

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Thalidomide Celgene 50 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 50 mg talidomidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Odporúčaná dávka

Odporúčaná dávka talidomidu je 200 mg denne, perorálne.

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

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

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

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

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

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

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

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

†Prednizón podaný raz denne v 1. až 4. deň každého 42-dňového cyklu.

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

Tromboembolické príhody

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

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

Neutropénia

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

Trombocytopénia

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

Periférna neuropatia

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

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

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

Staršia populácia

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

Pacienti s poškodením obličiek alebo pečene

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Thalidomide Celgene sa má užívať v jednej dávke pred spaním, aby sa znížil vplyv ospalivosti. Tento liek sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

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

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na talidomid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidné ženy (pozri časť 4.6).
- Ženy, ktoré môžu otehotnieť, ak neboli splnené všetky podmienky programu prevencie gravidity pri lieku Thalidomide Celgene (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Pacienti neschopní dodržiavať alebo splniť požadované antikoncepčné opatrenia (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Teratogénne účinky

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

Kritériá pre ženy, ktoré nemôžu otehotnieť

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

- Vek ≥ 50 rokov a prirodzená amenorea ≥ 1 rok*.
- Predčasné zlyhanie funkcie ovárií potvrdené gynekológom - špecialistom.
- Predchádzajúca bilaterálna salpingo-ooforektómia alebo hysterektómia.
- Genotyp XY, Turnerov syndróm, agenéza maternice.

*Amenorea po liečbe rakoviny nevylučuje plodnosť.

Poradenstvo

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

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

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

- Uvedomujú si teratogénne riziko v prípade pohlavného styku s tehotnou ženou alebo ženou, ktorá môže otehotnieť.
- Uvedomujú si potrebu používania prezervatívu, ak majú pohlavný styk s tehotnou ženou alebo ženou, ktorá môže otehotnieť a nepoužíva účinnú antikoncepciu.

Lekár predpisujúci liek musí zabezpečiť, aby:

- Pacient/ka splnil/a podmienky programu prevencie gravidity pri lieku Thalidomide Celgene.
- Pacient/ka potvrdil/a, že vyššie opísaným podmienkam rozumie.

Antikoncepcia

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

Za príklady účinných metód antikoncepcie sa môže považovať:

- Podkožný hormonálny implantát
- Vnútromaternicový systém (intrauterine system, IUS) uvoľňujúci levonorgestrel
- Depotný medroxyprogesterónacetát
- Sterilizácia vajíčkovodov
- Sexuálny styk výhradne s mužom, ktorý podstúpil vazektómiu, pričom vazektómia musí byť overená dvoma negatívnymi rozbormi spermy
- Tablety inhibujúce ovuláciu obsahujúce výlučne progesterón (t.j. dezogestrel)

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

Tehotenské testy

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

Pred začatím liečby

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

Sledovanie a ukončenie liečby

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

Muži

Keďže talidomid sa nachádza v sperme, muži musia počas liečby, 1 týždeň po prerušení a/alebo ukončení liečby používať prezervatív, ak je ich partnerka tehotná alebo môže otehotnieť a nepoužíva účinnú antikoncepciu.

Obmedzenia na predpisovanie a vydávanie

Pre ženy, ktoré môžu otehotnieť, predpisy lieku Thalidomide Celgene majú byť obmedzené na 4 týždne liečby a pokračovanie liečby si vyžaduje nový predpis. V ideálnom prípade sa tehotenský test, predpísanie a vydanie lieku má uskutočniť v rovnaký deň. Talidomid sa má vydať najneskôr do 7 dní od jeho predpisania.

Pre všetkých ostatných pacientov predpisy Thalidomide Celgene majú byť obmedzené na 12 týždňov a pokračovanie liečby si vyžaduje nový predpis.

Ďalšie preventívne opatrenia

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

Pacienti počas liečby talidomidom a 1 týždeň po jej prerušení nemajú darovať krv ani spermium.

Vzdelávacie materiály

Aby držiteľ rozhodnutia o registrácii pomohol pacientom predísť vystaveniu plodu talidomidu a na poskytnutie ďalších dôležitých bezpečnostných informácií, poskytne zdravotníckym pracovníkom vzdelávacie materiály. Program prevencie gravidity pri lieku Thalidomide Celgene varuje o teratogénnych účinkoch talidomidu, poskytuje rady o antikoncepcii pred začatím liečby a poskytuje poradenstvo týkajúce sa potreby tehotenských testov. Lekár má ženám, ktoré môžu otehotnieť, a podľa potreby aj mužom poskytnúť kompletné informácie pre pacienta o teratogénnom riziku a o opatreniach na prevenciu gravidity, ktoré sú špecifikované v programe prevencie gravidity pri lieku Thalidomide Celgene.

Amenorea

Užívanie talidomidu by mohlo súvisieť s menštruačnými poruchami vrátane amenorey. Amenorea počas liečby talidomidom má byť považovaná za dôsledok gravidity, pokiaľ sa medicínsky nepotvrdí, že pacientka nie je gravidná. Presný mechanizmus, ktorým môže talidomid zapríčiniť amenoreu, nie je objasnený. Hlásené udalosti sa vyskytli u mladých (premenopauzálnych) žien (medián veku 36 rokov) užívajúcich talidomid v iných indikáciách ako je mnohopočetný myelóm, mali nástup amenorey v priebehu 6 mesiacov od začiatku liečby a ustúpili po vysadení talidomidu. V zdokumentovaných prípadoch, kde sa vyšetrovali hormóny, amenorea súvisela so zníženými hladinami estradiolu a zvýšenými hladinami FSH/LH. Ak sa stanovovali, antiovariálne protilátky boli negatívne a hladina prolaktínu bola v rámci normálneho rozmedzia.

Kardiovaskulárne poruchy

Infarkt myokardu

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

Venózne a arteriálne tromboembolické príhody

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

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

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

Periférna neuropatia

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

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

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

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

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

Synkopa, bradykardia a atrioventrikulárny blok

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

Pľúcna hypertenzia

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

Hematologické poruchy

Neutropénia

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

Trombocytopénia

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

Poruchy pečene

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

Kožné reakcie

Ak sa u pacienta objaví toxická kožná reakcia, napríklad Stevenson-Johnsonov syndróm, liečba sa má natrvalo prerušiť.

