

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Thalidomide BMS 50 mg hård kapsel.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 50 mg thalidomid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Hvide, uigennemsigtige kapsler med markeringen ”Thalidomide BMS 50 mg”.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Thalidomide BMS i kombination med melphalan og prednison er indiceret som førstevalgsbehandling af patienter med ubehandlet myelomatose på >65 år eller som er uegnede til højdosis kemoterapi.

Thalidomide BMS ordineres og gives i overensstemmelse med Thalidomide BMS Svangerskabsforebyggelsesprogram (se pkt. 4.4).

### 4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres og monitoreres af læger med erfaring i brug af immunmodulerende eller kemoterapeutiske midler og med fuld indsigt i risici forbundet med thalidomidbehandling samt kravene om monitorering.

#### Dosering

Den anbefalede thalidomidosis er 200 mg oralt dagligt.

Der bør anvendes højst 12 cyklusser af 6 ugers (42 dages) varighed.

**Tabel 1: Startdoser for thalidomid i kombination med melphalan og prednison**

Alder (år)	Absolut neutrofilital (/µl)		Trombocytal (/µl)	Thalidomid <sup>a,b</sup>	Melphalan <sup>c,d,e</sup>	Prednison <sup>f</sup>
≤ 75	≥ 1.500	OG	≥ 100.000	200 mg dagligt	0,25 mg/kg dagligt	2 mg/kg dagligt
≤ 75	< 1.500, men ≥ 1.000	ELLER	< 100.000, men ≥ 50.000	200 mg dagligt	0,125 mg/kg dagligt	2 mg/kg dagligt
> 75	≥ 1.500	OG	≥ 100.000	100 mg dagligt	0,20 mg/kg dagligt	2 mg/kg dagligt
> 75	< 1.500, men ≥ 1.000	ELLER	< 100.000, men ≥ 50.000	100 mg dagligt	0,10 mg/kg dagligt	2 mg/kg dagligt

<sup>a</sup> Thalidomid indtaget en gang dagligt ved sengetid på dag 1 til dag 42 i hver cyklus på 42 dage.

<sup>b</sup> På grund af thalidomids sedative virkning har indtagelse ved sengetid generelt en positiv indvirkning på tolerabiliteten.

<sup>c</sup> Melphalan indtaget en gang dagligt på dag 1 til dag 4 i hver cyklus på 42 dage.

<sup>d</sup> Dosering af melphalan: Nedsæt dosis med 50 % ved moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30, men < 50 ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 30 ml/min).

<sup>e</sup> Maksimal daglig melphalandosis: 24 mg (personer ≤ 75 år) eller 20 mg (personer > 75 år).

<sup>f</sup> Prednison indtaget en gang dagligt på dag 1 til dag 4 i hver cyklus på 42 dage.

Patienterne skal monitoreres for tromboemboliske hændelser, perifer neuropati, alvorlige hudreaktioner, bradykardi, synkope, døsigthed, neutropeni og trombocytopeni (se pkt. 4.4 og 4.8). Dosisudsættelse, dosisreduktion eller seponering kan være nødvendig afhængigt af toksicitetsgraden (NCI CTC – *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*).

Hvis der er gået mindre end 12 timer siden en dosis er glemt, kan patienten tage dosen. Hvis der er gået mere end 12 timer siden en dosis er glemt på det sædvanlige tidspunkt, må patienten ikke tage dosen, men skal tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt den følgende dag.

#### *Tromboemboliske hændelser*

Der bør som minimum administreres tromboseprofylakse de første 5 måneder af behandlingen, specielt hos patienter med yderligere risikofaktorer for trombose. Forebyggende antitrombotiske lægemidler såsom lavmolekylært heparin eller warfarin anbefales. Beslutningen om at give forebyggende antitrombotisk behandling bør tages efter en grundig vurdering af den enkelte patients underliggende risikofaktorer (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

Hvis patienten oplever tromboemboliske hændelser, skal behandlingen standses, og standard antikoagulerende behandling påbegyndes. Så snart patienten er stabiliseret med den antikoagulerende behandling, og passende foranstaltninger er truffet vedrørende eventuelle komplikationer af den tromboemboliske hændelse, kan thalidomidbehandlingen genoptages med den oprindelige dosis, såfremt dette understøttes af en vurdering af fordele og risici. Patienten skal fortsætte med den antikoagulerende behandling under thalidomidbehandlingen.

#### *Neutropeni*

Tælling af hvide blodlegemer og differentialtælling bør udføres løbende i henhold til onkologiske retningslinjer, især hos patienter, som kan have en større tendens til neutropeni. Dosisudsættelse, dosisreduktion eller seponering kan være nødvendig afhængigt af toksicitetsgraden (NCI CTC).

#### *Trombocytopeni*

Trombocytallet bør monitoreres løbende i henhold til onkologiske retningslinjer. Dosisudsættelse, dosisreduktion eller seponering kan være nødvendig afhængigt af toksicitetsgraden (NCI CTC).

#### *Perifer neuropati*

Dosisændringer pga. perifer neuropati er beskrevet i tabel 2.

**Tabel 2: Anbefalede dosisændringer for thalidomid-relateret neuropati under førstevalgsbehandling af myelomatose**

<b>Neuropatigrad</b>	<b>Ændring af dosering og behandling</b>
Grad 1 (paræstesi, svækkelse og/eller reflekstab) uden funktionstab	Fortsæt monitorering af patienten med klinisk studie. Overvej at nedsætte dosis, hvis symptomerne forværres. Dosisreduktion efterfølges dog ikke nødvendigvis af en bedring af symptomerne.
Grad 2 (funktionsforstyrrelser som ikke påvirker daglige aktiviteter)	Reducer dosis eller afbryd behandlingen og fortsæt monitorering af patienten med klinisk og neurologisk studie. Hvis der ikke sker en bedring, eller hvis der sker en forværring af neuropatien, standses behandlingen. Hvis neuropatien remitterer til grad 1 eller bedre, kan behandlingen genstartes, hvis dette understøttes af en vurdering af fordele og risici.
Grad 3 (påvirker daglige aktiviteter)	Stands behandlingen.
Grad 4 (neuropati, der er invaliderende)	Stands behandlingen.

### *Allergiske reaktioner og svære hudreaktioner*

Det bør overvejes at afbryde eller seponere thalidomid ved grad 2-3 hududslæt. Thalidomid skal seponeres ved angioødem, anafylaksi, grad 4 udslæt, eksfoliativt udslæt eller udslæt med blæredannelser, eller hvis der er mistanke om Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) eller lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). Behandlingen må ikke genoptages, hvis den er blevet seponeret på grund af disse reaktioner.

### *Ældre population*

Specifik doseringsjustering til ældre  $\leq 75$  år anbefales ikke. Til patienter  $> 75$  år er den anbefalede startdosis af thalidomid 100 mg dagligt. Startdosis af melphalan nedsættes til ældre  $> 75$  år under hensyntagen til knoglemarvsreserve og nyrefunktion ved *baseline*. Den anbefalede startdosis af melphalan er 0,1-0,2 mg/kg dagligt i henhold til knoglemarvsreserve sammen med yderligere dosisnedsættelse på 50 % ved moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 30$ , men  $< 50$  ml/minut) eller svært nedsat nyrefunktion (CrCl  $< 30$  ml/minut). Den maksimale daglige melphalandosis er 20 mg til patienter  $> 75$  år (se tabel 1).

### *Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion*

Thalidomide BMS er ikke formelt blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Der findes ingen specifik doseringsanbefaling for disse patientgrupper. Patienter med alvorlig organsvækkelse skal overvåges nøje for bivirkninger.

### *Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende Thalidomide BMS hos den pædiatriske population til indikationen myelomatose.

### Administration

Thalidomide BMS skal tages som engangsdosis ved sengetid for at reducere den døsig virkning. Kapslerne må ikke åbnes eller knuses (se pkt. 6.6).

Det anbefales kun at trykke på den ene ende af kapslen for at få den ud af blisteren. Derved nedsættes risikoen for at deformere eller knække kapslen.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for thalidomid eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Kvinder, som er gravide (se pkt. 4.6).
- Kvinder i den fertile alder, medmindre alle betingelserne i svangerskabsforebyggelsesprogrammet er opfyldt (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Mandlige patienter, der ikke er i stand til at overholde de nødvendige præventionsforholdsregler (se pkt. 4.4).

