

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Thalidomide BMS 50 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur 50 mg talidomīda (*Thalidomidum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Baltas, necaurspīdīgas kapsulas ar marķējumu “Thalidomide BMS 50 mg”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Thalidomide BMS kombinācijā ar melfalānu un prednizonu ir indicēts kā pirmās izvēles terapijas līdzeklis pacientiem ar neārstētu multiplo mielomu, kuru vecums ir ≥ 65 gadiem vai kuriem nav piemērota lielu devu ķīmijterapija.

Thalidomide BMS tiek parakstīts un izsniegts saskaņā ar Thalidomide BMS grūtniecības nepieļaušanas programmu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāuzsāk un jākontrolē tādu ārstu uzraudzībā, kuriem ir zināšanas imūnmodulējošu vai ķīmijterapijas līdzekļu lietošanā un kuri pilnībā izprot ar talidomīda terapiju saistītos riskus un kontroles prasības (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Ieteicamā talidomīda deva ir 200 mg dienā, lietojot iekšķīgi.

Maksimāli pieļaujamais lietošanas laiks ir 12 cikli, kas katrs ilgst 6 nedēļas (42 dienas).

1. tabula. Talidomīda sākuma devas kombinācijā ar melfalānu un prednizonu

Vecums (gadi)	ANS* (μ l)		Trombocītu skaits (μ l)	Talidomīds ^{a,b}	Melfalāns ^{c,d,e}	Prednizons ^f
≤ 75	≥ 1500	UN	$\geq 100\,000$	200 mg dienā	0,25 mg/kg dienā	2 mg/kg dienā
≤ 75	< 1500 , bet ≥ 1000	VAI	$< 100\,000$, bet $\geq 50\,000$	200 mg dienā	0,125 mg/kg dienā	2 mg/kg dienā
> 75	≥ 1500	UN	$\geq 100\,000$	100 mg dienā	0,20 mg/kg dienā	2 mg/kg dienā
> 75	< 1500 , bet ≥ 1000	VAI	$< 100\,000$, bet $\geq 50\,000$	100 mg dienā	0,10 mg/kg dienā	2 mg/kg dienā

* ANS: absolūtais neitrofilo leikocītu skaits.

^a Talidomīda deva, ko lieto vienu reizi dienā pirms gulētiešanas no 1. līdz 42. katra 42 dienu cikla dienai.

^b Ir zināms, ka ar talidomīdu saistītās nomierinošās iedarbības dēļ lietošana pirms gulētiešanas parasti uzlabo panesību.

^c Melfalāna deva, ko lieto vienu reizi dienā no 1. līdz 4. katra 42 dienu cikla dienai.

^d Melfalāna deva: samazināt par 50 % vidēji smagas (kreatinīna klīrenss: ≥ 30 , bet < 50 ml/min) vai smagas (CrCl: < 30 ml/min) nieru mazspējas gadījumā.

^e Melfalāna maksimālā dienas deva: 24 mg (≤ 75 gadus veciem pacientiem) vai 20 mg (> 75 gadus veciem pacientiem).

^f Prednizona deva, ko lieto vienu reizi dienā no 1. līdz 4. katra 42 dienu cikla dienai.

Pacienti jānovēro, vai neparādās trombemboliski notikumi, perifēriskā neiropātija, smagas ādas reakcijas, bradikardija, sinkope, miegainība, neitropēnija un trombocitopēnija (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Atkarībā no NCI CTC (Nacionālā vēža institūta vispārējie toksicitātes kritēriji) pakāpes var būt nepieciešama devas atlikšana, samazināšana vai pārtraukšana.

Pacients var lietot devu, ja kopš tās izlaišanas ir pagājušas mazāk nekā 12 stundas. Ja deva ir izlaista un kopš parastā devas lietošanas laika ir pagājušas vairāk nekā 12 stundas, pacients nedrīkst lietot devu, bet viņam ir jālieto nākamā deva nākamajā dienā parastajā laikā.

Trombembolijas notikumi

Vismaz pirmos piecus ārstēšanas mēnešus ir jāveic trombembolijas profilakse, īpaši pacientiem ar papildu trombozes riska faktoriem. Jāiesaka tādas profilaktiskas antitrombotiskas zāles kā mazmolekulārais heparīns vai varfarīns. Lēmums par profilaktiskiem antitrombotiskiem pasākumiem jāpieņem pēc rūpīgas pacienta individuālo riska faktoru izvērtēšanas (skatī 4.4., 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Ja pacientam ir trombembolijas notikumi, ārstēšana jāpārtrauc un jāuzsāk standarta antikoagulantu terapija. Tiklīdz antikoagulantu terapijas rezultātā pacienta stāvoklis ir stabilizējies un visas trombembolijas notikuma komplikācijas novērstas, var atsākt ārstēšanu ar talidomīdu sākotnējā devā atkarībā no ieguvuma-riska izvērtējuma. Pacientam jāturpina antikoagulantu terapija talidomīda ārstēšanās kursa laikā.

Neitropēnija

Atbilstoši onkoloģijas vadlīnijām pastāvīgi jākontrolē leukocītu skaits un formula, īpaši pacientiem, kuriem ir lielāka nosliece uz neitropēnijas rašanos. Atkarībā no NCI CTC pakāpes var būt nepieciešama devas atlikšana, samazināšana vai pārtraukšana.

Trombocitopēnija

Atbilstoši onkoloģijas vadlīnijām nepārtraukti jākontrolē trombocītu skaits. Atkarībā no NCI CTC pakāpes var būt nepieciešama devas atlikšana, samazināšana vai pārtraukšana.

Perifēriskā neiropātija

Devas pielāgošana perifēriskās neiropātijas gadījumā ir aprakstīta 2. tabulā.

2. tabula. Ieteicamās devas pielāgošana talidomīda izraisītas neiropātijas gadījumā multiplās mielomas pirmās izvēles terapijā

Neiropātijas smagums	Devas izmaiņas un shēma
1. pakāpe (parestēzija, nespēks un/vai refleksu zudums) bez funkciju zuduma	Turpiniet novērot pacientu un veiciet klīnisko izmeklēšanu. Ja simptomi pasliktinās, apsveriet devas samazināšanu. Tomēr jāņem vērā, ka devas samazināšanai ne vienmēr seko simptomu uzlabošanās
2. pakāpe (ietekmē funkcijas, bet ne ikdienas aktivitātes)	Samaziniet devu vai pārtrauciet ārstēšanu un turpiniet novērot pacientu, izmeklējot klīniski un neiroloģiski. Pārtrauciet ārstēšanu, ja uzlabošanās nav notikusi vai ja neiropātija turpina progresēt. Ja neiropātija samazinās līdz 1. pakāpei vai sasniedz lielāku uzlabošanos, ārstēšanu var atsākt, ja ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga
3. pakāpe (ietekmē ikdienas aktivitātes)	Pārtrauciet ārstēšanu
4. pakāpes (neiropātija, kas izraisa invaliditāti)	Pārtrauciet ārstēšanu

Alerģiskas reakcijas un smagas ādas reakcijas

Talidomīda lietošanas pārtraukšana uz laiku vai atteikšanās no zālēm jāapsver, ja uz ādas parādās 2.–3. pakāpes izsitumi. Talidomīda lietošana jāpārtrauc, ja pacientam ir attīstījusies angioedēma, anafilaktiska reakcija, 4. pakāpes izsitumi, eksfoliatīvi vai bullozi izsitumi vai ir aizdomas par Stīvensa–Džonsona sindromu (SJS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN) vai zāļu izraisītu reakciju ar

eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), un zāļu lietošanu nedrīkst atsākt, ja tā pārtraukta šo reakciju dēļ.

Gados vecāki pacienti

Īpašu ieteikumu par devas pielāgošanu gados vecākiem pacientiem, kuru vecums ≤ 75 gadiem, nav. Pacientiem, kuru vecums > 75 gadiem, talidomīda ieteicamā sākuma deva ir 100 mg dienā. Melfalāna sākuma deva tiek samazināta gados vecākiem pacientiem, kas ir > 75 gadus veci, ņemot vērā kaulu smadzeņu rezervi un nieru darbību sākuma stāvoklī. Melfalāna ieteicamā sākuma deva ir no 0,1 līdz 0,2 mg/kg dienā atbilstoši kaulu smadzeņu rezervei, un devu samazina vēl par 50 % vidēji smagas (kreatinīna klīrenss: ≥ 30 , bet < 50 ml/minūtē) un smagas (CrCl: < 30 ml/minūtē) nieru mazspējas gadījumā. Melfalāna maksimālā dienas deva ir 20 mg pacientiem, kuru vecums > 75 gadiem (skatīt 1. tabulu).

Pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem

Thalidomide BMS nav formāli pētīts ar pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem. Šīm pacientu grupām nav īpašu devu pielāgošanas ieteikumu. Pacienti ar smagiem orgānu bojājumiem ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas nevēlamas reakcijas.

Pediatriskā populācija

Thalidomide BMS nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā multiplās mielomas indikācijas gadījumā.

Lietošanas veids

Thalidomide BMS jālieto kā viena deva pirms gulētiešanas, lai samazinātu miegainības ietekmi. Kapsulas nedrīkst atvērt vai sasmalcināt (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Ieteicams uzspiest tikai uz kapsulas viena gala, lai to izņemtu no blistera, tādējādi samazinot kapsulas deformēšanas vai salaušanas risku.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret talidomīdu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtnieces (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Sievietes ar reproduktīvo potenciālu ja vien netiek izpildīti visi grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Vīriešu dzimuma pacienti, kuri nespēj izpildīt vai ievērot nepieciešamos kontracepcijas pasākumus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Teratogēnā ietekme

Talidomīds ir spēcīgs cilvēka teratogēns, kas izraisa ļoti biežus smagus un dzīvībai bīstamus iedzimtus defektus. Talidomīdu nekad nedrīkst lietot grūtnieces vai sievietes, kurām var iestāties grūtniecība, ja vien nav izpildīti visi grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi. Visiem pacientiem – gan sievietēm, gan vīriešiem – ir jāievēro grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi.

Kritēriji sievietēm bez reproduktīvā potenciāla

Uzskata, ka sieviešu dzimuma pacientei vai vīrieša dzimuma pacienta partnerei ir reproduktīvais potenciāls, ja vien viņa neatbilst vismaz vienam no šādiem kritērijiem:

- vecums ≥ 50 gadi un dabīga amenoreja ≥ 1 gadu (amenoreja pēc audzēja ārstēšanas vai bērna barošanas ar krūti laikā neizslēdz reproduktīvo potenciālu);
- ginekologa apstiprināta priekšlaicīga olnīcu mazspēja;

- iepriekš veikta abpusēja salpingoovarektomija vai histerektomija;
- XY genotips, Tērnera sindroms, dzemdes aģenēze.

Norādījumi

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu talidomīds ir kontrindicēts, ja vien netiek ievēroti visi turpmāk minētie nosacījumi:

- viņa izprot teratogēno risku vēl nedzimušajam bērnam;
- viņa izprot efektīvas kontracepcijas lietošanas nepieciešamību bez pārtraukuma vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas, visu ārstēšanas laiku un vismaz 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām;
- pat ja sievietei ar reproduktīvo potenciālu ir amenoreja, viņai jāievēro visi ieteikumi par efektīvu kontracepciju;
- viņai jābūt spējīgai ievērot efektīvas kontracepcijas pasākumus;
- viņa ir informēta un izprot iespējamās grūtniecības sekas un nepieciešamību nekavējoties konsultēties ar ārstu grūtniecības riska gadījumā;
- viņa izprot nepieciešamību sākt ārstēšanu tūlīt pēc talidomīda izsniegšanas, kas notiks pēc negatīva grūtniecības testa;
- viņa izprot nepieciešamību un piekrīt veikt grūtniecības noteikšanas testus ik pēc 4 nedēļām, izņemot gadījumus, kad ir apstiprināta olvadū sterilizācija;
- viņa apliecina, ka izprot ar talidomīda lietošanu saistīto bīstamību un nepieciešamo piesardzību.

Tā kā talidomīds konstatēts sēklas šķidrumā, piesardzības nolūkos visiem vīriešu dzimuma pacientiem, kas lieto talidomīdu, jāatbilst šādiem nosacījumiem:

- viņam ir jāizprot teratogēnais risks, iesaistoties seksuālās attiecībās ar grūtnieci vai sievieti ar reproduktīvo potenciālu;
- viņam ir jāizprot prezervatīva lietošanas nepieciešamība, iesaistoties seksuālās attiecībās ar grūtnieci vai sievieti, ar reproduktīvo potenciālu, kura nelieto efektīvus kontracepcijas līdzekļus (pat ja vīrietim ir veikta vazektomija), ārstēšanas laikā, devas lietošanas pārtraukuma laikā un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas;
- viņam ir jāizprot, ka, ja talidomīda lietošanas laikā vai 7 dienas pēc talidomīda lietošanas pārtraukšanas viņa partnerei iestājas grūtniecība, viņam nekavējoties ir jāinformē ārstējošais ārsts un ka viņa partnerei ir ieteicams apmeklēt ārstu, kas ir specializējies vai kuram ir pieredze teratoloģijā, lai novērtētu stāvokli un saņemtu konsultāciju.