Ospanlivosť

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

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

Syndróm z rozpadu nádoru

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

Infekcie

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

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

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

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

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

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

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

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

Pacienti s poškodením obličiek alebo pečene

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

Alergické reakcie

Sú známe prípady alergických reakcií/angioedémov. Podávanie talidomidu má byť prerušené, ak dôjde k vzniku kožnej vyrážky a jeho podávanie je možné obnoviť len po príslušnom klinickom vyhodnotení. Ak sa vyskytne angioedém, v podávaní talidomidu nepokračujte.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Zosilnenie sedatívnych účinkov iných liekov

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

Bradykardický účinok

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

Lieky spôsobujúce periférnu neuropatiu

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

Hormonálna antikoncepcia

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

Warfarín

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

Digoxín

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť/Antikonцепcia u mužov a žien

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

Keďže talidomid sa nachádza v sperme, pacienti muži musia počas liečby, 1 týždeň po prerušení a/alebo ukončení liečby používať prezervatív pri pohlavnom styku s tehotnou ženou alebo ženou, ktorá môže otehotnieť a nepoužíva účinnú antikoncepciu. Ak dôjde k otehotneniu partnerky pacienta, ktorý užíva talidomid, partnerka má byť odkázaná na lekára so špecializáciou alebo skúsenosťami v teratológii na vyhodnotenie a poradenstvo.

Gravidita

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

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Thalidomide Celgene má malý až mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Talidomid môže spôsobiť únavu, závrat, ospalosť a rozmazané videnie (pozri časť 4.8). V prípade výskytu týchto príznakov sa má pacientom odporučiť, aby počas liečby talidomidom nevedli vozidlá, neobsluhovali stroje, alebo nevykonávali nebezpečné úlohy.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

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

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

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

Zhrnutie nežiaducich reakcií do tabuľky

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

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

Tabuľka č. 3: Frekvencia nežiaducich reakcií (adverse drug reactions, ADRs) u talidomidu v kombinácii s melfalánom a prednizónom.

Trieda orgánových systémov	Všetky ADRs
Infekcie a nákazy	<u>Časté</u> Pneumónia
Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Veľmi časté</u> Neutropénia Leukopénia Anémia Lymfopénia Trombocytopénia
Psychické poruchy	<u>Časté</u> Zmätenosť Depresia
Poruchy nervového systému	<u>Veľmi časté</u> Periférna neuropatia* Tremor Závrat Parestézia Dyzestézia Ospanlivosť <u>Časté</u> Abnormálna koordinácia

Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<u>Časté</u> Zlyhanie srdca Bradykardia
Poruchy ciev	<u>Časté</u> Hlboká žilová trombóza*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Časté</u> Pľúcna embólia* Intersticiálna choroba pľúc Bronchopneumopatia Dýchavičnosť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Veľmi časté</u> Zápcha <u>Časté</u> Vracanie Sucho v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Časté</u> Toxický výsev kože Vyrážky Suchá pokožka
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Veľmi časté</u> Periférny edém <u>Časté</u> Pyrexia Asténia Malátnosť

* pozri časť 4.8 popis vybraných nežiaducich účinkov

Medzi ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré súvisia so skúsenosťami s talidomidom po uvedení na trh, a ktoré neboli zistené počas pivotnej štúdie, patria: toxická epidermálna nekrolýza (pozri časť 4.4), intestinálna obštrukcia, hypotyreoidizmus, poruchy sexuálnej funkcie, syndróm z rozpadu nádoru (pozri časť 4.4), gastrointestinálne perforácie, alergické reakcie (hypersenzitivita, angioedém/žihľavka); (pozri časť 4.4), porucha sluchu alebo hluchota, zlyhanie obličiek, infarkt myokardu (pozri časť 4.4), zhoršenie symptómov Parkinsonovej choroby, závažné infekcie (napr. fatálna sepsa vrátane septického šoku); (pozri časť 4.4), kŕče, atriálna fibrilácia, atrioventrikulárny blok (pozri časť 4.4), menštruačné poruchy vrátane amenorey (pozri časť 4.4), pankreatitída, gastrointestinálne krvácanie (pozri časť 4.4), poruchy pečene (pozri časť 4.4), syndróm reverzibilnej posteriornej encefalopatie (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES), pľúcna hypertenzia (pozri časť 4.4) a vírusové infekcie, vrátane reaktivácie herpes zoster a vírusu hepatitídy typu B (pozri časť 4.4).

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

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

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

* kritériá WHO

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

Teratogenita

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

Venózne a arteriálne tromboembolické príhody

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

Periférna neuropatia

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

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

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

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

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

Staršia populácia

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

V literatúre, ktorá sa zaoberá dávkami do 14,4 g; bolo hlásených osemnásť prípadov predávkovania. Neboli hlásené žiadne smrteľné prípady a všetci predávkovaní pacienti sa zotavili bez následkov. Pre predávkovanie talidomidom neexistuje žiadna špeciálna protilátka. V prípade predávkovania je potrebné sledovať vitálne funkcie pacienta a poskytnúť mu vhodnú podpornú starostlivosť v záujme udržania krvného tlaku a dýchania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Mechanizmus účinku