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Teratogene virkninger

Thalidomid er et kraftigt humant teratogen, der inducerer en høj frekvens af alvorlige og livstruende fødselsdefekter. Thalidomid må aldrig benyttes af kvinder, der er gravide, eller af kvinder, der kan blive gravide, medmindre alle betingelserne i svangerskabsforebyggelsesprogrammet er opfyldt. Betingelserne i svangerskabsforebyggelsesprogrammet skal opfyldes af alle mandlige og kvindelige patienter.

### Kriterier for kvinder, som ikke er i den fertile alder

En kvindelig patient eller en kvindelig partner til en mandlig patient anses for at være i den fertile alder, medmindre hun opfylder et af følgende kriterier:

- Alder  $\geq 50$  år og naturligt amenorrhøisk i  $\geq 1$  år (Amenorrhé som følge af cancerbehandling eller under amning udelukker ikke muligheden for at blive gravid).
- Tidligt ovariesvigt bekræftet af speciallæge i gynækologi

- Tidligere bilateral salpingo-ooforektomi eller hysterektomi
- XY-genotype, Turners syndrom, uterin agenesi.

### Rådgivning

For kvinder i den fertile alder er thalidomid kontraindiceret, medmindre alle efterfølgende betingelser er opfyldt:

- Hun forstår den teratogene risiko for det ufødte barn.
- Hun forstår nødvendigheden af sikker kontraception uden afbrydelse, mindst 4 uger før behandlingen påbegyndes og under hele behandlingsforløbet samt mindst 4 uger efter endt behandling.
- Selv hvis en kvinde i den fertile alder har været uden menstruation, skal hun følge råd og vejledning om sikker kontraception.
- Hun skal være i stand til at følge effektive forholdsregler for prævention.
- Hun er blevet oplyst om og forstår de potentielle konsekvenser ved graviditet samt nødvendigheden af øjeblikkeligt at kontakte lægen, hvis der er risiko for graviditet.
- Hun forstår nødvendigheden af påbegyndelse af behandling, så snart som thalidomid ordineres efter en negativ graviditetstest.
- Hun forstår dette behov og accepterer, at der skal foretages graviditetstest hver 4. uge med undtagelse af tilfælde med bekræftet sterilisation ved lukning af tubae.
- Hun bekræfter, at hun forstår risici og nødvendigheden af de forholdsregler, der er forbundet med anvendelsen af thalidomid.

Da thalidomid kan findes i sæd, skal alle mandlige patienter, der tager thalidomid, som forholdsregel opfylde følgende betingelser:

- Han forstår den teratogene risiko ved seksuelt samvær med en kvinde, som er gravid eller i den fertile alder.
- Han forstår nødvendigheden af brug af kondom ved seksuelt samvær med en gravid kvinde eller en kvinde i den fertile alder, der ikke anvender sikker kontraception (selv hvis manden er vasektomeret) under behandling, ved pausering af behandlingen og i mindst 7 dage efter seponering af behandlingen.
- Han forstår, at hvis mandens kvindelige partner bliver gravid, mens han tager thalidomid eller 7 dage efter, han er stoppet med at tage thalidomid, skal han straks informere den behandlende læge, og at det anbefales at henvise den kvindelige partner til vurdering og rådgivning hos en læge, der er specialist i eller har erfaring med teratologi.

Den ordinerende læge skal sikre, at:

- Patienten overholder betingelserne i svangerskabsforebyggelsesprogrammet, herunder bekræftelse af, at hun har forstået dette i tilstrækkelig grad.
- Patienten har accepteret de fornævnte betingelser.

### Prævention

Kvinder i den fertile alder skal benytte sikker prævention i mindst 4 uger før påbegyndelse af behandlingen, under behandlingen samt indtil mindst 4 uger efter thalidomidbehandlingen, også ved pausering af behandlingen, medmindre patienten forpligter sig til fuldstændig og vedvarende seksuel afholdenhed, som bekræftes månedligt. Hvis der ikke benyttes sikker prævention, skal patienten henvises til relevant uddannede sundhedspersoner med henblik på rådgivning og påbegyndelse af svangerskabsforebyggelse.

Følgende er eksempler på sikker kontraception:

- Implantat
- Levonorgestrel-afgivende intrauterint indlæg (IUD)
- Depotform af medroxyprogesteronacetat
- Sterilisation ved lukning af tubae
- Samleje med vasektomeret mandlig partner. Vasektomien skal være bekræftet med to negative sædprøver.
- Ovulationshæmmende progesteronpiller (dvs. desogesterel)

På grund af den forøgede risiko for venøs tromboemboli hos patienter med myelomatose (MM) frarådes hormonal kontraktion med orale kombinationspræparater (se pkt. 4.5). Hvis en patient benytter orale kombinationspræparater, bør hun skifte til en af de effektive metoder, der er angivet herover. Risikoen for venøs tromboemboli vedvarer i 4-6 uger efter ophør med orale kombinationspræparater.

#### Graviditetstestning

Der skal foretages lægeligt overvågede graviditetstests med en følsomhed på mindst 25 mIE/ml på kvinder i den fertile alder som angivet herunder. Dette krav omfatter også kvinder i den fertile alder, der praktiserer fuldstændig og vedvarende seksuel afholdenhed.

#### *Før påbegyndelse af behandling*

Der bør foretages en lægeligt overvåget graviditetstest i løbet af den konsultation, hvor thalidomid ordineres, eller tidligst 3 dage før besøget hos den ordinerende læge, og når patienten har anvendt sikker kontraktion i mindst 4 uger. Testen skal sikre, at patienten ikke er gravid, når hun starter behandlingen med thalidomid.

#### *Follow-up og afslutning af behandling*

En lægeligt overvåget graviditetstest bør gentages hver 4. uge samt 4 uger efter, at behandlingen er afsluttet, med undtagelse af tilfælde med bekræftet sterilisation ved lukning af tubae. Disse graviditetstests bør udføres samme dag thalidomid ordineres, eller i løbet af de 3 dage, der går forud for besøget hos den ordinerende læge.

#### Mænd

Da thalidomid kan findes i sæd, skal alle mandlige patienter som forholdsregel benytte kondom i behandlingsperioden, ved pausering af behandlingen samt i mindst 7 dage efter seponering af behandling, hvis deres partner er gravid eller er i den fertile alder og ikke anvender sikker kontraktion.

Mandlige patienter må ikke donere sæd eller sperm under behandling (herunder ved pausering af behandlingen) samt i mindst 7 dage efter, at de er ophørt med at tage thalidomid.

#### Yderligere forholdsregler

Patienterne skal instrueres i aldrig at give dette lægemiddel til andre personer og i at returnere ubenyttede kapsler på apoteket, når behandlingen er afsluttet.

Patienten må ikke donere blod under behandlingen (herunder ved pausering af behandlingen) og i mindst 7 dage efter ophør med behandlingen med thalidomid.

Sundhedspersoner og omsorgspersoner skal bære engangshandsker, når de håndterer blisteren eller kapslen. Kvinder, der er gravide eller tror, de kan være gravide, må ikke håndtere blisteren eller kapslen (se pkt. 6.6).

#### Undervisningsmaterialer, begrænsninger for ordination og udlevering

Med henblik på at hjælpe patienter med at undgå føtal eksponering for thalidomid vil indehaveren af markedsføringstilladelsen udlevere undervisningsmateriale til sundhedspersoner for at skærpe opmærksomheden på advarslerne om thalidomids teratogenicitet, for at rådgive om kontraktion før behandlingen påbegyndes, og for at rådgive om nødvendigheden af graviditetstests.

Den ordinerende læge skal informere patienten om den forventede teratogene risiko og de strenge svangerskabsforebyggende forholdsregler, som er specificeret i svangerskabsforebyggelsesprogrammet, og udlevere patientbrochure, patientkort og/eller tilsvarende redskaber af relevans til patienten efter aftale med den nationale kompetente myndighed. Der er blevet implementeret et kontrolleret adgangsprogram i samarbejde med hver nationale kompetente myndighed, som omfatter brug af et patientkort og/eller tilsvarende redskaber til kontrol af ordination og/eller udlevering samt indsamling af information i forbindelse med indikationen for at monitorere *off label*-anvendelse i det pågældende land. Ideelt bør graviditetstest, ordination og udlevering foregå samme dag. Udlevering af thalidomid til kvinder i den fertile alder skal ske inden for 7 dage efter

ordinationen og efter en lægeligt overvåget negativ graviditetstest. Ordinationer til kvinder i den fertile alder kan være af en maksimal behandlingsvarighed på 4 uger i henhold til dosisregimerne for de godkendte indikationer (se pkt. 4.2), og ordinationer til alle andre patienter kan være af en maksimal behandlingsvarighed på 12 uger.

