

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Thalidomide BMS 50 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 50 mg talidomidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Biele nepriehľadné kapsuly s potlačou „Thalidomide BMS 50 mg”.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Thalidomide BMS v kombinácii s melfalánom a prednizónom je indikovaný ako liečba prvej línie pre pacientov s neliečeným mnohopočetným myelómom vo veku ≥ 65 rokov alebo pacientov, pre ktorých nie je vhodná vysoko dávková chemoterapia.

Thalidomide BMS sa predpisuje a vydáva v súlade s programom prevencie tehotenstva pri lieku Thalidomide BMS (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba musí byť iniciovaná a monitorovaná pod dozorom lekárov so špecializáciou na zaobchádzanie s imunomodulačnými alebo chemoterapeutickými látkami, ktorí dôkladne poznajú riziká liečby talidomidom a požiadavky týkajúce sa monitorovania (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka talidomidu je 200 mg denne, perorálne.

Má sa použiť maximálny počet 12 cyklov po 6 týždňov (42 dní).

Tabuľka č.1: Počiatočné dávky talidomidu v kombinácii s melfalánom a prednizónom

Vek (roky)	ANC* (/μl)		Počet krvných doštičiek (/μl)	Talidomid ^{a,b}	Melfalán ^{c,d,e}	Prednizón ^f
≤ 75	≥ 1 500	A	≥ 100 000	200 mg denne	0,25 mg/kg denne	2 mg/kg denne
≤ 75	< 1 500 ale ≥ 1 000	ALEB O	< 100 000 ale ≥ 50 000	200 mg denne	0,125 mg/kg denne	2 mg/kg denne
> 75	≥ 1 500	A	≥ 100 000	100 mg denne	0,20 mg/kg denne	2 mg/kg denne
> 75	< 1 500 ale ≥ 1 000	ALEB O	< 100 000 ale ≥ 50 000	100 mg denne	0,10 mg/kg denne	2 mg/kg denne

* ANC: absolútny počet neutrofilov

^aTalidomid podaný raz denne pred spaním v 1. až 42. deň každého 42-dňového cyklu.

^bPodanie pred spaním všeobecne zlepšuje znášanlivosť vďaka sedatívnemu účinku spojenému s talidomidom.

^cMelfalán podaný raz denne v 1. až 4. deň každého 42-dňového cyklu.

^dDávkovanie melfalánu: znížte o 50 % pri stredne závažnej (klírens kreatinínu ≥ 30 , ale < 50 ml/min) alebo závažnej (CrCl < 30 ml/min) renálnej nedostatočnosti

^eMaximálna denná dávka melfalánu: 24 mg (osoby ≤ 75 rokov) alebo 20 mg (osoby > 75 rokov).

^fPrednizón podaný raz denne v 1. až 4. deň každého 42-dňového cyklu.

U pacientov sa má monitorovať: výskyt tromboembolických príhod, periférnej neuropatie, závažných kožných reakcií, bradykardie, synkopy, ospalivosti, neutropénie a trombocytopenie (pozri časti 4.4 a 4.8). V závislosti od stupňa závažnosti podľa kritérií Národného inštitútu pre výskum rakoviny (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, NCI CTC) môže byť potrebné odloženie, zníženie alebo prerušenie dávky.

Ak uplynulo od vynechanej dávky menej ako 12 hodín, pacient môže dávku užiť. Ak uplynulo od vynechanej dávky vo zvyčajnom čase viac ako 12 hodín, pacient nemá užiť dávku a má užiť ďalšiu dávku nasledujúci deň vo zvyčajnom čase.

Tromboembolické príhody

Trombopropylaxia má byť podávaná najmenej počas prvých 5 mesiacov liečby, najmä u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi trombózy. Odporúča sa profylaktické podávanie antitrombotických liekov, ako napríklad nízkomolekulárnych heparínov alebo warfarínu. Rozhodnutie prijať antitrombotické profylaktické opatrenia má byť urobené po pozornom zhodnotení základných rizikových faktorov individuálneho pacienta (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.8).

Ak sa u pacienta vyskytnú tromboembolické príhody, liečba musí byť prerušená a začatá štandardná antikoagulačná liečba. Po stabilizácii pacienta počas antikoagulačnej liečby a zvládnutí prípadných komplikácií spojených s tromboembolickou príhodou možno liečbu talidomidom obnoviť v pôvodných dávkach na základe zhodnotenia prínosu a rizika. Počas liečby talidomidom má pacient pokračovať v antikoagulačnej liečbe.

Neutropénia

Pri pokračovaní v liečbe sa má sledovať počet a diferenciálny počet bielych krviniek v súlade so smernicami pre onkologickú liečbu, obzvlášť u pacientov, ktorí môžu byť náchylnejší na neutropéniu. V závislosti od stupňa závažnosti podľa kritérií NCI CTC môže byť potrebné odloženie, zníženie alebo prerušenie dávky.

Trombocytopenia

Priebežne sa majú sledovať počty krvných doštičiek v súlade so smernicami pre onkologickú liečbu. V závislosti od stupňa závažnosti podľa kritérií NCI CTC môže byť potrebné odloženie, zníženie alebo prerušenie dávky.

Periférna neuropatia

Úpravy dávkovania v prípade periférnej neuropatie sú popísané v tabuľke č. 2.

Tabuľka č. 2: Odporúčané úpravy dávky talidomidu pri neuropatii v prvej línii liečby mnohopočetného myelómu

Závažnosť neuropatie	Úprava dávkovania a priebeh liečby
1. stupeň (parestézia, slabosť a/alebo strata reflexov) bez straty funkčnosti	Pokračujte v monitorovaní pacienta s klinickým vyšetrením. Zvážte zníženie dávky, ak sa príznaky zhoršia. Po znížení dávky však nemusí nutne dôjsť k zlepšeniu symptómov.
2. stupeň (zasahovanie do funkčnosti, ale nie do aktivít každodenného života)	Dávku znížte alebo liečbu prerušte a pokračujte v monitorovaní pacienta klinickým a neurologickým vyšetrením. Ak nedôjde k zlepšeniu neuropatie alebo ak bude jej zhoršovanie aj naďalej pokračovať, liečbu prerušte. Ak dôjde k zlepšeniu neuropatie na 1. stupeň alebo lepší, liečbu možno pri priaznivej analýze prínosu/rizika obnoviť.
3. stupeň (zasahovanie do aktivít každodenného života)	Liečbu prerušte.
4. stupeň (neuropatia spôsobujúca invaliditu)	Liečbu prerušte.

Alergické reakcie a závažné kožné reakcie

Pri 2. a 3. stupni kožného výsevu sa má zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby talidomidom. Liečbu talidomidom je nutné ukončiť pri angioedéme, anafylaktickej reakcii, 4. stupni výsevu, ako sú exfoliatívny alebo bulózný výsev alebo ak existuje podozrenie na Stevensov-Johnsonov syndróm (Stevens-Johnson syndrome, SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu (toxic epidermal necrolysis, TEN) alebo liekovú reakciu s eozinofiliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) a nesmie sa obnoviť po ukončení liečby kvôli týmto reakciám.

Staršia populácia

U starších pacientov ≤ 75 rokov sa neodporúčajú žiadne špeciálne úpravy dávkovania. U pacientov > 75 rokov je odporúčaná počiatočná dávka talidomidu 100 mg denne. U starších pacientov > 75 rokov je počiatočná dávka melfalánu znížená s ohľadom na počiatočné zásoby kostnej drene a renálne funkcie. Odporúčaná počiatočná dávka melfalánu je 0,1 až 0,2 mg/kg denne podľa zásob kostnej drene, spolu s ďalším 50 % znížením dávky pri stredne závažnej (klírens kreatinínu ≥ 30 ale < 50 ml/min) alebo závažnej ($\text{CrCL} < 30$ ml/min) renálnej nedostatočnosti. Maximálna denná dávka melfalánu u pacientov > 75 rokov je 20 mg (pozri tabuľku č.1).

Pacienti s poškodením obličiek alebo pečene

U pacientov s poškodením obličiek alebo pečene sa neuskutočnili formálne štúdie lieku Thalidomide BMS. Pre tieto skupiny pacientov neexistujú žiadne špeciálne odporúčania týkajúce sa dávkovania. Pacienti so závažným poškodením orgánov majú byť pozorne monitorovaní, či sa u nich nevyskytnú nežiaduce reakcie.

Pediatrická populácia

Použitie Thalidomide BMS sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu mnohopočetného myelómu.

Spôsob podávania

Thalidomide BMS sa má užívať v jednej dávke pred spaním, aby sa znížil vplyv ospalivosti. Kapsuly sa nemajú otvárať ani drviť (pozri časť 6.6).

Pri vyberaní kapsuly z blistra sa odporúča zatlačiť len na jednu stranu kapsuly, aby sa minimalizovalo riziko deformácie alebo rozlomenia kapsuly.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na talidomid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidné ženy (pozri časť 4.6).
- Ženy, ktoré môžu otehotnieť, ak neboli splnené všetky podmienky programu prevencie tehotenstva (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Muži, ktorí nie sú schopní alebo ochotní plniť požadované antikoncepcné opatrenia (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Teratogénne účinky

Talidomid je silný ľudský teratogén, ktorý spôsobuje časté vážne a život ohrozujúce vrodené chyby. Talidomid nikdy nesmú užívať gravidné ženy alebo ženy, ktoré by mohli otehotnieť, pokiaľ nie sú splnené všetky podmienky programu prevencie tehotenstva. Všetci pacienti aj pacientky musia plniť podmienky programu prevencie tehotenstva.

Kritériá pre ženy, ktoré nemôžu otehotnieť

Pacientka alebo partnerka pacienta mužského pohlavia sa považuje za ženu, ktorá môže otehotnieť, pokiaľ nespĺňa aspoň jedno z nasledujúcich kritérií:

- Vek ≥ 50 rokov a prirodzená amenorea ≥ 1 rok. (Amenorea po liečbe rakoviny alebo počas dojčenia nevylučuje plodnosť.)

- Predčasné zlyhanie funkcie ovárií potvrdené gynekológom - špecialistom.
- Predchádzajúca bilaterálna salpingo-ooforektómia alebo hysterektómia.
- Genotyp XY, Turnerov syndróm, agenéza maternice.

Poradenstvo

U žien, ktoré môžu otehotnieť, je talidomid kontraindikovaný, pokiaľ nie sú splnené všetky nasledujúce podmienky:

- Uvedomuje si potenciálne teratogénne riziko pre nenarodené dieťa.
- Uvedomuje si potrebu účinnej antikoncepcie používanej bez prerušenia počas minimálne 4 týždňov pred začatím liečby, počas celého trvania liečby a minimálne 4 týždne po skončení liečby.
- Aj keď má žena, ktorá môže otehotnieť, amenoreu, musí dodržiavať všetky podmienky účinnej antikoncepcie.
- Má byť schopná dodržiavať účinné antikoncepcné opatrenia.
- Je informovaná a uvedomuje si potenciálne dôsledky tehotenstva a potrebu rýchlej konzultácie so svojím lekárom v prípade možnej tehotenstva.
- Uvedomuje si, že liečbu je potrebné začať hneď po vydaní talidomidu po negatívnom tehotenskom teste.
- Uvedomuje si potrebu tehotenských testov a súhlasí s ich vykonávaním každé 4 týždne s výnimkou prípadov potvrdenej sterilizácie vajíčkovodov.
- Potvrdí, že rozumie rizikám a potrebným preventívnym opatreniam spojeným s užívaním talidomidu.

Keďže talidomid je prítomný v ľudskej sperme, všetci muži, ktorí užívajú talidomid, musia v rámci preventívnych opatrení splniť nasledovné podmienky:

- Uvedomujú si teratogénne riziko v prípade pohlavného styku s tehotnou ženou alebo ženou, ktorá môže otehotnieť.
- Uvedomujú si potrebu používania kondómu, ak majú pohlavný styk s tehotnou ženou alebo ženou, ktorá môže otehotnieť a nepoužíva účinnú antikoncepciu (dokonca aj vtedy, keď muž podstúpil vazektómiu), a to počas liečby, počas prerušenia liečby a minimálne 7 dní po ukončení liečby.
- Uvedomujú si, že ak ich partnerka otehotnie v období, kedy užívali talidomid alebo 7 dní po ukončení užívania talidomidu, majú o tejto skutočnosti ihneď informovať svojho ošetrojúceho lekára a že sa odporúča poslať partnerku na vyšetrenie a poradenstvo k lekárovi so špecializáciou alebo skúsenosťami v teratológii.

Lekár predpisujúci liek musí zabezpečiť, aby:

- Pacient/ka splnil/a podmienky programu prevencie tehotenstva vrátane potvrdenia, že tomu primerane rozumie.
- Pacient/ka vzala na vedomie vyššie opísané podmienky.

