

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Talidomid BMS 50 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 50 mg talidomida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Kapsule, motno bele barve, z oznako „Thalidomide BMS 50 mg“.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Talidomid BMS v kombinaciji z melfalanom in prednizonom je indicirano za primarno zdravljenje bolnikov z nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, starih ≥ 65 let, ali za bolnike, pri katerih zdravljenje z visokimi odmerki kemoterapije ni primerno.

Zdravilo Talidomid BMS se predpisuje in izdaja v skladu s programom Talidomid BMS za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje lahko začne in nadzira samo zdravnik, ki ima strokovno znanje za ravnanje z imunomodulatorji ali kemoterapevtiki in popolnoma razume tveganja zdravljenja s talidomidom ter zahteve glede nadzorovanja (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek talidomida je 200 mg na dan peroralno.

Dovoljenih je največ 12 ciklov po 6 tednov (42 dni).

Preglednica 1: Začetni odmerki talidomida v kombinaciji z melfalanom in prednizonom

Starost (leta)	ANC* (/ μ l)		Število trombocitov (/ μ l)	talidomid ^{a,b}	melfalan ^{c,d,e}	prednizon ^f
≤ 75	≥ 1500	IN	$\geq 100\ 000$	200 mg na dan	0,25 mg/kg na dan	2 mg/kg na dan
≤ 75	< 1500 , vendar ≥ 1000	ALI	$< 100\ 000$, vendar $\geq 50\ 000$	200 mg na dan	0,125 mg/kg na dan	2 mg/kg na dan
> 75	≥ 1500	IN	$\geq 100\ 000$	100 mg na dan	0,20 mg/kg na dan	2 mg/kg na dan
> 75	< 1500 , vendar ≥ 1000	ALI	$< 100\ 000$, vendar $\geq 50\ 000$	100 mg na dan	0,10 mg/kg na dan	2 mg/kg na dan

*ANC: absolutno število nevtrofilcev

^a Talidomid se daje enkrat dnevno pred spanjem od 1. do 42. dne vsakega 42-dnevnega cikla.

^b Znano je, da zaradi sedativnega učinka, povezanega s talidomidom, dajanje pred spanjem na splošno izboljša prenašanje.

^c Melfalan se daje enkrat dnevno od 1. do 4. dne vsakega 42-dnevnega cikla.

^d Odmerjanje melfalana: zmanjšajte odmerek za 50 % pri zmerni (očistek kreatinina: ≥ 30 , vendar < 50 ml/min) ali hudi (CrCl: < 30 ml/min) insuficienci ledvic.

^e Največji dnevni odmerek melfalana: 24 mg (osebe, stare ≤ 75 let) ali 20 mg (osebe, stare > 75).

^f Prednizon se daje enkrat na dan od 1. do 4. dne vsakega 42-dnevnega cikla.

Bolnike je treba nadzorovati za: trombembolične dogodke, periferno nevropatijo, hude kožne reakcije, bradikardijo, sinkopo, somnolenco, nevtropenijo in trombocitopenijo (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Glede na stopnjo toksičnosti po splošnih merilih Nacionalnega inštituta za raka (NCI CTC - National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) bo morda potrebna odložitev, zmanjšanje odmerka ali ukinitvev zdravljenja.

Če je od izpuščenega odmerka preteklo manj kot 12 ur, bolnik odmerek lahko vzame. Če je od izpuščenega odmerka ob običajnem času preteklo več kot 12 ur, bolnik odmerka ne sme vzeti, pač pa naj vzame naslednji odmerek ob običajnem času naslednji dan.

Trombembolični dogodki

Tromboprofilakso je treba dajati vsaj prvih pet mesecev zdravljenja, še zlasti pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja za nastanek tromboze. Priporočiti morate uporabo profilaktičnih antitrombotikov, kakršni so nizkomolekularni heparini ali varfarin. O uvajanju zaščitnih ukrepov proti trombozi se morate odločiti po skrbni oceni dejavnikov tveganja pri posameznem bolniku (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.8).

Če se pri bolniku pojavijo katerikoli trombembolični dogodki, morate zdravljenje ukiniti in pričeti s standardno antikoagulacijsko terapijo. Ko se bolnika stabilizira z antikoagulacijskim zdravljenjem in so odpravljeni vsi zapleti trombemboličnega dogodka, se lahko ponovno prične zdravljenje s talidomidom v prvotnem odmerku, odvisno od ocene tveganja in koristi. Med zdravljenjem s talidomidom naj bolnik nadaljuje z antikoagulacijsko terapijo.

Nevtropenija

Redno je treba kontrolirati število belih krvničk in diferencialno krvno sliko v skladu z onkološkimi smernicami, zlasti pri bolnikih, ki so nagnjeni k nevtropeniji. Glede na stopnjo NCI CTC bo morda potrebna odložitev, zmanjšanje odmerka ali ukinitvev zdravljenja.

Trombocitopenija

Redno je treba kontrolirati število trombocitov v skladu z onkološkimi smernicami. Glede na stopnjo NCI CTC bo morda potrebna odložitev, zmanjšanje odmerka ali ukinitvev zdravljenja.

Periferna nevropatija

Spremembe odmerka zaradi periferne nevropatije so opisane v preglednici 2.

Preglednica 2: Priporočene spremembe odmerkov za nevropatijo, povezano s talidomidom, za primarno zdravljenje diseminiranega plazmocitoma

Resnost nevropatije	Sprememba odmerka in režima
1. stopnja (parestezija, slabotnost in/ali izguba refleksov) brez izgube funkcij	Nadaljujte z nadzorovanjem bolnika s kliničnimi pregledi. Premislite o zmanjšanju odmerka, če se simptomi poslabšajo, vendar pa ni nujno, da se bodo simptomi po zmanjšanju odmerka izboljšali.
2. stopnja (ovira funkcije, vendar ne dnevnih aktivnosti)	Zmanjšajte odmerek ali prekinite zdravljenje in nadaljujte z nadzorovanjem bolnika s kliničnimi in nevrološkimi pregledi. Če ni izboljšanja ali se nevropatija nenehno slabša, ukinite zdravljenje. Če se nevropatija izboljša do 1. stopnje ali še bolj, se lahko ponovno prične z zdravljenjem, če je razmerje med koristjo in tveganjem ugodno.
3. stopnja (ovira dnevne aktivnosti)	Ukinite zdravljenje.
4. stopnja (nevropatija, ki bolnika onesposobi)	Ukinite zdravljenje.

Alergijske reakcije in hude reakcije na koži

O prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja s talidomidom je treba razmisliti pri kožnem izpuščaju 2.-3. stopnje. Talidomid je treba ukiniti pri angioedemu, anafilaktični reakciji, izpuščaju 4. stopnje,

eksfoliativnem ali buloznem izpuščaju in pri sumu na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) ali reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) in ga po ukinitvi zaradi teh reakcij ne smemo spet začeti dajati.

Starejša populacija

Ni priporočil o posebnem prilagajanju odmerkov za starejše bolnike, stare ≤ 75 let. Za bolnike, stare > 75 let, je priporočeni začetni odmerek talidomida 100 mg na dan. Začetni odmerek melfalana je treba pri bolnikih, starejših od > 75 let, zmanjšati, pri čemer upoštevamo izhodiščno rezervo kostnega mozga in funkcijo ledvic. Priporočeni začetni odmerek melfalana je 0,1 do 0,2 mg/kg na dan glede na rezervo kostnega mozga, odmerek se zmanjša še za nadaljnjih 50 % pri zmerni (očistek kreatinina: ≥ 30 , vendar < 50 ml/minuto) ali hudi (CrCl: < 30 ml/minuto) insuficienci ledvic. Največji dnevni odmerek melfalana pri bolnikih, starih > 75 let, je 20 mg (glejte preglednico 1).

Bolniki z ledvično ali jetrno okvaro

Za zdravilo Talidomid BMS niso izvajali formalnih študij pri bolnikih z okvaro ledvične ali jetrne funkcije. Posebnih priporočil o odmerkih za to skupino bolnikov ni. Bolnike s hudo okvaro organov je treba skrbno spremljati v zvezi z neželenimi učinki.

Pediatrična populacija

Zdravilo Talidomid BMS ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo diseminirani plazmocitom.

Način uporabe

Zdravilo Talidomid BMS se jemlje v enkratnem odmerku pred spanjem, za zmanjšanje vpliva somnolence. Kapsul ne odpirajte in ne drobite (glejte poglavje 6.6).

Priporočljivo je pritisniti samo na en konec kapsule, da jo odstranite iz pretisnega omota, s čimer boste zmanjšali nevarnost, da bi se kapsula deformirala ali prelomila.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na talidomid ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnice (glejte poglavje 4.6).
- Ženske v rodni dobi, razen če izpolnjujejo pogoje programa za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Moški bolniki, ki niso sposobni slediti kontracepcijskim ukrepom ali se ravnati v skladu z njimi (glejte poglavje 4.4.).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Teratogeni učinki

Talidomid je močan humani teratogen, ki inducira visoko pogostnost resnih in smrtno nevarnih prirojenih okvar. Nosečnice ali ženske, ki lahko zanosijo, ne smejo nikoli jemati talidomida, razen če so izpolnjeni vsi pogoji programa za preprečevanje nosečnosti. Pogoji programa za preprečevanje nosečnosti morajo biti izpolnjeni pri vseh bolnikih in bolnicah.

Merila za ženske, ki niso v rodni dobi

Predpostavlja se, da bolnica ali partnerica moškega bolnika lahko zanosi, razen če izpolnjuje vsaj eno od naslednjih meril:

- Starost ≥ 50 let in naravno amenoroična ≥ 1 leto. (Amenoreja kot posledica zdravljenja raka ali dojenja ne izključuje možnosti zanositve.)
- Prezgodnja odpoved jajčnikov, ki jo potrdi specialist ginekolog.
- Predhodna bilateralna salpingo-ooforektomija ali histerektomija.
- Genotip XY, Turnerjev sindrom, agenezija maternice.

Svetovanje

Za ženske v rodni dobi je talidomid kontraindiciran, razen če so izpolnjeni vsi naslednji pogoji:

- Bolnica razume tveganje teratogenih učinkov za nerojenega otroka.
- Bolnica razume potrebo po zanesljivi kontracepciji brez prekinitev, vsaj 4 tedne pred pričetkom zdravljenja, med celotnim trajanjem zdravljenja ter vsaj 4 tedne po koncu zdravljenja.
- Tudi če ima ženska v rodni dobi amenorejo, mora upoštevati vse nasvete za zanesljivo kontracepcijo.
- Bolnica mora biti zmožna ravnati v skladu z zanesljivimi kontracepcijskimi ukrepi.
- Bolnica je obveščena in razume možne posledice nosečnosti in potrebo po takojšnjem posvetovanju z zdravnikom, če obstaja tveganje za zanositev.
- Bolnica razume potrebo, da se prične zdravljenje kakor hitro je izdan talidomid po negativnem testu nosečnosti.
- Bolnica razume potrebo po opravljanju testa nosečnosti vsake 4 tedne in v to privoli, razen v primeru potrjene sterilizacije jajcevodov.
- Bolnica potrdi, da razume nevarnosti in previdnostne ukrepe, potrebne v zvezi z uporabo talidomida.

Ker je talidomid prisoten v spermi, morajo vsi moški bolniki, ki jemljejo talidomid, iz previdnosti izpolnjevati naslednje pogoje:

- Bolnik razume tveganje teratogenih učinkov pri spolnem občevanju z nosečnico ali žensko v rodni dobi.
- Bolnik razume potrebo po uporabi kondoma pri spolnem občevanju z nosečnico ali žensko v rodni dobi, ki ne uporablja zanesljive kontracepcije (tudi če je moški prestal vazektomijo) med zdravljenjem, med prekinitvijo odmerjanja in še vsaj 7 dni po ukinitvi zdravljenja.
- Bolnik razume, da mora v primeru, da njegova partnerica zanosi, medtem ko on jemlje talidomid, ali v 7 dneh po tem, ko je prenehal jemati talidomid, o tem nemudoma obvestiti lečečega zdravnika in da je priporočljivo napotiti njegovo partnerico k zdravniku specialistu za teratologijo ali zdravniku z izkušnjami v teratologiji, da oceni stanje in bolnici ustrezno svetuje.