#### Amenorré

Brugen af thalidomid kan være forbundet med menstruationsforstyrrelser, herunder amenorré. Amenorré under behandling med thalidomid skal antages at skyldes graviditet, indtil det er bekræftet, at patienten ikke er gravid. En præcis mekanisme, hvorved thalidomid kan inducere amenorré, er ikke klarlagt. De rapporterede hændelser forekom hos unge (præmenopausale) kvinder (medianalder 36 år), der fik thalidomid for andre indikationer end myelomatose. De startede inden for 6 måneder efter, at behandlingen var påbegyndt, og var reversible ved seponering af thalidomid. I de dokumenterede sagsrapporter med hormonevaluering var hændelsen amenorré forbundet med nedsatte østrogenniveauer og forhøjede FSH/LH-niveauer. I de tilfælde hvor de forelå, var antiovarie-antistoffer negative og prolaktinniveauet inden for normalområdet.

#### Kardiovaskulære sygdomme

##### Myokardieinfarkt

Myokardieinfarkt (MI) er blevet rapporteret hos patienter, der får thalidomid, især hos patienter med kendte risikofaktorer. Patienter med kendte risikofaktorer for MI, herunder trombose i anamnesen, skal overvåges nøje, og alle risikofaktorer, der kan påvirkes (f.eks. rygning, hypertension og hyperlipidæmi), skal søges minimeret.

##### Venøse og arterielle tromboemboliske hændelser

Patienter behandlet med thalidomid har en øget risiko for venøs tromboemboli (såsom dyb venetrombose og lungeemboli) og arteriel tromboemboli (såsom myokardieinfarkt og cerebrovaskulær hændelse), se pkt. 4.8. Risikoen synes at være størst i de første 5 måneder af behandlingen. Anbefalinger for tromboseprofylakse og dosering/antikoagulationsbehandling gives i pkt. 4.2.

Tidligere tilfælde af tromboemboliske hændelser eller samtidig administration af erytropoietiske midler eller andre midler såsom hormonsubstitution kan også øge risikoen for tromboemboli hos disse patienter. Derfor skal disse midler anvendes med forsigtighed hos patienter med myelomatose, som får thalidomid sammen med prednison og melphalan. Specielt bør behandling med erytropoietiske midler afbrydes ved en hæmoglobinkoncentration på over 12 g/dl. Alle risikofaktorer, der kan påvirkes (f.eks. rygning, hypertension og hyperlipidæmi), skal søges minimeret.

Patienter og læger opfordres til at være opmærksomme på tegn og symptomer på tromboemboli. Patienterne skal instrueres i at søge lægehjælp, hvis de udvikler symptomer såsom åndenød, smerter i brystet, hævelse af arme eller ben.

#### Thyroidesygdomme

Der er rapporteret tilfælde af hypothyroidisme. Optimal kontrol af komorbide tilstande, der påvirker thyreoideafunktionen, anbefales før behandlingen påbegyndes. Overvågning af thyreoideafunktionen anbefales ved behandlingsstart og fortløbende.

#### Perifer neuropati

Perifer neuropati er en meget almindelig, potentielt alvorlig bivirkning ved behandling med thalidomid, som kan medføre irreversible skader (se pkt. 4.8). I et fase 3-studie var mediantiden til den første neuropatiske hændelse 42,3 uger.

Hvis patienten oplever perifer neuropati, følges doserings- og modificeringsanvisningerne i pkt. 4.2.

Nøje monitorering af patienterne for symptomer på neuropati anbefales. Symptomerne omfatter paræstesi, dysæstesi, ubehag, abnorm koordinationsevne eller svækkelse.

Det anbefales, at kliniske og neurologiske studier udføres på patienter før påbegyndelse af behandling med thalidomid samt at rutinemæssig monitorering udføres jævnlige under behandlingen. Lægemidler,

der forbindes med neuropati, bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der modtager thalidomid (se pkt. 4.5).

Thalidomid kan potentielt også forværre eksisterende neuropati og bør derfor ikke benyttes til patienter med kliniske tegn eller symptomer på neuropati, medmindre de kliniske fordele opvejer risici.

#### Synkope, bradykardi og atrioventrikulært blok

Patienterne skal monitoreres for synkope, bradykardi og atrioventrikulært blok; dosisreduktion eller seponering kan være påkrævet.

#### Pulmonal hypertension

Der er rapporteret tilfælde af pulmonal hypertension, nogle dødelige, hos patienter behandlet med thalidomid. Patienterne bør evalueres for tegn og symptomer på underliggende kardiopulmonal sygdom før påbegyndelse af og under behandling med thalidomid.

#### Hæmatologiske sygdomme

##### Neutropeni

Neutropeni grad 3 og 4 er rapporteret som bivirkning med højere frekvens hos patienter med myelomatose, der fik MPT (melphalan, prednison, thalidomid) end hos patienter, der fik MP (melphalan, prednison): hhv. 42,7 % versus 29,5 % (studie IFM 99-06). Efter markedsføring er der rapporteret bivirkninger såsom febril neutropeni og pancytopeni med thalidomid. Patienterne bør monitoreres, og dosisudsættelse, dosisreduktion eller seponering kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

##### Trombocytopeni

Trombocytopeni, herunder grad 3 og 4, er blevet rapporteret hos patienter med myelomatose, der fik MPT. Patienterne bør monitoreres, og dosisudsættelse, dosisreduktion eller seponering kan være nødvendig (se pkt. 4.2). Patienter og læger rådes til at være opmærksomme på tegn og symptomer på blødning, herunder petekkier, næseblod og gastrointestinal blødning, især ved samtidig brug af et lægemiddel, der har tendens til at inducere blødning (se pkt. 4.5 og 4.8).

##### Lever sygdomme

Lever sygdomme, overvejende unormale leverfunktionstests, er blevet rapporteret. Intet særligt mønster blev identificeret mellem hepatocellulære og kolestatiske anomalier, og nogle tilfælde havde en blandet forekomst. Størstedelen af reaktionerne fandt sted i løbet af de første 2 måneders behandling og forsvandt spontant uden behandling efter seponering af thalidomid. Patienternes leverfunktion skal monitoreres, især i tilfælde af eksisterende leversygdom eller samtidig brug af et lægemiddel, der har tendens til at inducere leverdysfunktion (se pkt. 4.8).

##### Allergiske reaktioner og svære hudreaktioner

Der er rapporteret tilfælde af allergiske reaktioner, herunder angioødem, anafylaksi og svære kutane reaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ved brug af thalidomid. Den ordinerende læge skal informere patienterne om tegn og symptomer på disse reaktioner, og patienterne skal informeres om straks at søge lægehjælp, hvis de udvikler disse symptomer. Det bør overvejes at afbryde eller seponere thalidomid ved grad 2-3 hududslæt. Thalidomid skal seponeres ved angioødem, anafylaksi, grad 4 udslæt, eksfoliativt udslæt eller udslæt med blæredannelser, eller hvis der er mistanke om SJS, TEN eller DRESS. Behandlingen må ikke genoptages, hvis den er blevet seponeret på grund af disse reaktioner (se pkt. 4.2 og 4.8).

##### Døsighed

Det er meget almindeligt, at thalidomid forårsager døsighed. Patienterne bør instrueres i at undgå situationer, hvor døsighed kan være et problem, og søge lægens råd før indtagelse af andre lægemidler, der kan forårsage døsighed. Patienterne bør monitoreres, og reduceret dosis kan være påkrævet.

Patienterne bør oplyses om den mulige svækkelse af mentale og/eller fysiske evner, som kræves ved udførelsen af farlige opgaver (se pkt. 4.7).



### Tumorlysesyndrom

Det er de patienter, der har stor tumorbyrde inden behandlingen, som har risiko for at få tumorlysesyndrom. Disse patienter skal monitoreres nøje, og der skal tages passende forholdsregler.

### Infektioner

Patienterne skal monitoreres for svære infektioner, herunder sepsis og septisk shock.

Der er rapporteret tilfælde af viral reaktivering hos patienter, der har fået thalidomid, herunder alvorlige tilfælde af reaktivering af herpes zoster- eller hepatitis B-virus (HBV).