Antikoncepcia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia používať niektorú z účinných metód antikoncepcie minimálne počas 4 týždňov pred začiatkom liečby, počas liečby a minimálne 4 týždne po ukončení liečby talidomidom, dokonca i v prípade jej prerušenia. Výnimku tvoria prípady, kedy sa pacientka zaviazala k úplnej a nepretržitej mesačne potvrdzovanej sexuálnej abstinencii. Ak ešte nebola vybraná účinná antikoncepcia, pacientka sa musí odporučiť vyškolenému zdravotníckemu pracovníkovi, ktorý jej poskytne poradenstvo ohľadom začatia antikoncepcie.

Za príklady účinných metód antikoncepcie sa môže považovať:

- Implantát
- Vnútromaternicový systém (intrauterine system, IUS) uvoľňujúci levonorgestrel
- Depotný medroxyprogesterónacetát
- Sterilizácia vajíčkovodov

- Sexuálny styk výhradne s mužom, ktorý podstúpil vazektómiu, pričom vazektómia musí byť overená dvoma negatívnymi rozbormi spermy
- Tablety inhibujúce ovuláciu obsahujúce výlučne progesterón (t. j. dezogestrel)

Z dôvodu zvýšeného rizika venózne tromboembólie u pacientov s mnohopočetným myelómom (MM) sa neodporúčajú kombinované perorálne antikoncepcné tablety (pozri časť 4.5). Ak pacientka momentálne používa kombinovanú perorálnu antikoncepciu, má prejsť na jednu z vyššie uvedených účinných metód antikoncepcie. Riziko venózne tromboembólie pretrváva počas 4–6 týždňov po prerušení užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie.

Tehotenské testy

U žien, ktoré môžu otehotnieť, sa musia pod lekárskej dohľadom vykonať tehotenské testy minimálne s citlivosťou 25 mIU/ml hCG, ako sa uvádza nižšie. Táto požiadavka zahŕňa aj ženy, ktoré môžu otehotnieť a dodržiavajú absolútnu a kontinuálnu sexuálnu abstinenciu.

Pred začatím liečby

Pokiaľ pacientka už aspoň 4 týždne užívala účinnú antikoncepciu, musí byť počas konzultácie pri predpisovaní talidomidu alebo 3 dni pred návštevou u predpisujúceho lekára vykonaný tehotenský test pod lekárskej dohľadom. Tento test musí zaručiť, že pacientka nie je pri začatí liečby talidomidom tehotná.

Priebežné sledovanie a ukončenie liečby

Tehotenský test pod lekárskej dohľadom sa má opakovať každé 4 týždne, vrátane 4 týždňov po ukončení liečby s výnimkou prípadov potvrdennej sterilizácie vajíčkovodov. Tieto tehotenské testy sa majú vykonávať v deň návštevy u lekára pri predpisovaní lieku alebo počas 3 dní pred návštevou u predpisujúceho lekára.

Muži

Keďže talidomid sa nachádza v sperme, všetci muži musia v rámci preventívnych opatrení počas liečby, počas prerušenia liečby a minimálne 7 dní po ukončení liečby používať kondóm, ak je ich partnerka tehotná alebo môže otehotnieť a nepoužíva účinnú antikoncepciu.

Pacienti počas liečby talidomidom (ani počas jej prerušenia) a minimálne 7 dní po jej ukončení nemajú darovať spermu.

Ďalšie preventívne opatrenia

Pacienti majú byť poučení o tom, že tento liek nikdy nesmú dať inej osobe, a že po ukončení liečby musia vrátiť všetky nepoužívané kapsuly svojmu lekárnikovi.

Pacienti počas liečby talidomidom (ani počas jej prerušenia) a minimálne 7 dní po jej ukončení nesmú darovať krv.

Zdravotnícki pracovníci a ošetrojúci personál majú pri narábaní s blistrom alebo kapsulou používať jednorazové rukavice. Ženy, ktoré sú tehotné alebo majú podozrenie, že by mohli byť tehotné, nesmú s blistrom alebo s kapsulou narábať (pozri časť 6.6).

Edukačné materiály, obmedzenia predpisovania a vydávania liekov

Držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne zdravotníckym pracovníkom edukačné materiály, ktorých cieľom je, aby boli schopní poradiť pacientom, ako zabrániť vplyvom talidomidu na plod, zdôrazniť upozornenia týkajúce sa teratogénnych účinkov talidomidu, poskytnúť rady týkajúce sa antikoncepcie pred začatím liečby a poskytnúť usmernenie o potrebe vykonania tehotenských testov. Predpisujúci lekár musí pacienta informovať o očakávanom teratogénnom riziku a o prísnych opatreniach na prevenciu tehotenstva stanovených Programom prevencie tehotenstva a poskytnúť pacientom príslušnú príručku pre pacienta, kartu pacienta a/alebo ekvivalentnú pomôcku podľa dohody

s príslušným štátnym orgánom. V spolupráci s príslušným štátnym orgánom sa má zaviesť program kontrolovaného prístupu, ktorý zahŕňa používanie karty pacienta a/alebo ekvivalentnej pomôcky na predpisovanie a/alebo kontroly výdaja lieku a zbieranie informácií o indikácii za účelom sledovania používania lieku mimo schválenej indikácie v rámci národného územia. V ideálnom prípade sa má tehotenský test, predpísanie a výdaj lieku uskutočniť v rovnaký deň. U žien, ktoré môžu otehotnieť, sa má výdaj lieku uskutočniť v priebehu 7 dní od predpisania a pri negatívnom výsledku tehotenského testu vykonaného pod dohľadom lekára. Pre ženy, ktoré môžu otehotnieť, sa môže na jednom lekárskom predpise predpísať liek na obdobie maximálne 4 týždňov liečby podľa dávkovacích režimov schválených pre jednotlivé indikácie (pozri časť 4.2), a pre všetkých ostatných pacientov sa môže predpísať na jednom lekárskom predpise na maximálne 12 týždňov.

Amenorea

Užívanie talidomidu môže súvisieť s menštruačnými poruchami vrátane amenorey. Amenorea počas liečby talidomidom má byť považovaná za dôsledok tehotenstva, pokiaľ sa medicínsky nepotvrdí, že pacientka nie je gravidná. Presný mechanizmus, ktorým môže talidomid zapríčiniť amenoreu, nie je objasnený. Hlásené udalosti sa vyskytli u mladých (premenopauzálnych) žien (medián veku 36 rokov), užívajúcich talidomid v iných indikáciách ako je mnohopočetný myelóm, nástup amenorey u nich začal v priebehu 6 mesiacov od začiatku liečby a ustúpil po vysadení talidomidu.

V zdokumentovaných prípadoch, kde sa vyšetrovali hormóny, amenorea súvisela so zníženými hladinami estradiolu a zvýšenými hladinami FSH/LH. Ak sa stanovovali, antiovariálne protilátky boli negatívne a hladina prolaktínu bola v rámci normálneho rozmedzia.

Kardiovaskulárne poruchy

Infarkt myokardu

U pacientov užívajúcich talidomid, najmä u pacientov so známymi rizikovými faktormi, sa hlásil infarkt myokardu (IM). Pacienti so známymi rizikovými faktormi pre IM, vrátane predchádzajúcej trombózy, sa majú starostlivo sledovať a je potrebné snažiť sa minimalizovať všetky modifikovateľné rizikové faktory (napr. fajčenie, hypertenzia a hyperlipidémia).

Venózne a arteriálne tromboembolické príhody

Pacienti liečení talidomidom majú zvýšené riziko venózne tromboembólie (ako je hlboká žilová trombóza a pľúcna embólia) a arteriálnej tromboembólie (ako je infarkt myokardu a cerebrovaskulárna príhoda); (pozri časť 4.8). Riziko sa javí ako najväčšie počas prvých 5 mesiacov liečby. Odporúčania na tromboprofylaxiu a dávkovanie/antikoagulačnú liečbu sú uvedené v časti 4.2.

Predchádzajúca anamnéza tromboembolických udalostí alebo súbežné podávanie erytropoetických látok alebo iných látok, ako napríklad hormonálnej substitučnej liečby, môže tiež zvýšiť tromboembolické riziko u týchto pacientov. Preto je tieto látky potrebné používať opatrne u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorým je podávaný talidomid s prednizónom a melfalánom. Najmä koncentrácia hemoglobínu nad 12 g/dl má viesť k vysadeniu erytropoetických látok. Je potrebné snažiť sa minimalizovať všetky modifikovateľné rizikové faktory (napr. fajčenie, hypertenzia a hyperlipidémia).

Pacientom a lekárom sa odporúča pozorne sledovať prejavy a príznaky tromboembólie. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyvinú príznaky ako dýchavičnosť, bolesť v hrudi, opuch rúk alebo nôh.

Poruchy činnosti štítnej žľazy

Boli hlásené prípady hypotyreózy. Pred začatím liečby sa odporúča optimalizovať kontrolu pridružených (komorbidných) ochorení, ktoré ovplyvňujú činnosť štítnej žľazy. Odporúča sa základné počiatočné a potom priebežné monitorovanie činnosti štítnej žľazy.

Periférna neuropatia

Periférna neuropatia je veľmi častou a potenciálne aj vážnou nežiaducou reakciou na liečbu talidomidom, ktorá môže spôsobiť nezvratné poškodenie (pozri časť 4.8). V štúdií fázy 3 bol priemerný čas do prvej neuropatickej udalosti 42,3 týždňa.

Ak sa u pacienta vyskytne periférna neuropatia, postupujte podľa návodu na úpravu dávok a rozpisu uvedeného v časti 4.2.

Odporúča sa pozorné monitorovanie pacientov, či sa u nich nevyskytnú príznaky neuropatie. Medzi príznaky patrí parestézia, dyzestézia, nepríjemné pocity, abnormálna koordinácia alebo slabosť.

Pred začatím liečby talidomidom sa odporúča vykonanie klinických a neurologických vyšetrení, ako aj pravidelné monitorovanie pacientov počas liečby. U pacientov užívajúcich talidomid sa majú s opatrnosťou používať lieky, ktoré sa spájajú s neuropatiou (pozri časť 4.5).

Talidomid môže potenciálne zhoršiť existujúcu neuropatiu, a preto sa u pacientov s klinickými prejavmi alebo príznakmi periférnej neuropatie, má používať len v prípade, ak klinický prínos prevyšuje riziko.

Synkopa, bradykardia a atrioventrikulárny blok

U pacientov sa má sledovať výskyt synkopy, bradykardie a atrioventrikulárneho bloku; pričom môže byť potrebné zníženie dávky alebo prerušenie liečby.

Plúcna hypertenzia

U pacientov liečených talidomidom boli hlásené prípady pľúcnej hypertenzie, niektoré fatálne. Pred zahájením liečby a počas liečby talidomidom sa má zdravotný stav pacientov zhodnotiť pre prejavy a príznaky základného kardiopulmonálneho ochorenia.

Hematologické poruchy

Neutropénia

Výskyt neutropénie 3. alebo 4. stupňa, hlásenej ako nežiaduca reakcia, bol vyšší u pacientov s mnohopočetným myelómom užívajúcich MPT (melfalán, prednizón, talidomid) ako u tých, ktorí užívali MP (melfalán, prednizón): 42,7 % oproti 29,5 % v uvedenom poradí (štúdia IFM 99-06). Po uvedení lieku na trh boli zaznamenané nežiaduce reakcie s talidomidom, ako sú febrilná neutropénia a pancytopénia. Pacientov je potrebné sledovať a môže byť potrebné odloženie, zníženie alebo prerušenie dávky (pozri časť 4.2).

Trombocytopénia

Trombocytopénia, vrátane nežiaducich reakcií 3. alebo 4. stupňa, sa zaznamenala u pacientov s mnohopočetným myelómom užívajúcich MPT. Pacientov je potrebné sledovať a môže byť potrebné odloženie, zníženie alebo prerušenie dávky (pozri časť 4.2). Pacientom a lekárom sa odporúča pozorne sledovať prejavy a príznaky krvácania, vrátane petechií, epistaxy a gastrointestinálneho krvácania, predovšetkým v prípade súbežne užívaného lieku, ktorý má tendenciu spôsobiť krvácanie (pozri časti 4.5 a 4.8).

Poruchy pečene

Zaznamenali sa poruchy pečene, hlavne výsledky pečeňových testov mimo normy. Medzi hepatocelulárnymi a cholestatickými abnormalitami sa nezistila žiadna špecifická schéma, pričom niekoľko prípadov malo zmiešanú formu. Väčšina reakcií sa vyskytla počas prvých 2 mesiacov liečby a po vysadení talidomidu spontánne ustúpili bez liečby. U pacientov sa má sledovať funkcia pečene, hlavne v prípade predchádzajúcej poruchy pečene alebo v prípade súbežného užívania lieku, ktorý má tendenciu spôsobiť poruchy funkcie pečene (pozri časť 4.8).