Zdravnik, ki predpiše zdravilo, mora zagotoviti naslednje:

- Bolnik/bolnica ravna v skladu s pogoji programa za preprečevanje nosečnosti, vključno s potrditvijo, da pogoje programa ustrezno razume.
- Bolnik/bolnica sprejema zgoraj navedene pogoje.

Kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati zanesljivo metodo kontracepcije vsaj 4 tedne pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem ter vsaj 4 tedne po zdravljenju s talidomidom in celo v primeru prekinitve odmerjanja, razen če se bolnica zaveže k popolni in neprekinjeni spolni vzdržnosti, ki se potrjuje vsak mesec. Če bolnica ne uporablja zanesljive kontracepcije, jo je treba napotiti k ustrezno usposobljenemu zdravniku na posvet glede kontracepcije, da jo lahko prične uporabljati.

V nadaljevanju našteje kontracepcijske metode veljajo za zanesljive:

- vsadek
- intrauterini sistem (IUS), ki sprošča levonorgestrel
- depo medroksiprogesteronacetat
- sterilizacija jajcevodov
- spolni odnosi samo z moškim partnerjem, ki je imel vazektomijo; vazektomijo je treba potrditi z dvema negativnima analizama sperme
- tablete, ki zavirajo ovulacijo in vsebujejo samo progesteron (tj. dezogestrel)

Zaradi povečanega tveganja za vensko tromboembolijo pri bolnicah z diseminiranim plazmocitomom (DP), uporaba kombiniranih peroralnih kontracepcijskih tablet ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5). Če bolnica trenutno uporablja kombinirano peroralno kontracepcijo, mora preiti na eno od zgoraj

naštetih zanesljivih metod. Tveganje za vensko trombembolijo se nadaljuje še 4-6 tednov po ukinitvi jemanja kombinirane peroralne kontracepcije.

Test nosečnosti

Pri ženskah v rodni dobi je treba izvesti test nosečnosti pod zdravniškim nadzorom z minimalno občutljivostjo 25 m i.e./ml, kot je opisano spodaj. Ta zahteva vključuje ženske v rodni dobi, ki se zavežejo k popolni in neprekinjeni spolni vzdržnosti.

Pred začetkom zdravljenja

Test nosečnosti pod zdravniškim nadzorom je treba izvesti med posvetovanjem, ko se predpiše talidomid, ali 3 dni pred obiskom zdravnika, ki predpiše zdravilo, ko bolnica že vsaj 4 tedne uporablja zanesljivo kontracepcijo. S testom je treba zagotoviti, da bolnica ob začetku zdravljenja s talidomidom ni noseča.

Nadaljevanje in konec zdravljenja

Test nosečnosti pod zdravniškim nadzorom je treba ponoviti vsake 4 tedne, vključno s 4 tedni po koncu zdravljenja, razen v primeru potrjene sterilizacije jajcevodov. Te teste nosečnosti je treba izvesti na dan obiska, ko zdravnik predpiše zdravilo, ali v 3 dneh pred obiskom zdravnika.

Moški

Ker je talidomid prisoten v spermi, morajo vsi moški bolniki iz previdnosti uporabljati kondome med zdravljenjem, med prekinitvijo odmerjanja in še vsaj 7 dni po ukinitvi zdravljenja, če je partnerica noseča ali v rodni dobi in ne uporablja zanesljive kontracepcije.

Moški bolniki med zdravljenjem (vključno med prekinitvijo odmerjanja) in še vsaj 7 dni po ukinitvi zdravljenja s talidomidom ne smejo darovati semenčic ali sperme.

Dodatna opozorila

Bolnike je treba poučiti, da tega zdravila nikoli ne dajo drugi osebi, in da po koncu zdravljenja vrnejo vse neuporabljene kapsule farmacevtu.

Bolniki med zdravljenjem (vključno med prekinitvijo odmerjanja) in še vsaj 7 dni po ukinitvi zdravljenja s talidomidom ne smejo darovati krvi.

Zdravstveni delavci in skrbniki morajo pri rokovanju s pretisnim omotom ali kapsulo nositi rokavice za enkratno uporabo. Nosečnice ali ženske, ki menijo, da bi lahko bile noseče, s pretisnim omotom ali kapsulo ne smejo rokovati (glejte poglavje 6.6).

Izobraževalna gradiva, omejitve glede predpisovanja in izdajanja

Da bi bolnikom pomagali preprečiti izpostavitve ploda talidomidu, bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom priskrbel izobraževalno gradivo za zdravnike, v katerem bodo poudarjena opozorila o teratogenosti talidomida. Zdravniki bodo dajali nasvete o kontracepciji pred začetkom zdravljenja in o potrebi testa nosečnosti. Zdravnik, ki zdravilo predpisuje, mora bolniku dati vse informacije o pričakovanem teratogenem tveganju in strogih ukrepih za preprečevanje nosečnosti, ki so določeni v programu za preprečevanje nosečnosti, in bolnikom izročiti ustrezen vodnik za bolnika, bolnikovo kartico in/ali enakovredno orodje, kot je dogovorjeno z vsakim nacionalnim pristojnim organom. V sodelovanju z vsakim nacionalnim pristojnim organom je bil implementiran program nadzorovanega dostopa, ki vključuje uporabo bolnikove kartice in/ali enakovrednega orodja za nadzor predpisovanja in/ali izdajanja ter zbiranje podatkov v zvezi z indikacijo zaradi nadzora neodobrene uporabe znotraj nacionalnega območja. V idealnem primeru se test nosečnosti, izdaja recepta in izdaja zdravila opravijo na isti dan. Ženskam v rodni dobi je dovoljeno talidomid izdati v roku 7 dni od izdaje recepta in zdravstveno nadzorovanega negativnega rezultata testa nosečnosti. Recept za ženske v rodni dobi se lahko izda za največ 4 tedne zdravljenja, skladno s shemami odmerjanja za odobrene indikacije (glejte poglavje 4.2), recepti za vse ostale bolnike pa se lahko izdajo za največ 12 tednov zdravljenja.

Amenoreja

Uporaba talidomida je lahko povezana z menstrualnimi motnjami, vključno z amenorejo. Upoštevati morate možnost, da je amenoreja med zdravljenjem s talidomidom lahko posledica nosečnosti, dokler ni medicinsko potrjeno, da bolnica ni noseča. Mehanizma, s katerim lahko talidomid povzroči amenorejo, še niso ugotovili. Dogodke, o katerih so poročali, so zabeležili pri mladih (predmenopavznih) ženskah (mediana starost 36 let), ki so se zdravile s talidomidom zaradi indikacij, ki niso bile diseminirani plazmocitom, z začetkom v 6 mesecih od uvedbe zdravljenja, izzveneli pa so po ukinitvi talidomida. V dokumentiranih poročilih primerov z ovrednotenimi vrednostmi hormonov so dogodek amenoreje povezali z zmanjšanjem ravni estradiola in zvišanjem ravni FSH/LH. Protiovarijska protitelesa so bila negativna, raven prolaktina pa je bila v mejah normale.

Srčne in žilne bolezni

Miokardni infarkt

Pri bolnikih, zlasti pri tistih z znanimi dejavniki tveganja, ki so prejeli talidomid, so poročali o miokardnem infarktu (MI). Bolnike z znanimi dejavniki tveganja za MI, vključno s predhodnimi trombozami, je potrebno skrbno nadzirati in z ustreznimi ukrepi poskusiti zmanjšati tiste dejavnike tveganja, na katere lahko vplivamo (npr. kajenje, hipertenzija in hiperlipidemija).

Venski in arterijski trombembolični dogodki

Pri bolnikih, ki so se zdravili s talidomidom, je tveganje za vensko trombembolijo (kot sta globoka venska tromboza in pljučna embolija) večje (glejte poglavje 4.8). Kaže, da je tveganje največje prvih 5 mesecev zdravljenja. Priporočila glede tromboprolifakse in odmerjanja/zdravljenja z antikoagulantami so v poglavju 4.2.

Anamneza trombemboličnih dogodkov ali sočasna uporaba eritropoetskih ali drugih zdravil, kot je nadomestno hormonsko zdravljenje, lahko prav tako poveča tveganje za trombembolijo pri teh bolnikih. Zato je treba ta zdravila pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki prejema talidomid s prednizonom in melfalanom uporabljati previdno. Posebej pomembno je ukiniti zdravljenje z eritropoetskimi zdravili, če se koncentracija hemoglobina dvigne nad 12 g/dl. Z ustreznimi ukrepi je treba zmanjšati vse dejavnike tveganja, na katere lahko vplivamo (npr. kajenje, hipertenzija in hiperlipidemija).

Bolnike in zdravnike se opozarja, da so pozorni na znake in simptome trombembolizma. Bolnikom je treba dati navodila, da poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo simptomi kot so kratka sapa, bolečine v prsih ali otekanje rok ali nog.

Bolezni ščitnice

Poročali so o primerih hipotiroidizma. Pred začetkom zdravljenja je priporočljivo optimalno nadziranje sočasnih bolezenskih stanj, ki vplivajo na delovanje ščitnice. Priporočljivo je spremljanje delovanja ščitnice v izhodišču in med zdravljenjem.

Periferna nevropatija

Periferna nevropatija je razširjen, potencialno resen neželen učinek pri zdravljenju s talidomidom, ki lahko privede do nepopravljivih okvar (glejte poglavje 4.8). V 3. stopnji študije je bil mediani čas do prvega dogodka nevropatije 42,3 tedne.

Če se pri bolniku pojavi periferna nevropatija, je treba upoštevati navodila za prilagoditev odmerka režima odmerjanja v poglavju 4.2.

Priporoča se skrbno spremljanje bolnikov v zvezi s simptomi nevropatije. Simptomi zajemajo parestezijo, disestezijo, nelagodje, nenavadno koordinacijo ali slabost.

Priporočljivi so klinični in nevrološki pregledi pri bolnikih pred pričetkom zdravljenja s talidomidom in redni rutinski pregledi med zdravljenjem. Zdravila, za katera je znano, da povzročijo nevropatijo, morajo bolniki, ki prejemajo talidomid, jemati s previdnostjo (glejte poglavje 4.5).

Talidomid lahko tudi poslabša obstoječo nevropatijo. zato ga bolniki s kliničnimi znaki ali simptomi za periferno nevropatijo ne smejo uporabljati, razen če so klinične koristi večje kot tveganja.

Sinkopa, bradikardija in atrioventrikularni blok

Bolnike je treba spremljati za sinkopo, bradikardijo in atrioventrikularni blok. Morda bo treba odmerek zmanjšati ali ukiniti zdravljenje.

Pljučna hipertenzija

Pri bolnikih, zdravljenih s talidomidom, so poročali o primerih pljučne hipertenzije, ki se je včasih končala s smrtjo. Bolnike je treba oceniti glede znakov in simptomov obstoječe kardiopulmonalne bolezni pred uvedbo zdravljenja s talidomidom in med njim.

Hematološke bolezni

Nevtropenija

Incidenca nevtropenije 3. ali 4. stopnje v okviru poročanj neželenih učinkov je bila višja pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli MPT (melfalan, prednizon, talidomid), kot pri tistih, ki so prejeli MP (melfalan, prednizon): 42,7 % v primerjavi z 29,5 % (študija IFM 99-06). Pri talidomidu so poročali o neželenih učinkih v okviru izkušenj v obdobju trženja, kot sta febrilna nevtropenija in pancitopenija. Bolnike je treba spremljati in odmerek odložiti, zmanjšati ali ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Trombocitopenija

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli MPT, so poročali o trombocitopeniji, vključno z neželenimi učinki 3. ali 4. stopnje. Bolnike je treba spremljati in odmerek odložiti, zmanjšati ali ukiniti (glejte poglavje 4.2). Bolnikom in zdravnikom se svetuje, naj bodo pozorni na znake in simptome krvavitv, vključno s petehijami, epistakso in gastrointestinalno krvavitvijo, posebno v primeru sočasnega jemanja zdravil, ki lahko povzročijo krvavitve (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Bolezni jeter

Poročali so o boleznih jeter, v glavnem o nenormalnih rezultatih jetrnih testov. Specifičnega vzorca med hepatocelularnimi in holestatskimi nenormalnostmi niso ugotovili, pri čemer so bili nekateri primeri mešani. Večina reakcij se je pojavila v prvih 2 mesecih zdravljenja, nato pa je spontano izzvenela brez zdravljenja, ko je bila uporaba talidomida prekinjena. Pri bolnikih je treba spremljati delovanje jeter, posebno v primeru obstoječe bolezni jeter ali sočasnega jemanja zdravil, ki lahko povzročijo disfunkcijo jeter (glejte poglavje 4.8).