Ārstam, kas paraksta zāles, jāpārlicinās, ka:

- pacients(-e) ievēro grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumus, ieskaitot apliecinājumu, ka viņam(-ai) ir atbilstošs izpratnes līmenis;
- pacients(-e) atzīst iepriekš minētos nosacījumus.

Kontracepcija

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jālieto viena efektīva kontracepcijas metode vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas, ārstēšanas laikā un vismaz 4 nedēļas pēc ārstēšanas ar talidomīdu, un pat devas lietošanas pārtraukšanas gadījumā, ja vien paciente neievēro absolūtu un ilgstošu atturēšanos no dzimumattiecībām, kas tiek apstiprināta katru mēnesi. Ja nav noteikta efektīva kontracepcija, paciente jānosūta pie attiecīgi apmācīta veselības aprūpes speciālista konsultācijai par kontracepcijas līdzekļiem, lai uzsāktu kontracepcijas līdzekļa lietošanu.

Turpmāk minēto var uzskatīt par efektīvu kontracepcijas metožu piemēriem:

- implants;
- levonorgestrelu izdaloša intrauterīnā sistēma (IUS);
- medroksiprogesterona acetāta depo injekcijas;
- olvadū sterilizācija;

- dzimumattiecības tikai ar partneri, kam veikta vazektomija; vazektomijai ir jābūt apstiprinātai ar divām negatīvām spermas analīzēm;
- ovulāciju inhibējošas tabletes, kas satur tikai progesteronu (t.i., dezogestrels).

Paaugstināta venozās trombembolijas riska dēļ pacientēm ar multiplo mielomu (MM) nav ieteicamas kombinētās perorālās kontracepcijas tabletes (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja paciente šobrīd lieto kombinēto perorālo kontracepciju, tā jānomaina ar vienu no augstāk minētajām efektīvajām metodēm. Venozās trombembolijas risks saglabājas 4-6 nedēļas pēc kombinētās perorālās kontracepcijas lietošanas pārtraukšanas.

Grūtniecības tests

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jāveic medicīniski kontrolēti grūtniecības testi ar minimālo jutību 25 mSV/ml, kā norādīts zemāk. Šī prasība attiecas uz visām sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras ievēro absolūtu un ilgstošu atturēšanos no dzimumattiecībām.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas

Konsultācijas laikā, kad tiek parakstīts talidomīds vai 3 dienas pirms tās, ja paciente ir lietojusi efektīvus kontracepcijas līdzekļus vismaz pēdējās 4 nedēļas, ir jāveic medicīniski kontrolēts grūtniecības tests. Testam jāapliecina, ka uzsākot ārstēšanu ar talidomīdu, pacientei nav iestājusies grūtniecība.

Novērošana un ārstēšanas beigās

Medicīniski kontrolēts grūtniecības tests jāatkārto ik pēc 4 nedēļām, ieskaitot 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām, izņemot gadījumus, kad ir apstiprināta olvadu sterilizācija. Šis grūtniecības tests jāveic vizītē, kad tiek parakstītas zāles, vai 3 dienas pirms tās.

Vīrieši

Tā kā talidomīds konstatēts spermas šķidrumā, piesardzības nolūkos visiem vīriešu dzimuma pacientiem jāizmanto prezervatīvi visā ārstēšanās laikā, devas lietošanas pārtraukuma laikā un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas, ja viņu partnere ir grūtniece vai sieviete ar reproduktīvo potenciālu, kura nelieto efektīvus kontracepcijas līdzekļus.

Vīriešu dzimuma pacienti nedrīkst būt sēklas vai spermas donori ārstēšanas laikā (ieskaitot devas lietošanas pārtraukuma laiku) un vismaz 7 dienas pēc talidomīda lietošanas pārtraukšanas.

Papildu piesardzība

Pacienti jāinformē, ka nekādā gadījumā nedrīkst šīs zāles nodot citai personai un ka visas neizlietotās kapsulas pēc ārstēšanas beigām jāatdod atpakaļ farmaceitam.

Pacienti nedrīkst būt asins donori ārstēšanās laikā (ieskaitot devas lietošanas pārtraukuma laiku) un vismaz 7 dienas pēc talidomīda lietošanas pārtraukšanas.

Rīkojoties ar blisteri vai kapsulu, veselības aprūpes speciālistiem un aprūpētājiem jāvalkā vienreizlietojami cimdi. Grūtnieces vai sievietes, kurām ir aizdomas, ka viņām varētu būt grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar blisteri vai kapsulu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Izglītojošie materiāli, zāļu parakstīšanas un izsniegšanas ierobežojumi

Lai palīdzētu pacientiem izvairīties no talidomīda iedarbības uz augli, reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošinās veselības aprūpes speciālistus ar izglītojošiem materiāliem, lai atkārtoti uzsvērtu brīdinājumus par talidomīda teratogenitāti, lai sniegtu ieteikumus par kontracepciju pirms ārstēšanas uzsākšanas un norādījumus par grūtniecības testu nepieciešamību. Ārstam, kurš paraksta zāles, ir jāinformē pacienti par paredzamo teratogēno risku un stingriem grūtniecības nepieļaušanas pasākumiem, kā norādīts grūtniecības nepieļaušanas programmā, kā arī pacientiem jāizsniedz attiecīga pacientu izglītojošā brošūra, pacienta karte un/vai līdzvērtīgs instruments, kas saskaņots ar katras

valsts kompetento institūciju. Sadarbībā ar katras valsts kompetento institūciju ir ieviesta kontrolētas piekļuves programma, kas ietver pacienta kartes un/vai līdzvērtīga instrumenta izmantošanu parakstīšanas un/vai izsniegšanas kontrolei, kā arī informācijas apkopošanu par indikāciju, lai valstī kontrolētu nereglamentētu lietošanu (*off label use*). Ideālā gadījumā grūtniecības testam, receptes un zāļu izsniegšanai jānotiek vienā un tajā pašā dienā. Sievietēm reproduktīvā vecumā talidomīds ir jāizsniedz 7 dienu laikā pēc parakstīšanas un pēc medicīniski kontrolētas negatīva grūtniecības testa rezultāta saņemšanas. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu zāles drīkst parakstīt maksimālajam ārstēšanas ilgumam 4 nedēļas saskaņā ar apstiprināto indikāciju devu režīmiem (skatīt 4.2. apakšpunktu), bet visiem pārējiem pacientiem - maksimālajam ārstēšanas ilgumam 12 nedēļas.

Amenoreja

Talidomīda lietošana varētu būt saistīta ar menstruāciju traucējumiem, ieskaitot amenoreju. Talidomīda terapijas laikā līdz brīdim, kamēr medicīniski tiek apstiprināts, ka pacientei nav grūtniecība, amenoreja jāuzskata kā grūtniecības iestāšanās sekas. Skaidrs mehānisms, kā talidomīds var ierosināt amenoreju, nav noskaidrots. Notikumi, par kuriem tika ziņots, radās jaunām (pirmsmenopauzes vecuma) sievietēm (vecuma mediāna 36 gadi), kas saņēma talidomīdu citu slimību, nevis multiplās mielomas ārstēšanai, sākās 6 mēnešu laikā pēc terapijas uzsākšanas un izzuda pēc talidomīda lietošanas pārtraukšanas. Dokumentētajos gadījumu ziņojumos, kad tika novērtēti hormoni, amenoreja tika saistīta ar pazeminātu estradiola un paaugstinātu FSH/LH līmeni. Lietošanas laikā antiolnīcu antivielas netika konstatētas, un prolaktīna līmenis bija normas robežās.

Kardiovaskulāri traucējumi

Miokarda infarkts

Par miokarda infarktu (MI) ir ziņots pacientiem, kuri saņēma talidomīdu, īpaši tiem, kuriem ir zināmi riska faktori. Pacienti ar zināmiem MI riska faktoriem, ieskaitot iepriekšēju trombozi, rūpīgi jānovēro un jāveic pasākumi, lai mēģinātu samazināt visus novēršamos riska faktoros (piemēram, smēķēšanu, hipertensiju un hiperlipidēmiju).

Venozas un arteriālas trombembolijas notikumi

Pacientiem, kuri ārstēti ar talidomīdu, ir paaugstināts venozas trombembolijas (tādas kā dziļo vēnu tromboze un plaušu embolija) un arteriālas trombembolijas (tādas kā miokarda infarkts un cerebrovaskulārs notikums) risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Visaugstākais risks ir pirmo 5 terapijas mēnešu laikā. Ieteikumi par trombembolijas profilaksi un dozēšanu/antikoagulācijas terapiju ir sniegti 4.2. apakšpunktā.

Trombembolijas notikumi anamnēzē vai vienlaicīga eritropoētisko līdzekļu vai citu līdzekļu, tādu kā hormonu aizstājterapijas lietošana arī var paaugstināt trombembolijas risku šiem pacientiem. Tāpēc šie līdzekļi ir jālieto piesardzīgi multiplās mielomas pacientiem, kuri saņem talidomīdu kopā ar prednizonu un melfalānu. Īpaši eritropoētisko līdzekļu lietošana ir jāpārtrauc, ja hemoglobīna koncentrācija ir virs 12 g/dl. Jāveic pasākumi, lai mēģinātu samazināt visus novēršamos riska faktoros (piemēram, smēķēšanu, hipertensiju un hiperlipidēmiju).

Pacientiem un ārstiem jāiesaka pievērst uzmanību trombembolijas pazīmēm un simptomiem. Pacientiem jāiesaka meklēt medicīnisko palīdzību, ja viņiem attīstās tādi simptomi kā elpas trūkums, sāpes krūtīs, rokas vai kājas pietūkums.

Vairogdziedzera darbības traucējumi

Ziņots par hipotireozes gadījumiem. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ieteicama optimāla vairogdziedzera darbību ietekmējošu blakusslimību kontrole. Sākumā un pēc tam ieteicams pastāvīgi kontrolēt vairogdziedzera darbību.

Perifēriskā neiropātija

Perifēriskā neiropātija ir ļoti bieža un potenciāli smaga talidomīda ārstēšanas nevēlama blakusparādība, kas var radīt neatgriezenisku bojājumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). 3. fāzes pētījumā laika līdz pirmajam neiropātijas notikumam mediāna bija 42,3 nedēļas.

Ja pacientam rodas perifēriskā neiropātija, ievērojiet 4.2. apakšpunktā sniegtos devu un shēmas pielāgošanas norādījumus.

Ieteicama rūpīga pacientu novērošana, lai atklātu perifēriskās neiropātijas simptomus. Simptomi ietver parestēziju, dizestēziju, nepatīkamas sajūtas, koordinācijas traucējumus vai nespēku.

Pacientiem pirms ārstēšanas ar talidomīdu uzsākšanas ieteicams veikt klīnisko un neiroloģisko izmeklēšanu un regulāru novērošanu ārstēšanas laikā. Pacientiem, kas saņem talidomīdu, ir piesardzīgi jālieto zāles, kuru saistība ar neiropātiju ir zināma (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Talidomīds var arī pastiprināt jau esošu neiropātiju, tādēļ to nedrīkst lietot pacienti, kam ir perifēriskās neiropātijas klīniskas pazīmes vai simptomi, ja vien klīniskais ieguvums neatsver risku.

Sinkope, bradikardija un atrioventrikulāra blokāde

Pacienti jānovēro, vai nerodas sinkope, bradikardija un atrioventrikulāra blokāde; var būt nepieciešama devas samazināšana vai ārstēšanas pārtraukšana.

Plaušu hipertensija

Ar talidomīdu ārstētiem pacientiem ir ziņots par plaušu hipertensijas gadījumiem, dažreiz ar letālu iznākumu. Pirms talidomīda terapijas uzsākšanas un tās laikā jāpārbauda, vai pacientiem nav kardiopulmonālas slimības pazīmes un simptomi.