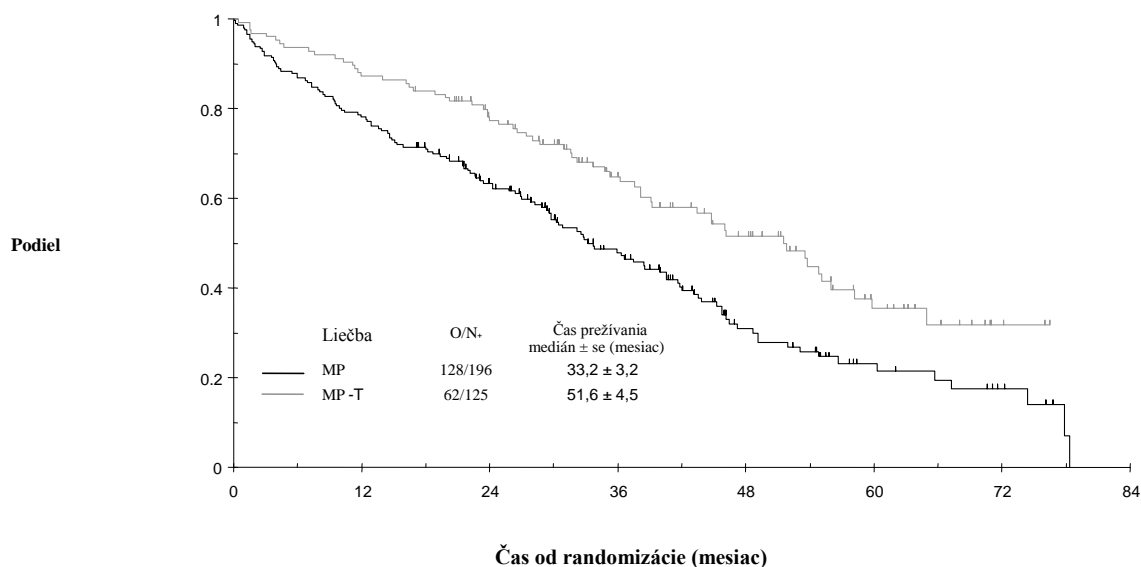
Talidomid preukazuje imunomodulačné, protizápalové a potenciálne antineoplastické účinky. Údaje z *in vitro* štúdií a klinických štúdií naznačujú, že imunomodulačné, protizápalové a antineoplastické účinky talidomidu možno dať do súvislosti s potláčaním nadbytočnej produkcie tumor nekrotizujúceho faktoru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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

Obrázok 1: Celkové prežívanie podľa liečby



Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia

Viazanie enantiomérov (+)-(R) a (-)-(S) na plazmatické bielkoviny je 55 % a 65 %. Talidomid je prítomný v sperme pacientov mužského pohlavia v hladinách podobných plazmovým koncentráciám. Kvôli vážnym známym teratogénnym účinkom lieku preto musia pacienti muži počas liečby talidomidom a 1 týždeň po skončení liečby používať prezervatív, ak je ich partnerka tehotná alebo môže otehotnieť a nepoužíva účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.4). Distribúciu talidomidu významne neovplyvňujú vek, pohlavie, funkcia obličiek ani chemické zloženie krvi.

Biotransformácia

Talidomid je metabolizovaný takmer výlučne neenzýmovou hydrolýzou. V plazme predstavuje nezmenený talidomid 80 % všetkých zložiek. Nezmenený talidomid bol menej významnou zložkou (< 3 % dávky) v moči. Okrem talidomidu sú v plazme a predovšetkým v moči prítomné aj produkty hydrolýzy N-(o-karboxybenzoyl) glutarimid a ftaloylizoglutamín, tvorené prostredníctvom neenzymatických procesov. Oxidatívny metabolizmus významne neprispieva k celkovému metabolizmu talidomidu. Hepatálny metabolizmus talidomidu katalyzovaný cytochrómom P450 je minimálny. Existujú údaje *in vitro* indikujúce, že prednizón môže vyvolať indukciu enzýmu, čo môže znížiť systémovú expozíciu súbežne užívaných liekov. Závažnosť týchto zistení *in vivo* nie je známa.

Eliminácia

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

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

Linearita/nelinearita

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

Poškodenie pečene a obličiek

Metabolizmus talidomidu prostredníctvom pečeneového cytochrómu P450 je minimálny a nezmenený talidomid sa nevylučuje obličkami. Merania funkcie obličiek (CL_{cr}) a funkcie pečene (chemické zloženie krvi) naznačujú minimálny vplyv funkcie obličiek a pečene na farmakokinetiku talidomidu. Nepredpokladá sa, že metabolizmus talidomidu bude ovplyvňovaný poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Údaje od pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek nenaznačujú žiadny vplyv funkcie obličiek na farmakokinetiku talidomidu. Ak sa však vezme do úvahy, že farmakologicky aktívne metabolity sú vylučované močom, u pacientov so závažným poškodením obličiek sa odporúča starostlivo sledovať akékoľvek nežiaduce reakcie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Predželatínovaný škrob

Magnéziumstearát

Obal kapsuly

Želatína

Oxid titaničitý (E171)

Tlačové farbivo

Šelak

Čierny oxid železitý (E172)

Propylénglykol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister PVC/PCTFE/hliník obsahujúci 14 kapsúl.

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

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/443/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. apríl 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. december 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

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

Penn Pharmaceutical Services Limited
Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
Veľká Británia

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Veľká Británia

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

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

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

• Plán riadenia rizík (RMP)