Alergijske reakcije in hude reakcije na koži

Pri uporabi talidomida so poročali o primerih alergijskih reakcij, vključno z angioedemom, anafilaktično reakcijo in hudimi reakcijami na koži, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, morajo bolnike opozoriti na znake in simptome teh reakcij in jim svetovati, naj ob pojavu teh simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč. O prekinitvi ali ukinitvi talidomida je treba razmisliti pri izpuščaju 2.-3. stopnje. Talidomid je treba ukiniti pri angioedemu, anafilaktični reakciji, izpuščaju 4. stopnje, ekfoliativnem ali buloznem izpuščaju ali če obstaja sum na SJS, TEN ali DRESS in ga po ukinitvi zaradi teh reakcij ne smemo spet začeti dajati (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Somnolenca

Talidomid zelo pogosto povzroči somnolenco. Bolnike je treba poučiti, da naj se izognejo situacijam, kjer somnolenca lahko povzroča težave, in se posvetujejo z zdravnikom, preden vzamejo druga zdravila, za katera je znano, da povzročajo somnolenco. Bolnike je treba spremljati in jim po potrebi prilagoditi odmere.

Bolnikom je treba svetovati glede možnega poslabšanja mentalnih in/ali fizičnih sposobnosti, potrebnih za izvajanje nevarnih nalog (glejte poglavje 4.7).

Sindrom tumorske lize

Bolniki s tveganjem sindroma tumorske lize so bolniki, ki imajo pred zdravljenjem veliko tumorsko breme. Te bolnike je treba skrbno spremljati in pri njih uvesti ustrezne previdnostne ukrepe.

Okužbe

Bolnike je treba spremljati glede pojava hudih okužb, vključno s sepso in septičnim šokom.

Pri bolnikih, ki so prejeli talidomid, so poročali o primerih reaktivacije virusov, vključno z resnimi primeri reaktivacije virusa herpes zoster ali virusa hepatitisa B (HBV - hepatitis B virus).

Nekateri primeri reaktivacije herpesa zostra so napredovali v diseminirani herpes zoster, zaradi katerega je bilo treba začasno prekiniti zdravljenje s talidomidom in uvesti ustrezno protivirusno zdravljenje.

Nekateri primeri reaktivacije HBV so napredovali v akutno odpoved jeter in imeli za posledico ukinitve talidomida. Status virusa hepatitisa B je treba ugotoviti pred začetkom zdravljenja s talidomidom. Pri bolnikih s pozitivnim testom na okužbo s HBV se priporoča posvet z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hepatitisa B.

Bolnike, ki so bili predhodno okuženi, je treba ves čas zdravljenja skrbno spremljati glede znakov in simptomov virusne reaktivacije, vključno z aktivno okužbo s HBV.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Pri zdravljenju s talidomidom so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije, vključno s smrtnimi izidi. O nastopu PML so poročali od več mesecev do več let po začetku zdravljenja s talidomidom. O primerih so na splošno poročali pri bolnikih, ki so sočasno jemali deksametazon ali so se predhodno zdravili z drugo imunosupresivno kemoterapijo. Zdravniki morajo redno spremljati bolnike in PML upoštevati pri diferencialni diagnozi pri bolnikih z novimi ali napredujočimi nevrološkimi simptomi, ali s kognitivnimi ali vedenjskimi znaki ali simptomi. Bolnikom je treba tudi priporočiti, naj svojega partnerja ali skrbnike obvestijo o svojem zdravljenju, ker lahko ti opazijo simptome, ki se jih bolnik ne zaveda.

Diagnostika PML mora temeljiti na nevrološkem pregledu, magnetnoresonančnem slikanju možganov in preiskavi cerebrospinalnega likvorja glede prisotnosti DNK virusa JC (JCV) z verižno reakcijo s polimerazo (PCR) ali na biopsiji možganov s preiskavo glede prisotnosti JCV. Negativen test PCR na prisotnost JCV ne izključuje PML. Če ni mogoče postaviti alternativne diagnoze, sta potrebna dodatno spremljanje in diagnostika.

Pri sumu na PML je treba nadaljnje odmerke začasno ustaviti do izključitve PML. Če se PML potrdi, je treba zdravljenje s talidomidom trajno ukiniti.

Akutna mieloična levkemija (AML) in mielodisplastični sindromi (MDS)

V klinični študiji so pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli kombinacijo melfalana, prednizona in talidomida (MPT), opazili statistično pomembno povečanje AML in MDS. Tveganje se je s časom povečalo in je bilo približno 2 % po dveh letih in približno 4 % po treh letih. Pri bolnikih z novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli lenalidomid, so opazili tudi zvišano incidenco drugih primarnih malignosti. Med invazivnimi drugimi primarnimi malignostmi so opazili MDS/AML pri bolnikih, ki so prejeli lenalidomid v kombinaciji z melfalanom ali takoj po visokem odmerku melfalana in avtologni presaditvi matičnih celic.

Pred uvedbo zdravljenja s talidomidom v kombinaciji z melfalanom in prednizonom je treba upoštevati oboje, koristi talidomida in tveganje AML in MDS. Zdravniki naj pred zdravljenjem in med njim s standardnimi pregledi bolnike skrbno ocenjujejo in uvedejo zdravljenje, kot je indicirano.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter

Študije, ki so jih opravili pri zdravih preizkušancih in bolnikih z diseminiranim plazmocitomom kažejo, da delovanje ledvic ali jeter nima pomembnega vpliva na talidomid (glejte poglavje 5.2). Vendar pa formalnih študij pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter niso izvedli; zato je treba bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter skrbno spremljati glede katerihkoli neželenih dogodkov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Talidomid je slab substrat za izoencime citokroma P450, zato je verjetnost klinično pomembnih interakcij z zdravili, ki so zaviralci in/ali induktorji tega encimskega sistema, majhna. Neencimska hidroliza talidomida, ki je primarni mehanizem izločanja, kaže, da je možnost interakcij med zdravili majhna.

Okrepitev sedativnih učinkov drugih zdravil

Talidomid ima sedativne lastnosti in lahko poveča sedacijo, ki jo povzročijo anksiolitiki, hipnotiki, antipsihotiki, antihistaminiki H₁, derivati opiata, barbiturati in alkohol. Potrebna je previdnost, če se talidomid daje v kombinaciji z zdravili, ki povzročajo zaspanost.

Učinek bradikardije

Zaradi potenciala talidomida, da povzroči bradikardijo, je potrebna previdnost pri zdravilih, ki imajo isti farmakodinamični učinek, kot na primer zdravilne učinkovine, za katere je znano, da inducirajo torsade de pointes, zaviralci beta ali zdravila proti holinesterazi.

Zdravila, za katera je znano, da povzročajo periferno nevropatijo

Zdravila, za katera je znano, da povzročajo periferno nevropatijo (npr. vinkristin, bortezomib), morajo bolniki, ki prejema talidomid, jemati s previdnostjo.

Hormonski kontraceptivi

Med talidomidom in hormonskimi kontraceptivi ni medsebojnega delovanja. Pri 10 zdravih ženskah so bili raziskani farmakokinetični profili noretindrona in etinilestradiola po uporabi enega odmerka z 1,0 mg noretindron acetata in 0,75 mg etinilestradiola. Rezultati so bili podobni pri sočasni uporabi talidomida v odmerku 200 mg/dan in brez sočasne uporabe talidomida do ravni stanja dinamičnega ravnovesja. Vendar pa kombinirani hormonski kontraceptivi niso priporočljivi zaradi povečanega tveganja za vensko tromboembolično bolezen.

Varfarin

Večkratni odmerki po 200 mg talidomida, enkrat na dan 4 dni, niso imeli učinka na internacionalno normalizirano razmerje (INR – international normalized ratio) pri zdravih prostovoljcih. Zaradi povečanega tveganja tromboze pri bolnikih z rakom in potencialnim pospeševanjem metabolizma varfarina s kortikosteroidi se priporoča natančno spremljanje ravni INR med zdravljenjem s kombinacijo talidomid-prednizon in v prvih tednih po koncu teh zdravljenj.

Digoksin

Medsebojnega delovanja med talidomidom in digoksinom ni. Pri 18 zdravih prostovoljcih uporaba večkratnih 200-mg odmerkov talidomida ni imela vidnega učinka na farmakokinetiko enega odmerka digoksina. Tudi uporaba enega 0,5-mg odmerka digoksina ni imela nobenega vidnega učinka na farmakokinetiko talidomida. Ni znano, ali je učinek pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom drugačen.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati zanesljivo metodo kontracepcije vsaj 4 tedne pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem, vključno med prekinitvijo odmerjanja, ter vsaj 4 tedne po zdravljenju s talidomidom (glejte poglavje 4.4). Če ženska, ki se zdravi s talidomidom, zanosi, je treba zdravljenje nemudoma ustaviti in bolnico napotiti k zdravniku specialistu za teratologijo ali k zdravniku z izkušnjami v teratologiji, da oceni stanje in bolnici ustrezno svetuje.

Ker je talidomid prisoten v spermi, morajo vsi moški bolniki iz previdnosti uporabljati kondome med zdravljenjem, med prekinitvijo odmerjanja in še vsaj 7 dni po ukinitvi zdravljenja ob spolnih odnosih z nosečnico ali z žensko v rodni dobi in ne uporablja zanesljive kontracepcije. To velja tudi, če je moški prestal vazektomijo.

Če partnerica moškega, ki jemlje talidomid, zanosi, jo je treba napotiti k zdravniku specialistu za teratologijo ali zdravniku z izkušnjami v teratologiji, da oceni stanje in bolnici ustrezno svetuje.

Nosečnost

Talidomid je kontraindiciran med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, razen če so izpolnjeni vsi pogoji programa za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Talidomid je močan humani teratogen, ki inducira visoko pogostnost (okrog 30 %) resnih in smrtno nevarnih prirojenih okvar, kot so: ektromelija (amelija, fokomelija, hemimelija) zgornjih in/ali spodnjih okončin, mikrotija z okvarami zunanjega slušnega kanala (slep ali manjkajoč), lezije srednjega in notranjega ušesa (manj pogosto), lezije oči (anoftalmija, mikroftalmija), prirojena srčna bolezen, okvare ledvic. Poročali so tudi o drugih manj pogostih okvarah.

Dojenje

Ni znano, ali se talidomid izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale izločanje talidomida v materino mleko. Zato je treba dojenje med zdravljenjem s talidomidom ukiniti.

Plodnost

Študije na kuncih niso pokazale nobenega učinka na kazalce plodnosti samcev ali samic kljub testikularni degeneraciji, opaženi pri samcih.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Če se zdravilo Talidomid BMS jemlje v skladu s priporočenim odmerjanjem, ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Talidomid lahko povzroči utrujenost (zelo pogosto), omotico (zelo pogosto), somnolenco (zelo pogosto) in zamegljen vid (pogosto) (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba poučiti, da v času zdravljenja s talidomidom ne smejo voziti avtomobilov, upravljati strojev ali izvajati nevarnih nalog, če so utrujeni, omotični, zaspani ali imajo zamegljen vid.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pričakuje se, da se bodo neželeni učinki pojavili pri večini bolnikov, ki jemljejo talidomid. Najbolj pogosto opaženi neželeni učinki, povezani z uporabo talidomida v kombinaciji z melfalanom in prednizonom, so: nevtropenija, levkopenija, zaprtje, somnolenca, parestezija, periferna nevropatija, anemija, limfopenija, trombocitopenija, vrtoglavica, disestezija, tremor in periferni edem.

Poleg zgoraj opisanih neželenih učinkov je talidomid v kombinaciji z deksametazonom v drugih kliničnih študijah povzročil zelo pogost neželeni učinek: utrujenost; pogoste neželene učinke: prehodni ishemični dogodek, sinkopo, vrtoglavico, hipotenzijo, spremembo razpoloženja, anksioznost, nejasen vid, slabost in dispepsijo; in občasne neželene učinke: cerebrovaskularni insult, divertikularno perforacijo, peritonitis, ortostatsko hipotenzijo in bronhitis.