Nogle af tilfældene af reaktivering af herpes zoster resulterede i dissemineret herpes zoster, som krævede et midlertidigt stop af behandlingen med thalidomid og passende antiviral behandling.

Nogle af tilfældene af HBV-reaktivering udviklede sig til akut leverinsufficiens og resulterede i afbrydelse af behandlingen med thalidomid. Hepatitis B-virusstatus bør fastlægges før påbegyndelse af behandling med thalidomid. For patienter, der testes positive for HBV-infektion, anbefales konsultation med en læge med ekspertise i behandling af hepatitis B.

Patienterne der tidligere er blevet inficeret bør monitoreres nøje for tegn og symptomer på viral reaktivering, herunder aktiv HBV-infektion, under hele behandlingen.

### Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Der er indberettet tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati, herunder med dødelig udgang, ved behandling med thalidomid. PML blev indberettet fra flere måneder til flere år efter påbegyndelse af behandling med thalidomid. Der er generelt indberettet tilfælde hos patienter, der var i samtidig behandling med dexamethason, eller som tidligere var blevet behandlet med anden immunsupprimerende kemoterapi. Læger bør overvåge patienterne med regelmæssige intervaller og overveje PML ved differentialdiagnostik hos patienter med nye eller forværrede neurologiske symptomer eller kognitive eller adfærdsmæssige tegn eller symptomer. Patienterne bør også have at vide, at de skal orientere deres partner eller omsorgspersoner om behandlingen, da disse kan bemærke symptomer, som patienten ikke selv er klar over.

Undersøgelsen for PML omfatter neurologisk udredning, MR-scanning af hjernen og analyse af cerebrospinalvæsken for JC-virus (JCV)-DNA ved hjælp af polymerasekædereaktion (PCR) eller en JCV-test på en biopsi af hjernevæv. En negativ JCV-PCR udelukker ikke PML. Yderligere opfølgning og undersøgelser kan være nødvendige, hvis der ikke kan stilles en alternativ diagnose.

Hvis der er formodning om PML, skal behandlingen standses, indtil PML er udelukket. Hvis PML bekræftes, skal thalidomid seponeres permanent.

### Akut myeloid leukæmi (AML) og myelodysplastiske syndromer (MDS)

En statistisk signifikant hyppigere forekomst af AML og MDS blev observeret i ét klinisk studie hos patienter med tidligere ubehandlet MM, der fik kombinationen med melphalan, prednison og thalidomid (MPT). Risikoen øgedes med tiden og var ca. 2 % efter to år og ca. 4 % efter tre år. En hyppigere forekomst af anden primær malignitet (*second primary malignancies* - SPM) er også blevet observeret hos patienter med nydiagnosticeret MM, der fik lenalidomid. Bland de invasive SPM'er blev der observeret tilfælde af MDS/AML hos patienter, der fik lenalidomid i kombination med melphalan, eller umiddelbart efter højdosis melphalan og autolog stamcelletransplantation.

Fordelen, der kan opnås med thalidomid, og risikoen for AML og MDS skal overvejes, før behandling med thalidomid i kombination med melphalan og prednison indledes. Lægerne skal evaluere patienterne omhyggeligt før og under behandlingen ved hjælp af standard-cancerscreening og iværksætte behandling efter gældende retningslinjer.

### Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Studier hos raske personer og patienter med myelomatose tyder på, at thalidomid ikke påvirkes i

nogen betydelig grad af nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 5.2). Dette er dog ikke blevet formelt undersøgt hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, og derfor bør patienter med svært nedsat nyre- eller leverfunktion monitoreres omhyggeligt for alle bivirkninger.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Thalidomid er et dårligt substrat for CYP-isoenzymen, og derfor er klinisk vigtige interaktioner med lægemidler, der inhiberer og/eller inducerer dette enzymesystem, usandsynlige. Non-enzymatisk hydrolyse af thalidomid, som er den primære clearance-mekanisme, tyder på, at potentialet for lægemiddel-lægemiddelinteraktioner med thalidomid er lille.

##### Forøgede sedative virkninger af andre lægemidler

Thalidomid har sedative egenskaber og kan derfor forøge den sedative virkning af anxiolytika, hypnotika, antipsykotika, H<sub>1</sub>-antihistaminer, opiumderivater, barbiturater og alkohol. Forsigtighed bør udvises, når thalidomid gives i kombination med lægemidler, der kan forårsage døsighed.

##### Bradykardiel virkning

På grund af thalidomids potentiale for at fremkalde bradykardi bør forsigtighed udvises ved samtidig brug af lægemidler, der har samme farmakodynamiske virkning, såsom betablokkere, kolinesterasehæmmere og aktive stoffer, der vides at kunne inducere torsade de pointes.

##### Lægemidler, der kan fremkalde perifer neuropati

Lægemidler, der er kendt for at være forbundet med perifer neuropati (f.eks. vincristin og bortezomib) bør anvendes med forsigtighed til patienter i behandling med thalidomid.

##### Hormonale svangerskabsforebyggende midler

Thalidomid interagerer ikke med hormonale svangerskabsforebyggende midler. Hos 10 raske kvinder blev de farmakokinetiske profiler for norethindron og ethinylestradiol undersøgt efter indtagelse af en enkelt dosis, der indeholdt 1,0 mg norethinonacetat og 0,75 mg ethinylestradiol. Resultaterne var næsten ens med og uden samtidig indtagelse af thalidomid 200 mg/dag indtil steady-state-niveau. Kombination med hormonale præventionsmidler frarådes imidlertid pga. den forhøjede risiko for venøs tromboemboli.

##### Warfarin

Flere doser givet som 200 mg thalidomid 1 gang dagligt i 4 dage havde ingen virkning på international normaliseret ratio (INR) hos raske frivillige. På grund af den forøgede risiko for trombose hos cancerpatienter og muligheden for accelereret metabolisme af warfarin med kortikosteroider, anbefales der imidlertid omhyggelig monitorering af INR-værdier ved kombinationsbehandling med thalidomid og prednison indtil en uge efter denne behandlingsseponering.

##### Digoxin

Thalidomid interagerer ikke med digoxin. Hos 18 raske mandlige personer havde flere doser 200 mg thalidomid ingen tydelig virkning på farmakokinetikken for en enkelt dosis digoxin. Desuden havde en enkelt dosis 0,5 mg digoxin ingen tydelig virkning på farmakokinetikken for thalidomid. Det vides ikke, om virkningen vil være en anden hos patienter med myelomatose.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Kvinder i den fertile alder/prævention hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal benytte en sikker prævention i mindst 4 uger før påbegyndelse af behandling, under behandlingen, herunder ved pausering af behandlingen, og indtil mindst 4 uger efter behandlingen med thalidomid (se pkt. 4.4). Hvis en kvinde, der behandles med thalidomid, bliver gravid, skal behandlingen straks seponeres og patienten henvises til vurdering og rådgivning hos en læge, der er specialist i eller har erfaring med teratologi.

Da thalidomid kan findes i sæd, skal alle mandlige patienter som forholdsregel benytte kondom i behandlingsperioden, ved pausering af behandlingen og i mindst 7 dage efter seponering af

behandlingen ved samleje med en gravid kvinde eller en kvinde i den fertile alder, der ikke benytter sikker prævention. Dette gælder, selv hvis manden er vasktommeret.

Hvis graviditet forekommer hos en partner til en mand, der tager thalidomid, skal den kvindelige partner henvises til vurdering og rådgivning hos en læge, der er specialist i eller har erfaring med teratologi.

#### Graviditet

Thalidomid er kontraindiceret under graviditet og til kvinder i den fertile alder, medmindre alle betingelserne i svangerskabsforebyggelsesprogrammet er opfyldt (se pkt. 4.3).

Thalidomid er stærkt teratogent hos mennesker og har en høj frekvens (ca. 30 %) af alvorlige og livstruende fødselsdefekter såsom ektromeli (ameli, fokomeli, hemimeli) af over- og/eller underekstremiteter, mikroti med misdannelse af ydre øregang (blind eller manglende), misdannelser af mellem- og indre øre (mindre hyppigt), okulære misdannelser (anoftalmi, mikroftalmi), medfødte hjertesygdomme, nyremisdannelser. Andre mindre hyppige misdannelser er også beskrevet.

#### Amning

Det er ukendt, om thalidomid udskilles i human mælk. Dyrestudier har påvist udskillelse af thalidomid i mælk. Amning skal derfor ophøre under behandling med thalidomid.