Alergické reakcie a závažné kožné reakcie

Pri použití talidomidu boli hlásené prípady alergických reakcií, ktoré zahŕňali angioedém, anafylaktickú reakciu a závažné kožné reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) alebo liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS). Je potrebné, aby lekár predpisujúci liek pacientov poučil o prejavoch a príznakoch týchto reakcií a o potrebe ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak sa u nich vyvinú tieto príznaky. Pri 2. a 3. stupni kožného výsevu sa má zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby talidomidom. Liečba talidomidom sa musí ukončiť pri angioedéme, anafylaktickej reakcii, 4. stupni výsevu, ako sú exfoliatívny alebo bulózny výsev alebo ak existuje podozrenie na SJS, TEN alebo DRESS a nesmie sa obnoviť po ukončení liečby kvôli týmto reakciám (pozri časti 4.2 a 4.8).

Ospanlivosť

Talidomid veľmi často vyvoláva ospanlivosť. Pacientov treba poučiť, aby sa vyhýbali situáciám, v ktorých im môže ospanlivosť spôsobiť problémy, a aby pred užitím iných liekov, o ktorých je známe, že spôsobujú ospanlivosť, vyhľadali lekársku pomoc. Pacienti majú byť monitorovaní a je možné, že bude potrebné zníženie dávky.

Pacienti majú byť informovaní o možnom zhoršení duševných a/alebo fyzických schopností potrebných za účelom vykonávania nebezpečných úloh (pozri časť 4.7).

Syndróm z rozpadu nádoru

Pacienti vykazujúci pred liečbou vysokú nádorovú záťaž, sú ohrození syndrómom z rozpadu nádoru. Títo pacienti sa majú dôkladne sledovať a majú byť vykonané vhodné preventívne opatrenia.

Infekcie

Pacienti majú byť sledovaní kvôli závažným infekciám vrátane sepsy a septického šoku.

U pacientov liečených talidomidom boli hlásené prípady vírusovej reaktivácie, vrátane závažných prípadov reaktivácie herpes zoster alebo vírusu hepatitídy typu B (HBV).

Niektoré prípady reaktivácie vírusu herpes zoster dospeli do diseminovaného herpes zoster, vyžadujúceho dočasné ukončenie liečby talidomidom a adekvátnu antivírusovú liečbou.

Niektoré prípady reaktivácie HBV progredovali do akútneho zlyhania pečene a viedli k ukončeniu liečby talidomidom. Pred zahájením liečby talidomidom sa má stanoviť stav vírusu hepatitídy B. Pacientom, u ktorých bol test na infekciu HBV pozitívny, sa odporúča konzultácia u lekára so skúsenosťami s liečbou hepatitídy typu B.

Pacienti s predchádzajúcou infekciou sa majú pozorne monitorovať pre prejavy a príznaky vírusovej reaktivácie, vrátane aktívnej HBV infekcie v priebehu terapie.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

V súvislosti s používaním talidomidu boli hlásené prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie vrátane smrteľných prípadov. PML bola hlásená niekoľko mesiacov až niekoľko rokov po začatí liečby talidomidom. Prípady boli vo všeobecnosti hlásené u pacientov, ktorí súbežne užívali dexametazón alebo sa predtým liečili inou imunosupresívnou chemoterapiou. Lekári majú pacientov sledovať v pravidelných intervaloch a u pacientov s novými alebo so zhoršujúcimi sa neurologickými symptómami, kognitívnymi alebo behaviorálnymi prejavmi alebo symptómami majú pri diferenciálnej diagnostike zvážiť PML. Pacientom sa má tiež odporučiť, aby informovali svojho partnera alebo opatrovateľov o svojej liečbe, pretože môžu spozorovať symptómy, ktoré si pacient neuvedomuje.

Hodnotenie PML sa má zakladať na neurologickom vyšetrení, zobrazení mozgu magnetickou rezonanciou a analýze cerebrospinálnej tekutiny na prítomnosť DNA vírusu JC (JCV) polymerázovou reťazovou reakciou (polymerase chain reaction, PCR) alebo biopsiou mozgu s vyšetrením na JCV. PCR s negatívnym nálezom prítomnosti JCV nevylučuje PML. Ak nie je možné stanoviť žiadnu alternatívnu diagnózu, môže byť potrebné dodatočné sledovanie a hodnotenie.

Ak existuje podozrenie na PML, ďalšie užívanie lieku sa musí zastaviť až do vylúčenia PML. Ak sa PML potvrdí, podávanie talidomidu sa musí natrvalo ukončiť.

Akútna myeloidná leukémia (AML) a myelodysplastický syndróm (MDS)

V jednej klinickej štúdii sa u pacientov s predtým neliečeným MM užívajúcich kombináciu melfalánu, prednizónu a talidomidu (MPT) pozorovalo štatisticky významné zvýšenie AML a MDS. Riziko sa zvyšovalo s časom a po dvoch rokoch bolo približne 2 % a po troch rokoch približne 4 %. Zvýšený výskyt druhých primárnych malignít (second primary malignancies, SPM) sa pozoroval aj u pacientov s novodiagnostikovaným MM užívajúcich lenalidomid. Spomedzi invazívnych SPM sa prípady MDS/AML pozorovali u pacientov užívajúcich lenalidomid v kombinácii s melfalánom alebo bezprostredne po vysokej dávke melfalánu a autológnej transplantácii kmeňových buniek.

Pred začiatkom liečby talidomidom v kombinácii s melfalánom a prednizónom sa musí zvážiť prínos dosiahnutý talidomidom a riziko výskytu AML a MDS. Lekári majú starostlivo zhodnotiť stav pacientov pred a počas liečby použitím štandardného skríningu pre výskyt rakoviny a začať liečbu podľa indikácie.

Pacienti s poškodením obličiek alebo pečene

Štúdie uskutočnené u zdravých osôb a pacientov s mnohopočetným myelómom naznačujú, že talidomid neovplyvňuje vo významnej miere funkciu obličiek alebo pečene (pozri časť 5.2). Táto skutočnosť sa však neskúmala u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene; preto pacienti s vážnym poškodením obličiek alebo pečene majú byť pozorne monitorovaní, či sa u nich nevyskytnú nejaké nežiaduce udalosti.

4.5 Liekové a iné interakcie

Talidomid je slabým substrátom pre izoenzýmy cytochrómu P450, a preto sú klinicky závažné interakcie s liekmi, ktoré sú inhibítormi a/alebo stimulátormi týchto enzýmových systémov, nepravdepodobné. Ne-enzymatická hydrolýza talidomidu, ktorá je primárnym mechanizmom jeho klírensu, naznačuje, že potenciál interakcií liekov s talidomidom je nízky.

Zosilnenie sedatívnych účinkov iných liekov

Talidomid má sedatívne účinky, a preto môže zosilniť sedatívny účinok vyvolaný anxiolytikami, hypnotikami, antipsychotikami, H₁-antihistaminikami, opiátovými derivátmi, barbiturátmi a alkoholom. Pri podávaní talidomidu v kombinácii s liekmi, ktoré spôsobujú ospalosť, je potrebné postupovať opatrne.

Bradykardický účinok

Keďže talidomid môže vyvolať bradykardiu, je potrebná opatrnosť pri predpisovaní liekov, ktoré majú rovnaký farmakodynamický účinok, ako sú látky indukujúce arytmiu typu *torsade de pointes*, napríklad betablokátory alebo inhibítory cholinesterázy.

Lieky spôsobujúce periférnu neuropatiu

Lieky, ktoré sa spájajú s periférnou neuropatiou (napr. vinkristín a bortezomib) sa majú pacientom užívajúcim talidomid podávať opatrne.

Hormonálna antikoncepcia

K vzájomnej interakcii talidomidu a hormonálnej antikoncepcie nedochádza. Na 10 zdravých ženách sa vykonala štúdia farmakokinetických profilov noretindronu a etinylestradiolu po podaní jednej dávky s obsahom 1,0 mg noretindron acetátu a 0,75 mg etinylestradiolu. Výsledky boli podobné ako pri súčasnom podávaní talidomidu v dávke 200 mg/deň až do ustáleného stavu, tak aj v prípadoch, kedy sa talidomid nepodával. Kombinovaná hormonálna antikoncepcia sa však kvôli zvýšenému riziku venózne tromboembolickej choroby neodporúča.

Warfarín

Podávanie viacerých dávok talidomidu 200 mg raz denne počas 4 dní nemalo u zdravých dobrovoľníkov vplyv na medzinárodný normalizovaný pomer (international normalized ratio, INR). Kvôli zvýšenému riziku trombózy u onkologických pacientov a potenciálnej akcelerácie metabolizmu warfarínu kortikosteroidmi sa však počas kombinovanej liečby talidomidom a prednizónom, ako aj počas prvých týždňov po ukončení takejto liečby, odporúča dôsledné sledovanie hodnôt INR.

Digoxín

K vzájomnej interakcii talidomidu a digoxínu nedochádza. U 18 zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia nemalo podanie viacerých dávok talidomidu 200 mg žiadny zjavný vplyv na farmakokinetiku jednej dávky digoxínu. Navyše, podanie jednej dávky digoxínu 0,5 mg nemá žiadny zjavný vplyv na farmakokinetiku talidomidu. Nie je známe, či sa účinok bude líšiť u pacientov s mnohopočetným myelómom.

4.6 Fertilita, tehotenstvo a laktácia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť/Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia používať jednu účinnú formu antikoncepcie, a to minimálne 4 týždne pred začatím liečby, počas liečby vrátane prerušení liečby a minimálne 4 týždne po ukončení liečby talidomidom (pozri časť 4.4). Ak dôjde u ženy liečenej talidomidom k otehotneniu, liečba sa musí okamžite ukončiť a pacientka sa musí odkázať na špecializovaného alebo skúseného teratológa, ktorý situáciu vyhodnotí a poskytne poradenstvo.

Keďže talidomid sa nachádza v sperme, všetci muži musia v rámci preventívnych opatrení počas liečby, počas prerušenia liečby a minimálne 7 dní po ukončení liečby používať kondóm pri pohlavnom styku s tehotnou ženou alebo ženou, ktorá môže otehotnieť a nepoužíva účinnú antikoncepciu.

Vzťahuje sa to aj na muža, ktorý podstúpil vazektómiu.

Ak dôjde k otehotneniu partnerky pacienta, ktorý užíva talidomid, partnerku je nutné poslať k lekárovi so špecializáciou alebo skúsenosťami v teratológii, aby vyhodnotil situáciu a poradil.

Tehotenstvo

Talidomid je kontraindikovaný počas tehotenstva a u žien, ktoré môžu otehotnieť, ak nie sú splnené všetky podmienky programu prevencie tehotenstva (pozri časť 4.3).

Talidomid je silný ľudský teratogén vyvolávajúci časté (približne 30 %) vážne a život ohrozujúce vrodené chyby, ako napríklad: ektromélia (amélia, fokomélia, hemimélia) horných a/alebo dolných končatín, mikrócia s abnormalitou vonkajšieho zvukovodu (nepriechný alebo chýbajúci), lézie stredného a vnútorného ucha (menej časté), očné lézie (anoftalmia, mikroftalmia), vrodená srdcová chyba, anomálie obličiek. Boli opísané aj iné menej časté abnormality.

Dojčenie

Nie je známe, či sa talidomid vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách potvrdili vylučovanie talidomidu do materského mlieka. Z tohto dôvodu sa má dojčenie počas liečby talidomidom ukončiť.

Fertilita

Štúdie na králikoch nepreukázali vplyv na ukazovatele fertility u samcov a samíc, hoci u samcov bola pozorovaná testikulárna degenerácia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Thalidomide BMS, podávaný podľa odporúčaného dávkovania, má malý až mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Talidomid môže spôsobiť únavu (veľmi časté), závrat (veľmi časté), ospalosť (veľmi časté) a rozmazané videnie (časté) (pozri časť 4.8). Pacientov treba poučiť, že pokiaľ pri liečbe talidomidom pociťujú únavu, majú závraty, sú ospalí alebo vidia rozmazane, nemajú viesť vozidlá, obsluhovať stroje, ani vykonávať nebezpečné činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Možno očakávať, že nežiaduce účinky sa prejavujú u väčšiny pacientov užívajúcich talidomid. Najčastejšími pozorovanými nežiaducimi účinkami súvisiacimi s použitím talidomidu v kombinácii s melfalánom a prednizónom sú: neutropénia, leukopénia, zápcha, ospalosť, parestézia, periférna neuropatia, anémia, lymfopénia, trombocytopénia, závrat, dyzestézia, tremor a periférny edém.