Klinično najpomembnejši neželeni učinki, povezani z uporabo talidomida v kombinaciji z melfalanom in prednizonom ali deksametazonom, vključujejo: globoko vensko trombozo in pljučno embolijo, periferno nevropatijo, resne kožne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, sinkopo, bradikardijo in vrtoglavico (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

Seznam neželenih učinkov

Preglednica 3 zajema samo neželene učinke, za katere je bilo mogoče razumno vzpostaviti vzročno povezanost z zdravljenjem z zdravilom in so jih opazili v ključni študiji in po začetku trženja. Navedene pogostnosti temeljijo na opazovanjih med ključno primerjalno klinično študijo, ki je raziskovala učinek talidomida v kombinaciji z melfalanom in prednizonom pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom.

Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki, o katerih so poročali v ključni klinični študiji za talidomid v kombinaciji z melfalanom in prednizonom ter med uporabo po začetku trženja

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	<u>pogosti</u>	pljučnica
	<u>neznana pogostnost</u>	hude okužbe (npr. smrtno nevarna sepsa, vključno s septičnim šokom) [†] , virusne okužbe, vključno z reaktivacijo virusa herpes zoster in virusa hepatitisa B [†]
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	<u>pogosti</u>	akutna mieloična levkemija ^{*-^}
	<u>občasni</u>	mielodisplastični sindrom ^{*-^}
	<u>neznana pogostnost</u>	sindrom tumorske lize [†]

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<u>zelo pogosti</u>	nevtropenija, levkopenija, anemija, limfopenija, trombocitopenija
	<u>pogosti</u>	febrilna nevtropenija [†] , pancitopenija [†]
Bolezni imunskega sistema	<u>neznana pogostnost</u>	alergijske reakcije (preobčutljivost, angioedem, anafilaktična reakcija, urtikarija) [†]
Bolezni endokrinega sistema	<u>neznana pogostnost</u>	hipotiroidizem [†]
Psihiatrične motnje	<u>pogosti</u>	zmedenost, depresija
Bolezni živčevja	<u>zelo pogosti</u>	periferna nevropatija*, tremor, omotica, parestezija, disestezija, somnolenca
	<u>pogosti</u>	konvulzije [†] , nenormalna koordinacija
	<u>neznana pogostnost</u>	sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES – Posterior reversible encephalopathy syndrome)*, [†] , poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni [†]
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<u>pogosti</u>	poslabšanje sluha ali gluhost [†]
Srčne bolezni	<u>pogosti</u>	popuščanje srca, bradikardija
	<u>občasni</u>	miokardni infarkt [†] , atrijska fibrilacija [†] , atrioventrikularni blok [†]
Žilne bolezni	<u>pogosti</u>	globoka venska tromboza*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<u>pogosti</u>	pljučna embolija*, intersticijska pljučna bolezen, bronhopnevmopatija, dispneja
	<u>neznana pogostnost</u>	pljučna hipertenzija [†]
Bolezni prebavil	<u>zelo pogosti</u>	zaprtje
	<u>pogosti</u>	bruhanje, suha usta
	<u>občasni</u>	zapora črevesa [†]
	<u>neznana pogostnost</u>	perforacije v prebavilih [†] , pankreatitis [†] , gastrointestinalna krvavitev [†]
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<u>neznana pogostnost</u>	bolezni jeter [†]
Bolezni kože in podkožja	<u>občasni</u>	toksični kožni izpuščaj, izpuščaj, suha koža
	<u>neznana pogostnost</u>	Stevens-Johnsonov sindrom* [†] , toksična epidermalna nekroliza* [†] , reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi* [†] , levkocitoklastični vaskulitis [†]
Bolezni sečil	<u>občasni</u>	odpoved ledvic [†]
Motnje reprodukcije in dojk	<u>neznana pogostnost</u>	spolna disfunkcija [†] , menstrualne motnje, vključno z amenorejo [†]
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>zelo pogosti</u>	periferni edem
	<u>občasni</u>	pireksija, astenija, splošno slabo počutje

* glejte poglavje 4.8 Opis izbranih neželenih učinkov

[†] na osnovi podatkov po začetku trženja

[^] o akutni mieloični levkemiji in mielodisplastičnem sindromu so poročali v klinični študiji pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli kombinacijo melfalana, prednizona in talidomida (MPT)

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neželeni učinki za hematološke bolezni so navedeni v primerjavi s primerjalno vejo, saj ima primerjalno zdravilo pomemben vpliv na te bolezni (preglednica 4).

Preglednica 4: Primerjava hematoloških bolezni za kombinacijo melfalana, prednizona (MP) in kombinacijo melfalana, prednizona in talidomida (MPT) v študiji IFM 99-06 (glejte poglavje 5.1).

	n (% bolnikov)	
	MP (n=193)	MPT (n=124)
	3. in 4. stopnja*	
nevtropenija	57 (29,5)	53 (42,7)
levkopenija	32 (16,6)	32 (25,8)
anemija	28 (14,5)	17 (13,7)
limfopenija	14 (7,3)	15 (12,1)
trombocitopenija	19 (9,8)	14 (11,3)

* Kriteriji Svetovne zdravstvene organizacije

Dodatna neželena učinka talidomida, ki so ju opazili po prihodu zdravila na trg in ki ju v ključni študiji niso opazili, sta febrilna nevtropenija in pancitopenija.

Teratogenost

Tveganje intrauterine smrti ali resnih prirojenih okvar, zlasti fokomelije, je izjemno veliko. Talidomid se ne sme uporabljati v nobenem obdobju nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Venski in arterijski trombembolični dogodki

O povečanem tveganju za vensko trombembolijo (kot sta globoka venska tromboza in pljučna embolija) in arterijsko trombembolijo (kot sta miokardni infarkt in cerebrovaskularni dogodek) so poročali pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s talidomidom (glejte poglavje 4.4).

Periferna nevropatija

Periferna nevropatija je zelo pogost, potencialno resen neželen učinek pri zdravljenju s talidomidom, ki lahko privede do nepopravljivih okvar (glejte poglavje 4.4). Periferna nevropatija se na splošno pojavlja po kronični uporabi v obdobju več mesecev. Poročajo pa tudi o pojavljanju po relativno kratkem času uporabe. Incidenca nevropatskih dogodkov, ki so povzročili ukinitvev, zmanjšanje odmerka ali prekinitvev jemanja, se s kumulativnim odmerkom ali trajanjem terapije povečuje. Simptomi se lahko pojavijo nekaj časa po prenehanju zdravljenja s talidomidom in lahko izginejo počasi ali pa sploh ne izginejo.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES - Posterior reversible encephalopathy syndrome) / sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS - Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome)

Poročali so o primerih PRES/ RPLS. Znaki in simptomi vključujejo motnje vida, glavobol, epileptične napade in spremenjeni mentalni status s pridružno hipertenzijo ali brez nje. Za diagnozo PRES/ RPLS je potrebna potrditev s slikanjem možganov. Večina primerov, o katerih so poročali, je imela znane dejavnike tveganja za PRES/ RPLS, med drugim hipertenzijo, okvare ledvic in sočasno uporabo kortikosteroidov v velikih odmerkih in/ali kemoterapije.

Akutna mieloična levkemija (AML) in mielodisplastični sindromi (MDS)

V klinični študiji so poročali o AML in MDS pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli kombinacijo melfalana, prednizona in talidomida (glejte poglavje 4.4).

Alergijske reakcije in hude reakcije na koži

Pri zdravljenju s talidomidom so poročali o primerih alergijskih reakcij, vključno z angioedemom, anafilaktično reakcijo in hudimi kožnimi reakcijami, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, TEN in DRESS. Ob sumu na angioedem, anafilaktično reakcijo, Stevens-Johnsonov sindrom, TEN ali DRESS se zdravljenje s talidomidom ne sme nadaljevati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Starejši bolniki

Profil neželenih učinkov, o katerih so poročali pri bolnikih, starih > 75 let, zdravljenih s talidomidom 100 mg enkrat na dan, je bil podoben profilu neželenih učinkov, ugotovljenemu pri bolnikih, starih

≤ 75 let, zdravljenih s talidomidom v odmerku 200 mg enkrat na dan (glejte preglednico 3). Vendar pa je pri bolnikih, starejših od 75 let, možno tveganje večje pogostnosti resnih neželenih učinkov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V literaturi so poročali o osemnajstih primerih prevelikega odmerjanja za odmerke do 14,4 grama. Pri trinajstih od teh primerov so bolniki jemali samo talidomid v odmerkih med 350 mg in 4000 mg. Pri teh bolnikih se simptomi niso pojavili ali pa so se pojavili simptomi zaspanosti, razdražljivosti, siljenja na bruhanje in/ali glavobola. Pri dvoletnem otroku, ki je vzel odmerek 700 mg, je poleg zaspanosti in razdražljivosti prišlo tudi do nenormalnega plantarnega odziva. Niso poročali o smrtnih primerih in vsi bolniki, ki so vzeli prevelik odmerek, so okrevali brez posledic. Za prevelik odmerek talidomida ni posebnega antidota. V primeru prevelikega odmerka je treba nadzirati življenjske znake bolnika in nuditi ustrezno podporno zdravljenje za vzdrževanje krvnega tlaka in stanje dihanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, drugi imunosupresivi, oznaka ATC: L04AX02.

Talidomid ima kiralni center in se uporablja klinično kot racemat (+)-(R)- in (-)-(S)-talidomida. Spekter aktivnosti talidomida ni v celoti podrobno opisan.

Mehanizem delovanja

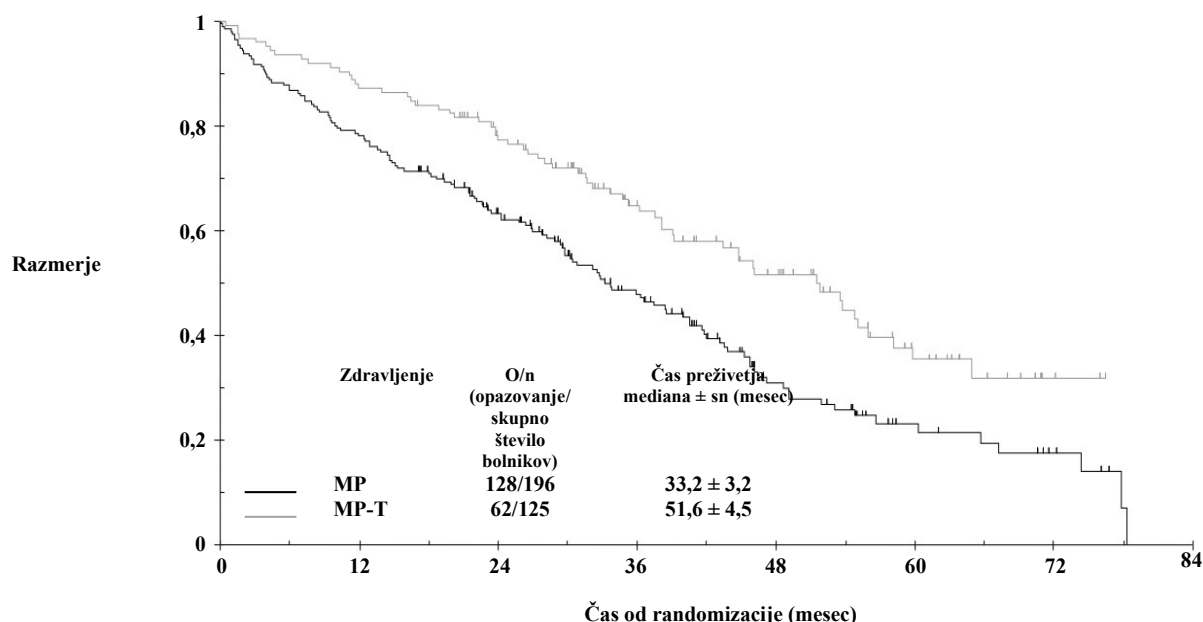
Talidomid kaže imunomodulatorne protivnetne in potencialno antineoplastične aktivnosti. Podatki študij *in vitro* in kliničnih preskušanj kažejo, da so lahko imunomodulatorni, protivnetni in antineoplastični učinki talidomida povezani z zaviranjem prekomerne produkcije tumorskega nekroznega faktorja alfa (TNF- α), modulacijo navzdol izbranih adhezijskih molekul celične površine, vpletenih v migracijo levkocitov, in antiangiogeno aktivnostjo. Talidomid je tudi nebarbituratni hipnotik in sedativ z osrednjim delovanjem. Nima nobenih antibakterijskih učinkov.