#### Fertilitet

Et studie på kaniner viste ingen påvirkning af fertilitetsindeks hos hverken hanner eller hunner, skønt testikeldegeneration blev observeret hos hanner.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Thalidomid BMS i den anbefalede dosering påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Thalidomid kan imidlertid medføre træthed (meget almindelig), svimmelhed (meget almindelig), døsigthed (meget almindelig) og sløret syn (almindelig) (se pkt. 4.8). Patienterne bør instrueres i ikke at føre motorkøretøjer, betjene maskiner eller udføre farlige opgaver under behandlingen med thalidomid, hvis de føler sig trætte, svimle, døsig eller har sløret syn.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

De fleste patienter, der tager thalidomid, kan forvente at opleve bivirkninger.

De mest almindeligt observerede bivirkninger forbundet med anvendelse af thalidomid kombineret med melphalan og prednison er: neutropeni, leukopeni, obstipation, døsigthed, paræstesi, perifer neuropati, anæmi, lymfopeni, trombocytopeni, svimmelhed, dysæstesi, tremor og perifert ødem.

Ud over de ovennævnte bivirkninger medførte Thalidomid i kombination med dexamethason i andre kliniske studier træthed som en meget almindelig bivirkning samt almindelige bivirkninger i form af forbigående iskæmisk hændelse, synkope, vertigo, hypotension, stemningsforandringer, ængstelse, sløret syn, kvalme og dyspepsi og ikke almindelige bivirkninger i form af cerebrovaskulær hændelse, divertikelperforation, peritonitis, ortostatisk hypotension og bronkitis.

De klinisk vigtigste bivirkninger forbundet med anvendelse af thalidomid kombineret med melphalan og prednison eller dexamethason er: dyb venøs trombose og lungeemboli, perifer neuropati, alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer, synkope, bradykardi samt svimmelhed (se pkt. 4.2., 4.4 og 4.5).

#### Tabel over bivirkninger

Tabel 3 indeholder kun bivirkninger, der har en beviselig sammenhæng med thalidomidbehandling observeret i det pivotale studie og efter markedsføring. Hyppighederne er baseret på observationer fra

det afgørende kliniske pivotale studie af virkningen af thalidomid i kombination med melphalan og prednison hos patienter med tidligere ubehandlet myelomatose.

Hyppighederne defineres som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering fremstilles bivirkningerne efter aftagende alvorlighed.

**Tabel 3: Bivirkninger rapporteret i det pivotale kliniske studie med thalidomid i kombination med melphalan og prednison og fra anvendelse efter markedsføring**

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	<u>Almindelig</u>	Pneumoni
	<u>Ikke kendt</u>	Alvorlige infektioner (f.eks. fatal sepsis, herunder septisk shock) <sup>†</sup> , virusinfektioner, herunder reaktivering af herpes zoster og hepatitis B-virus <sup>†</sup>
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	<u>Almindelig</u>	Akut myeloid leukæmi* <sup>^</sup>
	<u>Ikke almindelig</u>	Myelodysplastisk syndrom* <sup>^</sup>
	<u>Ikke kendt</u>	Tumorlysesyndrom <sup>†</sup>
Blod og lymfesystem	<u>Meget almindelig</u>	Neutropeni, leukopeni, anæmi, lymfopeni, trombocytopeni
	<u>Almindelig</u>	Febrile neutropeni <sup>†</sup> , pancytopeni <sup>†</sup>
Immunsystemet	<u>Ikke kendt</u>	Allergiske reaktioner (overfølsomhed, angioødem, anafylaksi, urticaria) <sup>†</sup>
Det endokrine system	<u>Ikke kendt</u>	Hypothyroidisme <sup>†</sup>
Psykiske forstyrrelser	<u>Almindelig</u>	Forvirring, depression
Nervesystemet	<u>Meget almindelig</u>	Perifer neuropati*, tremor, svimmelhed, paræstesi, dysæstesi, somnolens
	<u>Almindelig</u>	Kramper <sup>†</sup> , koordinationsforstyrrelser
	<u>Ikke kendt</u>	Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)* <sup>†</sup> , forværring af symptomer på Parkinsons sygdom <sup>†</sup>
Øre og labyrint	<u>Almindelig</u>	Nedsat hørelse eller døvhed <sup>†</sup>
Hjerte	<u>Almindelig</u>	Hjertesvigt, bradykardi
	<u>Ikke almindelig</u>	Myokardieinfarkt <sup>†</sup> , atrieflimren <sup>†</sup> , atrioventrikulært blok <sup>†</sup>
Vaskulære sygdomme	<u>Almindelig</u>	Dyb venetrombose*
Luftveje, thorax og mediastinum	<u>Almindelig</u>	Lungeemboli*, interstitial lungesygdom, bronkopneumopati, dyspnø
	<u>Ikke kendt</u>	Pulmonal hypertension <sup>†</sup>
Mave-tarm-kanalen	<u>Meget almindelig</u>	Obstipation
	<u>Almindelig</u>	Opkastning, mundtørhed
	<u>Ikke almindelig</u>	Tarmobstruktion <sup>†</sup>
	<u>Ikke kendt</u>	Gastrointestinal perforation <sup>†</sup> , pankreatitis <sup>†</sup> , gastrointestinal blødning <sup>†</sup>
Lever og galdeveje	<u>Ikke kendt</u>	Lever sygdomme <sup>†</sup>
Hud og subkutane væv	<u>Almindelig</u>	Toksisk hududslæt, udslæt, tør hud
	<u>Ikke kendt</u>	Stevens-Johnson syndrom* <sup>†</sup> , toksisk epidermal nekrolyse* <sup>†</sup> , lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer* <sup>†</sup> , leukocytoklastisk vaskulitis <sup>†</sup>

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Nyrer og urinveje	Almindelig	Nyresvigt <sup>†</sup>
Det reproduktive system og mammae	Ikke kendt	Seksuel dysfunktion <sup>†</sup> , menstruationsforstyrrelser, herunder amenorré <sup>†</sup>
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Perifert ødem
	Almindelig	Pyreksi, asteni, utilpashed

\* se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

<sup>†</sup> identificeret i data efter markedsføring

<sup>^</sup> Akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom blev rapporteret i ét klinisk studie med patienter med tidligere ubehandlet MM, som fik en kombination af melphalan, prednison og thalidomid (MPT)

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### Blod og lymfesystem

Hæmatologiske bivirkninger er sammenlignet med behandlingen i kontrolgruppen, hvor behandlingen i sig selv havde betydelige virkninger på blod- og lymfesystem (tabel 4).

**Tabel 4: Sammenligning af hæmatologiske bivirkninger ved kombinationer af melphalan og prednison (MP) overfor melphalan, prednison og thalidomid (MPT) i IFM 99-06-studiet (se pkt. 5.1)**

	n (% af patienterne)	
	MP (n=193)	MPT (n=124)
	<b>Grad 3 og 4*</b>	
<b>Neutropeni</b>	57 (29,5)	53 (42,7)
<b>Leukopeni</b>	32 (16,6)	32 (25,8)
<b>Anæmi</b>	28 (14,5)	17 (13,7)
<b>Lymfopeni</b>	14 (7,3)	15 (12,1)
<b>Trombocytopeni</b>	19 (9,8)	14 (11,3)

\* WHO-kriterier

Yderligere bivirkninger fra erfaring med thalidomid efter markedsføring, som ikke blev set i det pivotale studie, er febril neutropeni og pancytopeni.

#### Teratogenicitet

Risikoen for fosterdød eller alvorlige fødselsdefekter, primært fokomeli, er ekstremt høj. Thalidomid må ikke indtages på noget tidspunkt under graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).

#### Venøse og arterielle tromboemboliske hændelser

Der er observeret en øget risiko for venøs tromboemboli (såsom dyb venetrombose og lungeemboli) og arteriel tromboemboli (såsom myokardieinfarkt og cerebrovaskulær hændelse) ved behandling med thalidomid (se pkt. 4.4).

#### Perifer neuropati

Perifer neuropati er en meget almindelig, potentielt alvorlig bivirkning ved behandling med thalidomid, som kan medføre irreversible skader (se pkt. 4.4). Perifer neuropati forekommer almindeligvis efter langvarig anvendelse i et antal måneder. Imidlertid er det også rapporteret efter relativt korte anvendelsesperioder. Forekomsten af neuropatiske hændelser, der fører til afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af behandlingen øges med den kumulerede dosis og behandlingens varighed. Der kan forekomme symptomer nogen tid efter, at behandlingen med thalidomid er seponeret, og disse kan forsvinde langsomt eller slet ikke.