Hematoloģiski traucējumi

Neitropēnija

3. vai 4. pakāpes neitropēnijas sastopamība bija biežāk ziņota kā nevēlama reakcija tiem multiplās mielomas pacientiem, kas saņēma MPT (melfalānu, prednizonu, talidomīdu) nekā tiem, kas saņēma MP (melfalānu, prednizonu): attiecīgi 42,7 %, salīdzinot ar 29,5 % (IFM 99-06 pētījums). Lietojot talidomīdu, pēcreģistrācijas pieredzē ziņots par tādām nevēlamām blakusparādībām, kā febrila neitropēnija un pancitopēnija. Pacienti jānovēro, un var būt nepieciešama devas atlikšana, samazināšana vai pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Trombocitopēnija

Multiplās mielomas pacientiem, kas saņem MPT, ziņots par trombocitopēniju, ieskaitot 3. vai 4. pakāpes nevēlamas reakcijas. Pacienti jānovēro, un var būt nepieciešama devas atlikšana, samazināšana vai pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem un ārstiem ir ieteicams būt vērīgiem, lai pamanītu asiņošanas pazīmes un simptomus, ieskaitot petehiju, asiņošanu no deguna un kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, īpaši gadījumā, kad vienlaicīgi tiek lietotas zāles, kam ir tendence izraisīt asiņošanu (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Ziņots par aknu darbības traucējumiem, galvenokārt par normai neatbilstošiem aknu testu rezultātiem. Hepatocelulāro un holestātisko patoloģiju specifisks modelis netika noteikts; dažos gadījumos tās novēroja kopā. Lielākā daļa blakusparādību radās terapijas pirmo 2 mēnešu laikā un izzuda spontāni bez ārstēšanas pēc talidomīda lietošanas pārtraukšanas. Pacientiem jākontrolē aknu darbība, īpaši iepriekš esošu aknu darbības traucējumu gadījumā vai ja viņi vienlaicīgi lieto zāles, kas var veicināt aknu darbības traucējumu rašanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Alerģiskas reakcijas un smagas ādas reakcijas

Saistībā ar talidomīda lietošanu ir ziņots par alerģisku reakciju gadījumiem, ieskaitot angioedēmu, anafilaktisku reakciju, un smagām ādas reakcijām, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu (*SJS*), toksisku epidermas nekrolīzi (*TEN*) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*DRESS*). Ārstiem, kas paraksta zāles, jāinformē pacienti par šo reakciju pazīmēm un simptomiem un jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja viņiem šie simptomi attīstās. Talidomīda lietošanas pārtraukšana uz laiku vai pilnīgi ir jāapsver, ja uz ādas parādās 2.–3. pakāpes izsitumi. Talidomīda lietošana pilnīgi jāpārtrauc, ja pacientam ir angioedēma, anafilaktiska reakcija, 4. pakāpes izsitumi, ekfoliatīvi vai bullozi izsitumi vai ir aizdomas par *SJS*, *TEN* vai *DRESS*, un zāļu lietošanu nedrīkst atsākt, ja tā pārtraukta šo reakciju dēļ (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Miegainība

Talidomīds ļoti bieži izraisa miegainību. Pacienti jāiesaka izvairīties no situācijām, kurās miegainība var radīt problēmas, un sazināties ar ārstu pirms citu miegainību izraisošu zāļu lietošanas. Pacienti ir jānovēro, un var būt nepieciešama devas samazināšana.

Pacienti jāinformē par bīstamu darbību veikšanai nepieciešamo garīgo un/vai fizisko spēju iespējamiem traucējumiem (skatīt 4.7. apakšpunktu).

Audzēja sabrukšanas sindroms

Pacienti, kuriem pirms ārstēšanas ir augsta audzēja slodze, ir pakļauti audzēja sabrukšanas sindroma riskam. Šie pacienti rūpīgi jānovēro un jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi.

Infekcijas

Pacienti jānovēro, vai nerodas smagas infekcijas, ieskaitot sepsi un septisko šoku.

Pacientiem, kas saņem talidomīdu, ir ziņots par vīrusu reaktivācijas gadījumiem, ieskaitot smagus *herpes zoster* un B hepatīta vīrusa (HBV) reaktivācijas gadījumus.

Daži *herpes zoster* vīrusa reaktivācijas gadījumi izraisīja diseminētu *herpes zoster* infekciju, kuras dēļ ārstēšana ar talidomīdu bija uz laiku jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša pretvīrusu ārstēšana.

Daži HBV reaktivācijas gadījumi progresēja līdz akūtai aknu mazspējai, un bija nepieciešama talidomīda lietošanas pārtraukšana. B hepatīta vīrusa statuss ir jānosaka pirms ārstēšanas ar talidomīdu uzsākšanas. Pacientiem, kuru HBV infekcijas tests ir bijis pozitīvs, ieteicama B hepatīta ārstēšanā pieredzējuša ārsta konsultācija.

Visu terapijas laiku pacienti, kas iepriekš ir bijuši inficēti, ir rūpīgi jānovēro, vai neparādās vīrusu reaktivācijas pazīmes un simptomi, ieskaitot aktīvu HBV infekciju.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

Lietojot talidomīdu, ir ziņots par progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas gadījumiem, tostarp letāliem. Par PML tika ziņots vairākus mēnešus līdz vairākus gadus pēc talidomīda terapijas uzsākšanas. Par šādiem gadījumiem galvenokārt ziņots pacientiem, kas vienlaicīgi lietoja deksametazonu vai iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu ar citu imūnsupresīvu ķīmijterapiju. Ārstiem ar noteiktu regulāritāti jāuzrauga pacienti un jāapsver PML diferenciāldiagnostikā, ja pacientam ir jaunas vai kļūst smagākas neiroloģiskās, kognitīvās vai uzvedības pazīmes vai simptomi. Pacienti arī jāiesaka informēt savu partneri vai aprūpētāju par saņemto ārstēšanu, jo viņi var pamanīt simptomus, ko pacients neapzinās.

PML novērtējums jābalsta uz neiroloģisku izmeklēšanu, galvas smadzeņu magnētiskās rezonanses attēldiagnostiku un cerebrospinalā šķidruma analīzi, lai noteiktu Džona Kaningema vīrusa (*John-*

Cunningham virus, JCV) DNS, izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR), vai JCV noteikšanu galvas smadzeņu biopsijā. Negatīvs JCV PĶR rezultāts neizslēdz PML iespēju. Var būt nepieciešams veikt papildu novērošanu un novērtēšanu, ja nevar noteikt alternatīvu diagnozi.

Ja ir aizdomas par PML, turpmāka šo zāļu lietošana ir jāaptur, līdz ir izslēgta PML. Ja PML ir apstiprināta, talidomīda lietošana ir pilnībā jāpārtrauc.

Akūta mieloleikoze (AML) un mielodisplastiskie sindromi (MDS)

Vienā klīniskajā pētījumā pacientiem ar iepriekš neārstētu MM, kuri saņem melfalānu, prednizonu un talidomīdu (MPT) kombināciju, novēroja statistiski nozīmīgu AML un MDS biežuma palielināšanos. Risks laika gaitā paaugstinājās un pēc diviem gadiem tas bija apmēram 2 %, bet pēc trim gadiem – 4 %. Otra primāra ļaundabīga veidojuma (*SPM - second primary malignancies*) sastopamības palielināšanās tika novērota arī pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu MM, kuri saņēma lenalidomīdu. Invazīva *SPM* pacientu vidū MDS/AML gadījumus novēroja pacientiem, kuri saņēma lenalidomīdu kombinācijā ar melfalānu vai uzreiz pēc lielas devas melfalāna un autologo cilmes šūnu transplantācijas.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar talidomīdu kombinācijā ar melfalānu un prednizonu jāņem vērā sasniegtais ieguvums no talidomīda lietošanas un AML un MDS risks. Ārstiem rūpīgi jāizvērtē pacienti pirms ārstēšanas un tās laikā, izmantojot standarta vēža skrīningu, un jāuzsāk ārstēšana atbilstoši indikācijai.

Pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem

Pētījumi ar veselām pētāmām personām un multiplās mielomas pacientiem liecina, ka nieru un aknu darbība būtiski neietekmē talidomīdu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr šī ietekme pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem oficiāli nav pētīta; tāpēc pacienti ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas jebkādi nevēlamie notikumi.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Talidomīds ir vājš citohroma P450 izoenzīmu substrāts, tāpēc klīniski nozīmīga mijiedarbība ar zālēm, kas ir šīs enzīmu sistēmas inhibitori un/vai inducētāji, ir maz ticama. Talidomīda neenzimātiskā hidrolīze, kas ir galvenais klīrensa mehānisms, liecina, ka citu zāļu mijiedarbības iespējamība ar talidomīdu ir maza.

Citu zāļu sedatīvās iedarbības pastiprināšanās

Talidomīdam ir sedatīvas īpašības, tāpēc tas var pastiprināt sedāciju, ko izraisa anksiolītiskie, hipnotiskie, antipsihotiskie līdzekļi, H₁ antihistamīni, opiātu atvasinājumi, barbiturāti un alkohols. Lietojot talidomīdu kombinācijā ar zālēm, kas izraisa miegainību, jāievēro piesardzība.

Bradikardiska iedarbība

Tā kā talidomīds spēj izraisīt bradikardiju, jāievēro piesardzība, lietojot zāles ar tādu pašu farmakodinamisko iedarbību, piemēram, aktīvās vielas par kurām ir zināms, ka tās izraisa *torsade de pointes*, bēta blokatori vai antiholinesterāzes līdzekļi.

Zāles, par kurām zināms, ka tās izraisa perifērisko neiropātiju

Zāles, par kurām zināms, ka tās ir saistītas ar perifērisko neiropātiju (piemēram, vinkristīns un bortezomīds), pacientiem, kas saņem talidomīdu, jālieto piesardzīgi.

Hormonālā kontracepcija

Talidomīdam nav mijiedarbības ar hormonālās kontracepcijas līdzekļiem. Noretindrona un etinilestradiola farmakokinētiskais profils tika pētīts 10 veselām sievietēm pēc vienas devas, kas satur 1,0 mg noretindrona acetāta un 0,75 mg etinilestradiola. Rezultāti līdzsvara stāvokļa līmenī bija līdzīgi, kā lietojot vai nelietojot vienlaicīgi talidomīdu 200 mg/dienā. Tomēr kombinētā hormonālā kontracepcija nav ieteicama venozās trombemboliskas slimības paaugstināta riska dēļ.

Varfarīns

Vairāku 200 mg talidomīda devu lietošana vienu reizi dienā 4 dienas neietekmēja Starptautisko standartizēto rādītāju (INR) veseliem brīvprātīgajiem. Tomēr, sakarā ar paaugstināto trombožu risku vēža pacientiem un iespējami paātrinātu varfarīna metabolismu, lietojot kopā ar kortikosteroīdiem, talidomīda un prednizona kombinētās terapijas laikā, kā arī pirmo nedēļu laikā pēc šīs ārstēšanas pabeigšanas ieteicams kontrolēt INR vērtības.

Digoksīns

Talidomīdam nav mijiedarbības ar digoksīnu. 18 veseliem brīvprātīgiem vīriešiem, kas lietoja vairākas 200 mg talidomīda devas, nebija acīmredzamas ietekmes uz vienas digoksīna devas farmakokinētiku. Turklāt digoksīna 0,5 mg vienreizējas devas lietošana acīmredzami neietekmēja talidomīda farmakokinētiku. Nav zināms, vai šī ietekme atšķirsies multiplās mielomas pacientiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jālieto viena efektīva kontracepcijas metode vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas, ārstēšanas laikā, ieskaitot devas lietošanas pārtraukuma laiku, un vismaz līdz 4 nedēļām pēc ārstēšanas ar talidomīdu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja sievietei, kas tiek ārstēta ar talidomīdu, iestājas grūtniecība, nekavējoties jāpārtrauc ārstēšana, un paciente jānosūta pārbaudei un konsultācijai pie ārsta, kas specializējies vai ir ar pieredzi teratoloģijā.

Tā kā talidomīds konstatēts spermas šķidrumā, piesardzības nolūkos visiem vīriešu dzimuma pacientiem jāizmanto prezervatīvi visā ārstēšanas laikā, devas lietošanas pārtraukuma laikā un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas, stājoties dzimumattiecībās ar grūtnieci vai sievieti ar reproduktīvo potenciālu, kura nelieto efektīvu kontracepciju. Tas ir spēkā pat tad, ja vīrietim ir bijusi vazektomija.

Ja talidomīdu lietojoša vīriešu dzimuma pacienta partnerei iestājas grūtniecība, tad sieviešu dzimuma partnere jānosūta pārbaudei un konsultācijai pie ārsta, kas specializējies vai kuram ir pieredze teratoloģijā.

Grūtniecība

Talidomīds ir kontrindicēts grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, ja vien netiek ievēroti visi grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Talidomīds ir spēcīgs cilvēka teratogēns, kas izraisa ļoti biežus (apmēram 30 %) smagus un dzīvībai bīstamus iedzimtus defektus, piemēram, augšējo un/vai apakšējo ekstremitāšu ektromēlija (amēlija, fokomēlija, hemimēlija), mikrotija ar ārējās auss ejas patoloģijām (aklu vai iztrūkstošu), vidusauss un iekšējās auss bojājumi (retāki), acu bojājumi (anoftalmija, mikroftalmija), iedzimta sirdskaite, nieru patoloģijas. Ir aprakstītas arī citas, retākas patoloģijas.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai talidomīds izdalās cilvēka krūts pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēts, ka talidomīds izdalās mātes pienā. Tāpēc talidomīda ārstēšanas laikā bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Pētījumos ar trušiem nav atklāta ietekme uz auglības rādītājiem ne tēviņiem, ne mātītēm, lai gan tēviņiem tika novērota sēklinieku deģenerācija.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lietojot ieteicamo devu, Thalidomide BMS maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Talidomīds var izraisīt nogurumu (ļoti bieži), reiboni (ļoti bieži), miegainību (ļoti bieži) un neskaidru redzi (bieži) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja rodas nogurums, reibonis, miegainība vai neskaidra redze, pacientam jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus, neapkalpot mehānismus un neveikt bīstamas darbības ārstēšanas ar talidomīdu laikā.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Sagaidāms, ka lielākajai daļai pacientu, kas lieto talidomīdu, var būt nevēlamas blakusparādības. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar talidomīda lietošanu kombinācijā ar melfalānu un prednizonu, ir neitropēnija, leukopēnija, aizcietējums, miegainība, parestēzija, perifēriskā neiropātija, anēmija, limfopēnija, trombocitopēnija, reibonis, disestēzija, trīce un perifēriskā tūska.