Okrem nežiaducich reakcií uvedených vyššie viedlo používanie talidomidu v kombinácii s dexametazónom v iných klinických štúdiách k veľmi častej nežiaducej reakcii vo forme únavy; častým nežiaducim reakciám vo forme tranzitórnej ischemickej príhody, synkopy, vertiga, hypotenzie, zmeny nálady, úzkosti, rozmazaného videnia, nauzey a dyspepsie; a menej častým nežiaducim reakciám vo forme cerebrovaskulárnej príhody, divertikulárnej perforácie, peritonitídy, ortostatickej hypotenzie a bronchitídy.

Klinicky najzávažnejšie nežiaduce účinky súvisiace s použitím talidomidu v kombinácii s melfalánom a prednizónom alebo dexametazónom sú nasledovné: hlboká žilová trombóza a pľúcna embólia, periférna neuropatia, závažné kožné reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxikkej epidermálnej nekrolýzy a liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi, synkopa, bradykardia a závrat (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).

Zhrnutie nežiaducich reakcií do tabuľky

V tabuľke č. 3 sú uvedené len nežiaduce reakcie, pri ktorých mohol byť odôvodnene stanovený kauzálny vzťah s liečbou liekom, a ktoré sa zistili počas pivothnej štúdie a na základe skúseností s liekom po jeho uvedení na trh. Uvedené údaje o frekvencii výskytu sú založené na pozorovaniach počas pivothnej komparatívnej klinickej štúdie, v rámci ktorej sa skúmal účinok talidomidu v kombinácii s melfalánom a prednizónom u predtým neliečených pacientov s mnohopočetným myelómom.

Frekvencie výskytu sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každého frekvenčného zoskupenia sú nežiaduce reakcie uvádzané v klesajúcom poradí závažnosti.

Tabuľka č. 3: Nežiaduce reakcie (adverse drug reactions, ADR) nahlásené v pivotnej klinickej štúdii s talidomidom v kombinácii s melfalánom a prednizónom a po uvedení na trh

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	<u>Časté</u>	Pneumónia
	<u>Neznáme</u>	Závažné infekcie (napr. fatálna sepsa vrátane septického šoku) [†] , vírusové infekcie vrátane reaktívacie vírusu herpes zoster a vírusu hepatitídy typu B
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	<u>Časté</u>	Akútna myeloidná leukémia ^{*,^}
	<u>Menej časté</u>	Myelodysplastický syndróm ^{*,^}
	<u>Neznáme</u>	Syndróm nádorového rozpadu [†]
Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Veľmi časté</u>	Neutropénia, leukopénia, anémia, lymfopénia, trombocytopénia
	<u>Časté</u>	Febrilná neutropénia [†] , pancytopénia [†]
Poruchy imunitného systému	<u>Neznáme</u>	Alergické reakcie (hypersenzitivita, angioedém, anafylaktická reakcia, urtikária) [†]
Poruchy endokrinného systému	<u>Neznáme</u>	Hypotyroidizmus [†]
Psychické poruchy	<u>Časté</u>	Zmätenosť, depresia
Poruchy nervového systému	<u>Veľmi časté</u>	Periférna neuropatia [*] , tremor, závrat, parestézia, dyzestézia, ospalivosť
	<u>Časté</u>	Kŕče [†] , abnormálna koordinácia
	<u>Neznáme</u>	Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES) ^{*,†} , zhoršenie príznakov Parkinsonovej choroby
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Časté</u>	Zhoršený sluch alebo hluchota [†]
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<u>Časté</u>	Zlyhanie srdca, bradykardia
	<u>Neznáme</u>	Infarkt myokardu [†] , fibrilácia predsiení [†] , atrioventrikulárna blokáda [†]
Poruchy ciev	<u>Časté</u>	Hlboká žilová trombóza [*]
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Časté</u>	Pľúcna embólia [*] , intersticiálna choroba pľúc, bronchopneumopatia, dýchavičnosť
	<u>Neznáme</u>	Pľúcna hypertenzia [†]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Veľmi časté</u>	Zápcha
	<u>Časté</u>	Vracanie, sucho v ústach
	<u>Menej časté</u>	Obštrukcia čriev [†]
	<u>Neznáme</u>	Gastrointestinálna perforácia [†] , pankreatitída [†] , gastrointestinálne krvácanie [†]
Poruchy pečene a žlčových ciest	<u>Neznáme</u>	Poruchy pečene [†]
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Časté</u>	Toxický výsev kože, vyrážky, suchá pokožka
	<u>Neznáme</u>	Stevensov-Johnsonov syndróm ^{*,†} , toxická epidermálna nekrolýza ^{*,†} , lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi ^{*,†} , leukocytoklastická vaskulitída [†]
Poruchy obličiek a močových ciest	<u>Časté</u>	Zlyhanie obličiek [†]
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<u>Neznáme</u>	Sexuálna dysfunkcia [†] , menštruačné poruchy vrátane amenorey [†]
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Veľmi časté</u>	Periférny edém
	<u>Časté</u>	Pyrexia, asténia, malátnosť

* pozri časť 4.8 popis vybraných nežiaducich účinkov

[†] zistené z údajov po uvedení lieku na trh

[^] Akútna myeloidná leukémia a myelodysplastický syndróm sa pozorovali v jednej klinickej štúdii u pacientov s predtým neliečeným mnohopočetným myelómom, užívajúcich kombináciu melfalánu, prednizónu a talidomidu (MPT)

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Poruchy krvi a lymfatického systému

Uvedené sú nežiaduce reakcie týkajúce sa hematologických porúch v porovnaní s kontrolnou skupinou, keďže kontrolná skupina má značný vplyv na tieto poruchy (tabuľka č. 4).

Tabuľka č. 4: Porovnanie hematologických porúch pri kombináciách melfalán a prednizón (MP) a melfalán, prednizón a talidomid (MPT) v štúdií IFM 99-06 (pozri časť 5.1).

	n (% pacientov)	
	MP (n = 193)	MPT (n = 124)
	Stupne 3 a 4*	
Neutropénia	57 (29,5)	53 (42,7)
Leukopénia	32 (16,6)	32 (25,8)
Anémia	28 (14,5)	17 (13,7)
Lymfopénia	14 (7,3)	15 (12,1)
Trombocytopénia	19 (9,8)	14 (11,3)

* kritériá WHO

Ďalšie nežiaduce reakcie zo skúseností s talidomidom po uvedení na trh, ktoré sa nepozorovali v pívotnej štúdií, sú febrilná neutropénia a pancytopenia.

Teratogenita

Riziko vnútro maternicového úmrtia alebo závažných vrodených chýb, najmä fokomélie, je extrémne vysoké. Talidomid sa nesmie užívať v žiadnej fáze tehotenstva (pozri časti 4.4 a 4.6).

Venózne a arteriálne tromboembolické príhody

U pacientov liečených talidomidom sa hlásilo zvýšené riziko venózne tromboembólie (ako je hlboká žilová trombóza a pľúcna embólia) a arteriálnej tromboembólie (ako je infarkt myokardu a cerebrovaskulárna príhoda); (pozri časť 4.4).

Periférna neuropatia

Periférna neuropatia je veľmi častá, potenciálne závažná nežiaduca reakcia na liečbu talidomidom, ktorá môže spôsobiť nezvratné poškodenie (pozri časť 4.4). Periférna neuropatia sa vo všeobecnosti vyskytuje po chronickom užívaní lieku počas niekoľkých mesiacov. Existujú však aj hlásenia o jej výskyte po relatívne krátkodobom užívaní. Výskyt neuropatických udalostí vedúcich k vysadeniu, zníženiu dávky alebo prerušeniu sa zvyšuje s kumulatívnymi dávkami a trvaním liečby. Príznaky sa môžu objaviť nejaký čas po ukončení liečby talidomidom a môžu ustupovať len pomaly, prípadne neustúpiť vôbec.

Syndróm reverzibilnej posteriornej encefalopatie (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)/ Syndróm reverzibilnej posteriornej leukoencefalopatie (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)

Zaznamenali sa prípady syndrómu PRES/RPLS. Prejavy a príznaky zahŕňali poruchu zraku, bolesť hlavy, kŕče a zmenený duševný stav, so sprievodnou hypertenziou alebo bez nej. Diagnózu syndrómu PRES/RPLS je nutné potvrdiť vyšetrením mozgu zobrazovacou metódou. U väčšiny hlásených prípadov boli zistené rizikové faktory pre vznik syndrómu PRES/RPLS, vrátane hypertenzie, poškodenia obličiek a súbežného používania vysokých dávok kortikosteroidov a/alebo chemoterapie.

Akútna myeloidná leukémia (AML) a myelodysplastický syndróm (MDS)

AML a MDS sa pozorovali v jednej klinickej štúdií u pacientov s predtým neliečeným mnohopočetným myelómom, užívajúcich kombináciu melfalánu, prednizónu a talidomidu (pozri časť 4.4).

Alergické reakcie a závažné kožné reakcie

Pri použití talidomidu boli hlásené prípady alergických reakcií, ktoré zahŕňali angioedém, anafylaktickú reakciu a závažné kožné reakcie vrátane SJS, TEN a DRESS. Ak existuje podozrenie na

angioedém, anafylaktickú reakciu, Stevensov-Johnsonov syndróm, TEN alebo DRESS, v liečbe talidomidom sa nesmie pokračovať (pozri časti 4.2 a 4.4).

Staršia populácia

Profil nežiaducich reakcií zaznamenaný u pacientov > 75 rokov liečených talidomidom 100 mg jedenkrát denne bol podobný profilu nežiaducich reakcií pozorovanému u pacientov ≤ 75 rokov liečených talidomidom 200 mg jedenkrát denne (pozri tabuľku č.3). U pacientov vo veku > 75 rokov je však potenciálne riziko vyššej frekvencie závažných nežiaducich reakcií.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V literatúre, ktorá sa zaoberá dávkami do 14,4 gramov, bolo hlásených osemnásť prípadov predávkovania. V trinástich z nich užívali pacienti samotný talidomid v množstve od 350 mg do 4 000 mg. U týchto pacientov sa buď neprejavili žiadne príznaky alebo sa prejavili príznaky v podobe ospalivosti, podráždenosti, „pocitu choroby“ a/alebo bolesti hlavy. U jedného 2-ročného dieťaťa, ktoré užívalo 700 mg, sa okrem ospalivosti a podráždenosti objavila abnormálna plantárna reakcia. Neboli hlásené žiadne smrteľné prípady a všetci predávkovaní pacienti sa zotavili bez následkov. Na predávkovanie talidomidom neexistuje žiadna špeciálna protilátka. V prípade predávkovania je potrebné sledovať vitálne funkcie pacienta a poskytnúť mu vhodnú podpornú starostlivosť v záujme udržania krvného tlaku a dýchania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, iné imunosupresíva, ATC kód: L04AX02.

Talidomid má chirálne centrum a klinicky sa používa ako racemát (+)-(R)- a (-)-(S)-talidomid. Spektrum pôsobenia talidomidu nie je úplne opísané.

Mechanizmus účinku

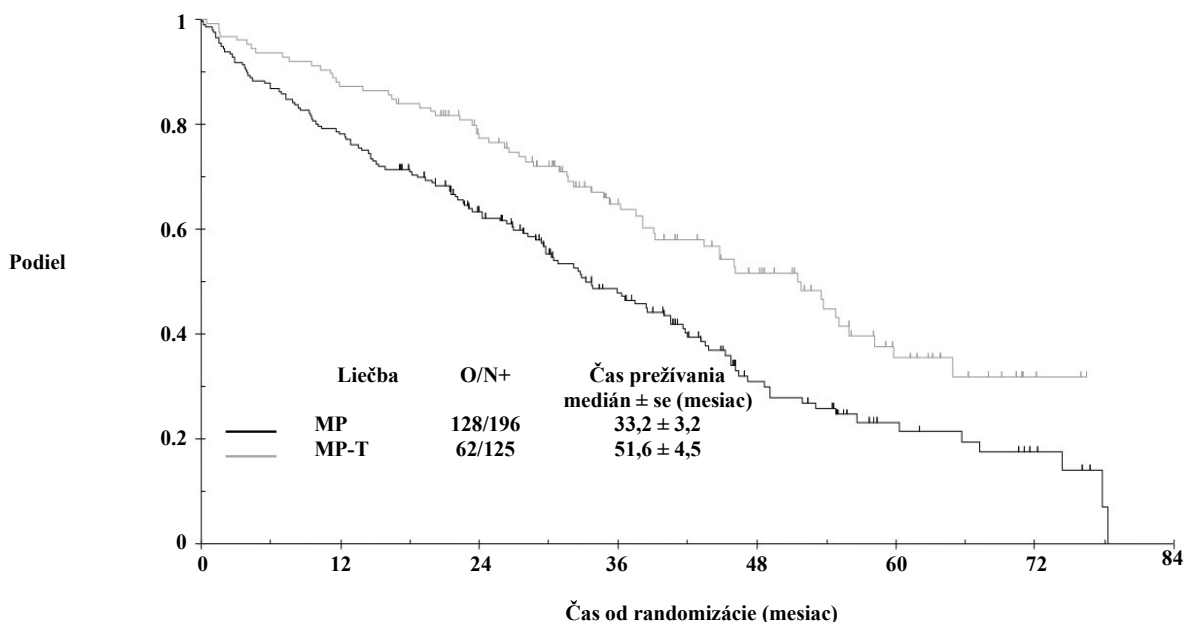
Talidomid preukazuje imunomodulačné, protizápalové a potenciálne antineoplastické účinky. Údaje z *in vitro* štúdií a klinických štúdií naznačujú, že imunomodulačné, protizápalové a antineoplastické účinky talidomidu možno dať do súvislosti s potláčaním nadbytočnej produkcie tumor nekrotizujúceho faktoru alfa (TNF- α), so znížením expresie vybraných adhezívnych molekúl bunkového povrchu podieľajúcich sa na migrácii leukocytov a antiangiogenickým pôsobením. Talidomid je zároveň nebarbiturátové, centrálné aktívne hypnotické sedatívum. Nemá žiadny antibakteriálny účinok.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Výsledky z randomizovanej, otvorenej, multicentrickej štúdie IFM 99-06 fázy 3 s paralelnými ramenami preukázali lepšie prežívanie pri použití talidomidu v kombinácii s melfalánom a prednizónom počas 12 cyklov trvajúcich 6 týždňov v liečbe pacientov, ktorým bol novo diagnostikovaný mnohopočetný myelóm. V tejto štúdii bolo vekové rozpätie pacientov od 65 do 75 rokov, pričom 41 % (183/447) pacientov malo 70 alebo viac rokov. Stredná dávka talidomidu bola 217 mg a > 40 % pacientov absolvovalo 9 cyklov. Počas 1. až 4. dňa každého 6-týždňového cyklu bola dávka melfalánu a prednizónu 0,25 mg/kg/deň, resp. 2 mg/kg/deň.