Klinična učinkovitost in varnost

Rezultati randomizirane, odprte, multicentrične študije IFM 99-06 III. faze s paralelnimi skupinami so pokazali prednost preživetja pri uporabi talidomida v kombinaciji z melfalanom in prednizonom 12 ciklov po 6 tednov pri zdravljenju bolnikov z novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom. V tej študiji je znašal starostni razpon bolnikov 65-75 let, z 41 % (183/447) bolnikov, starih 70 let ali več. Mediana odmerka talidomida je znašala 217 mg in > 40 % bolnikov je prejelo 9 ciklov. Odmerek melfalana je znašal 0,25 mg/kg/dan in prednizona 2 mg/kg/dan 1. in 4. dan vsakega 6. tedenskega cikla.

Poleg analize po protokolu so izvedli posodobitev za študijo IFM 99-06 z dodatnimi 15-mesečnimi podatki sledenja. Mediana celokupnega preživetja (OS) je bila $51,6 \pm 4,5$ meseca za skupino MPT in $33,2 \pm 3,2$ meseca za skupino MP (97,5 % IZ 0,42 do 0,84). Ta 18-mesečna razlika je bila statistično pomembna z znižanjem razmerja nevarnosti tveganja za smrti v skupini MPT z 0,59; 97,5 %, interval zaupanja 0,42-0,84 in vrednostjo $p < 0,001$ (glejte sliko 1).

Slika 1: Celokupno preživetje glede na zdravljenje



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s talidomidom za vse podskupine pediatrične populacije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Talidomid se po peroralni uporabi absorbira počasi. Največje koncentracije v plazmi se dosežejo 1-5 ur po uporabi. Sočasno zaužitje hrane je absorpcijo upočasnilo, a ni vplivalo na njen skupni obseg.

Porazdelitev

Vezava na plazemske proteine (+)-(R) enantiomerov je znašala 55 % in (-)-(S) enantiomerov 65 %. Talidomid je prisoten v spermi moških bolnikov v podobnih koncentracijah kot v plazmi (glejte poglavje 4.4). Starost, spol, delovanje ledvic in parametri biokemičnih krvnih preiskav nimajo pomembnega vpliva na porazdelitev talidomida.

Biotransformacija

Talidomid se presnavlja skoraj izključno z neencimsko hidrolizo. V plazmi nespremenjeni talidomid predstavlja 80 % sestavin v krvnem obtoku. V urinu je bil nespremenjeni talidomid manj pomembna sestavina (< 3 % odmerka). Poleg talidomida sta v plazmi in v večji meri v urinu prisotna hidrolitična produkta N-(o-karboksibenzoil) glutarimid in ftaloil izoglutamin, ki nastaneta z neencimskimi procesi. Oksidativna presnova ne prispeva pomembno k celotni presnovi talidomida. Obstaja minimalna jetrna presnova talidomida, katalizirana s citokromom P450. Obstoječi podatki *in vitro* kažejo, da lahko prednizon povzroči induciranje encima, kar lahko zmanjša sistemsko izpostavljenost zdravilom, ki se uporabljajo hkrati. Pomembnost teh izsledkov *in vivo* ni znana.

Izločanje

Srednja razpolovna doba izločanja talidomida v plazmi po enkratnih peroralnih odmerkih med 50 mg in 400 mg je znašala 5,5 do 7,3 ure. Po enkratnem peroralnem odmerku 400 mg radioaktivno označenega talidomida so do 8. dne ponovno pridobili celokupno povprečno vrednost 93,6 % danega

odmerka. Večina radioaktivnega odmerka se je izločila v 48 urah po dajanju odmerka. Večina odmerka se je izločila z urinom (> 90 %), izločanje s fecesom pa je bilo manj pomembno.

Med telesno maso in ocenjenim očistkom talidomida je linearno razmerje; pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom s telesno maso med 47 in 133 kg je bil razpon očistka talidomida med približno 6–12 l/h, kar predstavlja povečanje očistka talidomida za 0,621 l/h na 10 kg telesne mase.

Linearnost/nelinearnost

Skupna sistemska izpostavljenost (AUC) je sorazmerna z odmerkom pri pogojih enega odmerka. Časovne odvisnosti farmakokinetike niso opazili.

Okvara jeter in ledvic

Obseg presnove talidomida s pomočjo sistema jetrnega citokroma P450 je minimalen; ledvice ne izločajo nespremenjenega talidomida. Meritve delovanja ledvic (CrCl) in jeter (biokemične krvne preiskave) kažejo na minimalni učinek delovanja ledvic in jeter na farmakokinetiko talidomida. Ne pričakuje se, da bi jetna ali ledvična disfunkcija vplivala na presnovo talidomida. Podatki bolnikov z ledvično boleznijo končne stopnje ne kažejo na vpliv delovanja ledvic na farmakokinetiko talidomida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Po enem letu odmerjanja pri pasjih samcih so opazili reverzibilne zamašitve izvodil žolča pri izpostavljenostih, višjih od 1,9-kratne izpostavljenosti pri ljudeh.

V študijah miši in podgan so opazili zmanjšano število trombocitov. Kaže, da je slednje povezano s talidomidom in se pojavi pri izpostavljenostih, ki so 2,4-krat višje od izpostavljenosti pri ljudeh. To zmanjšanje ni povzročilo kliničnih znakov.

V enoletni študiji na psih so opazili povečano in/ali modro razbarvanje mlečnih žlez in podaljšan estrus pri psih ob izpostavljenostih, enakih 1,8-krat ali večjih kot 3,6-kratna izpostavljenost pri ljudeh. Pomen za ljudi ni znana.

Učinek talidomida na delovanje ščitnice je bil ocenjen pri podganah in pri psih. Učinkov pri psih niso opazili, pri podganah pa je bilo očitno od odmerka odvisno zmanjšanje pri skupnem in prostem T4, ki je bilo bolj enakomerno pri samicah.

Mutagenih ali genotoksičnih učinkov talidomida pri izsledkih v nizu standardnih genotoksičnih testiranj niso odkrili. Dokazov karcinogenosti pri izpostavitvi približno 15-, 13- in 39-kratni ocenjeni klinični AUC pri priporočljivem začetnem odmerku pri miših ter podganjih samcih in samicah niso opazili.

Študije na živalih so pokazale razlike pri dovzetnosti vrst za teratogeni učinek talidomida. Pri ljudeh je talidomid dokazano teratogen.

Študije na kuncih niso pokazale nobenega učinka na kazalce plodnosti samcev ali samic kljub testikularni degeneraciji, opaženi pri samcih.

Perinatalna in postnatalna študija toksičnosti, izvedena pri kuncih, z odmerki talidomida do 500 mg/kg/dan je povzročila abortuse, povečano število mrtvorojenih mladičev in zmanjšano sposobnost preživetja mladičev med laktacijo. Mladiči mater, zdravljenih s talidomidom, so imeli povišano stopnjo abortusov, zmanjšano pridobivanje telesne mase, spremenjeno učenje in pomnjenje, zmanjšano plodnost in znižan indeks nosečnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

škrob, predgelirani
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)

Tiskarsko črnilo

šelak
črni železov oksid (E172)
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PCTFE/aluminija, ki vsebuje 14 kapsul.

Velikost pakiranja: 28 kapsul (dva pretisna omota) v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Kapsul ne odpirajte in ne drobite. Če pride prašek s talidomidom v stik s kožo, morate kožo takoj in temeljito sprati z milom in vodo. V primeru stika talidomida s sluznico jo morate temeljito sprati z obilico vode.

Zdravstveni delavci in skrbniki morajo pri rokovanju s pretisnim omotom ali kapsulo nositi rokavice za enkratno uporabo. Nato je treba rokavice previdno sneti, da se prepreči izpostavljenost kože, jih vstaviti v plastično polietilensko vrečko z nepredušnim zapiranjem ter jih odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi. Zatem je treba temeljito umiti roke z milom in vodo. Ženske, ki so noseče ali menijo, da bi lahko bile noseče, ne smejo rokovati s pretisnim omotom ali kapsulo (glejte poglavje 4.4).

Po koncu zdravljenja je treba vse neuporabljene kapsule vrniti farmacevtu.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/08/443/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. april 2008
Datum zadnjega podaljšanja: 08. februar 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

1. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora o podrobnostih programa nadzorovanega dostopa dogovoriti z nacionalnimi pristojnimi organi in implementirati tak program na nacionalni ravni, da zagotovi naslednje:
 - pred prihodom zdravila na trg morajo vsi zdravniki, ki nameravajo predpisovati zdravilo Talidomid BMS, in vsi farmacevti, ki bodo izdajali zdravilo Talidomid BMS, prejeti Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce, kot je opisano spodaj;
 - pred predpisovanjem (kjer je primerno in v dogovoru z nacionalnim pristojnim organom, pred izdajanjem) morajo vsi zdravstveni delavci, ki nameravajo predpisovati (in izdajati) zdravilo Talidomid BMS, prejeti paket izobraževalnih gradiv za zdravstvene delavce, ki vsebuje naslednje:
 - vodnik za zdravstvene delavce,
 - vodnike za bolnike,
 - bolnikovo kartico,

- obrazce o seznanitvi s tveganjem,
 - informacije o tem, kje je mogoče dobiti najnovejši povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).
2. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora implementirati program za preprečevanje nosečnosti (PPN) v vsaki državi članici. O podrobnostih PPN se je treba dogovoriti z nacionalnimi pristojnimi organi v vsaki državi članici in program uvesti pred pričetkom trženja zdravila.
 3. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora z nacionalnim pristojnim organom v vsaki državi članici pred pričetkom trženja zdravila dogovoriti o končnem besedilu Neposrednega obvestila za zdravstvene delavce in vsebini paketa izobraževalnih gradiv za zdravstvene delavce ter zagotoviti, da gradiva vsebujejo ključne elemente, kot je opisano spodaj.
 4. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora dogovoriti o implementaciji programa nadzorovanega dostopa v vsaki državi članici.
 5. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora pred odobritvijo s strani nacionalnega pristojnega organa in pred prihodom zdravila na trg zagotoviti, da se izobraževalna gradiva predloži nacionalnim organizacijam bolnikov, da jih pregledajo, oziroma če takšna organizacija ne obstaja ali ne more sodelovati, ustrezni skupini bolnikov. Prednost se daje bolnikom, ki do sedaj še niso bili zdravljeni s talidomidom. Izsledke testiranja uporabnikov se predloži nacionalnim pristojnim organom, končna gradiva se ovrednoti na nacionalni ravni.
 6. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora prav tako v vsaki državi članici pred prihodom zdravila na trg dogovoriti o:
 - najustrežnejših strategijah za spremljanje neodobrene uporabe na nacionalnem območju,
 - zbiranju podrobnih podatkov, da bi razumeli demografijo ciljne populacije, indikacijo in število žensk v rodni dobi, z namenom spremljanja neodobrene uporabe na nacionalnem območju.
 7. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora Evropsko agencijo za zdravila (EMA) ter ustrezne nacionalne predstavnike bolnikov in žrtev seznaniti s predvidenim datumom prihoda zdravila na trg pred dejanskim prihodom na trg v vsaki državi članici.

Ključni elementi, ki morajo biti zajeti

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce (pred prihodom zdravila na trg)

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce naj bo sestavljeno iz dveh delov:

- osrednjega besedila, kot ga je odobril Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP),
- za državo značilnih zahtev, po dogovoru z nacionalnim pristojnim organom, glede:
 - distribucije zdravila,
 - postopkov za zagotovitev izvedbe vseh ustreznih ukrepov pred začetkom izdajanja zdravila Talidomid BMS.