Papildus augstāk minētajām nevēlamajām blakusparādībām talidomīda lietošana kombinācijā ar deksametazonu citos klīniskajos pētījumos izraisīja ļoti biežu nevēlamu blakusparādību nogurumu; biežas nevēlamas blakusparādības - pārejošu išēmisku notikumu, sinkopi, reiboni, hipotensiju, garastāvokļa izmaiņas, trauksmi, neskaidru redzi, sliktu dūšu un gremošanas traucējumus; un retākas nevēlamas blakusparādības - cerebrovaskulāru notikumu, divertikula perforāciju, peritonītu, ortostatisku hipotensiju un bronhītu.

Klīniski visnozīmīgākās nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar talidomīda lietošanu kombinācijā ar melfalānu un prednizonu vai deksametazonu, ietver dziļo vēnu trombozi un plaušu emboliju, perifērisko neiropātiju, smagas ādas reakcijas, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu, toksisku epidermas nekrolīzi un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem, sinkopi, bradikardiju un reiboni (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

3. tabulā apkopotas tikai tās nevēlamās blakusparādības, kuras tika novērotas galvenajā pētījumā un zāļu pēcreģistrācijas periodā un kurām bija iespējams pamatoti noteikt cēlonisku saistību ar zāļu lietošanu ārstēšanā. Biežuma rādītāji pamatojas uz novērojumiem, kas iegūti galvenajā salīdzinošajā klīniskajā pētījumā, pētot talidomīda iedarbību kombinācijā ar melfalānu un prednizonu pacientiem ar iepriekš neārstētu multiplo mielomu.

Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas nopietnības samazināšanās secībā.

3. tabula. Galvenajā klīniskajā pētījumā un zāļu pēcreģistrācijas periodā ziņotās nevēlamās blakusparādības (NBP), lietojot talidomīdu kombinācijā ar melfalānu un prednizonu

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	<u>Bieži</u>	Pneimoniya
	<u>Nav zināmi</u>	Smagas infekcijas (piemēram, letāla sepse, ieskaitot septisks šoku) [†] , Vīrusu infekcijas, ieskaitot <i>herpes zoster</i> un B hepatīta vīrusa reaktivizēšanos [†]
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	<u>Bieži</u>	Akūta mieloleikoze* [^]
	<u>Retāk</u>	Mielodisplastiskais sindroms* [^]
	<u>Nav zināmi</u>	Audzēja sabrukšanas sindroms [†]
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<u>Loti bieži</u>	Neitropēnija, leikopēnija, anēmija, limfopēnija, trombocitopēnija
	<u>Bieži</u>	Febrila neitropēnija [†] , pancitopēnija [†]
Imūnās sistēmas traucējumi	<u>Nav zināmi</u>	Alerģiska reakcijas (paaugstināta jutība, angioedēma, anafilaktiska reakcija, nātrene) [†]
Endokrīnās sistēmas traucējumi	<u>Nav zināmi</u>	Hipotireoze [†]
Psihiskie traucējumi	<u>Bieži</u>	Apjukums, depresija
Nervu sistēmas traucējumi	<u>Loti bieži</u>	Perifēriska neiropātija*, trīce, reibonis, parestēzija, dizestēzija, miegainība
	<u>Bieži</u>	Krampji [†] , līdzsvara sajūtas traucējumi
	<u>Nav zināmi</u>	Mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (PRES)* [†] , Parkinsona slimības simptomu paasināšanās [†]
Ausu un labirinta bojājumi	<u>Bieži</u>	Dzirdes traucējumi vai kurlums [†]
Sirds funkcijas traucējumi	<u>Bieži</u>	Sirds mazspēja, bradikardija
	<u>Retāk</u>	Miokarda infarkts [†] , priekškambaru fibrilācija [†] , atrioventrikulāra blokāde [†]
Asinsvadu sistēmas traucējumi	<u>Bieži</u>	Dziļo vēnu tromboze*
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	<u>Bieži</u>	Plaušu embolija*, intersticiāla plaušu slimība, bronhopneimopātija, aizdusa
	<u>Nav zināmi</u>	Plaušu hipertensija [†]
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<u>Loti bieži</u>	Aizcietējums
	<u>Bieži</u>	Vemšana, mutes sausums
	<u>Retāk</u>	Zarnu nosprostošanās [†]
	<u>Nav zināmi</u>	Kuņģa-zarnu trakta perforācija [†] , pankreatīts [†] , kuņģa-zarnu trakta asiņošana [†]
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	<u>Nav zināmi</u>	Aknu darbības traucējumi [†]
Ādas un zemādas audu bojājumi	<u>Bieži</u>	Toksiska ādas lobīšanās, izsitumi, sausa āda
	<u>Nav zināmi</u>	Stīvensa-Džonsona sindroms* [†] , toksiska epidermas nekrolīze* [†] , zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem* [†] , leukocitoklastiskais vaskulīts [†]
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	<u>Bieži</u>	Nieru mazspēja [†]
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	<u>Nav zināmi</u>	Seksuālā disfunkcija [†] , menstruālā cikla traucējumi, ieskaitot amenoreju [†]
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<u>Loti bieži</u>	Perifēra tūska
	<u>Bieži</u>	Pireksija, astēnija, savārgums

* Atsevišķu nevēlamo blakusparādību aprakstu skatīt 4.8. apakšpunktā.

[†]Saskaņā ar pēcreģistrācijas periodā konstatētajiem datiem.

[^]Akūtas mieloleikoze un mielodisplastiskā sindroma gadījumi tika ziņoti vienā klīniskajā pētījumā pacientiem ar iepriekš neārstētu MM, kuri saņēma melfalānu, prednizonu un talidomīda (MPT) kombināciju.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ar hematoloģiskiem traucējumiem saistītās nevēlamās blakusparādības ir norādītas pretstatā salīdzinājuma zāļu grupai, jo tām ir būtiska ietekme uz šiem traucējumiem (4. tabula).

4. tabula. Hematoloģisko traucējumu salīdzinājums melfalāna, prednizona (MP) un melfalāna, prednizona, talidomīda (MPT) kombinācijām IFM 99-06 pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu)

	n (% pacientu)	
	MP (n=193)	MPT (n=124)
	3. un 4. pakāpe*	
Neitropēnija	57 (29,5)	53 (42,7)
Leikopēnija	32 (16,6)	32 (25,8)
Anēmija	28 (14,5)	17 (13,7)
Limfopēnija	14 (7,3)	15 (12,1)
Trombocitopēnija	19 (9,8)	14 (11,3)

* PVO kritēriji.

Papildu nevēlamās blakusparādības no talidomīda pēcreģistrācijas pieredzes, kas nav novērotas galvenajā pētījumā, ietver febrilo neitropēniju un pancitopēniju.

Teratogenitāte

Augļa nāves vai smagu iedzimtu defektu risks, galvenokārt fokomēlijas risks, ir ārkārtīgi augsts. Talidomīdu nedrīkst lietot nevienā grūtniecības laika posmā (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Venozas un arteriālas trombembolijas notikumi

Pacienti, kuri ārstēti ar talidomīdu, ir ziņots par venozas trombembolijas (tādas kā dziļo vēnu tromboze un plaušu embolija) un arteriālas trombembolijas (tādas kā miokarda infarkts un cerebrovaskulārs notikums) paaugstinātu risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Perifēriskā neiropātija

Perifēriskā neiropātija ir ļoti bieža un potenciāli smaga ārstēšanas ar talidomīdu nevēlama blakusparādība, kas var izraisīt neatgriezeniskus bojājumus (skatīt 4.4. apakšpunktu). Perifēriskā neiropātija parasti rodas pēc ilgstošas lietošanas vairāku mēnešu laikā. Tomēr ir arī ziņojumi pēc relatīvi īslaicīgas lietošanas. Neiropātijas notikumu, kuru dēļ tika pārtraukta terapija, samazināta deva vai pārtraukta devas lietošana, sastopamība palielinās līdz ar devas uzkrāšanos un terapijas ilgumu. Simptomi var rasties kādu laiku pēc ārstēšana ar talidomīdu pabeigšanas un var izzust lēni vai neizzust nemaz.

Mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (PRES)/atgriezeniskas mugurējās

leikoencefalopātijas sindroms (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome – RPLS)

Ziņots par PRES/RPLS gadījumiem. Pazīmes un simptomi ietvēra redzes traucējumus, galvassāpes, krampju lēkmes un psihiskā stāvokļa izmaiņas saistībā ar hipertensiju vai bez tās. PRES/RPLS diagnoze jāapstiprina ar smadzeņu attēlu diagnostiku. Lielākajā daļā ziņoto gadījumu bija vispāratzīti PRES/RPLS riska faktori, ieskaitot hipertensiju, nieru darbības traucējumus un lielu devu kortikosteroīdu un/vai ķīmijterapijas vienlaicīgu lietošanu.

Akūta mieloleikoze (AML) un mielodisplastiskie sindromi (MDS)

Vienā klīniskajā pētījumā pacientiem ar iepriekš neārstētu multiplo mielomu, kas saņem melfalānu, prednizonu un talidomīda kombināciju, ziņots par AML un MDS (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Alerģiskas reakcijas un smagas ādas reakcijas

Pēc talidomīda lietošanas ir ziņots par alerģisku reakciju, ieskaitot angioedēmu, anafilaktisku reakciju, un smagu ādas reakciju, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu, TEN un DRESS, gadījumiem. Ja ir

aizdomas par angioedēmu, anafilaktisku reakciju, Stīvensa-Džonsona sindromu, TEN vai *DRESS*, talidomīda lietošanu nedrīkst atsākt (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Ziņotais nevēlamo blakusparādību profils > 75 gadus veciem pacientiem, kurus ārstēja ar talidomīdu 100 mg vienu reizi dienā, bija līdzīgs nevēlamo blakusparādību profilam, kāds tika novērots ≤ 75 gadus veciem pacientiem, kurus ārstēja ar talidomīdu 200 mg vienu reizi dienā (skatīt 3. tabulu). Tomēr pacientiem, kas ir > 75 gadus veci, nopietnu nevēlamu blakusparādību risks potenciāli ir augstāks.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Literatūrā ir ziņots par astoņpadsmit pārdozēšanas gadījumiem attiecībā uz devām līdz pat 14,4 gramiem. No tiem trīspadsmit gadījumos pacienti lietoja tikai talidomīdu devu diapazonā no 350 mg līdz 4000 mg. Šiem pacientiem vai nu neradās nekādi simptomi, vai viņiem radās miegainība, aizkaitināmība, slikta dūša un/vai galvassāpes. Vienam 2 gadus vecam bērnam, kurš saņēma 700 mg devu, radās miegainība un aizkaitināmība, ko papildināja patoloģiska plantāra atbildes reakcija. Nav ziņots par nāves gadījumiem, un visi pacienti, kas pārdozēja, atveseļojās bez sekām. Talidomīda pārdozēšanai nav specifiska antidota. Pārdozēšanas gadījumā jākontrolē organisma stāvokļa galvenie rādītāji un jānodrošina piemērota atbalstoša aprūpe, lai uzturētu asinsspiedienu un elpošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresīvs līdzeklis, citi imūnsupresīvie līdzekļi, ATĶ kods: L04AX02.

Talidomīdam ir hirāls centrs, un klīniski tas parasti tiek lietots kā (+)-(R)- un (-)-(S)-talidomīda racemāts. Talidomīda iedarbības spektrs nav pilnībā raksturots.

Darbības mehānisms

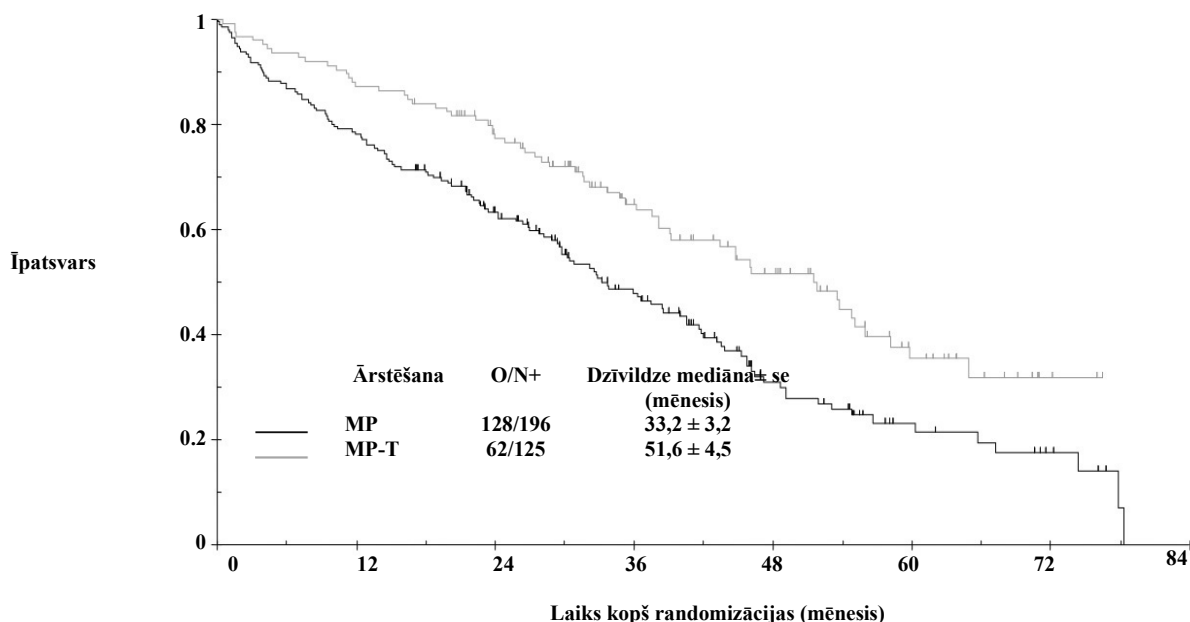
Talidomīdam ir imūnmodulējoša, pretiekaisuma un iespējama pretaudzēju iedarbība. *In vitro* pētījumu un klīnisko pētījumu dati liecina, ka talidomīda imūnmodulējošā, pretiekaisuma un pretaudzēju iedarbība var būt saistīta ar pārlieku lielu audzēja nekrozes faktora alfa (TNF- α) sekrēcijas nomākšanu, leukocītu migrācijā iesaistīto atsevišķo šūnu virsmas adhēzijas molekulu zemāku modulēšanu un antiangiogēnēzes aktivitāti. Talidomīds ir arī nebarbiturātu centrālas darbības aktīvs hipnotisks sedatīvs līdzeklis. Tam nav antibakteriālas iedarbības.