#### Posteriovert reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) / reversibelt leukoencefalopati-syndrom (RPLS)

Tilfælde af PRES/RPLS er blevet rapporteret. Tegn og symptomer inkluderede visuelle forstyrrelser, hovedpine, krampeanfald og ændret mentalstatus, med eller uden associeret hypertension. En diagnose på PRES/RPLS kræver bekræftelse via hjernescanning. Hovedparten af de rapporterede tilfælde havde

erkendte risikofaktorer for PRES/RPLS, herunder hypertension, nedsat nyrefunktion og samtidig brug af højdosis kortikosteroider og/eller kemoterapi.

#### Akut myeloid leukæmi (AML) og myelodysplastiske syndromer (MDS)

AML og MDS blev rapporteret i ét klinisk studie hos patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, der fik kombinationen melphalan, prednison og thalidomid (se pkt. 4.4).

#### Allergiske reaktioner og svære hudreaktioner

Der er rapporteret tilfælde af allergiske reaktioner, herunder angioødem, anafylaksi og svære kutane reaktioner, herunder Stevens-Johnson syndrom, TEN og DRESS ved anvendelse af thalidomidbehandling. Hvis der er mistanke om angioødem, anafylaksi, Stevens-Johnson syndrom, TEN eller DRESS, må anvendelse af thalidomid ikke genoptages (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Ældre

Den bivirkningsprofil, som blev rapporteret hos patienter > 75 år, der blev behandlet med 100 mg thalidomid en gang dagligt, svarede til den bivirkningsprofil, der blev set hos patienter ≤ 75 år, der blev behandlet med 200 mg thalidomid en gang dagligt (se tabel 3). Patienter > 75 år har imidlertid en mulig risiko for en øget hyppighed af alvorlige bivirkninger.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

18 tilfælde af overdosering er beskrevet i litteraturen med doser op til 14,4 gram. I tretten af disse tilfælde tog patienterne udelukkende thalidomid; mængden varierede fra 350 mg til 4.000 mg. Disse patienter udviste enten ingen symptomer eller udviste symptomerne døsighed, irritabilitet, en ”utilpashed” og/eller hovedpine. Hos et 2-årigt barn, som fik 700 mg, var der et unormalt plantarrespons i tillæg til døsighed og irritabilitet. Der er ikke rapporteret om dødsfald, og alle overdoserede patienter kom sig uden sequelae. Der er ingen specifik antidot ved thalidomidoverdosering. I tilfælde af overdosering monitoreres patientens vitale tegn, og relevant understøttende behandling gives til opretholdelse af blodtryk og respiration.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsuppressiva, andre immunsuppressiva, ATC-kode: L04AX02.

Thalidomid har et kiralt center og benyttes klinisk som racemisk blanding af (+)-(R)- og (-)-(S)-thalidomid. Thalidomids aktivitetsspektrum er ikke fuldt ud beskrevet.

#### Virkningsmekanisme

Thalidomid udviser immunmodulerende, antiinflammatorisk og potentielt antineoplastisk aktivitet. Data fra *in vitro*-studier samt kliniske studier synes at pege i retning af, at de immunmodulerende, antiinflammatoriske og antineoplastiske virkninger af thalidomid er forbundet med supprimering af en for kraftig tumornekrosefaktor-alfa(TNF- $\alpha$ )-produktion, nedregulering af udvalgte celleoverflade-adhæsionsmolekyler involveret i leukocytmigration samt antiangiogenetisk aktivitet. Thalidomid er endvidere et centralt aktivt, non-barbiturat hypnotisk sedativ. Det har ingen antibakterielle virkninger.

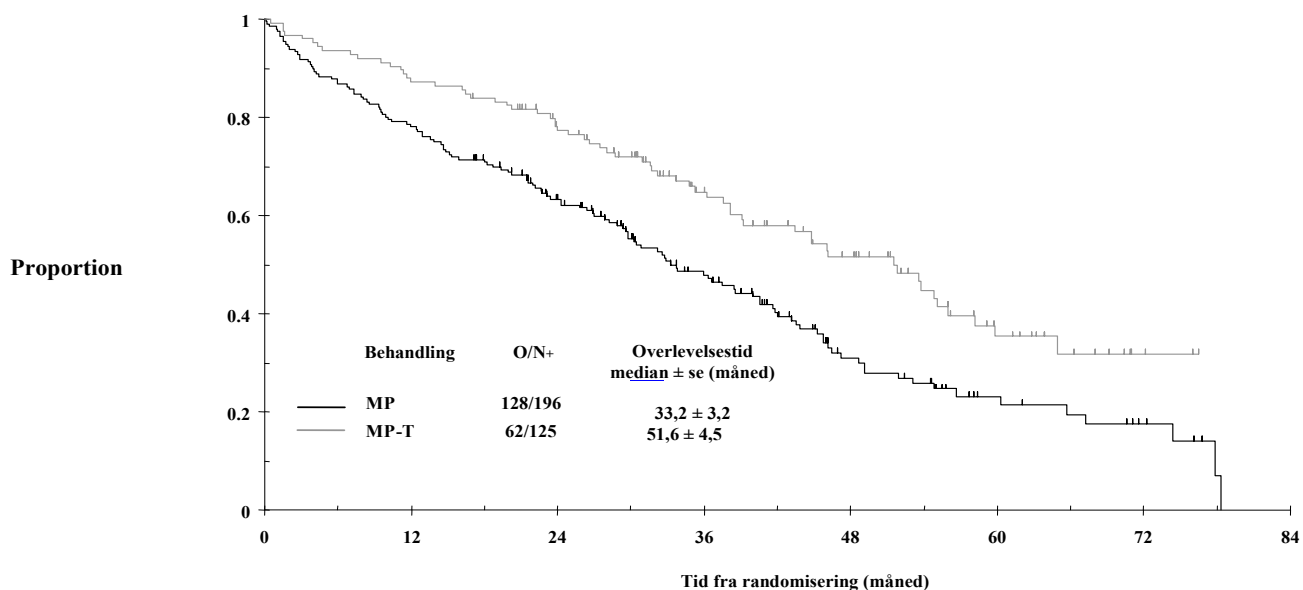
#### Klinisk virkning og sikkerhed

Resultater fra IFM 99-06, som var et fase 3, randomiseret, ublindet, parallelgruppe, multicenterstudie har påvist en øget overlevelse, når thalidomid benyttes i kombination med melphalan og prednison i

12 cyklusser af 6 ugers varighed til behandling af nydiagnosticerede patienter med myelomatose. I dette studie var patienterne 65-75 år; 41 % (183/447) af patienterne var 70 år eller derover. Mediandosisen af thalidomid var 217 mg og > 40 % af patienterne modtog 9 cyklusser. Melphalan og prednison blev givet i doser på henholdsvis 0,25 mg/kg/dag og 2 mg/kg/dag på dag 1 til 4 af hver 6-ugerscyklus.

Ud over per protokol-analysen blev der foretaget en opdatering af IFM 99-06-studiet, som leverede yderligere 15 måneders opfølgingsdata. Den mediane samlede overlevelse (OS) var  $51,5 \pm 4,5$  og  $33,2 \pm 3,2$  måneder i henholdsvis MPT- og MP- grupperne (97,5 % KI 0,42 - 0,84). Denne 18 måneders forskel var statistisk signifikant med en hazard ratio på 0,59 for reduktion af risikoen for dødsfald i MPT-armen, et 97,5 % konfidensinterval på 0,42-0,84 og en p-værdi på  $< 0,001$  (se figur 1).

**Figur 1: Samlet overlevelse i henhold til behandling**



### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med thalidomid i alle undergrupper af den pædiatriske population med myelomatose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Absorptionen af thalidomid er langsom efter oral administration. De maksimale plasmakoncentrationer nås 1-5 timer efter indgivelsen. Indtagelse sammen med måltider forsinkede absorptionen, men ændrede ikke den generelle absorptionsgrad.

### Fordeling

Plasmaproteinbindingen af (+)-(R) og (-)-(S) enantiomerer blev påvist at være henholdsvis 55 % og 65 %. Thalidomid er til stede i sæd hos mandlige patienter i mængder, der svarer til plasmakoncentrationen (se pkt. 4.4). Fordelingen af thalidomid er ikke signifikant påvirket af alder, køn, nyrefunktion og blodkemivariable.