Paket izobraževalnih gradiv za zdravstvene delavce

Paket izobraževalnih gradiv za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje elemente:

Vodnik za zdravstvene delavce

- zgodovino in povzetek podatkov o talidomidu;
- najdaljše obdobje predpisanega zdravljenja:
 - 4 tedne za ženske v rodni dobi,
 - 12 tednov za moške in ženske, ki niso v rodni dobi;
- teratogenost in potrebo po izogibanju izpostavljenosti ploda;
- smernice za rokovanje s pretisnim omotom ali kapsulo zdravila Talidomid BMS za zdravstvene delavce in skrbnike;
- obveznosti zdravstvenih delavcev, ki nameravajo predpisovati ali izdajati zdravilo Talidomid BMS:
 - potrebo po celovitem posvetu in svetovanju bolnikom,

- bolniki morajo biti sposobni izpolnjevati zahteve za varno uporabo zdravila Talidomid BMS,
- bolnikom je treba izročiti ustrezen vodnik za bolnika, bolnikovo kartico in/ali enakovredno orodje;
- varnostne nasvete, pomembne za vse bolnike
 - opis in obvladovanje ishemične bolezni srca (vključno z miokardnim infarktom),
 - lokalne, za državo značilne dogovore glede predpisovanja in izdajanja talidomida,
 - opozorilo, da morajo ob koncu zdravljenja vse neuporabljene kapsule vrniti farmacevtu,
 - opozorilo, da bolnik med zdravljenjem (vključno s prekinitvami odmerjanja) in še vsaj 7 dni po prenehanju zdravljenja z zdravilom Talidomid BMS ne sme darovati krvi;
- opis PPN in razvrstitev bolnikov po spolu in zmožnosti zanositve
 - algoritem za implementacijo PPN,
 - opredelitev žensk v rodni dobi (ŽRD) in ukrepov, ki jih mora zdravnik, ki predpisuje zdravilo, izvajati v primeru negotovosti;
- varnostne nasvete za ženske v rodni dobi
 - potrebo po izogibanju izpostavljenosti ploda,
 - opis PPN,
 - potrebo po zanesljivi kontracepciji (tudi če ima ženska amenorejo) in definicija zanesljive kontracepcije,
 - da mora v primeru spremembe ali prenehanja uporabe kontracepcijske metode, obvestiti:
 - zdravnika, ki ji predpisuje kontracepcijo, da jemlje talidomid,
 - zdravnika, ki ji predpisuje talidomid, da je prenehala uporabljati ali je spremenila kontracepcijsko metodo;
 - režim testov nosečnosti
 - svetovanje o ustreznih testih,
 - pred začetkom zdravljenja,
 - med zdravljenjem glede na kontracepcijsko metodo,
 - po končanem zdravljenju,
 - potrebo po takojšnji prekinitvi zdravljenja z zdravilom Talidomid BMS ob sumu na nosečnost,
 - potrebo po takojšnjem obveščanju lečečega zdravnika ob sumu na nosečnost;
- varnostne nasvete za moške
 - potrebo po izogibanju izpostavljenosti ploda,
 - potrebo po uporabi kondomov, če je spolna partnerica noseča ali ŽRD, ki ne uporablja zanesljive kontracepcije (tudi, če je moški imel vazektomijo)
 - med zdravljenjem z zdravilom Talidomid BMS,
 - še vsaj 7 dni po zadnjem odmerku;
 - opozorilo, da med zdravljenjem (vključno s prekinitvami odmerjanja) in še vsaj 7 dni po končanem zdravljenju z zdravilom Talidomid BMS ne sme darovati semena ali sperme;
 - opozorilo, da mora v primeru zanositve partnerice, medtem ko bolnik jemlje zdravilo Talidomid BMS ali kmalu po prenehanju jemanja zdravila Talidomid BMS, takoj obvestiti lečečega zdravnika;
- zahteve v primeru nosečnosti
 - navodila za bolnice, da je treba v primeru suma na nosečnost takoj prekiniti zdravljenje z zdravilom Talidomid BMS,
 - potrebo po napotitvi bolnice k zdravniku specialistu za teratologijo ali zdravniku z izkušnjami v teratologiji in njeni diagnostiki zaradi ocene in svetovanja,
 - lokalne kontaktne podatke za takojšnje poročanje o kakršnemkoli sumu na nosečnost;
- lokalne kontaktne podatke za poročanje o neželenih učinkih.

Vodniki za bolnike

Vodniki za bolnike morajo biti treh vrst:

- vodnik za ženske v rodni dobi in njihove partnerje,
- vodnik za ženske, ki niso v rodni dobi,
- vodnik za moške bolnike.

Vsi vodniki za bolnike morajo zajemati naslednje elemente:

- opozorilo, da je talidomid teratogen;
- opozorilo, da talidomid lahko povzroči ishemično bolezen srca (vključno z miokardnim infarktom);
- opis bolnikove kartice in razlago, zakaj je potrebna;
- smernice za rokovanje z zdravilom Talidomid BMS za bolnike, skrbnike in družinske člane;
- nacionalne ali druge ustrezne posebne dogovore glede predpisovanja in izdajanja zdravila Talidomid BMS
- opozorilo, da bolnik zdravila Talidomid BMS ne sme dati nobeni drugi osebi;
- opozorilo, da bolnik ne sme darovati krvi med zdravljenjem (vključno s prekinitvami odmerjanja) in še vsaj 7 dni po končanem zdravljenju z zdravilom Talidomid BMS;
- opozorilo, da mora bolnik zdravnika obvestiti o vseh neželenih učinkih;
- opozorilo, da je treba ob koncu zdravljenja vse neuporabljene kapsule vrniti farmacevtu.

Ustrezni vodnik naj vsebuje tudi naslednje podatke:

Vodnik za ženske v rodni dobi

- potrebo po izogibanju izpostavljenosti ploda,
- opis PPN,
- opozorilo, da je potrebna zanesljiva kontracepcija, in definicija zanesljive kontracepcije,
- da mora v primeru spremembe ali prenehanja uporabe kontracepcijske metode, obvestiti:
 - zdravnika, ki ji predpisuje kontracepcijo, da jemlje talidomid,
 - zdravnika, ki ji predpisuje talidomid, da je prenehala uporabljati ali je spremenila kontracepcijsko metodo,
- režim testov nosečnosti
 - pred začetkom zdravljenja,
 - med zdravljenjem (vključno s prekinitvami odmerjanja), vsaj enkrat na 4 tedne, razen v primeru potrjene sterilizacije jajcevodov,
 - po končanem zdravljenju;
- opozorilo, da je v primeru suma na nosečnost treba takoj prekiniti zdravljenje z zdravilom Talidomid BMS,
- opozorilo, da mora v primeru suma na nosečnost takoj obvestiti zdravnika.

Vodnik za moške bolnike

- potrebo po izogibanju izpostavljenosti ploda,
- potrebo po uporabi kondomov, če je spolna partnerica noseča ali ŽRD, ki ne uporablja zanesljive kontracepcije (tudi, če je moški imel vazektomijo),
 - med zdravljenjem z zdravilom Talidomid BMS (vključno s prekinitvami odmerjanja),
 - še vsaj 7 dni po zadnjem odmerku;
- opozorilo, da je treba v primeru zanositve partnerice nemudoma obvestiti lečečega zdravnika,
- opozorilo, da ne sme darovati semena ali sperme med zdravljenjem (vključno s prekinitvami odmerjanja) in še vsaj 7 dni po končanem zdravljenju z zdravilom Talidomid BMS.

Bolnikova kartica ali enakovredno orodje

Bolnikova kartica mora zajemati naslednje elemente:

- potrditev, da se je bolnik udeležil ustreznih svetovanj,
- dokumentacijo o statusu zmožnosti zanositve,
- polje za potrditev (ali podobno), ki ga označi zdravnik, da potrdi, da bolnica uporablja učinkovito kontracepcijo (če je ženska v rodni dobi),
- datume in rezultate testov nosečnosti.

Obrazci o seznanitvi s tveganjem

Obrazci o seznanitvi s tveganjem morajo biti treh vrst:

- za ženske v rodni dobi,

- za ženske, ki niso v rodni dobi,
- za moške bolnike.

Vsi obrazci o seznanitvi s tveganjem morajo zajemati naslednje elemente:

- opozorilo o teratogenosti,
- da so bolniki pred začetkom zdravljenja deležni ustreznega svetovanja,
- potrdilo o bolnikovem razumevanju v zvezi s tveganjem talidomida in ukrepov PPN,
- datum svetovanja,
- podatke o bolniku, podpis in datum,
- podatke o zdravniku, ki je predpisal zdravilo, podpis in datum
- namen dokumenta, tj. kot je navedeno v PPN: »Namen obrazca o seznanitvi s tveganjem je zaščititi bolnike in morebitne plode tako, da se zagotovi popolno obveščenost in razumevanje bolnikov glede tveganja teratogenosti in drugih neželenih učinkov, povezanih z uporabo talidomida. To ni pogodba in nikogar ne odvezuje njegovih odgovornosti v zvezi z varno uporabo zdravila in preprečevanjem izpostavljenosti ploda.«

Obrazci o seznanitvi s tveganjem za ženske v rodni dobi morajo poleg tega zajemati tudi:

- potrdilo, da se je zdravnik z njimi pogovoril o naslednjem:
 - o potrebi po izogibanju izpostavljenosti ploda,
 - da, če je ženska noseča ali načrtuje nosečnost, ne sme uporabljati talidomida,
 - da razume potrebo po izogibanju talidomidu v nosečnosti in da uporablja zanesljive kontracepcijske ukrepe brez prekinitve vsaj 4 tedne pred začetkom zdravljenja, ves čas trajanja zdravljenja in še vsaj 4 tedne po koncu zdravljenja,
 - da mora v primeru spremembe ali prenehanja uporabe kontracepcijske metode, obvestiti:
 - zdravnika, ki ji predpisuje kontracepcijo, da jemlje zdravilo Talidomid BMS,
 - zdravnika, ki ji predpisuje zdravilo Talidomid BMS, da je prenehala uporabljati ali spremenila kontracepcijsko metodo;
 - o potrebi, da opravi test nosečnosti pred zdravljenjem, vsaj vsake 4 tedne med zdravljenjem in po zdravljenju,
 - o potrebi, da ob sumu na nosečnost takoj preneha uporabljati zdravilo Talidomid BMS,
 - o potrebi, da ob sumu na nosečnost takoj obvesti zdravnika,
 - da ne sme dajati zdravila nikomur drugemu,
 - da med zdravljenjem (vključno s prekinitvami odmerjanja) in še vsaj 7 dni po prenehanju zdravljenja z zdravilom Talidomid BMS ne sme darovati krvi,
 - da mora ob koncu zdravljenja vrniti neuporabljene kapsule farmacevtu.

Obrazci o seznanitvi s tveganjem za ženske, ki niso v rodni dobi, morajo poleg tega zajemati tudi:

- potrdilo, da se je zdravnik z njimi pogovoril o naslednjem:
 - da ne sme dajati zdravila nikomur drugemu,
 - da med zdravljenjem (vključno s prekinitvami odmerjanja) in še vsaj 7 dni po prenehanju zdravljenja z zdravilom Talidomid BMS ne sme darovati krvi,
 - da mora ob koncu zdravljenja vrniti neuporabljene kapsule farmacevtu.

Obrazci o seznanitvi s tveganjem za moške bolnike morajo poleg tega zajemati tudi:

- potrdilo, da se je zdravnik z njimi pogovoril o naslednjem:
 - o potrebi po izogibanju izpostavljenosti ploda,
 - da je talidomid prisoten v semenu in je zato treba uporabljati kondome, če je spolna partnerica noseča ali ŽRD, ki ne uporablja zanesljive kontracepcije (tudi, če je moški imel vazektomijo),
 - da mora v primeru zanositve partnerice takoj obvestiti lečečega zdravnika in vedno uporabljati kondom,
 - da ne sme dajati zdravila nikomur drugemu,
 - da ne sme darovati krvi ali semena med zdravljenjem (vključno s prekinitvami odmerjanja) in še vsaj 7 dni po končanem zdravljenju z zdravilom Talidomid BMS,
 - da mora ob koncu zdravljenja vrniti neuporabljene kapsule farmacevtu.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZGIBANKA****1. IME ZDRAVILA**

Talidomid BMS 50 mg trde kapsule
talidomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 50 mg talidomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

OPOZORILO: Talidomid povzroča prirojene okvare in smrt zarodka. Ne uporabljajte tega zdravila, če ste noseči ali dojite.