Klīniskā efektivitāte un drošums

IFM 99-06 3. fāzes randomizēta, atklāta, paralēlo grupu, daudzcentru pētījuma rezultāti liecina par dzīvildzes uzlabošanos, ja talidomīdu lieto kombinācijā ar melfalānu un prednizonu 12 sešu nedēļu ciklos pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiplo mielomu. Šajā pētījumā pacientu vecums bija robežās no 65-75 gadiem, un 41 % (183/447) pacientu bija 70 vai vairāk gadus veci. Talidomīda devas mediāna bija 217 mg, un > 40 % pacientu saņēma 9 ciklus. Melfalāns un prednizons tika dozēti attiecīgi 0,25 mg/kg/dienā un 2 mg/kg/dienā 1. līdz 4. dienā katrā sešu nedēļu ciklā.

Turklāt saskaņā ar protokolā noteikto analīzi, IFM 99-06 pētījuma dati tika atjaunināti, ņemot vērā papildu 15 mēnešu novērošanas datus. Kopējās dzīvildzes (*OS – overall survival*) mediāna bija $51,6 \pm 4,5$ un $33,2 \pm 3,2$ mēneši attiecīgi MPT un MP grupās (97,5 % TI no 0,42 līdz 0,84). Šī 18 mēnešu atšķirība bija statistiski nozīmīga ar nāves riska attiecības samazināšanos MPT grupā par 0,59, 97,5 % ticamības intervālu no 0,42 līdz 0,84 un p-vērtību $< 0,001$ (skatīt 1. attēlu).

1. attēls. Kopējā dzīvildze saskaņā ar ārstēšanu



Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par talidomīdam visās pediatriskās populācijas apakšgrupās multiplās mielomas gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Talidomīda absorbcija pēc iekšķīgas lietošanas ir lēna. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1-5 stundas pēc lietošanas. Lietošana kopā ar ēdienu palēnināja uzsūkšanos, bet neietekmēja kopējo uzsūkšanās apjomu.

Izklīde

Plazmas olbaltumvielu saistīšanās pie (+)-(R) un (-)-(S) enantiomēriem tika noteikta attiecīgi 55 % un 65 %. Vīriešu dzimuma pacientiem talidomīds ir atrodams spermā tādā līmenī, kas līdzīgs koncentrācijai plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vecums, dzimums, nieru darbība un asins bioķīmiskie parametri būtiski neietekmē talidomīda izklīdi.

Biotransformācija

Talidomīds tiek metabolizēts gandrīz tikai neenzimātiskas hidrolīzes ceļā. Plazmā neizmainīts talidomīds ir 80 % no asinsrites sastāvdaļām. Neizmainīta talidomīda urīnā bija nedaudz < 3 % devas). Bez talidomīda plazmā un ļoti daudz urīnā ir arī hidrolītiski produkti N-(o-karboksibenzoil)-glutarimīds un ftaloilzoglutamīns, kas veidojas neenzimātiskos procesos. Oksidatīvais metabolisms būtiski neveicina vispārējo talidomīda metabolismu. Aknās notiek minimāls citohroma P450 katalizēts talidomīda metabolisms. *In vitro* pētījumos iegūtie dati liecina, ka prednizons var pastiprināt enzīmu

indukciju, kas var samazināt vienlaicīgi lietotu zāļu sistēmisko iedarbību. Šo datu nozīme *in vivo* nav zināma.

Eliminācija

Talidomīda vidējais eliminācijas pusperiods plazmā pēc vienas iekšķīgas devas no 50 mg līdz 400 mg lietošanas bija no 5,5 līdz 7,3 stundām. Pēc vienas iekšķīgas 400 mg radioaktīvi iezīmētas talidomīda devas lietošanas kopējā vidējā izvade 8. dienā bija 93,6 % no ievadītās devas. Lielākā daļa radioaktīvās devas tika izvadīta 48 stundu laikā pēc devas ievadīšanas. Galvenais izvadīšanas ceļš bija ar urīnu (> 90 %), bet ar fecēm izvadītais daudzums bija neliels.

Starp ķermeņa masu un aprēķināto talidomīda klīrensu ir lineāra attiecība; multiplās mielomas pacientiem ar ķermeņa masu 47-133 kg talidomīda klīrenss bija 6-12 l/h, palielinoties par 0,621 l/h uz katriem 10 kg ķermeņa masas.

Linearitāte/nelinearitāte

Kopējā sistēmiskā iedarbība (AUC) ir proporcionāla devai, lietojot vienu devu. Farmakokinētikas atkarība no laika nav novērota.

Aknu un nieru darbības traucējumi

Aknu citohroma P450 sistēma talidomīda metabolismu ietekmē minimāli, un neizmainīto talidomīdu nierēs neizdala. Nieru darbības (CrCl) un aknu darbības (asins bioķīmiskie rādītāji) liecina, ka nieru un aknu darbība talidomīda farmakokinētiku ietekmē minimāli. Līdz ar to nav paredzama aknu un nieru darbības traucējumu ietekme uz talidomīda metabolismu. Dati par pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā liecina, ka nieru darbība neietekmē talidomīda farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Suņu tēviņiem vienu gadu ievadot devu, kas 1,9 reizes pārsniedz cilvēka devu, tika novērota atgriezeniska žults ceļu nosprostošanās.

Pētījumos ar pelēm un žurkām tika novērots samazināts trombocītu skaits. Tas, šķiet, ir saistīts ar talidomīda devu, kas 2,4 reizes pārsniedza cilvēkam paredzēto devu. Šī samazināšanās neizraisīja klīniskas pazīmes.

Vienu gadu ilgā pētījumā ar suņu mātītēm tika novērota piena dziedzeru palielināšanas un/vai krāsas izmaiņas uz zilganu un paildzināts *estrus*, saņemot devu, kas 1,8 vai vairāk nekā 3,6 reizes pārsniedza cilvēkam paredzēto devu. Nozīme attiecībā uz cilvēkiem nav zināma.

Talidomīda iedarbība uz vairogdziedzera funkciju tika vērtēta gan žurkām, gan suņiem. Suņiem netika novērota nekāda iedarbība, bet žurkām novēroja neapšaubāmu no devas atkarīgu kopējā un brīvā T4 samazināšanos, kas bija vairāk izteikta mātītēm.

Talidomīda standarta genotoksitātes testu sērijās netika atklāta ne mutagēna, ne genotoksiska iedarbība. Apmēram 15, 13 un 39 reizes lielākas iedarbības nekā noteiktā klīniskā AUC ieteicamajā sākuma devā gadījumā attiecīgi pelēm, žurku tēviņiem un mātītēm, pierādījumi par kancerogenitāti netika atklāti.

Pētījumos ar dzīvniekiem atklātas sugu atšķirības uzņēmībā pret talidomīda teratogēno iedarbību. Talidomīda teratogenitāte cilvēkam ir pierādīta.

Pētījumos ar trušiem nav konstatēta ietekme uz auglības rādītājiem ne tēviņiem, ne mātītēm, lai gan tēviņiem tika novērota sēklinieku deģenerācija.

Ar trušiem veiktajā peri- un postnatālajā toksicitātes pētījumā talidomīda ievadīšana devās līdz 500 mg/kg/dienā izraisīja abortus, palielinātu nedzīvi dzimušo skaitu un samazinātu mazuļu dzīvotspēju laktācijas laikā. Mazuļiem, kuru mātes tika ārstētas ar talidomīdu, bija palielināts abortu skaits, samazināts ķermeņa masas pieaugums, mācīšanās un atmiņas izmaiņas, samazināta auglība un samazināts grūsnības indekss.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Preželatinizēta ciete

Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Apdrukātais tinte

Šellaka

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Propilēnglikols

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PHTFE/alumīnija blisteri, kas satur 14 kapsulas.

Iepakojuma lielumi: 28 kapsulas (divos blisteros) kabatas futlārī.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Kapsulas nedrīkst atvērt vai sasmalcināt. Ja talidomīda pulveris nokļūst uz ādas, āda nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja talidomīds nokļūst uz gļotādas, tā rūpīgi jāskalo ar ūdeni.

Rīkojoties ar blisteri vai kapsulu, veselības aprūpes speciālistiem un aprūpētājiem jāvalkā vienreizlietojami cimdi. Pēc tam cimdi uzmanīgi jānovelk, lai nepieļautu iedarbību uz ādas, jāievieto noslēdzamā polietilēna maisā un jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Pēc tam rokas rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Grūtnieces vai sievietes, kurām ir aizdomas, ka viņām varētu būt grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar blisteri vai kapsulu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Visas neizmantotās kapsulas pēc ārstēšanas beigām ir jāatdod atpakaļ farmaceitam.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/443/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2008. gada 16. aprīlis
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 08. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Nīderlande

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

1. Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar valsts kompetentajām institūcijām par kontrolētas piekļuves programmas detaļām un valstī jāievieš šāda programma, lai nodrošinātu, ka:
 - pirms zāļu nonākšanas tirdzniecībā visi ārsti, kuri paredz parakstīt Thalidomide BMS, un visi farmaceiti, kuri varētu izsniegt Thalidomide BMS, saņem vēstuli veselības aprūpes speciālistam, kā aprakstīts tālāk;
 - pirms zāļu parakstīšanas (attiecīgajā gadījumā un saskaņojot ar valsts kompetento institūciju, pirms izsniegšanas) visi veselības aprūpes speciālisti, kuri paredz parakstīt (un izsniegt) Thalidomide BMS, tiek nodrošināti ar izglītojošu materiālu komplektu veselības aprūpes speciālistam, kas satur:
 - izglītojošu brošūru veselības aprūpes speciālistam;
 - izglītojošas brošūras pacientiem;
 - pacienta karti;
 - riska apzināšanas veidlapas;
 - informāciju par to, kur atrodama zāļu apraksta jaunākā versija.

2. RAĪ ir jāievieš grūtniecības nepieļaušanas programma (GNP) katrā dalībvalstī. GNP detaļas ir jāaskaņo ar valsts kompetentajām institūcijām katrā dalībvalstī pirms zāļu laišanas tirgū.
3. RAĪ ir jāvienojas par vēstules veselības aprūpes speciālistiem galīgo tekstu un izglītojošā materiālu komplekta veselības aprūpes speciālistam saturu ar valsts kompetento institūciju katrā dalībvalstī pirms zāļu laišanas tirgū un jānodrošina, lai materiāli saturētu turpmāk aprakstītos pamatelementus.
4. RAĪ ir jāvienojas par kontrolētas piekļuves programmas ieviešanu katrā dalībvalstī.
5. Pirms valsts kompetentās institūcijas sniegtā apstiprinājuma un pirms zāļu nonākšanas tirgū RAĪ ir jānodrošina, lai izglītojošie materiāli tiek iesniegti nacionālajām pacientu organizācijām, kas tos izskata, vai, ja šādas organizācijas neeksistē vai tās nevar iesaistīt, tad attiecīgajai pacientu grupai. Vēlams, lai iesaistītajiem pacientiem nebūtu iepriekšējas terapeitiskas pieredzes ar talidomīdu. Saprotaamības testa rezultāti ir jāiesniedz kompetentai valsts institūcijai, un galīgie materiāli ir jāapstiprina valsts līmenī.
6. RAĪ ir arī jāvienojas ar katru dalībvalsti pirms zāļu nonākšanas tirgū par:
 - vispiemērotāko stratēģiju nereglamentētas (*off-label*) lietošanas pārraudzībai valsts teritorijā;
 - sīkāku datu apkopošanu, lai izprastu mērķa populācijas demogrāfiskos rādītājus, indikācijas un sieviešu ar reproduktīvo potenciālu skaitu, lai valsts teritorijas robežās varētu stingri kontrolēt nereglamentētu lietošanu.
7. RAĪ jāpaziņo EMA un attiecīgajiem valsts pacientu un cietušo pārstāvjiem par ierosināto tirgū ieviešanas laiku katrā dalībvalstī.