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

1. Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) v spolupráci s kompetentnými štátnymi orgánmi schváli podrobnosti kontrolovaného distribučného systému a tento program musí implementovať na celoštátnej úrovni, aby sa zabezpečilo, že:
 - Pred uvedením lieku na trh dostanú všetci lekári a lekárnici, ktorí plánujú predpisovať alebo vydávať Thalidomide Celgene, list adresovaný zdravotníckym pracovníkom v súlade s nižšie uvedeným opisom.
 - Pred predpisovaním lieku dostanú všetci zdravotnícki pracovníci, ktorí plánujú predpisovať (a po dohode s kompetentným štátnym orgánom aj vydávať) Thalidomide Celgene, súpravu na vzdelávanie zdravotníckeho pracovníka, ktorá bude obsahovať:
 - Brožúru pre zdravotníckeho pracovníka
 - Brožúry pre pacientov
 - Karty pacientov
 - Súhrn charakteristických vlastností lieku, písomnú informáciu pre používateľa a označenie obalu
2. MAH zavedie v každom členskom štáte program prevencie gravidity (PPG). Podrobnosti PPG by sa mali v každom členskom štáte schváliť v spolupráci s kompetentnými štátnymi orgánmi a zaviesť do užívania pred uvedením lieku na trh.
3. MAH by mal v každom členskom štáte v spolupráci s kompetentným štátnym orgánom pred registráciou produktu schváliť záverečné znenie listu adresovaného zdravotníckym pracovníkom a obsah súpravy na vzdelávanie zdravotníckeho pracovníka a zabezpečiť, aby materiály obsahovali hlavné prvky, ktoré sú opísané nižšie.
4. MAH by mal v každom členskom štáte schváliť implementáciu systému kariet pacientov.
5. MAH by mal zabezpečiť, aby boli vzdelávacie materiály poskytnuté a prehliadnuté štátnymi organizáciami pre pacientov, alebo ak podobná organizácia neexistuje alebo sa nemôže zapojiť, potom relevantnou skupinou pacientov. Pacienti by podľa možnosti nemali mať anamnézu liečby talidomidom. Výsledky testovania používateľov budú musieť byť predložené príslušným štátnym orgánom a výsledné materiály budú potvrdené na celoštátnej úrovni.
6. MAH by mal ešte pred uvedením produktu dohodnúť s každým členským štátom:
 - najvhodnejšie stratégie na monitorovanie neschváleného používania v rámci území štátov,
 - zhromažďovanie podrobných údajov minimálne s demografickými údajmi pacienta a indikáciou s cieľom podrobne sledovať použitie pri neschválených indikáciách na území štátu,
 - vytvorenie celoštátnych opatrení, ktorých cieľom bude hodnotenie účinnosti PPG a jeho dodržiavania.
7. MAH musí upovedomiť agentúru EMA a príslušných celoštátnych zástupcov pacientov a obetí o navrhovanom dátume začiatku ešte pred začiatkom v každom členskom štáte.
8. MAH má rozposlať do členských štátov, v ktorých sa Thalidomide Celgene používa, Priamu správu pre zdravotníckych pracovníkov, ktorá bude informovať zdravotníckych pracovníkov o riziku druhých primárnych malignít (SPM) u pacientov liečených liekom Thalidomide Celgene, v súlade s komunikačným plánom.

Hlavné prvky, ktoré je potrebné zahrnúť

List adresovaný zdravotníckym pracovníkom

List adresovaný zdravotníckym pracovníkom bude pozostávať z dvoch častí:

- Základný text, ktorý odsúhlasí CHMP
- Špecifické požiadavky pre daný štát odsúhlasené v spolupráci s kompetentným štátnym orgánom, ktoré sa budú týkať:
 - Distribúcie produktu.
 - Postupov na zaistenie, aby boli vykonané všetky príslušné opatrenia pred vydaním talidomidu.

Vzdelávacia súprava pre zdravotníckych pracovníkov

Vzdelávacia súprava pre zdravotníckych pracovníkov bude obsahovať nasledovné prvky:

- Brožúru pre zdravotníckeho pracovníka
 - História talidomidu, podkladové informácie o lieku Thalidomide Celgene a jeho schválených indikáciách.
 - Dávkovanie.
 - Maximálna dĺžka trvania predpisu:
 - 4 týždne pre ženy, ktoré môžu otehotnieť
 - 12 týždňov pre mužov a ženy, ktoré nemôžu otehotnieť
 - Teratogenita a potreba vyhnúť sa fetálnej expozícii.
 - Povinnosti zdravotníckeho pracovníka, ktorý zamýšľa predpísať alebo vydať Thalidomide Celgene, vrátane:
 - potreby zabezpečiť komplexné odporúčania a poradenstvo pre pacientov,
 - posúdenia, že pacienti by mali byť schopní dodržiavať požiadavky na bezpečné použitie talidomidu,
 - potreby poskytnúť pacientom vhodné vzdelávacie materiály pre pacientov,
 - hlásenia akéhokoľvek tehotenstva, neuropatie alebo iných nežiaducich udalostí spoločnosti Celgene a miestnym zdravotným orgánom (ak je to platné v danom členskom štáte) na formulároch dodaných v „súprave na vzdelávanie zdravotníckeho pracovníka“.
 - Bezpečnostné poradenstvo relevantné pre všetkých pacientov:
 - Opis a zvládanie venózných a arteriálnych tromboembolických udalostí, kardiovaskulárnych udalostí (napr. ischemickej choroby srdca, infarktu myokardu, bradykardie a synkopy), periférnej neuropatie, závažných kožných reakcií a chorobnej ospalosti.
 - Likvidácia nepotrebného lieku.
 - Počas liečby a jeden týždeň po jej skončení nedarovať krv.
 - Algoritmus pre realizáciu plánu prevencie gravidity:
 - Toto má pomôcť pri kategorizácii pacientov a určovaní požadovanej prevencie tehotenstva a skúšobných opatrení.
 - Informácie o programe prevencie gravidity:
 - Definícia žien, ktoré môžu otehotnieť a kroky, ktoré má predpisujúci lekár podniknúť v prípade nejasnosti o stave plodnosti.
 - Informácie o druhu účinnej antikoncepcie.
 - Bezpečnostné poradenstvo pre ženy, ktoré môžu otehotnieť:
 - Potreba vyhnúť sa fetálnej expozícii.
 - Potreba prevencie gravidity, definovanie a potreba adekvátnych antikoncepčných metód.
 - Ak potrebuje zmeniť alebo zastaviť používanie svojej antikoncepčnej metódy, má informovať:
 - lekára, ktorý jej predpisuje antikoncepciu, že užíva talidomid
 - lekára, ktorý jej predpisuje talidomid, že prestala používať svoju metódu antikoncepcie alebo ju zmenila
 - Požiadavky týkajúce sa tehotenských testov