### Biotransformation

Thalidomid metaboliseres næsten udelukkende ved non-enzymatisk hydrolyse. I plasma udgør uomdannet thalidomid 80 % af de cirkulerende forbindelser. Uomdannet thalidomid udgør kun en mindre del af forbindelserne i urinen ( $< 3$  % af dosis). Ud over thalidomid findes der hydrolyseprodukter, N-(o-karboxybenzoyl)-glutarimid og ftaloylisoglutamin dannet via non-

enzymatiske processer, i plasma og specielt hovedsageligt i urinen. Oxidativ metabolisme bidrager ikke signifikant til den overordnede thalidomid-metabolisme. En meget lille del af thalidomid metaboliseres af CYP i leveren. Der findes *in vitro*-data, der angiver, at prednison kan fremkalde enzyminduktion, hvilket muligvis kan reducere den systemiske eksponering af samtidigt anvendte lægemidler. Disse resultaters relevans *in vivo* er ikke kendt.

#### Elimination

Den gennemsnitlige halveringstid for thalidomid i plasma efter oral administration af doser på mellem 50 mg og 400 mg var 5,5 til 7,3 timer. Efter en enkelt oral dosis på 400 mg radioaktivt mærket thalidomid var den totale gennemsnitlige genfinding 93,6 % af den indgivne dosis på Dag 8. Hovedparten af den radioaktive dosis blev udskilt inden for 48 timer efter indgivelse. Den primære udskillelsesvej var via urinen (> 90 %), mens fækal udskillelse var begrænset.

Der er et lineært forhold mellem legemsvægt og estimeret thalidomid-clearance. Hos myelomatose-patienter med en legemsvægt mellem 47-133 kg varierede thalidomid-clearance fra ca. 6-12 l/t, hvilket repræsenterer en stigning i thalidomid-clearance på 0,621 l/t pr. 10 kg forøgelse af legemsvægt.

#### Linearitet/non-linearitet

Den totale systemiske eksponering (AUC) er proportional med dosis ved enkelt-dosis-betingelser. Der er ikke observeret nogen tidsafhængighed for farmakokinetikken.

#### Nedsat lever- og nyrefunktion

Thalidomid metaboliseres kun minimalt via leverens CYP-system, og uomdannet thalidomid udskilles ikke gennem nyrerne. Måling af nyrefunktion (kreatininclearance) og leverfunktion (leverfunktionsprøver) indikerer, at nyre- og leverfunktion kun har en minimal indflydelse på thalidomids farmakokinetik, så det forventes ikke, at thalidomids metabolisme påvirkes af nedsat lever- eller nyrefunktion. Data for patienter med nyresygdom i slutstadiet tyder ikke på, at nyrefunktionen påvirker thalidomids farmakokinetik.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Efter et års dosering blev der hos hanhunde observeret reversible galdepropper i canaliculi ved eksponering, der var over 1,9 gange større end human eksponering.

Nedsat trombocytaltal fandtes i studier med mus og rotter. Sidstnævnte synes at være relateret til thalidomid og forekom ved eksponering, der var over 2,4 gange større end human eksponering. Det nedsatte trombocytaltal medførte ikke kliniske tegn.

I et etårigt hundestudie blev der observeret forstørrelse og/eller blålig misfarvning af mælkekirtlerne og forlænget østrus hos tæver ved eksponering på henholdsvis 1,8 gange og større end 3,6 gange human eksponering. Betydningen for mennesker er ukendt.

Thalidomids virkning på skjoldbruskkirtlens funktion blev vurderet hos både rotter og hunde. Der blev ikke observeret nogen virkning hos hunde; men hos rotter var der en synlig dosisafhængig reduktion af totalt og frit T4, som var mere ensartet hos hunnerne.

Der blev ikke påvist mutagene eller genotoksiske virkninger ved analyse af thalidomid med et standardpanel af genotoksiske tests. Der blev ikke observeret tegn på karcinogenicitet i mus, han- eller hunrotter ved eksponering på henholdsvis ca. 15, 13 og 39 gange den anslåede kliniske AUC ved anbefalet startdosis.

Dyrestudier har vist forskelle i arternes følsomhed overfor thalidomids teratogene virkninger. Hos mennesker er thalidomid et bevist teratogen.

Et studie på kaniner viste ingen påvirkning af fertilitetsindeks hos hverken hanner eller hunner, skønt testikeldegeneration blev observeret hos hannerne.

Et peri- og postnatal toksicitetsstudie udført på kaniner med thalidomid indgivet ved doser på op til



500 mg/kg/dag medførte aborter, forøget antal dødfødsler og reduceret levedygtighed af ungerne under amning. Unger fra hunner behandlet med thalidomid havde forhøjet abortfrekvens, nedsat forøgelse af kropsvægt, ændringer i indlæring og hukommelse, nedsat fertilitet og reduceret graviditetsindeks.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Indhold af kapsel

Stivelse, prægelatineret  
Magnesiumstearat

#### Kapselskal

Gelatine  
Titandioxid (E171)

#### Prægeblæk

Shellac  
Sort jernoxid (E172)  
Propylenglycol

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

5 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PCTFE/aluminium-blisterkort med 14 kapsler.

Pakningsstørrelse: 28 kapsler (2 blisterkort) i en yderkarton.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kapslerne må ikke åbnes eller knuses. Hvis pulveret med thalidomid får kontakt med huden, skal huden straks vaskes grundigt med sæbe og vand. Hvis thalidomid får kontakt med slimhinder, skal de skylles grundigt med vand.

Sundhedspersoner og omsorgspersoner skal bære engangshandsker, når de håndterer blisteren eller kapslen. Handskerne skal derefter tages forsigtigt af for at forhindre eksponering af huden, anbringes i en plastpose af polyethylen, som kan forsegles, og bortskaffes i overensstemmelse med de lokale krav. Derefter skal hænderne vaskes grundigt med sæbe og vand. Kvinder, der er gravide eller tror, de kan være gravide, må ikke håndtere blisteren eller kapslen (se pkt. 4.4).

Ikke anvendte kapsler skal returneres til apoteket ved behandlingens afslutning.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/08/443/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. april 2008  
Dato for seneste fornyelse: 08 februar 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

## B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

### • Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

### • Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særligt som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**
  1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal aftale detaljerne i et kontrolleret adgangsprogram med den nationale kompetente myndighed og implementere et sådant program nationalt for at sikre, at:
    - Alle læger, som har til hensigt at ordinere Thalidomide BMS, og alle farmaceuter, som måtte udlevere Thalidomide BMS, inden lanceringen modtager en "Direkte meddelelse til læger og andre sundhedspersoner (*Direct Healthcare Professional Communication (DHPC-brev)*)", som beskrevet nedenfor.
    - Alle sundhedspersoner, som har til hensigt at ordinere (og udlevere) Thalidomide BMS, inden ordinerings foretages (hvor det er relevant, og efter aftale med den nationale kompetente myndighed, udlevering), modtager en pakke med undervisningsmateriale, der indeholder følgende:
      - Vejledning til sundhedspersoner
      - Patientbrochurer
      - Patientkort
      - Formularer til risikoplysning

- Oplysninger om, hvor det seneste produktresumé (SmPC) forefindes
- 2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal implementere et program til svangerskabsforebyggelse i hvert medlemsland. Detaljerne i programmet til svangerskabsforebyggelse skal aftales med den nationale kompetente myndighed i hvert medlemsland og være på plads før lanceringen af lægemidlet.
- 3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal aftale den endelige ordlyd i den ”Direkte meddelelse til læger og andre sundhedspersoner (DHPC-brev)” og indholdet af undervisningsmaterialet til sundhedspersoner med den nationale kompetente myndighed i hvert medlemsland forud for lanceringen af lægemidlet samt sikre, at materialet indeholder de nøgleelementer, der er beskrevet nedenfor.
- 4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal være enig i implementeringen af det kontrollerede adgangsprogram i hvert medlemsland.
- 5. Før godkendelse hos de nationale kompetente myndigheder og før lancering af lægemidlet, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at undervisningsmaterialet udleveres til og gennemgås af de nationale patientorganisationer eller, hvis en sådan organisation ikke findes eller ikke kan involveres, af en relevant patientgruppe. Involverede patienter må helst ikke have kendskab til thalidomids historie. Resultaterne af brugerprøvningsundersøgelsen skal evalueres af den nationale kompetente myndighed og de endelige materialer godkendes på nationalt niveau.
- 6. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal ligeledes aftale følgende med hvert medlemsland før lancering af lægemidlet:
  - De mest hensigtsmæssige strategier til at monitorere *off label*-brug inden for nationale grænser
  - Indsamling af detaljerede oplysninger for at forstå målpopulationens demografi, indikation og antal kvinder i den fertile alder til overvågning af *off label*-brug inden for de nationale grænser.
- 7. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal underrette EMA og de relevante repræsentanter for patienter og ofre i det pågældende land om den foreslåede lanceringsdato forud for lanceringen i hvert medlemsland.