Čo sa týka analýzy subjektov, ktorí dokončili štúdiu podľa protokolu (*per protocol analysis*) sa uskutočnila aktualizácia pre štúdiu IFM 99-06 s príspevom údajov z ďalších 15 mesiacov sledovania. Medián celkového prežívania bol $51,6 \pm 4,5$ mesiacov pre skupinu MPT a $33,2 \pm 3,2$ mesiacov pre skupinu MP (97,5 % interval spoľahlivosti 0,42 až 0,84). Tento 18 mesačný rozdiel bol štatisticky významným s mierou rizika pre pokles rizika úmrtia v skupine MPT 0,59; 97,5 % intervalom spoľahlivosti 0,42-0,84 a hodnotou $p < 0,001$ (pozri obrázok 1).

Obrázok 1: Celkové prežívanie podľa liečby



Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s talidomidom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s mnohopočetným myelómom (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia talidomidu po perorálnom podaní je pomalá. Maximálne koncentrácie v plazme sa dosahujú 1-5 hodín po podaní. Súčasné podávanie jedla absorpciu spomalilo, no nezmenilo jej celkový rozsah.

Distribúcia

Viazanie enantiomérov (+)-(R) a (-)-(S) na plazmatické bielkoviny je 55 % a 65 %. Talidomid je prítomný v sperme pacientov mužského pohlavia v hladinách podobných plazmovým koncentráciám (pozri časť 4.4). Distribúciu talidomidu významne neovplyvňujú vek, pohlavie, funkcia obličiek ani chemické zloženie krvi.

Biotransformácia

Talidomid je metabolizovaný takmer výlučne neenzýmovou hydrolýzou. V plazme predstavuje nezmenený talidomid 80 % všetkých zložiek. Nezmenený talidomid bol menej významnou zložkou (< 3 % dávky) v moči. Okrem talidomidu sú v plazme a predovšetkým v moči prítomné aj produkty hydrolýzy N-(o-karboxybenzoyl) glutarimid a ftaloylizoglutamín, tvorené prostredníctvom neenzymatických procesov. Oxidatívny metabolizmus významne neprispieva k celkovému metabolizmu talidomidu. Hepatálny metabolizmus talidomidu katalyzovaný cytochrómom P450 je

minimálny. Existujú údaje *in vitro* indikujúce, že prednizón môže vyvolať indukciu enzýmu, čo môže znížiť systémovú expozíciu súbežne užívaných liekov. Závažnosť týchto zistení *in vivo* nie je známa.

Eliminácia

Stredný polčas eliminácie talidomidu v plazme po podaní jednej perorálnej dávky od 50 mg do 400 mg bol 5,5 až 7,3 hodín. Po perorálnom podaní jednej dávky 400 mg rádioaktívne označeného talidomidu sa celkovo vylúčilo v priemere 93,6 % podanej dávky do 8. dňa. Po podaní dávky sa väčšina rádioaktívnej dávky vylúčila v priebehu 48 hodín. Hlavná cesta vylučovania bola močom (> 90 %), zatiaľ čo vylučovanie stolicou bolo menej významné.

Existuje lineárny vzťah medzi telesnou hmotnosťou a očakávaným klírensom talidomidu; u pacientov s mnohopočetným myelómom s telesnou hmotnosťou od 47 do 133 kg sa klírens kreatinínu pohyboval približne od 6-12 l/h, čo predstavuje nárast v klírense talidomidu o 0,621 l/h na 10 kg telesnej hmotnosti.

Linearita/nelinearita

Pri jednorazovom podaní je celková systémová expozícia (AUC) úmerná dávke. Nebola pozorovaná žiadna závislosť farmakokinetiky na čase.

Poškodenie pečene a obličiek

Metabolizmus talidomidu prostredníctvom pečeneového cytochrómu P450 je minimálny a nezmenený talidomid sa nevylučuje obličkami. Merania funkcie obličiek (CrCl) a funkcie pečene (chemické zloženie krvi) naznačujú minimálny vplyv funkcie obličiek a pečene na farmakokinetiku talidomidu. Nepredpokladá sa, že metabolizmus talidomidu bude ovplyvňovaný poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Údaje od pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek nenaznačujú žiadny vplyv funkcie obličiek na farmakokinetiku talidomidu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U psích samcov sa po jednom roku podávania pozorovalo reverzibilné upchanie žľčovodov v kanálikoch pri expozíciách vyšších než 1,9-násobok ľudskej expozície.

V štúdiách na myšiach a potkanoch sa zistili znížené počty krvných doštičiek. Zdá sa, že toto zníženie súvisí s talidomidom a vyskytlo sa pri expozíciách vyšších než 2,4-násobok ľudskej expozície. Toto zníženie nevyvolalo klinické príznaky.

V jednoročnej štúdii na psoch sa pozorovalo zväčšenie a/alebo modré sfarbenie prsných žliaz a predĺžený estrus u samíc pri expozíciách rovných 1,8 alebo vyšších ako 3,6-násobok ľudskej expozície. Závažnosť pre ľudí nie je známa.

Vplyv talidomidu na funkciu štítnej žľazy sa sledoval u potkanov a u psov. U psov neboli pozorované žiadne účinky, ale u potkanov bolo zaznamenané zjavné zníženie celkového a voľného T4 v závislosti od dávky, ktoré bolo konzistentnejšie u samíc.

Pri štúdiách talidomidu v rámci štandardnej série testov genotoxicity neboli odhalené žiadne mutagénne ani genotoxické účinky. U myši, potkaních samcov a potkaních samíc nebola pozorovaná karcinogenita pri expozíciách 15, 13 a 39-krát nad odhadovanou klinickou AUC pri odporúčanej počiatkovej dávke.

Štúdie na zvieratách preukázali rozdiely v náchylnosti jednotlivých druhov na teratogénne účinky talidomidu. U ľudí je talidomid dokázaným teratogénom.

Štúdie na králikoch nepreukázali vplyv na ukazovatele fertility u samcov a samíc, hoci u samcov bola pozorovaná testikulárna degenerácia.

Perinatálne a postnatálne štúdie toxicity vykonané na králikoch s talidomidom podávaným v dávkach do 500 mg/kg/deň mali za následok potraty, zvýšené narodenia mŕtvych plodov a zníženú životaschopnosť mláďat počas laktácie. U mláďat matiek, ktorým bol podávaný talidomid bol pozorovaný nárast potratov, nižší prírastok telesnej hmotnosti, zmeny v učení a pamäti, znížená plodnosť a znížený tehotenský index.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

škrob, preželatínovaný
magnéziumstearát

Obal kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E171)

Tlačové farbivo

šielak
čierny oxid železitý (E172)
propylénglykol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister PVC/PCTFE/hliník, obsahujúci 14 kapsúl.

Veľkosti balenia: 28 kapsúl (dva blistre) v papierovej škatuľke.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Kapsuly sa nesmú otvárať ani drviť. Ak sa prášok z talidomidu dostane do kontaktu s kožou, koža sa má okamžite a dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak sa talidomid dostane do kontaktu so sliznicami, majú sa dôkladne opláchnuť vodou.

Zdravotnícki pracovníci a ošetrojúci personál majú pri narábaní s blistrom alebo kapsulou používať jednorazové rukavice. Následne sa rukavice opatrne odstrániť, aby sa zabránilo kontaktu s kožou, uložia sa do uzatvárateľného plastového polyetylénového vrečka a zlikvidujú sa v súlade s národnými požiadavkami. Ruky sa následne dôkladne umyjú vodou a mydlom. Ženy, ktoré sú tehotné alebo majú podozrenie, že by mohli byť tehotné, nesmú s blistrom alebo s kapsulou narábať (pozri časť 4.4).

Všetky nepoužité kapsuly musia byť na konci liečby vrátené do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/443/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. apríla 2008
Dátum posledného predĺženia registrácie: 08. februára 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
 - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
 - **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**
1. Držiteľ rozhodnutia o registrácii v spolupráci s príslušnými štátnymi orgánmi má dohodnúť podrobnosti programu kontrovaného prístupu a tento program musí implementovať na národnej úrovni, aby sa zabezpečilo, že:
 - Pred uvedením lieku na trh dostanú všetci lekári, ktorí plánujú predpisovať Thalidomide BMS a všetci lekárnici, ktorí môžu Thalidomide BMS vydávať, Priamu komunikáciu určenú zdravotníckym pracovníkom (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication), ako je opísané nižšie.
 - Pred predpisovaním lieku (v prípade potreby výdaja lieku, a po dohode s príslušným štátnym orgánom) dostanú všetci zdravotnícki pracovníci, ktorí plánujú predpisovať (a vydávať) Thalidomide BMS, edukačný balík pre zdravotníckych pracovníkov, ktorý bude obsahovať:
 - Príručku pre zdravotníckeho pracovníka
 - Príručky pre pacientov
 - Kartú pacienta

- Formuláre informovanosti o rizikách
 - Informácie o tom, kde možno nájsť najnovší súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC)
2. Držiteľ rozhodnutia o registrácii zavedie v každom členskom štáte program prevencie tehotenstva (PPP). Podrobnosti PPP sa majú v každom členskom štáte schváliť v spolupráci s príslušnými štátnymi orgánmi a zaviesť do užívania pred uvedením lieku na trh.
 3. Pred uvedením lieku na trh má držiteľ rozhodnutia o registrácii dohodnúť s príslušným štátnym orgánom v každom členskom štáte finálne znenie Priamej komunikácie zdravotníckym pracovníkom a edukačného balíka pre zdravotníckych pracovníkov a zabezpečiť, aby materiály obsahovali kľúčové prvky, ktoré sú opísané nižšie.
 4. Držiteľ rozhodnutia o registrácii má dohodnúť v každom členskom štáte implementáciu programu kontrolovaného prístupu.
 5. Pred schválením príslušným štátnym orgánom a pred uvedením lieku na trh má držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečiť, aby boli edukačné materiály poskytnuté národným patientskym organizáciám, ktoré ich skontrolujú, alebo ak podobná organizácia neexistuje alebo sa nemôže zapojiť, potom relevantnej skupine pacientov. Pacienti podľa možnosti nemajú mať liečbu talidomidom v anamnéze. Výsledky testovania používateľov budú musieť byť predložené príslušným štátnym orgánom a výsledné materiály budú validované na národnej úrovni.
 6. Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa má ešte pred uvedením lieku na trh dohodnúť s každým členským štátom:
 - Na najvhodnejšej stratégii monitorovania použitia lieku mimo schválených indikácií (off-label use) na vlastnom území
 - Na zhromažďovaní podrobných údajov, aby sa lepšie porozumelo demografickým údajom cieľovej populácie, indikácii a počtu žien, ktoré môžu otehotnieť, s cieľom sledovať použitie mimo schválených indikácií na území štátu.
 7. Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí upovedomiť Európsku agentúru pre lieky a príslušných pacientov a zástupcov obetí na území štátu o navrhovanom dátume uvedenia lieku na trh ešte pred uvedením na trh v každom členskom štáte.