- Poradenstvo ohľadne vhodných testov
 - Frekvencia (pred začiatkom liečby, mesačne počas liečby a po jej skončení)
- Potreba okamžitého vysadenia lieku Thalidomide Celgene pri podozrení na graviditu.
- Potreba okamžitého informovania ošetrojúceho lekára pri podozrení na graviditu.
- Bezpečnostné poradenstvo pre mužov:
 - Potreba vyhnúť sa fetálnej expozícii.
 - Talidomid sa nachádza v sperme a potreba používania prezervatívov, ak je sexuálna partnerka tehotná alebo je to žena, ktorá môže otehotnieť, a ktorá nepoužíva účinnú antikoncepciu.
 - Ak jeho partnerka otehotnie, má okamžite informovať svojho ošetrojúceho lekára a vždy počas sexuálneho styku používať prezervatív.
 - Nemá darovať spermu počas liečby a jeden týždeň po vysadení talidomidu.
- Požiadavky týkajúce sa ohlasovania gravidity:
 - Pri podozrení na graviditu Thalidomide Celgene okamžite prestaňte užívať.
 - Pacientku treba odkázať na lekára so špecializáciou alebo skúsenosťami v odbore teratológie, ktorý situáciu vyhodnotí a poskytne poradenstvo.
 - Vyplňte formulár na hlásenie tehotenstva tak ako je uvedené v „súprave na vzdelávanie zdravotníckeho pracovníka“.
 - Miestne kontaktné údaje pre ohlasovanie prípadov podozrenia na graviditu.
- Formuláre na hlásenie začiatku a výsledkov tehotenstva.
- Hodnotenie situácie po uvedení lieku na trh a dodržiavania predpisov (ako je to platné v danom členskom štáte).
- Formuláre na hlásenie neuropatie a nežiaducich reakcií.
- Formuláre o začatí liečby
 - Existovať majú 3 typy formulárov o začatí liečby:
 - Pacientka, ktorá môže otehotnieť.
 - Pacientka, ktorá nemôže otehotnieť.
 - Pacient mužského pohlavia.
 - Všetky formuláre o začatí liečby majú obsahovať nasledovné prvky:
 - Upozornenie o teratogenite.
 - Dátum poradenstva.
 - Potvrdenie pacienta o porozumení rizík talidomidu a opatrení PPG.
 - Údaje o pacientovi, podpis a dátum.
 - Meno predpisujúceho lekára, podpis a dátum.
 - Účel tohto dokumentu, t.j. ako je uvedené v PPG: „Účelom formulára o začatí liečby je chrániť pacientov a všetky možné plody zabezpečením plnej informovanosti pacientov a ich pochopením rizika teratogenicity a iných nežiaducich reakcií spojených s užívaním talidomidu. Nie je to zmluva a nikoho nezbaňuje zodpovednosti ohľadom bezpečného používania tohto produktu a prevencie fetálnej expozície“.
 - Formuláre o začatí liečby pre pacientky, ktoré môžu otehotnieť, tiež majú obsahovať:
 - Potvrdenie, že s lekárom prediskutovali nasledujúce informácie:
 - Potreba vyhnúť sa fetálnej expozícii.
 - Ak je tehotná alebo plánuje byť tehotná, nesmie užívať Thalidomide Celgene.
 - Potreba účinnej antikoncepcie, bez prerušenia, 4 týždne pred začiatkom liečby, počas celého trvania liečby a 4 týždne po skončení liečby.
 - Ak potrebuje zmeniť alebo zastaviť používanie svojej antikoncepcijnej metódy, má informovať:

- lekára, ktorý jej predpisuje antikoncepciu, že užíva talidomid,
 - lekára, ktorý jej predpisuje talidomid, že prestala používať svoju metódu antikoncepcie alebo ju zmenila.
 - Potreba vykonania tehotenských testov, t.j. pred liečbou, každé 4 týždne počas liečby a po liečbe.
 - Potreba okamžitého vysadenia lieku Thalidomide Celgene pri podozrení na tehotenstvo.
 - Potreba okamžitého kontaktovania svojho lekára pri podozrení na tehotenstvo.
 - Svoje lieky nemá dávať žiadnej inej osobe.
 - Nemá darovať krv počas liečby a jeden týždeň po vysadení talidomidu.
 - Má všetky nepoužité kapsuly vrátiť na konci liečby lekárnikovi.
- Formuláre o začatí liečby pre pacientky, ktoré nemôžu otehotnieť, tiež majú obsahovať:
- Potvrdenie, že s lekárom prediskutovali nasledujúce informácie:
 - Svoje lieky nemá dávať žiadnej inej osobe.
 - Nemá darovať krv počas liečby a jeden týždeň po vysadení talidomidu.
 - Má všetky nepoužité kapsuly vrátiť na konci liečby lekárnikovi.
- Formuláre o začatí liečby pre mužských pacientov tiež majú obsahovať:
- Potvrdenie, že s lekárom prediskutovali nasledujúce informácie:
 - Potreba vyhnúť sa fetálnej expozícii.
 - Talidomid sa nachádza v sperme a potreba používania prezervatívov, ak je sexuálna partnerka tehotná alebo je to žena, ktorá môže otehotnieť, a ktorá nepoužíva účinnú antikoncepciu.
 - Ak jeho partnerka otehotnie, má okamžite informovať svojho ošetrojúceho lekára a vždy používať prezervatív.
 - Nemá darovať krv ani spermium počas liečby a jeden týždeň po vysadení talidomidu.
 - Svoje lieky nemá dávať žiadnej inej osobe.
 - Má všetky nepoužité kapsuly vrátiť na konci liečby lekárnikovi.
- Karty pacientov a/alebo ekvivalentné nástroje:
 - overenie, že príslušné poradenstvo bolo vykonané,
 - dokumentácia o stave plodnosti,
 - zaškrtavacie okienko (alebo niečo podobné), kde lekár zaškrtnutím potvrdí, že pacientka používa účinnú antikoncepciu (ak je to žena, ktorá môže otehotnieť),
 - overenie úvodného negatívneho tehotenského testu pred začiatkom liečby (ak je to žena, ktorá môže otehotnieť),
 - dátumy tehotenských testov a výsledky.
 - Vzdelávacie brožúry pre pacientov:
 - Môžu existovať brožúry 3 druhov alebo jedna brožúra pre pacientov, ktorá kombinuje informácie pre každú kategóriu pacientov
 - Brožúry pre ženy, ktoré môžu otehotnieť a ich partnerov.
 - Brožúry pre ženy, ktoré nemôžu otehotnieť.
 - Brožúry pre mužských pacientov.
 - Všetky brožúry majú obsahovať nasledujúce informácie
 - Thalidomide Celgene je teratogénny.
 - Thalidomide Celgene môže spôsobiť venóznou a arteriálnu tromboembóliu, kardiovaskulárne príhody (napr. ischemickej choroby srdca, infarktu myokardu, bradykardie a synkopy), periférnej neuropatie, závažných kožných reakcií a chorobnej ospalosti.
 - Popis pacientovej karty a jej použitie v jednotlivom členskom štáte.

