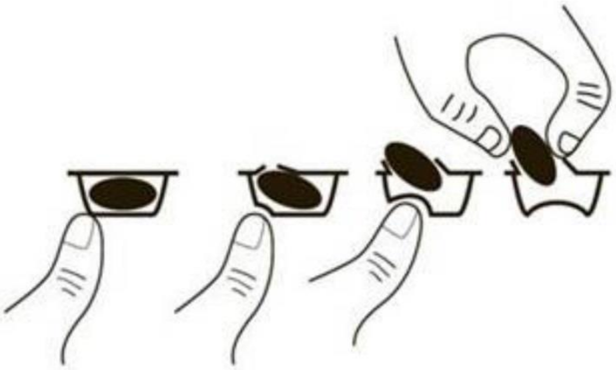
Dejjem għandek tieħu Thalidomide Celgene skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tieħu
Id-doża rakkomandata hija ta' 200 mg (4 kapsuli x 50 mg) kuljum għal adulti li jkollhom 75 sena u anqas jew 100 mg (2 x 50 mg kapsuli) kuljum għal adulti li jkollhom iktar minn 75 sena. Madankollu t-tabib tiegħek ser jagħżillek id-doża, jimmonitorja l-progress tiegħek u għandu mnejn jaġġusta d-doża tiegħek. It-tabib tiegħek ser jgħidlek kif tieħu Thalidomide Celgene u għal kemm żmien trid tibqa' tieħdu (ara sezzjoni 2, "X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Thalidomide Celgene").

Thalidomide Celgene jittieħed kuljum fiċ-ċikli ta' trattament, kull ċiklu jdum 6 ġimgħat, flimkien ma' melphalan u prednisone li jittieħdu fil-ġranet 1 sa 4 ta' kull ċiklu ta' sitt ġimgħat.

Kif għandek tieħu din il-mediċina
- Tkissirx, tiftaħx u tomgħodx il-kapsuli. Jekk it-trab minn kapsula miksura ta' Thalidomide Celgene imiss mal-ġilda, aħsel il-ġilda immedjatament u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma.
- Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa, il-persuni li jieħdu ħsieb il-pazjenti, u l-familjari għandhom jilbsu ingwanti li jintremew meta jmissu l-folja jew il-kapsula. L-ingwanti mbagħad għandhom jitneħħew b'attenzjoni biex jiġi evitat li tiġi esposta l-ġilda, jitpoġġew f'borża tal-plastik tal-polyethylene li tista' tiġi ssiġillata u jintremew skont il-liġijiet lokali. Imbagħad għandhom jaħslu idejhom sew bis-sapun u l-ilma. Nisa tqal jew li jissusspettaw li huma tqal m'għandhomx imissu l-folja jew il-kapsula
- Ħu din il-medċina mill-ħalq
- Ibla' l-kapsula sħiħa b'tazza mimlija bl-ilma
- Tkissirix jew tomgħodha
- Ħu l-kapsuli bħala doża waħda qabel tmur fis-sodda. Dan jagħmilha anqas probabbli li tħossok bi ngħas f'ħinijiet oħra.

Biex tneħħi l-kapsula mill-folja, agħfas 'il barra tarf wieħed biss tal-kapsula biex tgħaddiha minn ġol-fojl. Tagħfasx fuq iċ-ċentru tal-kapsula, għax dan jista' jikkawża li din tinqasam.



Jekk tieħu aktar Thalidomide Celgene milli suppost
Jekk tieħu aktar Thalidomide Celgene milli suppost, kellem lit-tabib tiegħek jew mur l-isptar minnufih. Jekk hu possibbli, hu l-pakkett tal-mediċina u dan il-fuljett miegħek.