Kľúčové prvky, ktoré je potrebné zahrnúť

Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom (pred uvedením na trh)

Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom bude pozostávať z dvoch častí:

- Hlavná časť textu schválená Výborom pre humánne lieky (CHMP)
- Špecifické národné požiadavky odsúhlasené príslušným štátnym orgánom, ktoré sa budú týkať:
 - distribúcie lieku;
 - postupov na zabezpečenie, aby sa vykonali všetky príslušné opatrenia pred výdajom Thalidomidu BMS.

Edukačný balík pre zdravotníckych pracovníkov

Edukačný balík pre zdravotníckych pracovníkov má obsahovať nasledovné prvky:

Príručka pre zdravotníckeho pracovníka

- História a pozadie talidomidu
- Maximálnu dĺžku predpísanej liečby:
 - 4 týždne pre ženy, ktoré môžu otehotnieť
 - 12 týždňov pre mužov a ženy, ktoré nemôžu otehotnieť
- Teratogenita a nutnosť vyhnúť sa expozícii plodu
- Pokyny pre zdravotníckych pracovníkov a ošetrojúci personál týkajúce sa zaobchádzania s blistrom alebo s kapsulou Thalidomidu BMS
- Povinnosti zdravotníckych pracovníkov, ktorí plánujú predpísať alebo vydať Thalidomide BMS
 - Potreba poskytnúť komplexné odporúčania a poradenstvo pre pacientov
 - Zabezpečiť, že pacienti budú schopní dodržiavať požiadavky bezpečného používania Thalidomidu BMS
 - Potreba poskytnúť pacientom vhodnú edukačnú príručku, kartu pacienta a/alebo podobnú pomôcku

- Bezpečnostné poradenstvo týkajúce sa všetkých pacientov
 - Opis a liečba ischemickej choroby srdca (vrátane infarktu myokardu)
 - Spôsob vydania talidomidu po jeho predpísaní podľa podmienok schválených na národnej úrovni
 - Všetky nepoužité kapsuly sa majú po ukončení liečby vrátiť lekárnikovi
 - Pacient nemá počas liečby Thalidomidom BMS (ani počas prerušení podávania) a minimálne 7 dní po jej ukončení darovať krv
- Opis PPP a kategorizácia pacientov na základe pohlavia a reprodukčného potenciálu
 - Algoritmus implementácie PPP
 - Definícia žien, ktoré môžu otehotnieť a postupy predpisujúceho lekára, ak si nie je istý
- Bezpečnostné poradenstvo pre ženy, ktoré môžu otehotnieť
 - Nutnosť vyhnúť sa expozícii plodu
 - Opis PPP
 - Potreba účinnej antikoncepcie (a to aj v prípade, ak má žena amenoreu) a definícia účinnej antikoncepcie
 - Ak pacientka potrebuje zmeniť alebo ukončiť metódu antikoncepcie má informovať:
 - Lekára predpisujúceho antikoncepciu o tom, že užíva talidomid
 - Lekára predpisujúceho talidomid o tom, že ukončila alebo zmenila metódu antikoncepcie
 - Režim tehotenských testov
 - Poradenstvo ohľadom vhodných testov
 - Pred začatím liečby
 - Počas liečby na základe metódy antikoncepcie
 - Po ukončení liečby
 - Potreba okamžite ukončiť liečbu Thalidomidom BMS pri podozrení na tehotenstvo
 - Potreba okamžite informovať ošetrojúceho lekára pri podozrení na tehotenstvo
- Bezpečnostné poradenstvo pre mužov
 - Nutnosť vyhnúť sa expozícii plodu
 - Potreba používania kondómov, ak je sexuálna partnerka muža tehotná, alebo môže otehotnieť a nepoužíva účinnú antikoncepciu (a to aj v prípade, ak muž podstúpil vazektómiu).
 - Počas liečby Thalidomidom BMS
 - Počas minimálne 7 dní po poslednej dávke
 - Počas liečby (ani počas prerušení podávania) a počas minimálne 7 dní po ukončení liečby Thalidomidom BMS nemá darovať spermu alebo spermie
 - Ak partnerka muža otehotnie počas obdobia, kedy muž užíva Thalidomide BMS, alebo krátko po ukončení užívania Thalidomidu BMS, má muž okamžite informovať svojho ošetrojúceho lekára
- Požiadavky v prípade tehotenstva
 - Pokyny na okamžité ukončenie liečby Thalidomidom BMS u pacientky, u ktorej existuje podozrenie na tehotenstvo
 - Potreba poslať pacientku lekárovi so špecializáciou alebo skúsenosťami v teratológii a jej diagnostike, ktorý situáciu vyhodnotí a poskytne poradenstvo
 - Miestne kontaktné údaje na okamžité hlásenie akéhokoľvek podozrenia na tehotenstvo
- Miestne kontaktné údaje na hlásenie nežiaducich reakcií

Príručky pre pacientov

Príručky pre pacientov majú byť v 3 variantoch:

- Príručka pre ženy, ktoré môžu otehotnieť a ich partnera
- Príručka pre ženy, ktoré nemôžu otehotnieť
- Príručka pre mužov

Všetky príručky pre pacientov majú obsahovať nasledovné prvky:

- Talidomid je teratogénny
- Talidomid môže spôsobovať ischemickú chorobu srdca (vrátane infarktu myokardu).

- Opis karty pacienta a jej nevyhnutnosť
- Pokyny na zaobchádzanie s Thalidomidom BMS pre pacientov, opatrovateľov a rodinných príslušníkov
- Spôsob vydania Thalidomidu BMS po jeho predpísaní podľa podmienok schválených na národnej úrovni
- Pacient nesmie dávať Thalidomide BMS žiadnej inej osobe
- Pacient nesmie darovať krv počas liečby (vrátane obdobia prerušenia podávania) a počas minimálne 7 dní po ukončení liečby Thalidomidom BMS
- Pacient má povedať svojmu lekárovi o akýchkoľvek nežiaducich udalostiach
- Všetky nepoužité kapsuly sa majú na konci liečby vrátiť lekárnikovi

Prostredníctvom vhodnej príručky sa majú poskytnúť aj nasledovné informácie:

Príručka pre ženy, ktoré môžu otehotnieť:

- Nutnosť vyhnúť sa expozícii plodu
- Opis PPP
- Potreba účinnej antikoncepcie a definícia účinnej antikoncepcie
- Ak pacientka potrebuje zmeniť alebo ukončiť metódu antikoncepcie musí informovať:
 - Lekára predpisujúceho antikoncepciu o tom, že užíva talidomid
 - Lekára predpisujúceho talidomid o tom, že ukončila alebo zmenila metódu antikoncepcie
- Režim tehotenských testov
 - Pred začatím liečby
 - Počas liečby (vrátane prerušenia podávania), minimálne každé 4 týždne, okrem prípadu potvrdenej sterilizácie vajíčkovodov
 - Po ukončení liečby
- Potreba okamžite ukončiť liečbu Thalidomidom BMS pri podozrení na tehotenstvo
- Potreba okamžite informovať ošetrojúceho lekára pri podozrení na tehotenstvo

Príručka pre mužov

- Nutnosť vyhnúť sa expozícii plodu
- Potreba používania kondómov, ak je sexuálna partnerka muža tehotná alebo môže otehotnieť a nepoužíva účinnú antikoncepciu (a to aj v prípade, keď muž podstúpil vazektómiu)
 - Počas liečby Thalidomidom BMS (vrátane prerušenia podávania)
 - Počas minimálne 7 dní po poslednej dávke
- Informácia o tom, že ak partnerka muža otehotnie, má muž okamžite informovať svojho ošetrojúceho lekára
- Počas liečby (ani počas prerušenia podávania) a počas minimálne 7 dní po ukončení liečby Thalidomidom BMS nemá darovať spermu ani spermie

Karta pacienta alebo ekvivalentná pomôcka

Karta pacienta má obsahovať nasledovné prvky:

- Potvrdenie, že prebehlo vhodné osobné poradenstvo
- Dokumentáciu o reprodukčnom potenciáli
- Okienko (alebo podobný útvar), ktoré lekár zaškrtnie, aby potvrdil, že pacientka používa účinnú metódu antikoncepcie (ak ide o ženu, ktorá môže otehotnieť)
- Dátumy a výsledky tehotenských testov

Formuláre informovanosti o rizikách

Majú byť 3 typy formulárov informovanosti o rizikách, pre:

- Ženy, ktoré môžu otehotnieť
- Ženy, ktoré nemôžu otehotnieť
- Mužov

Všetky formuláre informovanosti o rizikách majú obsahovať nasledovné prvky:

- upozornenie o teratogenite
- pacienti dostali vhodné osobné poradenstvo pred začiatkom liečby
- potvrdenie, že pacient rozumie riziku týkajúceho sa talidomidu a opatreniam PPP
- dátum osobného poradenstva
- údaje o pacientovi, podpis a dátum
- meno predpisujúceho lekára, podpis a dátum
- cieľ tohto dokumentu, t. j. ako je uvedené v PPP: „Cieľom formulára informovanosti o rizikách je chrániť pacientov a prípadné plody tak, že sa zabezpečí, aby boli pacienti plne informovaní a chápali riziko teratogenity a ďalšie nežiaduce reakcie spojené s používaním talidomidu. Tento dokument nie je zmluva a nikoho nezaväzuje zodpovednosti v súvislosti s bezpečným používaním lieku a prevenciou expozície plodu.”

Formuláre informovanosti o rizikách pre ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú obsahovať aj:

- Potvrdenie, že lekár pacientku poučil o nasledovnom:
 - potrebe vyhnúť sa expozícii plodu
 - že, ak je tehotná alebo plánuje otehotnieť nesmie užívať talidomid
 - že rozumie nutnosti vyhnúť sa užívaniu talidomidu počas tehotenstva a bez prerušenia dodržiavať účinné metódy antikoncepcie, a to minimálne 4 týždne pred začatím liečby, počas celého trvania liečby a minimálne 4 týždne po ukončení liečby
 - že ak potrebuje zmeniť metódu antikoncepcie alebo ju ukončiť, má informovať:
 - lekára, ktorý jej predpisuje antikoncepciu, že užíva Thalidomide BMS
 - lekára, ktorý jej predpisuje Thalidomide BMS, že prestala používať antikoncepciu alebo zmenila metódu antikoncepcie
 - o potrebe tehotenských testov, t. j. pred liečbou, minimálne každé 4 týždne počas liečby a po liečbe
 - o potrebe okamžite ukončiť užívanie Thalidomidu BMS pri podozrení na tehotenstvo
 - o potrebe okamžite kontaktovať svojho lekára pri podozrení na tehotenstvo
 - o tom, aby liek nedávala žiadnej inej osobe
 - o tom, aby počas liečby (vrátane prerušenia podávania) a minimálne 7 dní po ukončení liečby Thalidomidom BMS nedarovala krv
 - o tom, aby po ukončení liečby vrátila nepoužité kapsuly lekárnikovi

Formuláre informovanosti o rizikách pre ženy, ktoré nemôžu otehotnieť, majú obsahovať aj:

- Potvrdenie, že lekár pacientku poučil o nasledovnom:
 - o tom, aby liek nedávala žiadnej inej osobe
 - o tom, aby počas liečby (vrátane prerušenia podávania) a minimálne 7 dní po ukončení liečby Thalidomidom BMS nedarovala krv
 - o tom, aby po ukončení liečby vrátila nepoužité kapsuly lekárnikovi

Formuláre informovanosti o rizikách pre mužov majú obsahovať aj:

- Potvrdenie, že lekár pacienta poučil o nasledovnom:
 - potrebe vyhnúť sa expozícii plodu
 - o tom, že talidomid sa nachádza v sperme, a o potrebe používať kondóm, ak je sexuálna partnerka muža tehotná alebo ide o pacientku, ktorá môže otehotnieť, ktorá nepoužíva účinnú antikoncepciu (a to aj v prípade, ak muž podstúpil vazektómiu)
 - že ak jeho partnerka otehotnie, má o tom okamžite informovať svojho ošetrojúceho lekára a vždy používať kondóm
 - o tom, aby liek nedával žiadnej inej osobe
 - že počas liečby (vrátane prerušenia podávania) a minimálne 7 dní po ukončení liečby Thalidomidom BMS nemá darovať krv alebo spermu.
 - o tom, aby po ukončení liečby vrátil nepoužité kapsuly lekárnikovi

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Thalidomide BMS 50 mg tvrdé kapsuly
talidomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 50 mg talidomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

UPOZORNENIE: Talidomid spôsobuje vrodené chyby a úmrtie plodu. Neužívajte počas tehotenstva alebo dojčenia.

Musíte dodržiavať program prevencie tehotenstva pre Thalidomide BMS.