- Pokyny na zaobchádzanie s Thalidomide Celgene pre pacientov, ošetrojúci personál a rodinných príslušníkov.
 - Štátne alebo iné príslušné konkrétne predpisy na predpisovanie talidomidu, ktorý má byť vydávaný.
 - Thalidomide Celgene nesmie byť daný žiadnej inej osobe.
 - Pacient nemá darovať krv.
 - Pacient má informovať svojho lekára o akýchkoľvek nežiaducich udalostiach.
 - Všetky nepoužité kapsuly majú byť na konci liečby vrátené lekárnikovi.
- Prostredníctvom vhodných brožúr by sa mali zverejňovať aj nasledovné informácie:
- Pacientka, ktorá môže otehotnieť:
 - Potreba vyhýbania sa fetálnej expozícii.
 - Potreba účinnej antikoncepcie.
 - Ak potrebuje zmeniť alebo zastaviť používanie svojej antikoncepčnej metódy, má informovať:
 - lekára, ktorý jej predpisuje antikoncepciu, že užíva talidomid
 - lekára, ktorý jej predpisuje talidomid, že prestala používať svoju metódu antikoncepcie alebo ju zmenila.
 - Potreba tehotenských testov, t.j. pred liečbou, každé 4 týždne počas liečby a po liečbe.
 - Potreba okamžitého vysadenia Thalidomide Celgene pri podozrení na tehotenstvo.
 - Potreba okamžitého kontaktovania lekára pri podozrení na tehotenstvo.
 - Pacienti mužského pohlavia:
 - Potreba vyhýbania sa fetálnej expozícii.
 - Talidomid sa nachádza v sperme a potreba používania prezervatívov, ak je sexuálna partnerka tehotná alebo je to žena, ktorá môže otehotnieť, a ktorá nepoužíva účinnú antikoncepciu.
 - Ak jeho partnerka otehotnie, má okamžite informovať svojho lekára a vždy počas sexuálneho styku používať prezervatív.
 - Nemá darovať spermu počas liečby a jeden týždeň po vysadení talidomidu.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ SKLADAČKA

1. NÁZOV LIEKU

Thalidomide Celgene 50 mg tvrdé kapsuly
Talidomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 50 mg talidomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Používajte len podľa pokynov svojho lekára.

UPOZORNENIE: Talidomid spôsobuje vrodené chyby a úmrtie plodu.

Pacienti musia dodržiavať program prevencie gravidity pri lieku Thalidomide Celgene.

BALENIE UDRŽIAVAJTE NEPORUŠENÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

Nepoužitý liek by ste mali vrátiť svojmu lekárnikovi.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Celgene Europe Ltd
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/443/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Thalidomide Celgene 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Thalidomide Celgene 50 mg
Talidomid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Celgene Europe Ltd

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Thalidomide Celgene 50 mg tvrdé kapsuly Talidomid

VAROVANIE

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

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

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

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

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

1. Čo je Thalidomide Celgene a na čo sa používa

Čo je Thalidomide Celgene

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

Na čo sa Thalidomide Celgene používa

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

Čo je mnohopočetný myelóm

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

Ako Thalidomide Celgene funguje

Thalidomide Celgene napomáha bunkovej zložke imunitného systému a priamo atakuje rakovinové bunky.

Pracuje niekoľkými rôznymi spôsobmi:

- zastavením rozvoja rakovinových buniek,
- zastavením rastu krvných ciev v nádore,
- stimuláciou tej časti imunitného systému, ktorá atakuje rakovinové bunky.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Thalidomide Celgene

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

Od vášho lekára dostanete kartu pacienta alebo akékoľvek iné potrebné dokumenty. Pozorne si ich prečítajte a dodržiavajte príslušné pokyny.

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

Neužívajte Thalidomide Celgene

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

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

Upozornenia a opatrenia

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

Pre ženy užívajúce Thalidomide Celgene

Pred začatím liečby by ste sa mali opýtať svojho lekára, či môžete otehotnieť, a to aj v prípade, ak to považujete za nepravdepodobné.

Ak môžete otehotnieť:

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

Váš lekár vám povie, akú antikoncepčnú metódu máte používať.

Ak môžete otehotnieť, váš lekár pri každom predpisovaní lieku zaznamená skutočnosť, že boli prijaté potrebné opatrenia ako je popísané vyššie a poskytne vám o tom doklad na vašej karte pacienta alebo na iných príslušných dokumentoch.

Pre mužov užívajúcich Thalidomide Celgene

Talidomid prechádza do spermy. Preto nesmiete mať nechránený pohlavný styk.