Jekk tinsa tieħu Thalidomide Celgene
Jekk tinsa tieħu Thalidomide Celgene, fil-ħin regolari tiegħek u
- u għaddew inqas minn 12-il siegħa: ħu l-kapsuli tiegħek minnufih.
- għaddew aktar minn 12-il siegħa: tiħux il-kapsuli tiegħek. Ħu l-kapsuli tiegħek li jmiss fil-ħin tas-soltu fil-ġurnata ta' wara.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jseħħu b'din il-mediċina:

Tibqax tieħu Thalidomide Celgene u ara tabib minnufih jekk tinduna b' xi effetti sekondarji minn dawk li ġejjin – għandek mnejn ikollok bżonn trattament mediku urġenti:

- Reazzjonijiet tal-ġilda intensi u serji ħafna. Ir-reazzjoni avversa tal-ġilda tista' tidher bħala raxxijiet bi jew mingħajr infatet. Jistgħu jseħħu irritazzjoni tal-ġilda, feriti jew nefħa fil-ħalq, fil-gerżuma, fl-għajnejn, fl-imnieħer u madwar il-ġenitali, edema u deni u sintomi bħal tal-influwenza. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjali tar-reazzjonijiet tal-ġilda rari u serji, is-sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika jew is-sindrome DRESS.
- Reazzjonijiet allerġiċi bħal raxx b'ħakk lokalizzat jew mal-ġisem kollu, anġjoedema u reazzjoni anafilattika (tipi serji ta' reazzjoni allerġika li jistgħu jimmanifestaw irwieħhom bħala ħorriqija, raxx, nefħa fl-għajnejn, il-ħalq jew il-wiċċ, diffikultà biex tieħu n-nifs, jew ħakk).

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinduna b'xi wieħed mill-effeti sekondarji serji li ġejjin:

- **Tirżiħ, tnemnim, koordinazzjoni annormali jew uġigħ fl-idejn u s-saqajn.**
  Dan jista' jkun dovut għal ħsara fin-nervituri (li tissejjaħ newropatija periferali'), li hu effett sekondarju komuni ħafna. Dan jista jsir sever ħafna, iweġġa' u jikkawża diżabilità. Jekk ikollok sintomi bħal dawn, kellem lit-tabib tiegħek immedjatament, billi hu jista' jnaqqas id-doża jew iwaqqaf il-kura. Dan l-effett sekondarju ġeneralment iseħħ jekk tkun ilek tieħu din il-mediċina għal diversi xhur imma tista' tiġri aktar kmieni minn hekk. Din tista' isseħħ f'xi waqt wara li jkun waqaf it-trattament. Jista' ma jmurx jew imur bil-mod.
- **Uġigħ f'daqqa fis-sider u diffikultà biex tieħu n-nifs.**
  Dan jista' jkun dovut għal emboli tad-demm fl-arterji li twassal għal pulmun (li tissejjaħ 'emboliżmu pulmonari'), li hu effett sekondarju komuni . Dan jista' jseħħ waqt it-trattment jew wara li t-trattment ikun intemm.
- **Uġigħ jew nefħa f'riġlejk, speċjalment fil-parti ta' isfel ta' saqajk jew fil-pexxun.**
  Dan jista' jkun dovut għal emboli tad-demm fil-vini ta' riġlejk (trombożi profonda tal-vina) li huwa effett sekondarju komuni. Din tista' sseħħ waqt it-trattament, jew wara li t-tratatment ikun waqaf.
- **Uġigħ fis-sider li jinfirex lejn id-dirgħajn, l-għonq, ix-xedaq, id-dahar jew l-istonku, tħoss li għandek l-għaraq u tkun bla nifs, tħossok imdardar jew tirremetti.**
  Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' attakk tal-qalb/infart mijokardijaku (li jista' jkun minħabba emboli tad-demm fl-arterji ta' qalbek).
- **Issibha bi tqila tara jew titkellem, li hi ħaġa temporanja.**
  Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' aċċessjoni (li tista' tkun ikkaġunata minn embolu f'arterja f'moħħok).
- **Deni, tertir ta' bard, uġigħ fil-griżmejn, sogħla, ulċeri tal-ħalq jew kwalunkwe sintomi oħrajn ta' infezzjoni.**
- **Ħruġ ta' demm jew tbenġil fl-assenza ta' feriti.**

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

Hu importanti li tinnota li numru żgħir ta' pazjenti b'majeloma multipla jistgħu jiżviluppaw tipi addizzjonali ta' kanċer, speċjalment tumuri malinni ematoloġiċi, u hu possibbli li dan ir-riskju jista' jiżdied bil-kura b'Thalidomide Celgene; għalhekk it-tabib tiegħek għandu jevalwa bir-reqqa l-benefiċċju u r-riskju meta tingħata riċetta għal Thalidomide Celgene.