Balenie udržiavajte neporušené.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek vráťte lekárnikovi.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/443/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Thalidomide BMS 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Thalidomide BMS 50 mg
talidomid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Thalidomide BMS 50 mg tvrdé kapsuly talidomid

VAROVANIE

Talidomid spôsobuje vrodené chyby a úmrtie plodu. Nesmiete užívať talidomid, ak ste tehotná alebo môžete otehotnieť. Musíte dodržiavať rady vášho lekára o antikoncepcii.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Thalidomide BMS a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Thalidomide BMS
3. Ako užívať Thalidomide BMS
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Thalidomide BMS
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Thalidomide BMS a na čo sa používa

Čo je Thalidomide BMS

Thalidomide BMS obsahuje aktívnu látku nazývanú talidomid. Táto látka patrí do skupiny liečiv, ktoré ovplyvňujú činnosť vášho imunitného systému.

Na čo sa Thalidomide BMS používa

Thalidomide BMS sa v kombinácii s dvoma ďalšími liekmi, melfalánom a prednizónom, používa na liečbu dospelých pacientov s typom rakoviny s názvom mnohopočetný myelóm. Používa sa u ľudí vo veku 65 rokov a viac, u ktorých bol nedávno diagnostikovaný mnohopočetný myelóm a doposiaľ neboli predpísané iné lieky na jeho liečbu alebo u ľudí mladších ako 65 rokov, ktorí nemôžu byť liečení vysokými dávkami chemoterapie, pretože to môže byť pre telo veľmi ťažko zvládnuteľné.

Čo je mnohopočetný myelóm

Mnohopočetný myelóm je druh rakoviny, ktorá postihuje určitý typ bielych krviniek, nazývaných plazmatické bunky. Tieto bunky sa zhromažďujú v kostnej dreni a nekontrolovane sa delia. To môže poškodiť kosť a obličky. Mnohopočetný myelóm všeobecne nemôže byť vyliečený. Je však možné dosiahnuť významnú redukciu alebo aj na isté časové obdobie vymiznutie prejavov a príznakov. To sa nazýva „remisia ochorenia”.

Ako Thalidomide BMS funguje

Thalidomide BMS napomáha bunkovej zložke imunitného systému a priamo atakuje rakovinové bunky. Účinkuje niekoľkými rôznymi spôsobmi:

- zastavuje rozvoja rakovinových buniek,
- zastavuje rastu krvných ciev v nádore,
- stimuluje tú časť imunitného systému, ktorá atakuje rakovinové bunky.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Thalidomide BMS

Váš lekár vám poskytne špecifické pokyny, a to najmä o vplyve talidomidu na nenarodené deti (uvedené v programe prevencie tehotenstva pri lieku Thalidomide BMS).

Od vášho lekára dostanete príručku pre pacienta. Pozorne si ju prečítajte a dodržiavajte príslušné pokyny.

Ak týmto pokynom úplne nerozumiete, požiadajte svojho lekára pred užitím talidomidu o ich opätovné vysvetlenie. Pozrite si aj ďalšie informácie v tejto časti pod názvom „Upozornenia a opatrenia“ a „Tehotenstvo a dojčenie“.

Neužívajte Thalidomide BMS

- ak ste tehotná, alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná alebo tehotenstvo plánujete, **pretože Thalidomide BMS spôsobuje vrodené chyby a úmrtie plodu,**
- ak môžete otehotnieť a nemôžete dodržiavať požadované antikoncepčné opatrenia na prevenciu tehotenstva (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“ a „Tehotenstvo a dojčenie“),
- ak môžete otehotnieť, váš lekár pri každom predpísaní lieku zaznamená, že boli prijaté potrebné opatrenia a poskytne vám toto potvrdenie,
- ak ste alergický na talidomid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku uvedených v časti 6 „Obsah balenia a ďalšie informácie“.

Ak sa na vás vzťahuje niektorý z vyššie uvedených bodov, neužívajte Thalidomide BMS. Ak si nie ste istí, obráťte sa pred užívaním Thalidomide BMS na svojho lekára alebo lekárnika.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať tento liek, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru v nasledujúcich prípadoch:

Pre ženy užívajúce Thalidomide BMS

Pred začatím liečby sa musíte opýtať svojho lekára, či môžete otehotnieť, a to aj v prípade, ak to považujete za nepravdepodobné. Otehotnieť môžete aj vtedy, ak v dôsledku liečby rakoviny nemáte menštruačné krvácanie.

Ak môžete otehotnieť:

- Váš lekár zabezpečí, aby ste podstúpili tehotenský test
 - pred liečbou
 - každé 4 týždne počas liečby
 - 4 týždne po skončení liečby
- Musíte používať jednu účinnú metódu antikoncepcie:
 - minimálne 4 týždne pred začatím liečby
 - počas liečby
 - minimálne 4 týždne po skončení liečby

Váš lekár vám povie, akú antikoncepčnú metódu máte používať.

Ak môžete otehotnieť, váš lekár pri každom predpisovaní lieku zaznamená skutočnosť, že boli prijaté potrebné opatrenia ako je popísané vyššie.

Pre mužov užívajúcich Thalidomide BMS

Talidomid prechádza do spermy. Preto nesmiete mať nechránený pohlavný styk, a to ani vtedy, ak ste podstúpili vazektómiu.

- Musíte sa vyhnúť počatiu a akejkoľvek expozícii počas tehotenstva. Vždy používajte kondóm:
 - počas liečby
 - minimálne 7 dní po ukončení liečby
- Spermu nesmiete darovať:
 - počas liečby
 - minimálne 7 dní po ukončení liečby

Pre všetkých pacientov

Pred užitím Thalidomide BMS sa obráťte na svojho lekára ak:

- nerozumiete radám svojho lekára ohľadom antikoncepcie alebo si myslíte, že tieto rady nemôžete dodržiavať.
- ste mali srdcový infarkt, ste mali v minulosti krvnú zrazeninu, alebo ak fajčíte, máte vysoký krvný tlak alebo vysoké hladiny cholesterolu. Počas liečby Thalidomide BMS existuje zvýšené riziko vzniku krvných zrazenín v žilách a tepnách (pozri tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- ste mali alebo máte neuropatiu, t. j. poškodenie nervov spôsobujúce trpnutie, abnormálnu koordináciu alebo bolesť rúk a nôh (pozri tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- ste mali alebo máte pomalý srdcový tep (to môže byť príznak bradykardie).
- máte vysoký tlak krvi v pľúcnych tepnách (pozri tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- máte znížený počet bielych krviniek (neutropénia) sprevádzaný horúčkou a infekciou.
- máte znížený počet krvných doštičiek. Budete náchylnejší na krvácanie a tvorbu modrín.
- máte alebo ste mali poškodenie pečene (poruchy pečene) vrátane abnormálnych výsledkov pečeňových testov.
- máte alebo ste mali závažnú kožnú reakciu, ktorá sa nazýva Stevensov-Johnsonov syndróm, toxickú epidermálnu nekrolýzu alebo DRESS-syndróm (ktorý je tiež známy ako DRESS alebo syndróm liekovej precitlivenosti). (Opis príznakov pozri v časti 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- ste počas užívania lieku Thalidomide BMS mali alergickú reakciu, ako napr. vyrážka, svrbenie, opuch, závraty alebo problémy s dýchaním.
- trpíte nespavosťou.
- ste mali horúčku, zimnicu, alebo silné chvenie, možno komplikované nízkym krvným tlakom a zmätenosťou (to môžu byť príznaky závažných infekcií).
- máte alebo ste v minulosti mali vírusové infekcie, konkrétne ovčie kiahne, pásový opar, infekciu hepatitídy typu B (žltáčka typu B) alebo HIV. Ak máte pochybnosti, poraďte sa so svojím lekárom. Liečba liekom Thalidomide BMS môže zapríčiniť, že sa vírus u pacientov, ktorí sú nosiči, stane znova aktívnym a spôsobí návrat infekcie. Váš lekár vás pred začatím liečby skontroluje, či ste niekedy mali infekciu hepatitídy typu B.
- máte problémy s obličkami alebo pečeňou (pozri tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).

Pred užitím talidomidu môže byť funkcia vašej štítnej žľazy skontrolovaná a počas liečby sledovaná.

Ak sa u vás kedykoľvek počas liečby alebo po nej vyskytne nasledovné, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre: rozmazané videnie, strata zraku alebo dvojité videnie, ťažkosti pri rozprávaní, slabosť v ramenách alebo nohách, zmena spôsobu chôdze alebo problémy s rovnováhou, pretrvávajúca necitlivosť, znížená citlivosť alebo strata citlivosti, strata pamäti alebo zmätenosť. Vo všetkých prípadoch môže ísť o príznaky závažného a potenciálne smrteľného ochorenia mozgu známeho ako progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). Ak sa u vás tieto príznaky vyskytli pred liečbou Thalidomidom BMS, povedzte svojmu lekárovi o všetkých zmenách týchto príznakov.

Lekár môže skontrolovať, či nemáte v celom tele, vrátane kostnej drene, veľký celkový počet nádorov. Tento stav môže viesť k rozpadu nádorov, čoho následkom sú neobvykle vysoké hladiny chemických látok v tele, ktoré môžu viesť ku zlyhaniu obličiek (tento stav sa nazýva syndróm z rozpadu nádoru) (pozri tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).

Váš lekár má posúdiť, či sa u vás počas liečby liekom Thalidomide BMS nerozvinuli ďalšie typy hematologických malignít (ochorení krvi) (nazývané akútna myeloidná leukémia a myelodysplastický syndróm) (pozri tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).

Počas liečby liekom Thalidomide BMS a minimálne 7 dní po jej ukončení nesmiete darovať krv.

Ak si nie ste istí, či sa na vás vzťahujú pokyny opísané vyššie, pred užitím Thalidomide BMS sa poraďte so svojím lekárom.

Deti a dospievajúci

Thalidomide BMS sa neodporúča užívať u detí a mladistvých vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Thalidomide BMS

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Platí to aj o liekoch, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, vrátane rastlinných liekov.

Nezabudnite lekára upovedomiť, ak užívate iné liečivá, ktoré:

- spôsobujú ospalosť, pretože talidomid môže zvýšiť ich účinky. To zahŕňa sedatíva (ako anxiolytiká, hypnotiká, antipsychotiká, H₁-antihistaminiká, opiátové deriváty a barbituráty),
- spomaľujú srdcovú frekvenciu (vyvolávajú bradykardiu ako anticholinesterázy a beta blokátory),
- sú používané na liečbu srdcových ťažkostí a komplikácií (ako napríklad digoxín) alebo na riedenie krvi (ako napríklad warfarín),
- sú spojené s neuropatiou (poškodenie nervov), ako sú napr. iné lieky na liečbu rakoviny,
- sú používané ako antikoncepcia.

Thalidomide BMS a jedlo, nápoje a alkohol

Počas užívania Thalidomide BMS nepite alkohol, pretože alkohol môže spôsobiť ospalosť a Thalidomide BMS môže túto ospalosť ešte znásobiť.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Talidomid spôsobuje vážne vrodené chyby alebo úmrtie nenarodeného dieťaťa.

- Už aj jedna kapsula užitá tehotnou ženou môže u dieťaťa spôsobiť vážne vrodené chyby.
- Medzi tieto chyby patria kratšie ruky alebo nohy, znetvorené dlane alebo chodidlá, chyby očí alebo uší a problémy s vnútornými orgánmi.

Ak ste tehotná, Thalidomide BMS nesmiete užívať. Zároveň nesmiete otehotnieť počas liečby Thalidomide BMS.

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte používať jednu účinnú antikoncepčnú metódu (pozri časť 2, „Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Thalidomide BMS”).

Liečbu musíte ukončiť a hneď informovať svojho lekára:

- keď nedostanete menštruáciu alebo si myslíte, že ste ju nedostali, keď sa u vás objaví nezvyčajné menštruačné krvácanie alebo máte podozrenie, že ste tehotná,
- keď máte heterosexuálny pohlavný styk bez použitia účinnej antikoncepčnej metódy.

Ak otehotníte počas liečby talidomidom, musíte okamžite prestať s liečbou a informovať svojho lekára.

Ak ste muž užívajúci Thalidomide BMS a máte partnerku, ktorá môže otehotnieť, pozrite si časť 2 „Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Thalidomide BMS”. Ak vaša partnerka otehotnie v čase, keď užívate talidomid, okamžite informujte svojho lekára.

Dojčenie

Nedoјčíte počas užívania lieku Thalidomide BMS, pretože nie je známe, či talidomid prechádza do ľudského materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak sa u vás prejavia vedľajšie účinky ako závrat, únava, ospalosť alebo rozmazané videnie, neved'te vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje.