Upoštevati morate program Talidomid BMS za preprečevanje nosečnosti.

Ovojnine ne poškodujte.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeni zdravilo morate vrniti farmacevtu.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/443/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Talidomid BMS 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Talidomid BMS 50 mg
talidomid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Talidomid BMS 50 mg trde kapsule talidomid

OPOZORILO

Talidomid povzroča prirojene okvare in smrt zarodka. Ne jemljite talidomida, če ste noseči ali bi lahko zanosili. Upoštevati morate nasvet v zvezi s kontracepcijo, ki vam ga je dal vaš zdravnik.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Talidomid BMS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Talidomid BMS
3. Kako jemati zdravilo Talidomid BMS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Talidomid BMS
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Talidomid BMS in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Talidomid BMS

Zdravilo Talidomid BMS vsebuje zdravilno učinkovino, imenovano talidomid. To zdravilo spada v skupino zdravil, ki vplivajo na način delovanja vašega imunskega sistema.

Za kaj zdravilo Talidomid BMS uporabljamo

Zdravilo Talidomid BMS se uporablja z dvema drugima učinkovinama, imenovanima 'melfalan' in 'prednizon' za zdravljenje odraslih bolnikov za vrsto raka, imenovanega diseminirani plazmocitom. Uporablja se pri bolnikih, ki jim je bila ta diagnoza postavljena pred kratkim in ki za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma še niso prejeli drugega zdravila ter so stari 65 let in več, ali pri bolnikih, ki so stari manj kot 65 let in ne morejo prejemati visokih odmerkov kemoterapije, ki jih telo lahko zelo težko prenaša.

Kaj je diseminirani plazmocitom

Diseminirani plazmocitom je vrsta raka, ki vpliva na določeno vrsto belih krvnih celic, imenovanih plazmatke. Te celice se zbirajo v kostnem mozgu in nenadzorovano razmnožujejo. To lahko poškoduje kosti in ledvice. Načeloma diseminiranega plazmocitoma ni mogoče ozdraviti. Vendar pa se lahko znaki in simptomi za nekaj časa v veliki meri zmanjšajo ali izginejo. To se imenuje 'remisija'.

Način delovanja zdravila Talidomid BMS

Zdravilo Talidomid BMS deluje tako, da pomaga imunskemu sistemu telesa z neposrednim napadom na raka. Deluje na več različnih načinov:

- ustavlja razvoj rakavih celic
- ustavlja rast krvnih žil v rakavem delu
- spodbuja dele imunskega sistema k napadanju rakavih celic

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Talidomid BMS

Zdravnik vam bo dal posebna navodila, zlasti o učinkih talidomida na nerojene otroke (ti so navedeni v Programu Talidomid BMS za preprečevanje nosečnosti).

Od zdravnika boste prejeli izobraževalno brošuro za bolnika. Natančno jo preberite in upoštevajte navodila.

Če teh navodil niste v celoti razumeli, prosite zdravnika, da vam jih ponovno razloži, preden vzamete talidomid. Glejte tudi dodatne informacije v tem poglavju pod „Opozorila in previdnostni ukrepi“ in „Nosečnost in dojenje“.

Ne jemljite zdravila Talidomid BMS

- če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, **saj povzroča zdravilo Talidomid BMS prirojene okvare in smrt zarodka.**
- če lahko zanosite, razen če lahko sledite potrebnim kontracepcijskim ukrepom za preprečevanje nosečnosti oziroma ravnate v skladu z njimi (glejte poglavje 2 „Opozorila in previdnostni ukrepi“ in „Nosečnost in dojenje“).
- če lahko zanosite, bo zdravnik z vsakim receptom zabeležil, da so bili izvedeni potrebni ukrepi, in vam izročil to potrdilo.
- če ste alergični na talidomid ali katero koli drugo sestavino tega zdravila, navedeno v poglavju 6 „Vsebina pakiranja in dodatne informacije“.

Ne jemljite zdravila Talidomid BMS, če kar koli od navedenega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo Talidomid BMS.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Talidomid BMS se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro v naslednjih primerih:

Za ženske, ki jemljejo zdravilo Talidomid BMS

Pred začetkom zdravljenja morate vprašati zdravnika, ali lahko zanosite, tudi če mislite, da to ni verjetno. Tudi če zaradi zdravljenja raka ali dojenja nimate menstrualne krvavitve, lahko zanosite. Če lahko zanosite:

- Bo vaš zdravnik poskrbel, da boste opravili teste nosečnosti
 - pred zdravljenjem
 - na vsake 4 tedne med zdravljenjem
 - 4 tedne po koncu zdravljenja
- Uporabljati morate eno zanesljivo kontracepcijsko metodo:
 - vsaj 4 tedne pred začetkom zdravljenja
 - med zdravljenjem
 - vsaj 4 tedne po koncu zdravljenja

Vaš zdravnik vam bo povedal, katero metodo kontracepcije uporabiti.

Če lahko zanosite, bo vaš zdravnik ob vsakem receptu preveril, ali upoštevate zgoraj navedene nujne ukrepe.

Za moške, ki jemljejo zdravilo Talidomid BMS

Talidomid prehaja v spermo. Zaradi tega ne imejte nezaščitene spolne odnose, tudi če ste prestali vazektomijo.

- Preprečite nosečnost in vsakršno izpostavitve med nosečnostjo. Vedno uporabljajte kondom:
 - med zdravljenjem
 - še vsaj 7 dni po koncu zdravljenja
- Ne smete darovati sperme:
 - med zdravljenjem
 - še vsaj 7 dni po koncu zdravljenja

Za vse bolnike

Posvetujte se z zdravnikom, preden vzamete zdravilo Talidomid BMS, če:

- ne razumete nasvetov za kontracepcijo, ki vam jih da vaš zdravnik, ali se ne čutite sposobne slediti tem nasvetom;
- ste imeli srčni infarkt, ste kdaj v preteklosti imeli krvni strdek, če kadite, imate visok krvni tlak ali visoke vrednosti holesterola. Med zdravljenjem z zdravilom Talidomid BMS je tveganje za nastanek krvnih strdkov v venah in arterijah povečano (glejte tudi poglavje 4 „Možni neželeni učinki“);
- če ste imeli ali imate obstoječo nevropatijo, tj. poškodbe živcev, ki povzročajo mravljinčenje, težave s koordinacijo ali bolečine v rokah ali nogah (glejte tudi poglavje 4 „Možni neželeni učinki“);
- ste imeli ali imate počasen srčni utrip (to so lahko simptomi bradikardije);
- imate zvišan krvni tlak v pljučnih arterijah (glejte tudi poglavje 4 „Možni neželeni učinki“);
- imate zmanjšano število belih krvničk (nevtropenijo), ki ga spremljata povišana telesna temperatura in okužba;
- imate zmanjšano število trombocitov, zato boste bolj nagnjeni h krvavitvam in modricam;
- imate ali ste imeli poškodbo jeter (bolezni jeter), vključno z nenormalnimi rezultati jetrnih preiskav;
- imate ali ste kdaj prej imeli hude reakcije na koži, ki se imenujejo Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza ali reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (znana tudi kot DRESS ali sindrom preobčutljivosti na zdravilo). (Za opis simptomov glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«.);
- če ste imeli med uporabo zdravila Talidomid BMS alergijsko reakcijo, kot je izpuščaj, srbenje, otekanje, omotica ali težave z dihanjem;
- če ste bili zaspani;
- če ste imeli zvišano telesno temperaturo, mrzlico in hudo tresenje, po možnosti z zapletom zaradi nizkega krvnega tlaka in zmedenosti (to so lahko simptomi hudih okužb);
- imate ali ste kadarkoli prej imeli virusno okužbo, posebno norice, pasovca, okužbo z virusom hepatitisa B ali HIV. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Zdravljenje z zdravilom Talidomid BMS lahko povzroči, da postane virus pri bolnikih, ki ga prenašajo, spet aktiven, zato se okužba ponovi. Vaš zdravnik mora preveriti, ali ste kadarkoli prej imeli okužbo s hepatitisom B;
- imate težave z ledvicami ali jetri (glejte tudi poglavje 4 „Možni neželeni učinki“).

Pred začetkom jemanja talidomida vam bodo morda preverili delovanje ščitnice in ga med zdravljenjem spremljali.

Če se kadar koli med zdravljenjem ali po njem pojavi kaj od naslednjega, o tem takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro: zamegljen vid, izguba vida ali dvojni vid, težave pri govorjenju, oslabelost roke ali noge, sprememba načina hoje ali težave z ravnotežjem, dolgotrajna otrplost, zmanjšano zaznavanje ali izguba zaznavanja, izguba spomina ali zmedenost. Kar koli od naštetega je lahko simptom resne in potencialno smrtne možganske bolezni, imenovane progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). Če ste imeli te simptome že pred začetkom zdravljenja z zdravilom Talidomid BMS, o kakršni koli njihovi spremembi obvestite zdravnika.

Vaš zdravnik lahko preveri, ali imate številne tumorje po vsem telesu, vključno v kostnem mozgu. To bi lahko pripeljalo do razkroja tumorjev in sprostitve neobičajnih ravni kemijskih snovi v telo, kar bi lahko povzročilo ledvično odpoved (stanje, ki se imenuje sindrom tumorske lize) (glejte tudi poglavje 4 „Možni neželeni učinki“).

Vaš zdravnik mora oceniti, ali so se pri vas med zdravljenjem z zdravilom Talidomid BMS pojavile dodatne vrste hematoloških malignosti (imenovane akutna mieloična levkemija in mielodisplastični sindromi) (glejte tudi poglavje 4 „Možni neželeni učinki“).

Med zdravljenjem z zdravilom Talidomid BMS in še vsaj 7 dni po koncu zdravljenja ne smete darovati krvi.

Če ste negotovi, ali se kar koli od zgoraj naštetega nanaša na vas, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete zdravilo Talidomid BMS.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Talidomid BMS ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Talidomid BMS

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje tudi zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, vključno z zdravili rastlinskega izvora.

Zdravniku ne smete pozabiti povedati, če jemljete kakršna koli zdravila, ki:

- povzročajo zaspanost, saj lahko talidomid poveča njihov učinek. To vključuje pomirjevala (kot so anksiolitiki, hipnotiki, antipsihotiki, antihistaminiki H₁, derivati opiatov in barbiturati);
- upočasnijo srčni utrip (povzročijo bradikardijo, kot so zaviralci holinesteraze in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta);
- se uporabljajo za zdravljenje težav in zapletov s srcem (kot je digoksin) ali za redčenje krvi (kot je varfarin);
- so povezana z nevropatijo, kot so druga zdravila za zdravljenje raka;
- se uporabljajo za kontracepcijo.

Zdravilo Talidomid BMS skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

Ko jemljete zdravilo Talidomid BMS, ne pijte alkohola. Zaradi alkohola ste lahko zaspani, zdravilo Talidomid BMS pa vas naredi še bolj zaspane.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Talidomid povzroča resne prirojene okvare ali smrt nerojenega otroka.

- Že samo ena kapsula, ki jo vzame nosečnica, lahko povzroči resne prirojene okvare.
- Te okvare lahko vključujejo krajše roke ali noge, deformirane roke in stopala, okvare oči in ušes ter težave pri notranjih organih.

Če ste noseči, ne smete jemati zdravila Talidomid BMS. Poleg tega med jemanjem zdravila Talidomid BMS ne smete zanositi.

Če lahko zanosite, morate uporabljati zanesljivo kontracepcijsko metodo (glejte poglavje 2 „Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Talidomid BMS“).

Takoj morate zdravljenje ustaviti in obvestiti zdravnika, če:

- vam je izostala menstruacija ali domnevate, da vam je izostala, ali imate neobičajne menstrualne krvavitve ali sumite, da ste noseči;
- imate heteroseksualne spolne odnose brez uporabe zanesljive kontracepcijske metode.

Če v času zdravljenja s talidomidom zanosite, morate zdravljenje takoj ustaviti in o tem obvestiti zdravnika.

Za moške, ki jemljejo zdravilo Talidomid BMS in imajo partnerico, ki lahko zanosi, glejte poglavje 2 „Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Talidomid BMS“. Če vaša partnerica zanosi, medtem ko jemljete talidomid, morate o tem takoj obvestiti zdravnika.