Iekļaujamie pamatelementi

Vēstule veselības aprūpes speciālistam (pirms laišanas tirgū)

Vēstulei veselības aprūpes speciālistam jāsatīva no divām daļām:

- pamattekst, kas saskaņots ar Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (CHMP);
- specifiskas valsts prasības, kas saskaņotas ar valsts kompetento institūciju attiecībā uz:
 - zāļu izplatīšanu,
 - procedūrām visu atbilstošu pasākumu izpildes nodrošināšanai pirms Thalidomide BMS izsniegšanas.

Izglītojošo materiālu komplekts veselības aprūpes speciālistam

Izglītojošo materiālu komplektam veselības aprūpes speciālistam jāsatīva šādi elementi:

Izglītojošā brošūra veselības aprūpes speciālistam

- talidomīda vēsture un pamatinformācija;
- maksimālais parakstītās ārstēšanas ilgums:
 - 4 nedēļas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu;
 - 12 nedēļas vīriešiem un sievietēm bez reproduktīvā potenciāla;
- teratogenitāte un nepieciešamība novērst iedarbību uz augli;
- norādījumi par rīkošanos ar Thalidomide BMS blisteri vai kapsulu veselības aprūpes speciālistiem un aprūpētājiem;
- veselības aprūpes speciālista, kurš plāno parakstīt vai izsniegt Thalidomide BMS, pienākumi:
 - visaptverošas konsultācijas un norādījumu pacientiem nepieciešamība;
 - pārliecināties, ka pacienti ir spējīgi ievērot drošas Thalidomide BMS lietošanas prasības;
 - nepieciešamība izsniegt pacientiem atbilstošu izglītojošo pacienta brošūru, pacienta karti un/vai līdzvērtīgu līdzekli;
- Drošuma ieteikumi attiecībā uz visiem pacientiem:
 - sirds išēmiskās slimības (ieskaitot miokarda infarktu) apraksts un ārstēšana;
 - valsts vietējie īpašie pasākumi talidomīda parakstīšanai;
 - ārstēšanas beigās visas neizlietotās kapsulas jāatdod farmaceitam;
 - ārstēšanās laikā (arī devu lietošanas pārtraukumos) un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanās ar Thalidomide BMS beigām pacienti nedrīkst būt asins donori;

- GNP apraksts un pacientu klasifikācija pēc dzimuma un reproduktīvā potenciāla:
 - GNP īstenošanas algoritms;
 - sieviešu ar reproduktīvo potenciālu (SRP) noteikšana un parakstītāja rīcība šaubu gadījumā;
- Drošuma ieteikumi sievietēm ar reproduktīvo potenciālu:
 - nepieciešamība izvairīties no iedarbības uz augli;
 - GNP apraksts;
 - efektīvas kontracepcijas nepieciešamība (pat ja sievietei ir amenoreja) un efektīvas kontracepcijas definīcija;
 - gadījumā, ja viņai nepieciešams mainīt vai pārtraukt izmantot pašreizējo kontracepcijas metodi, viņa informētu:
 - ārstu, kas viņai parakstījis kontracepciju, ka viņa lieto talidomīdu;
 - ārstu, kas viņai parakstījis talidomīdu, ka viņa ir pārtraukusi izmantot vai nomainījusi savu kontracepcijas metodi;
 - grūtniecības testu režīms;
 - piemērotu testu ieteikums;
 - pirms ārstēšanas uzsākšanas;
 - pamatojoties uz kontracepcijas metodi ārstēšanas laikā;
 - pēc ārstēšanas beigām;
 - nepieciešamība nekavējoties pārtraukt Thalidomide BMS lietošanu aizdomu gadījumā par grūtniecību;
 - nepieciešamība nekavējoties paziņot ārstējošajam ārstam aizdomu gadījumā par grūtniecību;
- Drošuma ieteikumi vīriešiem:
 - nepieciešamība izvairīties no iedarbības uz augli;
 - nepieciešamība lietot prezervatīvus, ja dzimumattiecību partnere ir grūtniece vai SRP un nelieto efektīvu kontracepciju (pat gadījumos, ja vīrietim veikta vazektomija):
 - ārstēšanas ar Thalidomide BMS laikā;
 - vismaz 7 dienas pēc pēdējās devas lietošanas;
 - vīrieši nedrīkst būt sēklas un spermas donori ārstēšanas laikā (arī devas lietošanas pārtraukumos) un vismaz 7 dienas pēc Thalidomide BMS lietošanas pārtraukšanas;
 - ja Thalidomide BMS lietošanas laikā vai neilgi pēc Thalidomide BMS lietošanas beigām viņa partnerei iestājas grūtniecība, viņam par to nekavējoties jāpaziņo savam ārstējošajam ārstam;
- Prasības grūtniecības gadījumā:
 - norādījumi nekavējoties pārtraukt Thalidomide BMS lietošanu aizdomu gadījumā par grūtniecību, ja paciente ir sieviete;
 - nepieciešamība nosūtīt pacienti pie ārsta, kas ir specializējies vai pieredzējis teratoloģijā un tās diagnostikā, pārbaudei un konsultācijai;
 - vietējā kontaktinformācija, lai nekavējoties paziņotu, ja ir aizdomas par grūtniecību;
- Vietējā kontaktinformācija ziņojumiem par nevēlamajām blakusparādībām.

Izglītojošās brošūras pacientiem

Jābūt 3 veidu izglītojošajām brošūrām pacientiem:

- brošūra pacientēm ar reproduktīvo potenciālu un viņu partneriem;
- brošūra pacientēm bez reproduktīvā potenciāla;
- brošūra vīriešu dzimuma pacientiem.

Visām izglītojošajām brošūrām pacientiem jāsaturs šādi elementi:

- informācija, ka talidomīds ir teratogēns;
- informācija, ka talidomīds var izraisīt sirds išēmisku slimību (ieskaitot miokarda infarktu);
- pacienta kartes apraksts un tās nepieciešamība;
- norādījumi par rīkošanos ar Thalidomide BMS pacientiem, aprūpētājiem un ģimenes locekļiem;
- valsts vai citi piemērojami īpaši pasākumi izsniedzamā Thalidomide BMS parakstīšanai;
- norādījums, ka pacients nedrīkst dot Thalidomide BMS nevienai citai personai;

- norādījums, ka ārstēšanās laikā (arī devu lietošanas pārtraukumos) un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanās ar Thalidomide BMS beigām pacienti nedrīkst būt asins donori;
- norādījums, ka pacientam jāizstāsta ārstam par visām nevēlamajām blakusparādībām;
- norādījums, ka ārstēšanas beigās visas neizlietotās kapsulas jāatdod farmaceitam.

Atbilstošajā brošūrā jāsniedz arī tālāk norādītā informācija.

Brošūra pacientēm ar reproduktīvo potenciālu:

- nepieciešamība izvairīties no iedarbības uz augli;
- GNP apraksts;
- efektīvas kontracepcijas metodes nepieciešamība un efektīvas kontracepcijas definīcija;
- gadījumā, ja viņai nepieciešams mainīt vai pārtraukt izmantot pašreizējo kontracepcijas metodi, viņa informētu:
 - ārstu, kas viņai parakstījis kontracepciju, ka viņa lieto talidomīdu;
 - ārstu, kas viņai parakstījis talidomīdu, ka viņa ir pārtraukusi izmantot vai nomainījusi savu kontracepcijas metodi;
- grūtniecības testu režīms:
 - pirms ārstēšanas uzsākšanas;
 - ārstēšanas laikā (arī devu lietošanas pārtraukumos) vismaz ik pēc 4 nedēļām, izņemot gadījumus, kad ir apstiprināta olvadu sterilizācija;
 - pēc ārstēšanas beigām;
- nepieciešamība nekavējoties pārtraukt Thalidomide BMS lietošanu aizdomu gadījumā par grūtniecību;
- nepieciešamība nekavējoties sazināties ar ārstējošo ārstu aizdomu gadījumā par grūtniecību.

Brošūra vīriešu dzimuma pacientiem:

- nepieciešamība izvairīties no iedarbības uz augli;
- nepieciešamība lietot prezervatīvus, ja dzimumattiecību partnere ir grūtniece vai SRP un nelieto efektīvu kontracepciju (pat gadījumos, ja vīrietim ir veikta vazektomija):
 - ārstēšanas ar Thalidomide BMS laikā (ietverot devu lietošanas pārtraukumus);
 - 7 dienas pēc pēdējās devas lietošanas;
- ja viņa partnerei iestājas grūtniecība, viņam par to nekavējoties jāpaziņo savam ārstējošajam ārstam;
- viņš nedrīkst būt sēklas un spermas donors ārstēšanas laikā (ietverot devu lietošanas pārtraukumus) un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanās ar Thalidomide BMS beigām.

Pacienta karte vai līdzvērtīgs līdzeklis

Pacienta kartei ir jāsaturs šādi elementi:

- apstiprinājums, ka veikta atbilstoša konsultācija;
- dokumentācija par reproduktīvā potenciāla statusu;
- veikta atzīme lauciņā (vai kas līdzīgs), ko ārsts atzīmē, lai apstiprinātu, ka pacients izmanto efektīvu kontracepcijas metodi (ja sieviete reproduktīvā vecumā);
- grūtniecības testu datumu un rezultāti.

Riska apzināšanas veidlapas

Jābūt 3 veidu riska apzināšanas veidlapām:

- sievietēm ar reproduktīvo potenciālu;
- sievietēm bez reproduktīvā potenciāla;
- vīriešu dzimuma pacientiem.

Visu pacientu riska apzināšanas veidlapā jāiekļauj informācija, ka pacients ir pilnībā informēts par šādiem aspektiem:

- brīdinājums par teratogenitāti,
- pirms ārstēšanas uzsākšanas pacienti saņem atbilstošu konsultāciju,

- pacienta izpratnes apliecinājums, ka pacienti saprot pomalidomīda lietošanas risku un GNP pasākumus,
- konsultācijas datums,
- pacienta dati, paraksts un datums,
- zāļu izrakstītāja vārds, paraksts un datums,
- šī dokumenta mērķis, t.i., kā noteikts GNP: “Riska izpratnes veidlapas mērķis ir aizsargāt pacientus un visus iespējamus embrijus, nodrošinot, ka pacienti ir pilnībā informēti un izprot teratogenitātes risku un citas nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar pomalidomīda lietošanu. Tas nav līgums un neatbrīvo nevienu no viņa/viņas pienākumiem attiecībā uz drošu zāļu lietošanu un iedarbības novēršanu uz gaidāmo bērnu.

Riska apzināšanas veidlapā pacientēm ar reproduktīvo potenciālu jāiekļauj:

- Apstiprinājums, ka ārsts ir apspriedis sekojošo:
 - nepieciešamību izvairīties no iedarbības uz augli;
 - ja sieviete ir stāvoklī vai plāno grūtniecību, viņa nedrīkst lietot talidomīdu;
 - viņa izprot nepieciešamību izvairīties no talidomīda lietošanas grūtniecības laikā un izmantot efektīvu kontracepciju, lietojot to bez pārtraukuma vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas, visu ārstēšanās laiku un vismaz 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām;
 - mainot kontracepcijas metodi vai pārtraucot tās lietošanu, viņai jāpaziņo:
 - ārstam, kas paraksta kontraceptīvu līdzekli, par to, ka viņa lieto Thalidomide BMS;
 - ārstam, kas paraksta Thalidomide BMS, par to, ka viņa ir pārtraukusi kontracepcijas lietošanu vai mainījusi tās metodi;
 - grūtniecības testu nepieciešamību, piem., pirms ārstēšanas, vismaz ik pēc 4 nedēļām ārstēšanas laikā un pēc ārstēšanas;
 - nepieciešamību nekavējoties pārtraukt Thalidomide BMS lietošanu aizdomu gadījumā par grūtniecību;
 - nepieciešamību nekavējoties sazināties ar ārstējošo ārstu aizdomu gadījumā par grūtniecību;
 - aizliegumu dot zāles citai personai;
 - aizliegumu ārstēšanas laikā (arī devu lietošanas pārtraukumos) un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanās ar Thalidomide BMS beigām būt par asins donoru;
 - nepieciešamību ārstēšanas beigās visas neizlietotās kapsulas atdot farmaceitam.

Riska apzināšanas veidlapā pacientēm bez reproduktīvā potenciāla jāiekļauj:

- Apstiprinājums, ka ārsts ir apspriedis sekojošo:
 - aizliegumu dot zāles citai personai,
 - aizliegumu ārstēšanas laikā (arī devu lietošanas pārtraukumos) un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanās ar Thalidomide BMS beigām būt par asins donoru,
 - nepieciešamību ārstēšanas beigās visas neizlietotās kapsulas atdot farmaceitam.

Riska apzināšanas veidlapā vīriešu dzimuma pacientiem jāiekļauj informācija, ka:

- Apstiprinājums, ka ārsts ir apspriedis sekojošo:
 - nepieciešamību izvairīties no iedarbības uz augli;
 - talidomīds ir konstatēts sēklā, tāpēc ir nepieciešams izmantot prezervatīvus, ja dzimumattiecību partnere ir grūtniece vai sieviete ar reproduktīvo potenciālu un nelieto efektīvu kontracepciju (pat, ja vīrietim veikta vazektomija);
 - ja viņa partnerei iestājas grūtniecība, viņam par to nekavējoties jāpaziņo savam ārstējošajam ārstam un vienmēr jāizmanto prezervatīvs;
 - aizliegumu dot zāles citai personai;
 - viņš nedrīkst būt asins vai spermas donors ārstēšanas laikā (ietverot devu lietošanas pārtraukumus) un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanas ar Thalidomide BMS beigām;
 - nepieciešamību ārstēšanas beigās visas neizlietotās kapsulas atdot farmaceitam.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KABATAS FUTLĀRIS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Thalidomide BMS 50 mg cietās kapsulas
Thalidomidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 50 mg talidomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

28 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

BRĪDINĀJUMS: talidomīds izraisa iedzimtus defektus un embrija nāvi. Nelietot grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā.