3. Ako užívať Thalidomide BMS

Vždy užívajte Thalidomide BMS presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko užiť

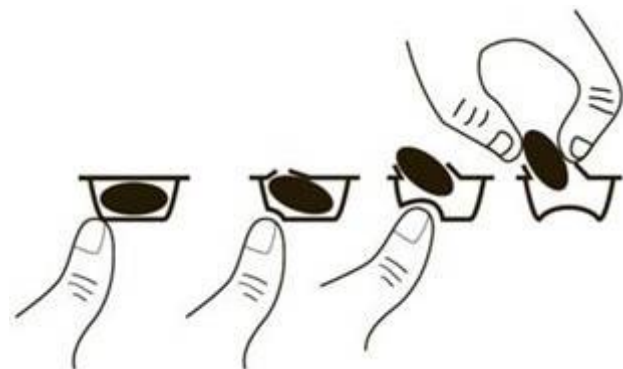
Odporúčaná dávka je 200 mg (4 x 50 mg kapsuly) denne u dospelých vo veku 75 rokov a mladších alebo 100 mg (2 x 50 mg kapsuly) denne u dospelých starších ako 75 rokov. Vašu dávku však pre vás zvolí lekár, ktorý vás bude monitorovať a môže vašu dávku upraviť. Váš lekár vám povie, ako užívať Thalidomide BMS a ako dlho ho budete musieť užívať (pozri časť 2, „Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Thalidomide BMS“).

Thalidomide BMS sa užíva denne v liečebných cykloch, pričom každý cyklus trvá 6 týždňov, v kombinácii s melfalánom a prednizónom, ktoré sa užívajú v 1. až 4. deň každého 6-týždňového cyklu.

Užívanie tohto lieku

- Kapsuly nerozlamujte, neotvárajte ani nerozhádzajte. Ak príde prášok z rozlomenej kapsuly lieku Thalidomide BMS do kontaktu s kožou, okamžite a dôkladne si umyte kožu mydlom a vodou.
- Zdravotnícki pracovníci, ošetrojúci personál a rodinní príslušníci majú pri narábaní s blistrom alebo kapsulou používať jednorazové rukavice. Následne sa rukavice opatrne odstránia, aby sa zabránilo kontaktu s kožou, uložia sa do uzatvárateľného plastového polyetylénového vrečka a zlikvidujú sa v súlade s národnými požiadavkami. Ruky sa následne dôkladne umyjú vodou a mydlom. Ženy, ktoré sú tehotné alebo majú podozrenie, že by mohli byť tehotné, nesmú s blistrom alebo s kapsulou narábať.
- Tento liek užívajte ústami.
- Kapsuly prehltajte celé a zapite ich plným pohárom vody.
- Kapsuly nedrviť ani nežuť.
- Kapsuly užite ako jednu dávku pred spaním. Takto sa zníži pravdepodobnosť, že budete v iných častiach dňa pociťovať ospalosť.

Pri vyberaní kapsuly z blistra zatlačte len na jednu stranu kapsuly a tým ju pretlačte cez fóliu. Nepokúšajte sa tlačiť na stred kapsuly, tým by ste ju mohli rozlomiť.



Ak užijete viac Thalidomide BMS, ako máte

Ak užijete viac Thalidomide BMS, ako ste mali, poraďte sa so svojím lekárom alebo choďte priamo do nemocnice. Ak je to možné, zoberte si so sebou balenie lieku a túto písomnú informáciu.

Ak zabudnete užiť Thalidomide BMS

Ak zabudnete užiť Thalidomide BMS v pravidelnom čase a

- uplynulo menej než 12 hodín, ihneď kapsuly užite.
- uplynulo viac než 12 hodín, kapsuly neužívajte. Nasledujúce kapsuly užite vo zvyčajnom čase na druhý deň.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Pri tomto lieku sa môžu prejavovať nasledovné vedľajšie účinky:

Prestaňte užívať Thalidomide BMS a okamžite navštívte lekára, ak spozorujete nasledovné závažné vedľajšie účinky – je možné, že budete potrebovať neodkladnú zdravotnú starostlivosť:

- Mimoriadne silné a závažné kožné reakcie. Nežiaduce kožné reakcie sa môžu objaviť ako výsev s pľuzgiermi alebo bez pľuzgierov. Môžu sa vyskytnúť podráždenie kože, citlivosť alebo opuch úst, hrdla, očí, nosa a v okolí genitálií, opuch a horúčka a príznaky ako pri chrípke. Tieto príznaky môžu byť prejavom vzácnych a závažných kožných reakcií ako sú Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza alebo DRESS syndróm.
- Alergické reakcie, ako je lokalizovaná (na určitom mieste tela) alebo generalizovaná (postihujúca celé telo) svrbíaca vyrážka, angioedém a anafylaktická reakcia (závažný typ alergickej reakcie, ktorý sa môže prejavovať ťažkou, kožnými vyrážkami, opuchom očí, úst alebo tváre, dýchacími ťažkosťami alebo svrbením).

Ak spozorujete niektorý z nasledovných závažných vedľajších účinkov, okamžite o tom informujte svojho lekára:

- **Znížená citlivosť, trpnutie, abnormálna koordinácia alebo bolesť dlaní a chodidiel.**
Môže to byť spôsobené poškodením nervov (tzv. „periférna neuropatia“), čo je veľmi častý vedľajší účinok. Môže sa stať veľmi závažným, bolestivým a obmedzujúcim. Ak pocítite takéto príznaky, okamžite sa poroďte so svojím lekárom, ktorý môže znížiť dávku alebo vysadiť liečbu. K tomuto vedľajšiemu účinku zvyčajne dochádza, ak sa liek užíva niekoľko mesiacov, no môže sa objaviť aj skôr. Môže sa objaviť aj určitý čas po ukončení liečby. Ochorenie nemusí ustúpiť, prípadne ustúpi len pomaly.
- **Náhla bolesť v hrudi alebo sťažené dýchanie.**
Môže to byť spôsobené krvnými zrazeninami v tepnách vedúcich do pľúc (tzv. „pľúcna embólia“), čo je častý vedľajší účinok. K tomuto stavu môže dôjsť počas liečby alebo po jej skončení.
- **Bolesť alebo opúchanie nôh, najmä ich dolnej časti alebo lýtok.**
Môže to byť spôsobené krvnými zrazeninami v žilách nohy (hlboká žilová trombóza), čo je častý vedľajší účinok. K tomuto stavu môže dôjsť počas liečby alebo po jej skončení.
- **Bolesť na hrudi, ktorá vyžaruje do rúk, krku, čeluste, chrbta alebo žalúdka, pocit zvýšeného potenia a dýchavičnosti, nevoľnosť alebo vracanie.**
Môžu to byť príznaky srdcového záchvatu/srdcového infarktu (ktorý môže byť spôsobený krvnými zrazeninami v srdcových tepnách).
- **Prechodné problémy so zrakom alebo s rečou.**
Môžu to byť príznaky mozgovej príhody (ktorá môže byť spôsobená krvnou zrazeninou v mozgovej tepne).
- **Horúčka, zimnica, bolesť hrdla, kašeľ, vriedky v ústach alebo akékoľvek iné príznaky infekcie.**
- **Krvácanie alebo tvorba modrín bez poranenia.**

Medzi ďalšie vedľajšie účinky patria:

Je dôležité poznamenať, že u malého počtu pacientov s mnohopočetným myelómom sa môžu rozvinúť ďalšie typy rakoviny, predovšetkým hematologické, a je možné, že toto riziko sa môže zvýšiť pri liečbe Thalidomide BMS; preto má váš lekár starostlivo posúdiť prínos a riziko pri predpisovaní Thalidomide BMS.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Zápcha.
- Závrat.
- Ospalosť, únava.
- Tras (tremor).
- Znížená alebo abnormálna citlivosť (dyzestézia).
- Opuchy dlaní a chodidiel.
- Zníženie počtu krviniek. Toto môže znamenať, že je pravdepodobnejšie, že sa u vás vyvinú infekcie. Váš lekár bude počas liečby Thalidomide BMS sledovať váš krvný obraz.

Časté (môžu postihovať do 1 z 10 osôb)

- Zlé trávenie, nutkanie na vracanie (nauzea), nevoľnosť (vracanie), sucho v ústach.
- Vyrážka, suchá pokožka.
- Pokles počtu bielych krviniek (neutropénia) sprevádzaný horúčkou a infekciou.
- Pokles počtu červených a bielych krviniek a krvných doštičiek v rovnakom čase (pancytopénia).
- Pocit slabosti, pocit na odpadnutie alebo pocit nestability, nedostatok energie alebo sily, nízky tlak krvi.
- Horúčka, celkový nezdravý pocit.
- Kŕče.
- Točenie hlavy, problémy so vstávaním a normálnym pohybom.
- Rozmazané videnie.
- Infekcia pľúc (pneumónia), ochorenie pľúc.
- Pomalý tep, zlyhanie srdca.
- Depresia, zmätenosť, zmeny nálady, úzkosť.
- Zhoršenie sluchu alebo hluchota.
- Ochorenie obličiek (zlyhanie obličiek).

Menej časté (môžu postihovať do 1 zo 100 osôb)

- Zápal a opuch priedušiek v pľúcach (bronchitída).
- Zápal vnútornej steny žalúdka.
- Prederavenie časti hrubého čreva, čo môže spôsobiť infekciu.
- Obštrukcia (nepriechodnosť) čreva.
- Pokles krvného tlaku pri stoji, čo môže viesť k omdlietiu.
- Nepravdivý srdcový rytmus (blokáda srdca alebo atriálna fibrilácia), pocit mdloby alebo strata vedomia.

Neznáme (častosť nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- Nedostatočná činnosť štítnej žľazy (hypotyreoidizmus).
- Sexuálna dysfunkcia, napríklad impotencia.
- Závažná infekcia krvi (sepsa) sprevádzaná horúčkou, zimnicou a silným chvením, môže byť komplikovaná nízkym krvným tlakom a zmätenosťou (septický šok).
- Syndróm z rozpadu nádoru – metabolické komplikácie, ktoré sa vyskytujú počas liečby rakoviny a niekedy aj bez liečby. Tieto komplikácie sú spôsobené rozkladom odumierajúcich rakovinových buniek a môžu zahŕňať nasledovné: zmeny v chemickom zložení krvi; vysokú hladinu draslíka, fosforu, kyseliny močovej a nízku hladinu vápnika, ktoré následne vedú k zmenám vo funkcii obličiek, srdcového rytmu, kŕčom a niekedy k úmrtiu.
- Poškodenie pečene (porucha pečene) vrátane výsledkov pečeňových testov mimo normy.
- Krvácanie zo žalúdka alebo čriev (gastrointestinálne krvácanie).
- Zhoršenie príznakov Parkinsonovej choroby (ako je triaška, depresia alebo zmätenosť).
- Bolesť v hornej časti brucha a/alebo bolesť chrbta, ktorá môže byť závažná a ktorá pretrváva niekoľko dní, môže byť sprevádzaná nevoľnosťou, vracaním, horúčkou a rýchlym tepom – tieto príznaky môžu byť zapríčinené zápalom podžalúdkovej žľazy (pankreatitída).
- Zvýšenie krvného tlaku v krvných cievach, ktoré zasobujú pľúca, čo môže viesť k dýchavičnosti, únave, závratu, bolesti na hrudníku, zrýchlenému tepu alebo opuchu nôh alebo členkov (pľúcna hypertenzia).

- Vírusové infekcie, vrátane herpes zoster (tiež známy ako „pásový opar“, vírusová infekcia, ktorá spôsobuje bolestivú kožnú vyrážku a pľuzgiere) a návratu infekcie hepatitídy typu B (ktorá môže spôsobiť žltnutie kože a očí, tmavohnedé zafarbenie moču, bolesť pravej strany žalúdka, horúčku a nevoľnosť alebo vracanie).
- Ochorenie mozgu s príznakmi ako zmenené videnie, bolesť hlavy, záchvaty a zmätenosť, s vysokým krvným tlakom alebo bez vysokého krvného tlaku (syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie, resp. PRES).
- Ochorenie postihujúce kožu spôsobené zápalom malých krvných ciev spojené s bolesťou kĺbov a horúčkou (leukocytoklastická vaskulitída).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Thalidomide BMS

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na papierovej škatuľke a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akékoľvek poškodenie alebo známky manipulácie.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Po skončení liečby všetky nepoužité kapsuly vráťte lekárnikovi alebo lekárovi. Tieto opatrenia zabránia zneužitiu.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Thalidomide BMS obsahuje

- Liečivo je talidomid. Každá kapsula obsahuje 50 mg talidomidu.
- Ďalšie pomocné látky sú:
 - Kapsula obsahuje preželatínovaný škrob a magnéziumstearát.
 - Obal kapsuly obsahuje želatínu a oxid titaničitý (E171).
 - Tlačové farbivo sa skladá zo šelaku, čierneho oxidu železitého (E172) a propylénglykolu.

Ako vyzerá Thalidomide BMS a obsah balenia

Thalidomide BMS sú biele tvrdé kapsuly s potlačou „Thalidomide BMS 50 mg“. Kapsuly sa dodávajú v papierovej škatuľke, ktorá obsahuje 28 kapsúl (2 blistre po 14 kapsúl).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.