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda f'10)
- Stitikezza.
- Tħossok stordut.
- Ngħas, tħossok għajjien.
- Rogħda (tkexkiex).
- Tnaqqis fis-sensazzjoni jew sensazzjoni mhux normali (disastesija).
- Nefħa fl-idejn u fis-saqajn.
- Għadd baxx ta' ċelloli fid-demm. Dan għandu mnejn ifisser li x'aktarx ser tiżviluppa infezzjonijiet. It-tabib tiegħek għandu mnejn jimmonitorja l-għadd taċ-ċelluli tad-demm tiegħek matul it-trattament b'Thalidomide Celgene.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'10)
- Indiġestjoni, tħossok ma tiflaħx (dardir), tħossok marid (remettar), ħalq xott.
- Raxx, ġilda xotta.
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demm bojod (newtropenija) flimkien ma' deni u infezzjoni.
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demm ħomor u bojod u plejtlits fl-istess ħin (panċitopenija).
- Tħossok debboli, jaqbdek ħass ħażin jew ma tħossokx sod fuq saqajk, nuqqas ta' enerġija jew saħħa, pressjoni baxxa tad-demm.
- Deni, tħossok ma tiflaħx.
- Konvulżjonijiet.
- Rasek qed tħossha ddur madwarek, jagħmilha diffiċli li toqgħod bil-wieqfa u timxi b'mod normali.
- Vista mċajpra.
- Infezzjoni fis-sider (pnewmonja), mard tal-pulmun.
- Il-qalb tħabbat bil-mod, insuffiċjenza tal-qalb.
- Diprexxin, konfużjoni, bidliet fil-burdata, ansjetà.
- Tnaqqis fis-smigħ jew tittarrax.
- Mard tal-kliewi (insuffiċjenza renali).

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'100)
- Infjammazzjoni u nefħa fit-tubi tal-pulmuni tiegħek (bronkite).
- Infjammazzjoni taċ-ċelloli li jinsabu fir-riti tal-istonku.
- Toqba f'parti mill-musrana l-kbira tiegħek (kolon) li tista' tikkaġuna infezzjoni.
- Imblukkar fl-imsaren.
- Tnaqqis fil-pressjoni tad-demm meta tqum bilwieqfa, li tista' twassal għal ħass ħażin.
- Irregolaritajiet tat-taħbit tal-qalb (imblokk tal-qalb jew fibrillazzjoni atrijali), tħoss li se jħossok ħażin jew iħossok ħażin.

Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli):
- Tajrojd li mhux attiv kemm suppost (ipotajrojdiżmu).
- Nuqqas ta' ħajra sesswali, pereżempju impotenza.
- Infezzjoni severa tad-demm (sepsis) akkompanjata minn deni, tertir ta' bard u rogħda severa u possibbilment ikkumplikata minn pressjoni tad-demm baxxa u konfużjoni (xokk settiku).
- Sindrome tal-lisi Tat-tumur - kumplikazzjonijiet metaboliċi li jistgħu jseħħu waqt il-kura tal-kanċer u xi kultant anki mingħajr il-kura. Dawn il-kumplikazzjonijiet huma kkawżati mill-prodotti li jifdal minn ċelluli tal-kanċer li jkunu qed imutu, u jistgħu jinkludu dawn li ġejjin: tibdil fil-kimika tad-demm; livell għoli ta' potassju, fosfru, uric acid, u livell baxx ta' kalċju, li konsegwentement iwassal għal tibdil fil-funzjoni tal-kliewi, tat-taħbit tal-qalb, puplesiji, u xi kultant il-mewt.
- Ħsara fil-fwied (disturb tal-fwied) li tinkludi riżultati mhux normali tat-testijiet tal-fwied.
- Ħruġ ta' demm mill-istonku jew mill-imsaren (emorraġija gastrointestinali).
- Aggravament tas-sintomi tal-marda ta' Parkinson (bħal rogħda, dipressjoni jew konfużjoni).
- Uġigħ fin-naħa ta' fuq taż-żaqq u/jew fid-dahar, li jista' jkun sever u li jippersisti għal ftit jiem, possibbilment akkompanjat minn dardir, rimettar, deni u rata mgħaġġla tal-polz – dawn is-sintomi jistgħu jkunu minħabba infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite).