Jums jāņem vērā Thalidomide BMS grūtniecības nepieļaušanas programma.

Saglabājiet iepakojumu neskartu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles jāatdod atpakaļ farmaceitam.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/443/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Thalidomide BMS 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Thalidomide BMS 50 mg
Thalidomidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Thalidomide BMS 50 mg cietās kapsulas

Thalidomidum

BRĪDINĀJUMS

Talidomīds izraisa iedzimtus defektus un embrija nāvi. Nelietojiet talidomīdu, ja esat grūtniece vai Jums var iestāties grūtniecība. Jums jāievēro ārsta ieteikumi par kontracepciju.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Thalidomide BMS un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Thalidomide BMS lietošanas
3. Kā lietot Thalidomide BMS
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Thalidomide BMS
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Thalidomide BMS un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Thalidomide BMS

Thalidomide BMS satur aktīvo vielu, ko sauc par talidomīdu. Tas pieder zāļu grupai, kas ietekmē imūnās sistēmas darbības veidu.

Kādam nolūkam lieto Thalidomide BMS

Thalidomide BMS lieto kopā ar divām citām zālēm, kuras sauc par melfalānu un prednizonu, lai ārstētu pieaugušos ar vēža veidu, ko sauc par multiplo mielomu. To lieto cilvēkiem, kuriem multipļa mieloma diagnosticēta nesen un kuriem tās ārstēšanai nav bijušas parakstītas citas zāles, kuri ir 65 gadus veci vai vecāki vai vecumā līdz 65 gadiem, kurus nevar ārstēt ar ķīmijterapiju tik lielās devās, kas organismam var būt ļoti grūti panesamas.

Kas ir multipļa mieloma

Multipļa mieloma ir vēža veids, kas skar noteiktu leukocītu veidu, ko sauc par plazmas šūnām. Šīs šūnas uzkrājas kaulu smadzenēs un dalās nekontrolējami. Tas var bojāt kaulus un nieres. Parasti multiplo mielomu nevar izārstēt. Taču pazīmes un simptomus var ievērojami mazināt, vai tie uz kādu laiku izzūd. To sauc par remisiju.

Kā Thalidomide BMS darbojas

Thalidomide BMS darbojas, palīdzot organisma imūnajai sistēmai un tieši uzbrūkot vēzim. Tam ir vairāki darbības veidi:

- aptur vēža šūnu veidošanos;
- aptur asinsvadu ieaugšanu vēzī;
- stimulē imūnās sistēmas daļu uzbrukt vēža šūnām.

2. Kas Jums jāzina pirms Thalidomide BMS lietošanas

Ārsts Jums dos konkrētus norādījumus, īpaši par talidomīda iedarbību uz vēl nedzimušiem bērniem (izklāstīta Thalidomide BMS grūtniecības nepieļaušanas programmā).

Ārsts Jums izsniegs izglītojošo pacienta brošūru. Izlasiet to uzmanīgi un ievērojiet atbilstošos norādījumus.

Ja Jūs pilnībā neizprotat šos norādījumus, palūdziet, lai ārsts Jums tos vēlreiz izskaidro, pirms sākat lietot talidomīdu. Skatīt arī sīkāku informāciju šajā punktā pēc “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā” un “Grūtniecība un barošana ar krūti”.

Nelietojiet Thalidomide BMS šādos gadījumos:

- ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, **jo Thalidomide BMS izraisa iedzimtus defektus un embrija nāvi;**
- ja Jums var iestāties grūtniecība, ja vien Jūs spējat ievērot vai ievērojat nepieciešamos kontracepcijas pasākumus, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos (skatīt 2. punktā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā” un “Grūtniecība un barošana ar krūti”);
- ja Jums var iestāties grūtniecība, katrā zāļu parakstīšanas reizē ārsts atzīmēs, ka ir veikti visi nepieciešamie pasākumi, un Jūs saņemsiet tam apstiprinājumu;
- ja Jums ir alerģija pret talidomīdu vai kādu citu 6. punktā “Iepakojuma saturs un cita informācija” minēto šo zāļu sastāvdaļu.

Nelietojiet Thalidomide BMS, ja kāds no iepriekšminētajiem punktiem attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, aprunājieties ar ārstu vai farmaceitu pirms Thalidomide BMS lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Thalidomide BMS lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu šādās situācijās.

Sievietēm, kuras lieto Thalidomide BMS

Pirms ārstēšanas uzsākšanas Jums jājaudā ārstam, vai Jums var iestāties grūtniecība, pat, ja domājat, ka tas ir maz ticams. Grūtniecība var būt iestājusies pat tad, ja pēc vēža terapijas nav sākusies menstruālā asiņošana.

Ja Jums var iestāties grūtniecība:

- ārsts Jums nodrošinās grūtniecības testu veikšanu:
 - pirms ārstēšanas,
 - ik pēc 4 nedēļām ārstēšanas laikā,
 - 4 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas;
- Jums jālieto viena efektīva kontracepcijas metode:
 - vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas,
 - ārstēšanas laikā,
 - vismaz 4 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Ārsts Jums pateiks, kuru kontracepcijas metodi lietot.

Ja Jums var iestāties grūtniecība, ārsts katrā zāļu parakstīšanas reizē atzīmēs, ka ir veikti nepieciešamie pasākumi, kas aprakstīti iepriekš.

Vīriešiem, kuri lieto Thalidomide BMS

Talidomīds nokļūst spermā. Tāpēc nestāieties dzimumattiecībās bez aizsarglīdzekļu lietošanas, pat ja Jums ir bijusi vazektomija.

- Jāizsargājas no grūtniecības iestāšanās un jebkādas iedarbības grūtniecības laikā. Vienmēr izmantojiet prezervatīvu:
 - ārstēšanas laikā,
 - vismaz 7 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.
- Jūs nedrīkstat būt spermas donors:
 - ārstēšanas laikā,
 - vismaz 7 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Visiem pacientiem

Konsultējieties ar ārstu pirms Thalidomide BMS lietošanas, ja:

- Jūs neizprotat ārsta ieteikumus par kontracepciju vai arī nejutaties spējīgs tos izpildīt;
- Jums ir bijusi sirdslēkme, kādreiz iepriekš ir bijis asins trombs vai ja Jūs smēķējat, Jums ir augsts asinsspiediens vai augsts holesterīna līmenis. Ārstēšanās laikā ar Thalidomide BMS ir paaugstināts asins recekļu veidošanās risks vēnās un artērijās (skatīt arī 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”);
- Jums ir bijusi vai ir neiropātija, t.i., nervu bojājumi, kas izraisa tirpšanu, koordinācijas traucējumus vai sāpes plaukstās vai pēdās (skatīt arī 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”);
- Jums ir bijusi vai ir palēnināta sirdsdarbība (tas var būt bradikardijas simptoms);
- Jums ir augsts asinsspiediens plaušu artērijās (skatīt arī 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”);
- Jums ir samazināts balto asins šūnu skaits (neitropēnija), ko pavada drudzis un infekcija;
- Jums ir samazināts trombocītu skaits. Jums būs lielāka nosliece uz asiņošanu un zilumu veidošanos;
- Jums ir bijis vai ir aknu bojājums (aknu darbības traucējumi), ieskaitot patoloģiskas izmaiņas aknu analīžu rezultātos;
- Jums ir vai agrāk ir bijušas smagas ādas reakcijas, ko sauc par Stīvensa–Džonsona sindromu, toksiska epidermas nekrolīze vai *DRESS* sindroms (kas ir pazīstams arī kā *DRESS* jeb paaugstinātas jutības pret zālēm sindroms). (Simptomu aprakstu skatīt 4. punktā “Iespējamās blakusparādības”);
- Thalidomide BMS lietošanas laikā Jums ir bijusi alerģiska reakcija, piemēram, izsitumi, nieze, pietūkums, reibonis vai apgrūtināta elpošana;
- Jums ir bijusi miegainība;
- Jums ir bijis drudzis, drebuļi un spēcīga trīce, iespējams, ar komplikācijām – zemu asinsspiedienu un apjukumu (tie var būt smagas infekcijas simptomi);
- Jums ir vai ir bijusi vīrusu infekcija, īpaši vējbakas, B hepatīts vai HIV infekcija. Ja šaubāties, konsultējieties ar ārstu. Ārstēšana ar Thalidomide BMS var izraisīt vīrusu reaktivēšanos pacientiem, kas ir to nēsātāji, kā rezultātā infekcija atkārtosies. Ārstam jāpārbauda, vai Jums kādreiz nav bijusi B hepatīta infekcija;
- Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi (skatīt arī 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”).

Pirms talidomīda lietošanas un ārstēšanas laikā Jums var pārbaudīt vairogdziedzera darbību.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja jebkurā brīdī ārstēšanas laikā vai pēc tās Jums rodas neskaidra redze, redzes zudums vai dubultošanās, grūtības runāt, vājums rokā vai kājā, izmaiņas gaitā vai līdzsvara traucējumi, nepārejošs nejutīgums, samazināta jutība vai jutības zudums, atmiņas zudums vai apjukums. Tie visi var būt simptomi nopietnai un potenciāli nāvējošai galvas smadzeņu slimībai, ko sauc par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML). Ja Jums šādi simptomi bija pirms ārstēšanas ar Thalidomide BMS, pastāstiet ārstam par jebkādam šo simptomu izmaiņām.

Ārsts var pārbaudīt, vai Jums nav liels kopējais audzēja daudzums visā organismā, ieskaitot kaulu smadzenes. Tas var izraisīt stāvokli, kad audzēji sabrūk un izraisa neparastu ķīmisko vielu koncentrāciju organismā, kas var izraisīt nieru mazspēju (šo stāvokli sauc par audzēja sabrukšanas sindromu) (skatīt arī 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”).

Ārstam ir jāpārbauda, vai ārstēšanas ar Thalidomide BMS laikā Jums neattīstās hematoloģiskas ļaundabīgas slimības (sauc par akūtu mieloleikozi un mielodisplastisko sindromu) (skatīt arī 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”).

Jūs nedrīkstat būt asins donors ārstēšanas laikā ar Thalidomide BMS un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no iepriekš minētajiem punktiem attiecas uz Jums, pirms Thalidomide BMS lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Bērni un pusaudži

Thalidomide BMS nav ieteicams lietot bērniem un par 18 gadiem jaunākiem pacientiem.

Citas zāles un Thalidomide BMS

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ietver arī bezrecepšu zāles, ieskaitot augu izcelsmes zāles.

Noteikti pastāstiet savam ārstam, ja lietojat zāles:

- kas izraisa miegainību, jo talidomīds var pastiprināt to iedarbību. Tās ietver nomierinošus līdzekļus (piemēram, anksiolītiskus, miega, antipsihotiskus līdzekļus, H₁ antihistamīnus, opiātu atvasinājumus un barbiturātus);
- kas palēnina sirdsdarbību (ierosina bradikardiju, piemēram, antiholīnesterāzes un bēta blokatorus);
- ko lieto sirds slimību un komplikāciju ārstēšanai (piemēram, digoksīns) vai asiņu šķīdināšanai (piemēram, varfarīns);
- kas ir saistītas ar neiropātiju, piemēram, citas zāles vēža ārstēšanai;
- ko lieto kontracepcijai.

Thalidomide BMS kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu

Nelietojiet alkoholu Thalidomide BMS lietošanas laikā. Tas jāievēro tāpēc, ka alkohols var padarīt Jūs miegainu, un Thalidomide BMS var padarīt Jūs vēl miegaināku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Talidomīds izraisa smagus iedzimtus defektus vai vēl nedzimuša bērna nāvi.

- Pat tikai viena kapsula, ko lieto grūtniece, bērnam var izraisīt nopietnus iedzimtus defektus.
- Šie defekti var ietvert saīsinātas rokas vai kājas, plaukstu un pēdu kroplību, acu vai ausu defektus un iekšējo orgānu bojājumus.

Ja Jums iestājusies grūtniecība, Jūs nedrīkstat lietot Thalidomide BMS. Turklāt Thalidomide BMS lietošanas laikā Jums nedrīkst iestāties grūtniecība.

Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 2. punktu “Kas Jums jāzina pirms Thalidomide BMS lietošanas”).

Jums jāpārtrauc ārstēšana un nekavējoties jāinformē ārsts, ja:

- Jums nav vai domājat, ka nav mēnešreižu, vai ja ir neparasta menstruālā asiņošana, vai ir aizdomas par grūtniecību;
- Jums ir heteroseksuāls dzimumakts bez efektīvas kontracepcijas metodes lietošanas.

Ja Jums talidomīda ārstēšanas laikā iestājas grūtniecība, Jums nekavējoties jāpārtrauc ārstēšana un jāinformē savs ārsts.