Dojenje

Med jemanjem zdravila Talidomid BMS ne smete dojiti, saj ni znano, ali talidomid prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite ali uporabljajte katerega koli orodja ali stroja, če imate neželene učinke, kot so omotica, utrujenost, zaspanost ali zamegljen vid.

3. Kako jemati zdravilo Talidomid BMS

Pri jemanju zdravila Talidomid BMS natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila vzeti

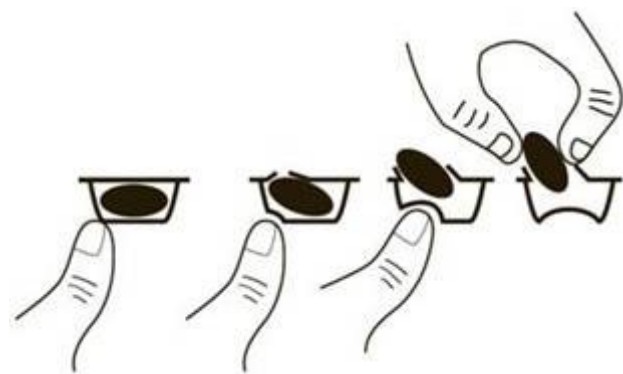
Priporočeni odmerek za odrasle, stare 75 let ali manj, je 200 mg (4×50 mg kapsule) na dan, za odrasle, starejše od 75 let, pa 100 mg (2×50 mg kapsule) na dan, vendar lahko vaš zdravnik določi odmerek za vas, nadzira napredek in prilagodi odmerek. Zdravnik vam bo povedal, kako vzeti zdravilo Talidomid BMS in koliko časa ga je treba jemati (glejte poglavje 2 „Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Talidomid BMS“).

Zdravilo Talidomid BMS se jemlje dnevno v ciklih zdravljenja, vsak cikel traja 6 tednov v kombinaciji z melfalanom in prednizonom, ki se jemljeta od 1. do 4. dne vsakega 6-tedenskega cikla.

Jemanje tega zdravila

- Kapsul ne zdrobite, odprite ali žvečite. Če pride prašek Talidomid BMS v stik s kožo, kožo takoj in temeljito sperite z milom in vodo.
- Zdravstveni delavci, skrbniki in družinski člani morajo pri ravnanju s pretisnim omotom ali kapsulo nositi rokavice za enkratno uporabo. Nato je treba rokavice previdno sneti, da se prepreči izpostavljenost kože, jih vstaviti v plastično polietilensko vrečko z nepredušnim zapiranjem ter jih odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi. Zatem je treba temeljito umiti roke z milom in vodo. Ženske, ki so noseče ali menijo, da bi lahko bile noseče, ne smejo ravnati s pretisnim omotom ali kapsulo.
- Zdravilo se uporablja peroralno.
- Pogoltnite cele kapsule s polnim kozarcem vode.
- Kapsule ne zdrobite ali žvečite.
- Kapsule vzemite kot enkratni odmerek pred spanjem. Zaradi tega bo verjetnost, da se boste ob drugih trenutkih počutili zaspane, manjša.

Kapsulo odstranite iz pretisnega omota tako, da pritisnete samo na en konec kapsule in jo s tem potisnete skozi folijo. Ne pritiskajte na osrednji del kapsule, ker bi jo s tem lahko prelomili.



Če ste vzeli večji odmerek zdravila Talidomid BMS, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Talidomid BMS, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom ali pojdite takoj v bolnišnico. Če je možno, vzemite s seboj pakiranje zdravila in to navodilo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Talidomid BMS

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Talidomid BMS ob običajnem času in

- je minilo manj kot 12 ur: nemudoma vzemite kapsule.
- je minilo več kot 12 ur: ne vzemite kapsul. Naslednje kapsule vzemite ob običajni uri naslednji dan.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri tem zdravilu se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Takoj prenehajte jemati zdravilo Talidomid BMS in pojdite takoj k zdravniku, če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov – morda potrebujete nujno zdravljenje:

- Izredno močne in resne kožne reakcije. Neželena reakcija na koži se lahko pokaže kot izpuščaji z mehurji ali brez njih. Lahko se pojavijo draženje kože, razjede ali otekline v ustih, žrelu, očeh, nosu in okrog spolovil, edemi, zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi. Ti simptomi so lahko znaki redkih in resnih kožnih reakcij Stevens-Johnsonovega sindroma, toksične epidermalne nekrolize ali sindroma DRESS.
- Alergijske reakcije, kot so lokaliziran ali generaliziran srbeč izpuščaj, angioedem in anafilaktična reakcija (resne vrste alergijskih reakcij, ki se lahko kažejo v obliki koprivnice, izpuščajev, otekanja oči, ust ali obraza, oteženega dihanja ali srbenja).

Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov:

- **Otrplost, ščemenje, nenavadna koordinacija ali bolečine v rokah ali nogah.**
Vzrok je lahko okvara živcev (imenuje se „periferna nevropatija“), ki je zelo pogost neželeni učinek. Bolečina lahko postane zelo huda, boleča in onespособljajoča. Če izkusite take simptome, takoj povejte zdravniku, ki bo lahko zmanjšal odmerek ali prekinil zdravljenje. Ta neželeni učinek običajno nastopi, ko to zdravilo jemljete več mesecev, vendar lahko nastopi tudi prej. Lahko nastopi tudi nekaj časa po koncu zdravljenja. Lahko se zgodi, da sploh ne izgine ali izgine počasi.
- **Nenadna bolečina v prsih ali težko dihanje.**
Vzrok so lahko krvni strdki v arterijah, ki vodijo do vaših pljuč (imenuje se „pljučna embolija“), ki je pogost neželeni učinek. Do tega lahko pride med zdravljenjem ali ko je zdravljenje že končano.
- **Bolečina ali zatekanje nog, zlasti v nižjem delu nog ali mečih.**
Vzrok so lahko krvni strdki v venah vaših nog (globoka venska tromboza), ki je pogost neželeni učinek. Do tega lahko pride med zdravljenjem ali ko je zdravljenje že končano.
- **Bolečina v prsih, ki izžareva v roke, vrat, čeljust, hrbet ali trebuh, občutek oznoženosti in zasoplosti, siljenje na bruhanje ali bruhanje.**
To so lahko simptomi srčne kapi/miokardnega infarkta (ki je lahko posledica krvnih strdkov v vaših srčnih arterijah).
- **Kratkotrajne težave pri gledanju ali govorjenju.**
To so lahko simptomi možganske kapi (ki je lahko posledica krvnega strdka v arteriji v možganih).
- **Zvišana telesna temperatura, mrzlica, boleče grlo, kašelj, razjede v ustih ali katerikoli drugi simptomi okužbe.**
- **Krvavitev ali modrice, ki niso posledica poškodbe.**

Drugi neželeni učinki vključujejo:

Pomembno je omeniti, da se lahko pri majhnem številu bolnikov z diseminiranim plazmocitomom razvijejo dodatne vrste raka, zlasti hematološke malignosti. Možno je, da se to tveganje poveča pri

zdravljenju z zdravilom Talidomid BMS, zato naj zdravnik skrbno oceni koristi in tveganja, ko vam predpiše zdravilo Talidomid BMS.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zaprtje,
- omotica,
- zaspanost, utrujenost,
- tresavica (tremor),
- oslajeno ali nenormalno zaznavanje (disestezijska),
- zatekanje rok in nog,
- nizka koncentracija krvničk, to lahko pomeni, da pri vas obstaja večja verjetnost razvoja okužb. Vaš zdravnik bo morda nadzoroval koncentracijo krvničk med zdravljenjem z zdravilom Talidomid BMS.

Pogosti (pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov)

- prebavne težave, slabo počutje (navzea), občutek slabosti (bruhanje), suha usta,
- izpuščaji, izsušenost kože,
- padec števila belih krvničk (nevtropenija), ki ga spremljata povišana telesna temperatura in okužba,
- hkraten padec števila rdečih in belih krvničk ter trombocitov (pancitopenija),
- slabotnost, omedlevica ali nestanovitnost, pomanjkanje energije ali moči, nizek krvni tlak,
- povišana telesna temperatura, splošno slabo počutje,
- epileptični napadi (konvulzije),
- vrtoglavica, težave pri stanju pokonci in normalnem premikanju,
- zamegljen vid,
- okužbe prsnega koša (pljučnica), bolezni pljuč,
- počasen srčni utrip, popuščanje srca,
- depresija, zmedenost, spremembe razpoloženja, tesnoba,
- poslabšanje sluha ali gluhost,
- bolezen ledvic (ledvična odpoved).

Občasni (pojavijo se lahko pri do 1 od 100 bolnikov)

- vnetje in zatekanje pljučnih žil (bronhitis),
- vnetje celic v steni želodca,
- luknja v delu debelega črevesa (kolon), ki lahko povzroči okužbo,
- zapora črevesa,
- padec krvnega tlaka ob vstajanju, kar lahko privede do omedlevarja,
- nepravilnosti srčnega utripa (srčni blok ali atrijska fibrilacija), občutek omedlevice ali omedlevarja.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- premalo aktivna ščitnica (hipotiroidizem),
- spolna disfunkcija, na primer impotenca,
- huda okužba krvi (sepsa), ki jo spremljajo povišana telesna temperatura, mrzlica in hudo tresenje, z možnim zapletom zaradi nizkega krvnega tlaka in zmedenostjo (septični šok),
- sindrom tumorske lize – presnovni zapleti, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem raka, včasih tudi brez zdravljenja. Te zaplete povzročajo razgradni produkti odmirajočih rakavih celic in lahko vključujejo naslednje: spremenjene rezultate krvnih preiskav; visoko raven kalija, fosforja, sečne kisline in nizko raven kalcija, kar posledično povzroči spremembe v delovanju ledvic, utripu srca, konvulzije in včasih smrt,
- poškodbe jeter (bolezni jeter), vključno z nenormalnimi rezultati jetrnih testov,
- krvavitev iz želodca ali črevesa (krvavitev prebavil),
- poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni (kot so tremor, depresija ali zmedenost),

- bolečina v zgornjem delu trebuha in/ali hrbta, ki je lahko huda in traja nekaj dni, lahko jo spremlja slabost, bruhanje, povišana telesna temperatura in hiter utrip – ti simptomi so lahko posledica vnetja trebušne slinavke (pankreatitis),
- zvišanje krvnega tlaka v krvnih žilah, ki preskrbujejo pljuča, kar lahko povzroči kratko sapo, utrujenost, omotico, bolečine v prsih, pospešen srčni utrip ali otekanje nog ali gležnjev (pljučna hipertenzija);
- virusne okužbe, vključno s herpesom zostrom (ki je znan tudi kot 'pasovec', virusna bolezen, ki povzroča boleč kožni izpuščaj z mehurčki) in ponovitvijo okužbe z virusom hepatitisa B (ki lahko povzroči porumenelost kože in oči, temno rjavo obarvan urin, bolečino desno v trebuhu, zvišano telesno temperaturo in slabost s siljenjem na bruhanje);
- bolezen možganov s simptomi, ki vključujejo spremembe vida, glavobol, epileptične napade in zmedenost, ki jih lahko spremlja visok krvni tlak (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije oz. PRES).
- bolezen, ki vpliva na kožo in jo povzroča vnetje krvnih žilic, skupaj z bolečino v sklepih in povišano telesno temperaturo (levkocitoklastični vaskulitis).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Talidomid BMS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite poškodbe ali znake odpiranja.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Na koncu zdravljenja morate vse neuporabljene kapsule vrniti farmacevtu ali zdravniku. Ta ukrep prepreči zlorabo.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Talidomid BMS

- Učinkovina je talidomid. Ena kapsula vsebuje 50 mg talidomida.
- Druge sestavine zdravila so;
 - Vsebina kapsule vsebuje predgelirani škrob in magnezijev stearat.
 - Ovojnica kapsule vsebuje želatino in titanov dioksid (E171).
 - Tiskarsko črnilo vsebuje šelak, črni železov oksid (E172) in propilenglikol.

Izgled zdravila Talidomid BMS in vsebina pakiranja

Talidomid BMS so bele trde kapsule, označene s „Thalidomide BMS 50 mg“. Kapsule se nahajajo v škatlah, ki vsebujejo 28 kapsul (2 pretisna omota s po 14 kapsulami).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.