- Żieda fil-pressjoni tad-demm fil-vini/arterji li jfornu l-pulmun, li tista' twassal għal qtugħ ta' nifs, għeja, sturdament, uġigħ fis-sider, taħbit ta' qalb aktar mgħaġġel, jew nefħa fis-saqajn jew fl-għekiesi (pressjoni għolja pulmonari).
- Infezzjonijiet virali, li jinkludu herpes zoster (magħrufa wkoll bħala "ħruq ta' Sant'Antnin", marda virali li tikkawża raxx fil-ġilda bl-uġigħ u bl-infafet) u r-rikorrenza tal-infezzjoni bl-epatite B (li jistgħu jikkawżaw sfurija tal-ġilda u l-għajnejn, awrina ta' kulur kannella skur, uġigħ fl-istonku fuq in-naħa tal-lemin, deni u li tħossok imdardar jew li tirremetti).
- Kundizzjoni tal-moħħ b'sintomi li jinkludu tibdil fil-vista, uġigħ ta' ras, aċċessjonijiet, u konfużjoni, bi jew mingħajr pressjoni għolja tad-demm (Sindrome ta' Enċefalopatija Posterjuri Riversibbli jew PRES, Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome).
- Kundizzjoni li taffettwa l-ġilda kkawżata minn infjammazzjoni ta' vini tad-demm żgħar, flimkien ma' wġigħ fil-ġogi u deni (vaskulite lewkoċitoklastika).

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen Thalidomide Celgene

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kard tal-kartiera u l-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota kwalunkwe ħsara jew sinjali ta' tbagħbis.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Fi tmiem it-trattament tiegħek inti trid tirritorna l-kapsuli mhux użati kollha għand l-ispiżjar jew it-tabib. Dawn il-miżuri ser jimpedixxu l-użu ħażin.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Thalidomide Celgene
- Is-sustanza attiva hi thalidomide. Kull kapsula fiha 50 mg ta' thalidomide
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
    - Il-kontenut tal-kapsula fih pregelatinised starch u magnesium stearate.
    - Il-qoxra tal-kapsula fiha ġelatina u titanium dioxide (E171).
    - L-inka tal-istampar hi magħmula minn xellak, black iron oxide (E172) u propylene glycol.

Kif jidher Thalidomide Celgene u l-kontenut tal-pakkett
Thalidomide Celgene huma kapsuli bojod iebsa mmarkati "Thalidomide Celgene 50 mg". Il-kapsuli jiġu f'kards tal-kartiera li fihom 28 kapsula (2 folji ta' 14-il kapsula kull waħda).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
L-Olanda

Manifattur
Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
L-Olanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: http://www.ema.europa.eu/. Hemm ukoll links għal siti elettroniċi oħra dwar mard rari u kura.

ANNESS IV

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GĦALL-VARJAZZJONI GĦAT-TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal thalidomide, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Meta wieħed iqis li thalidomide ilu fis-suq għal aktar minn 10 snin u li għalhekk nkisbet esperjenza sostanzjali fl-użu ta' thalidomide, u meta wieħed iżomm f'moħħu li ma kien hemm l-ebda tibdil riċenti fl-implimentazzjoni tal-Programm ta' Prevenzjoni tat-Tqala (PPP, Pregnancy Prevention Programme), ir-rappurtar lill-EMA li jsir minn kull Stat Membru kull 6 xhur dwar l-istatus tal-implimentazzjoni tal-PPP u dwar l-istima tal-użu fl-Istat Membru tagħhom jista' jiġi sostitwit b'rappurtar mid-Detenturi tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq fil-qafas tal-PSURs annwali.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal thalidomide is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom thalidomide huwa mhux mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-Anness 127a.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għandhom ikunu varjati.