Vīriešiem, kuri lieto Thalidomide BMS un kuriem ir partnere, kurai var iestāties grūtniecība, – lūdzu skatīt 2. punktu “Kas Jums jāzina pirms Thalidomide BMS lietošanas”. Ja laikā, kamēr Jūs lietojat talidomīdu, Jūsu partnerei iestājas grūtniecība, Jums nekavējoties jāinformē savs ārsts.

Barošana ar krūti

Thalidomide BMS lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti, jo nav zināms, vai talidomīds izdalās cilvēka krūts pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, ja Jums ir tādas blakusparādības kā reibonis, nogurums, miegainība vai neskaidra redze.

3. Kā lietot Thalidomide BMS

Vienmēr lietojiet Thalidomide BMS tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz lietot

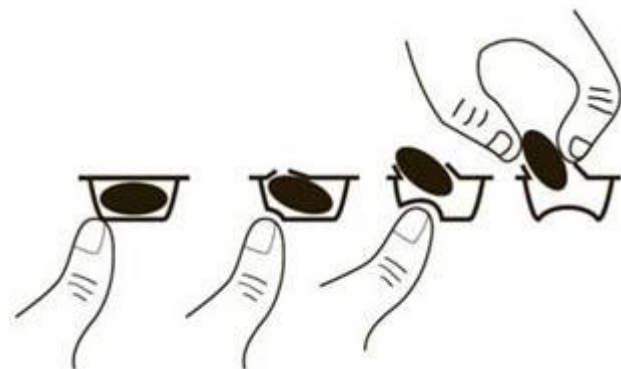
Ieteicamā deva ir 200 mg (4 x 50 mg kapsulas) dienā pieaugušajiem, kuru vecums nepārsniedz 75 gadus, un 100 mg (2 x 50 mg kapsulas) dienā pieaugušajiem, kuru vecums pārsniedz 75 gadus. Tomēr ārsts izvēlēsies devu tieši Jums, vēros Jūsu progresu un var pielāgot devu. Ārsts Jums pateiks, cik daudz Thalidomide BMS lietot un cik ilgi to vajadzēs lietot (skatīt 2. punktu "Kas Jums jāzina pirms Thalidomide BMS lietošanas").

Thalidomide BMS lieto katru dienu ārstēšanas ciklos; katrs cikls ilgst 6 nedēļas, lietojot kombinācijā ar melfalānu un prednizonu, kas tiek lietoti no 1. līdz 4. dienai katrā 6 nedēļu ciklā.

Šo zāļu lietošana

- Kapsulas nedrīkst lauzt, atvērt vai sakošļāt. Ja pulveris no salauztas Thalidomide BMS kapsulas nokļūst uz ādas, ādu nekavējoties rūpīgi nomazgājiet ar ziepēm un ūdeni.
- Rīkojoties ar blisteri vai kapsulu, veselības aprūpes speciālistiem, aprūpētājiem un ģimenes locekļiem jāvalkā vienreizlietojami cimdi. Pēc tam cimdi uzmanīgi jānovelk, lai nepieļautu iedarbību uz ādas, jāievieto noslēdzamā polietilēna maisā un jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Pēc tam rokas rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Grūtnieces vai sievietes, kurām ir aizdomas, ka viņām varētu būt grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar blisteri vai kapsulu.
- Lietojiet šīs zāles iekšķīgi.
- Norijiet kapsulu veselu, uzdzerot pilnu glāzi ūdens.
- Nesasmalciniet un nesakošļājiet.
- Lietojiet kapsulas vienā devā pirms gulētiešanas. Tas Jūs padarīs mazāk miegainu citā laikā.

Lai kapsulu izņemtu no blistera, uzspiediet tikai uz kapsulas viena gala, lai to izspiestu cauri folijai. Nespiediet kapsulas centrā, jo tā to var salauzt.



Ja esat lietojis Thalidomide BMS vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Thalidomide BMS vairāk nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Ja iespējams, paņemiet līdzīgu iepakojumu un šo instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot Thalidomide BMS

Ja esat aizmirsis lietot Thalidomide BMS parastajā laikā un

- ir pagājušas mazāk nekā 12 stundas: lietojiet kapsulas nekavējoties;
- ir pagājušas vairāk nekā 12 stundas: nelietojiet kapsulas. Lietojiet nākamās kapsulas nākamajā dienā parastajā laikā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Šīm zālēm var būt šādas blakusparādības.

Pārtrauciet lietot Thalidomide BMS un nekavējoties apmeklējiet ārstu, ja novērojot šādas nopietnas blakusparādības – Jums var būt nepieciešama steidzama medicīniska palīdzība:

- ārkārtīgi spēcīgas un nopietnas ādas reakcijas. Ādas reakcija var izpausties kā izsitumi ar čūlām vai bez tām. Var rasties ādas kairinājums, jēlumi vai pietūkums mutē, rīklē, acīs, degunā un ap dzimumorgāniem, tūska, drudzis un gripai līdzīgi simptomi. Šie simptomi var būt reto un nopietno ādas reakciju Stīvensa–Džonsona sindroma, toksiskas epidermas nekrolīzes vai *DRESS* sindroma pazīmes;
- alerģiskas reakcijas, tādas kā lokāli vai ģeneralizēti niezoši izsitumi, angioedēma un anafilaktiska reakcija (nopietnu alerģisku reakciju veidi, kas var izpausties kā nātrene, izsitumi, acu, mutes vai sejas pietūkums, apgrūtināta elpošana vai nieze).

Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja novērojat kādu no šādām nopietnām blakusparādībām:

- **nejūtīgums, tirpšana, koordinācijas traucējumi vai sāpes plaukstās un pēdās**
Tas var rasties nerva bojājuma (saukts par “perifērisko neiropātiju”) dēļ, kas ir ļoti bieža blakusparādība. Tā var kļūt ļoti smaga, sāpīga un invaliditāti izraisoša. Ja rodas šādi simptomi, nekavējoties sazinieties ar ārstu, kas var samazināt devu vai pārtraukt ārstēšanu. Šī blakusparādība parasti rodas pēc šo zāļu lietošanas vairākus mēnešus, bet var rasties arī ātrāk. Tas var notikt arī kādu laiku pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Tas var neizzust vai arī izzust lēnām;
- **pēkšņas sāpes krūtīs vai apgrūtināta elpošana**
Tas var būt no asins recekļiem artērijās, kas ved uz plaušām (saukta par “plaušu emboliju”), kas ir bieža blakusparādība. Tas var notikt ārstēšanas laikā vai pēc ārstēšanas pārtraukšanas;
- **sāpes vai tūska kājās, īpaši apakšstilbā vai ikros**
Tas var būt no asins recekļiem kāju vēnās (dziļo vēnu tromboze), kas ir bieža blakusparādība. Tas var notikt ārstēšanas laikā vai pēc ārstēšanas pārtraukšanas;
- **sāpes krūtīs, kas izstaro uz rokām, kaklu, žokli, muguru vai vēderu, svīšanas un elpas trūkuma sajūta, slikta dūša vai vemšana**
Tie var būt sirdslēkmes/miokarda infarkta simptomi (kas var būt asins recekļu dēļ sirds artērijās);
- **grūtības redzēt vai runāt, kas ir pārejošas**
Tie var būt insulta simptomi (kas var būt recekļa dēļ smadzeņu artērijā);
- **drudzis, drebuļi, sāpes kaklā, klepus, čūlas mutē vai kādi citi infekcijas simptomi;**
- **asiņošana vai asinsizplūdumi, kuru cēlonis nav trauma.**

Citas blakusparādības ir šādas.

Svarīgi atzīmēt, ka mazam skaitam pacientu ar multiplo mielomu var attīstīties papildu vēža veidi, īpaši hematoloģiskas ļaundabīgas slimības, un ir iespējams, ka šo risku var paaugstināt ārstēšana ar Thalidomide BMS; tāpēc ārstam, parakstot Jums Thalidomide BMS, rūpīgi jānovērtē ieguvums un risks.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Aizcietējums.
- Reibonis.
- Miegainība, nogurums.
- Trīce (tremors).
- Samazināts vai patoloģisks jutīgums (dizestēzija).
- Roku un kāju pietūkums.
- Mazs asins šūnu skaits. Tas var nozīmēt, ka Jums ir lielāka infekciju attīstības iespēja. Thalidomide BMS terapijas laikā ārsts kontrolēs asins šūnu skaitu.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Greimošanas traucējumi, slikta dūša, vemšana, sausa mute.
- Izsitumi, ādas sausums.
- Balto asins šūnu skaita samazināšanās (neitropēnija), ko pavada drudzis un infekcija.
- Vienlaicīga eritrocītu, leukocītu un trombocītu skaita samazināšanās (pancitopēnija).
- Nespēks, samaņas vai līdzsvara zudums, enerģijas vai spēka trūkums, zems asinsspiediens.
- Drudzis, slikta pašsajūta.
- Krampji.
- Galvas griešanās sajūta, radot grūtības piecelties un normāli kustēties.
- Neskaidra redze.
- Krūškurvja infekcija (pneimonija), plaušu slimība.
- Lēna sirdsdarbība, sirds mazspēja.
- Depresija, apjukums, garastāvokļa izmaiņas, trauksme.
- Pavājināta dzirde vai kurlums.
- Nieru slimība (nieru mazspēja).

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Bronhu iekaisums un pietūkums plaušās (bronhīts).
- Vēdera sienu izklājošo šūnu iekaisums.
- Caurums resnās zarnas daļā, kas var izraisīt infekciju.
- Zarnu nosprostošanās.
- Asinsspiediena pazemināšanās pieceloties, kas var izraisīt samaņas zudumu.
- Sirdsdarbības ritma traucējumi (sirds blokāde vai priekškambaru fibrilācija), nespēks vai samaņas zudums;

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- Pazemināta vairogdziedzeru aktivitāte (hipotireoze).
- Seksuālā disfunkcija, piemēram, impotence.
- Smaga asins infekcija (sepsē), ko pavada drudzis, drebuļi un smaga trīce un ko var paasināt zems asinsspiediens un apjukums (septiskais šoks).
- Audzēja sabrukšanas sindroms – metaboliskas komplikācijas, kas var rasties vēža ārstēšanas laikā un dažkārt pat bez ārstēšanas. Šīs komplikācijas izraisa mirstošo vēža šūnu sadalīšanās produkti, un tās var ietvert: izmaiņas asins ķīmiskajā sastāvā; augstu kālija, fosfora un urīnskābes līmeni un zemu kalcija līmeni, izraisot nieru darbības traucējumus, sirdsdarbības ātruma izmaiņas, krampjus un dažkārt nāvi.
- Aknu bojājumi (aknu darbības traucējumi), ieskaitot normai neatbilstošus aknu testu rezultātus.
- Kuņģa vai zarnu asiņošana (kuņģa-zarnu trakta asiņošana).
- Parkinsona slimības simptomu (piemēram, trīce, depresija vai apjukums) paasināšanās.
- Sāpes vēdera augšdaļā un/vai mugurā, kas var būt stipras un saglabāties vairākas dienas un kas var būt kopā ar sliktu dūšu, vemšanu, drudzi un ātru sirdsdarbību – šie simptomi var būt aizkuņģa dziedzera iekaisuma (pankreatīta) dēļ.
- Asinsspiediena paaugstināšanās asinsvados, kas apgādā plaušas, kas var izraisīt elpas trūkumu, nogurumu, reiboni, sāpes krūtīs, straujāku sirdsdarbību vai kāju vai potīšu pietūkumu (plaušu hipertensija),
- Vīrusu infekcijas, ieskaitot *herpes zoster* (zināma arī kā „jostas roze” - vīrusu slimība, kas uz ādas izraisa sāpīgus čūlainus izsitumus) un B hepatīta infekcijas atkārtošanos (kas var izraisīt ādas un acu dzelti, tumši brūnas krāsas urīnu, sāpes vēdera labajā pusē, drudzi un sliktu dūšu vai vemšanu),
- Galvas smadzeņu stāvoklis ar simptomiem, kas ietver redzes izmaiņas, galvassāpes, krampjus un apjukumu ar augstu asinsspiedienu vai bez tā (mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms — PRES).
- Ādu ietekmējošs stāvoklis, ko izraisa sīko asinsvadu iekaisums, kopā ar locītavu sāpēm un drudzi (leikocitoklastiskais vaskulīts).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Thalidomide BMS

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kabatas futlāra un blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt bojājumus vai atvēršanas pazīmes.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Pēc ārstēšanās beigām visas neizlietotās kapsulas ir jāatdod farmaceitam vai ārstam. Šie pasākumi pasargās no nepareizas lietošanas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Thalidomide BMS satur

- Aktīvā viela ir talidomīds. Katra kapsula satur 50 mg talidomīda.
- Citas palīgvielas:
 - kapsulas saturs: preželatinizēta ciete un magnija stearāts;
 - kapsulas apvalks satur želatīnu un titāna dioksīdu (E171);
 - apdrukas tinte sastāv no šellakas, melnā dzelzs oksīda (E172) un propilēnglikola.

Thalidomide BMS ārējais izskats un iepakojums

Thalidomide BMS ir baltas cietās kapsulas ar marķējumu “Thalidomide BMS 50 mg”. Kapsulas ir iepakotas kabatas futlārī, kas satur 28 kapsulas (2 blisteri ar 14 kapsulām katrā).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

Ražotājs

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.is
medical.information@bms.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.