- Musíte sa vyhnúť počatiu a akejkoľvek expozícii počas tehotenstva. Vždy používajte prezervatív:
 - počas liečby
 - 1 týždeň po skončení liečby
- Spermum nesmiete darovať:
 - počas liečby
 - 1 týždeň po skončení liečby

Pre všetkých pacientov

Pred užitím Thalidomide Celgene sa obráťte na svojho lekára ak:

- ste mali srdcový infarkt, ste mali v minulosti krvnú zrazeninu, alebo ak fajčíte, máte vysoký krvný tlak alebo vysoké hladiny cholesterolu. Počas liečby Thalidomide Celgene existuje zvýšené riziko vzniku krvných zrazenín v žilách a tepnách.
- ste mali alebo máte pomalý srdcový tep (to môže byť príznak bradykardie),
- ste mali alebo máte neuropatiu, t.j. brnenie, abnormálna koordinácia alebo bolesť rúk a nôh
- trpíte nespavosťou,
- máte vysoký celkový objem nádoru v tele, vrátane kostnej drene. To môže viesť k náhlemu rozpadu nádorovej masy a následkom toho by došlo k neobvykle vysokému objemu chemických látok v krvi, ktoré môže viesť k zlyhaniu obličiek (tento stav sa nazýva syndróm z rozpadu národu),
- ste mali horúčku, zimnicu, alebo silné chvenie, možno komplikované nízkym krvným tlakom a zmätenosťou (to môžu byť príznaky závažných infekcií),
- ste mali alergickú reakciu počas užívania talidomidu ako napríklad vyrážku, svrbenie, opuch, závraty alebo problémy s dýchaním,
- nerozumiete radám svojho lekára ohľadom antikoncepcie alebo si myslíte, že tieto rady nemôžete dodržiavať.
- máte vysoký tlak krvi pri prúdeňí zo srdca do pľúc
- máte alebo ste v minulosti mali vírusové infekcie, konkrétne ovčie kiahne, pásový opar, infekciu hepatitídy typu B (žltáčka typu B) alebo HIV. Ak máte pochybnosti, poraďte sa so svojím lekárom. Liečba talidomidom môže zapríčiniť, že sa vírus u pacientov, ktorí sú nosiči, stane znova aktívnym a spôsobí návrat infekcie. Váš lekár vás má pred začatím liečby testovať, či ste niekedy mali infekciu hepatitídy typu B.

Počas liečby Thalidomide Celgene a 1 týždeň po jej skončení nesmiete darovať krv.

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

Deti a dospelávajúci

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

Iné lieky a Thalidomide Celgene

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

Nezabudnite lekára upovedomiť, ak beriete iné liečivá, ktoré:

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

Thalidomide Celgene a jedlo, nápoje a alkohol

Thalidomide Celgene sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 3, „Ako užívať Thalidomide Celgene“).

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

Tehotenstvo a dojčenie

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

Tehotenstvo

Talidomid spôsobuje vážne vrodené chyby alebo úmrtie nenarodeného dieťaťa.

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

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

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

Liečbu musíte ukončiť a hneď informovať svojho lekára:

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

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

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

Dojčenie

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak sa u vás prejavia vedľajšie účinky ako závrat, únava, ospalosť alebo rozmazané videnie, nevedzte vozidlo a nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje.

3. Ako užívať Thalidomide Celgene

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

Koľko užiť

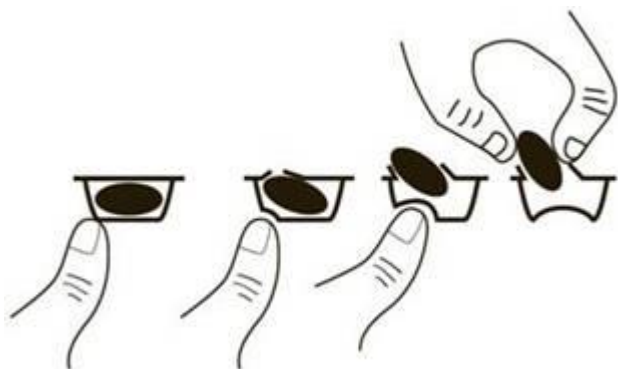
Odporúčaná dávka je 200 mg (4 x 50 mg kapsuly) denne u dospelých vo veku 75 rokov a mladších alebo 100 mg (2 x 50 mg kapsuly) denne u dospelých starších ako 75 rokov. Vašu dávku však pre vás zvolí lekár, ktorý vás bude monitorovať a môže vašu dávku upraviť. Váš lekár vám povie, ako užívať Thalidomide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

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

Užívanie tohto lieku

- Kapsuly nerozlamujte, neotvárajte ani nerozhádzajte. Ak príde prášok z rozlomenej kapsuly lieku Thalidomide Celgene do kontaktu s kožou, okamžite a dôkladne si umyte kožu mydlom a vodou.
- Tento liek užívajte ústami.
- Kapsuly prehltnite celé a zapite ich plným pohárom vody.
- Kapsuly nedrvtite ani nežujte.
- Kapsuly užite ako jednu dávku pred spaním. Takto sa zníži pravdepodobnosť, že budete v iných častiach dňa pociťovať ospalosť.

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



Ak užijete viac Thalidomide Celgene, ako máte

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

Ak zabudnete užiť Thalidomide Celgene

Ak zabudnete užiť Thalidomide Celgene v pravidelnom čase a

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Pri tomto lieku sa môžu prejaviť nasledovné vedľajšie účinky:

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

- **Závažné kožné reakcie vrátane vyrážok**, čo je častý vedľajší účinok a pľuzgierov na koži a slizniciach (Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza, čo sú zriedkavé vedľajšie účinky). Zároveň môžete mať vysokú teplotu (horúčku).

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

- **Znížená citlivosť, trpnutie, abnormálna koordinácia alebo bolesť dlaní a chodidiel.**
Môže to byť spôsobené poškodením nervov (tzv. „periférna neuropatia“), čo je veľmi častý vedľajší účinok. Môže sa stať veľmi závažným, bolestivým a obmedzujúcim. Ak utrpíte takéto príznaky, okamžite sa poroďte so svojim lekárom, ktorý môže znížiť dávku alebo vysadiť liečbu. K tomuto vedľajšiemu účinku zvyčajne dochádza, ak sa liek užíva niekoľko mesiacov, no môže sa objaviť aj skôr. Môže sa objaviť aj určitý čas po ukončení liečby. Ochorenie nemusí ustúpiť, prípadne ustúpi len pomaly.
- **Náhla bolesť v hrudi alebo sťažené dýchanie.**
Môže to byť spôsobené krvnými zrazeninami v tepnách vedúcich do pľúc (tzv. „pľúcna embólia“), čo je častý vedľajší účinok. K tomuto stavu môže dôjsť počas liečby alebo po jej skončení.
- **Bolesť alebo opuchanie nôh, najmä ich dolnej časti alebo lýtok.**
Môže to byť spôsobené krvnými zrazeninami v žilách nohy (hlboká žilová trombóza), čo je častý vedľajší účinok. K tomuto stavu môže dôjsť počas liečby alebo po jej skončení.

- **Bolesť na hrudi, ktorá vyžaruje do rúk, krku, čeluste, chrbta alebo žalúdka, pocit'ovanie potenia a dýchavičnosti, nevoľnosť alebo vracanie.**
Môžu to byť príznaky srdcového záchvatu/srdcového infarktu (ktorý môže byť spôsobený krvnými zrazeninami v srdcových tepnách).
- **Prechodné problémy so zrakom alebo s rečou.**
Môžu to byť príznaky mozgovej príhody (ktorá môže byť spôsobená krvnou zrazeninou v mozgovej tepne).
- **Horúčka, zimnica, bolesť hrdla, kašeľ, vriedky v ústach alebo akékoľvek iné príznaky infekcie.**
- **Krvácanie alebo tvorba modrín bez poranenia.**

Medzi ďalšie vedľajšie účinky patria:

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

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

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

Časté (môžu postihovať do 1 z 10 ľudí)

- Zlé trávenie, nutkanie na vracanie (nauzea), nevoľnosť (vracanie), sucho v ústach.
- Vyrážka, suchá pokožka.
- Pocit slabosti, pocit na odpadnutie alebo pocit nestability, nedostatok energie alebo sily, nízky tlak krvi.
- Horúčka, celkový nezdravý pocit.
- Točenie hlavy, problémy so vstávaním a normálnym pohybom.
- Rozmazané videnie.
- Infekcia pľúc (pneumónia), ochorenie pľúc.
- Pomalý tep, zlyhanie srdca.
- Depresia, zmätenosť, zmeny nálady, úzkosť.

Menej časté (môžu postihovať do 1 zo 100 ľudí)

- Zápal a opuch priedušiek v pľúcach (bronchitída).
- Zápal vnútornej steny žalúdka.
- Prederavenie časti hrubého čreva, čo môže spôsobiť infekciu.

Po uvedení tohto lieku na trh boli hlásené ďalšie vedľajšie účinky. Medzi ne patrí:

- Nedostatočná činnosť štítnej žľazy (hypotyroidizmus).
- Črevná obštrukcia.
- Sexuálna dysfunkcia, napríklad impotencia.
- Pokles počtu bielych krviniek (neutropénia) sprevádzaný horúčkou a infekciou.
- Závažná infekcia krvi (sepsa) sprevádzaná horúčkou, zimnicou a silným chvením, môže byť komplikovaná nízkym krvným tlakom a zmätenosťou (septický šok).
- Pokles počtu červených a bielych krviniek a krvných doštičiek v rovnakom čase (pancytopénia).
- Syndróm z rozpadu nádoru – metabolické komplikácie, ktoré sa vyskytujú počas liečby rakoviny a niekedy aj bez liečby. Tieto komplikácie sú spôsobené rozkladom odumierajúcich rakovinových buniek a môžu zahŕňať nasledovné: zmeny v chemickom zložení krvi; vysokú hladinu draslíka, fosforu, kyseliny močovej a nízku hladinu vápnika, ktoré následne vedú k zmenám vo funkcii obličiek, srdcového rytmu, kŕčom a niekedy k úmrtiu.

- Alergické reakcie ako je lokalizovaná (na určitom mieste tela) alebo generalizovaná (postihujúca celé telo) svrbíaca vyrážka a angioedém (typ alergickej reakcie prejavujúcej sa žihľavkou, kožnou vyrážkou, opuchom očí, úst alebo tváre, dýchacími ťažkosťami alebo svrbením).
- Zhoršenie sluchu alebo hluchota.
- Krče.
- Ochorenie obličiek (zlyhanie obličiek).
- Poškodenie pečene (porucha pečene) vrátane výsledkov pečeňových testov mimo normy.
- Krvácanie zo žalúdka alebo čriev (gastrointestinálne krvácanie).
- Nepravidelný srdcový rytmus (blokáda srdca alebo atriálna fibrilácia), pocit na omdlenie alebo závrat.
- Zhoršenie príznakov Parkinsonovej choroby (ako je triaška, depresia alebo zmätenosť).
- Bolesť v hornej časti brucha a/alebo bolesť chrbta, ktorá môže byť závažná a ktorá pretrváva niekoľko dní, môže byť sprevádzaná nevoľnosťou, vracaním, horúčkou a rýchlym tepom – tieto príznaky môžu byť zapríčinené zápalom podžalúdkovej žľazy (pankreatitída).
- Zvýšenie krvného tlaku v krvných cievach, ktoré zasobujú pľúca, čo môže viesť k dýchavičnosti, únave, závratu, bolesti na hrudníku, zrýchlenému tepu alebo opuchu nôh alebo členkov (pľúcna hypertenzia).
- Vírusové infekcie, vrátane herpes zoster (tiež známy ako „pásový opar“, vírusová infekcia, ktorá spôsobuje bolestivú kožnú vyrážku a pľuzgiere) a návratu infekcie hepatitídy typu B (ktorá môže spôsobiť žltnutie kože a očí, tmavohnedé zafarbenie moču, bolesť pravej strany žalúdka, horúčku a nevoľnosť alebo vracanie).

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Thalidomide Celgene

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Nepoužívajte, ak spozorujete akékoľvek poškodenie alebo známky manipulácie.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Thalidomide Celgene obsahuje

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

Ako vyzerá Thalidomide Celgene a obsah balenia

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Veľká Británia
ALEBO

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Veľká Británia

Výrobca:

Penn Pharmaceutical Services Limited
Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
Veľká Británia

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Pre informácie v inom formáte sa obráťte, prosím, na držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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