### **Nøgleelementer, der skal inkluderes**

#### **”Direkte meddelelse til læger og andre sundhedspersoner (DHPC-brev)” (før lancering)**

Den ”Direkte meddelelse til læger og andre sundhedspersoner (DHPC-brev)” skal bestå af to elementer:

- En kernetekst, som skal godkendes af Udvalget for lægemidler til mennesker (CHMP)
- Specifikke, nationale krav, som er aftalt med den nationale kompetente myndighed angående:
  - Distribuering af lægemidlet
  - Procedurer til at sikre, at alle passende forholdsregler er blevet taget, inden Thalidomide BMS udleveres

#### **Undervisningsmateriale til sundhedspersoner**

Pakken med undervisningsmaterialet til sundhedspersoner skal indeholde følgende elementer:

#### **Vejledning til sundhedspersoner**

- Thalidomids historie og baggrundsinformation om thalidomid
- Maksimal varighed af ordineret behandling
  - 4 uger for kvinder i den fertile alder
  - 12 uger for mænd og kvinder, som ikke er i den fertile alder
- Teratogenicitet og nødvendigheden af at undgå føtal eksponering
- Vejledning i håndtering af blisteren eller kapslen med Thalidomide BMS til sundhedspersoner og omsorgspersoner
- Sundhedspersoners forpligtelser i forbindelse med ordination eller udlevering af Thalidomide BMS
  - Nødvendigheden af at yde omfattende vejledning og rådgivning til patienterne
  - At patienterne skal være i stand til at efterkomme kravene om sikker anvendelse af Thalidomide BMS

- Nødvendigheden af at udlevere patientbrochure, patientkort og/eller tilsvarende redskaber af relevans for patienten
- Råd om sikkerhed, der er relevante for alle patienter
  - Beskrivelse og håndtering af iskæmisk hjertesygdom (herunder myokardieinfarkt)
  - Lokale, landespecifikke foranstaltninger for at en ordination af thalidomid kan udleveres
  - At ikke anvendte kapsler skal returneres til apoteket ved behandlingens afslutning
  - At patienten ikke må donere blod under behandlingen (herunder ved pausering af behandlingen) og i mindst 7 dage, efter behandlingen med Thalidomide BMS er afsluttet
- Beskrivelse af svangerskabsforebyggelsesprogrammet og kategorisering af patienter på basis af køn og fertilitet
  - Algoritme til implementering af svangerskabsforebyggelsesprogrammet
  - Definition af kvinder i den fertile alder og af de forholdsregler, som den ordinerende læge skal tage i tvivlstilfælde
- Råd om sikkerhed til kvinder i den fertile alder
  - Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering
  - Beskrivelse af svangerskabsforebyggelsesprogrammet
  - Nødvendigheden af sikker kontraktion (selv hvis kvinden har amenorré) og definition af sikker kontraktion
  - At hun, hvis hun har brug for at ændre eller stoppe sin svangerskabsforebyggende metode, skal informere:
    - Den læge, der ordinerer det svangerskabsforebyggende middel, om at hun er i behandling med thalidomid
    - Den læge, der ordinerer thalidomid, om at hun har stoppet eller ændret sin svangerskabsforebyggende metode
  - Graviditetstest-regime
    - Rådgivning om passende tests
    - Før påbegyndelse af behandlingen
    - Under behandlingen baseret på kontraktionsmetoden
    - Efter afslutning af behandlingen
  - Nødvendigheden af øjeblikkelig seponering af behandlingen med Thalidomide BMS ved mistanke om graviditet
  - Nødvendigheden af øjeblikkelig orientering af den behandlende læge ved mistanke om graviditet
- Råd om sikkerhed til mænd
  - Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering
  - Nødvendigheden af at anvende kondom, hvis partneren, som der er seksuelt samvær med, er gravid, eller er en kvinde i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraktion (selv hvis manden er vasektomeret)
    - Under behandlingen med Thalidomide BMS
    - I mindst 7 dage efter den afsluttende dosis
  - At han ikke må donere sæd eller sperm under behandlingen (herunder ved pausering af behandlingen) og i mindst 7 dage, efter behandlingen med Thalidomide BMS er afsluttet
  - At han øjeblikkeligt skal orientere den behandlende læge, hvis hans partner bliver gravid, mens han tager Thalidomide BMS eller kort efter, at han er stoppet med at tage Thalidomide BMS
- Krav i tilfælde af graviditet
  - Anvisninger om øjeblikkeligt at seponere Thalidomide BMS ved mistanke om graviditet hos kvindelige patienter
  - Nødvendigheden af at henvise patienten til vurdering og rådgivning hos en læge, der er specialiseret i eller har erfaring med teratologi og diagnosticering heraf
  - Lokale kontaktoplysninger for øjeblikkelig indberetning af mistanke om graviditet
- Lokale kontaktoplysninger til indberetning af bivirkninger

## Patientbrochurer

Der skal være 3 typer patientbrochurer:

- Brochure til kvindelige patienter i den fertile alder og deres partnere

- Brochure til kvindelige patienter, som ikke er i den fertile alder
- Brochure til mandlige patienter

Alle patientbrochurer skal indeholde følgende elementer:

- At thalidomid er teratogent
- At thalidomid kan forårsage iskæmisk hjertesygdom (herunder myokardieinfarkt)
- Beskrivelse af patientkortet og dets nødvendighed
- Vejledning til patienter, omsorgspersoner og familiemedlemmer i håndtering af Thalidomide BMS
- Foranstaltninger i det pågældende land eller andre særlige foranstaltninger for, at en ordination af Thalidomide BMS kan udleveres
- At patienten ikke må give Thalidomide BMS til andre personer
- At patienten ikke må donere blod under behandlingen (herunder ved pausering af behandlingen) og i mindst 7 dage, efter behandlingen med Thalidomide BMS er afsluttet
- At patienten skal underrette lægen om alle bivirkninger
- At ikke anvendte kapsler skal returneres til apoteket ved behandlingens afslutning

Følgende oplysninger skal også gives i den relevante brochure:

#### Brochure til kvindelige patienter i den fertile alder

- Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering
- Beskrivelse af svangerskabsforebyggelsesprogrammet
- Nødvendigheden af sikker kontraception og definition af sikker kontraception
- At hun, hvis hun har brug for at ændre eller stoppe sin svangerskabsforebyggende metode, skal informere:
  - Den læge, der ordinerer det svangerskabsforebyggende middel, om at hun er i behandling med thalidomid
  - Den læge, der ordinerer thalidomid, om at hun har stoppet eller ændret sin svangerskabsforebyggende metode
- Graviditetstest-regime
  - Før påbegyndelse af behandlingen
  - Mindst hver 4. uge under behandlingen (herunder ved pausering af behandlingen) med undtagelse af tilfælde med bekræftet sterilisation ved lukning af tubae
  - Efter afslutning af behandlingen
- Nødvendigheden af øjeblikkelig seponering af behandlingen med Thalidomide BMS ved mistanke om graviditet
- Nødvendigheden af øjeblikkelig orientering af den behandlende læge ved mistanke om graviditet

#### Brochure til mandlige patienter

- Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering
- Nødvendigheden af at anvende kondom, hvis partneren, som der er seksuelt samvær med, er gravid eller er en kvinde i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception (selv hvis manden er vasktommeret)
  - Under behandlingen med Thalidomide BMS (herunder ved pausering af behandlingen)
  - I mindst 7 dage efter den afsluttende dosis
- At han øjeblikkeligt skal orientere den behandlende læge, hvis hans partner bliver gravid
- At han ikke må donere sæd eller sperm under behandlingen (herunder ved pausering af behandlingen) og i mindst 7 dage, efter behandlingen med Thalidomide BMS er afsluttet

#### Patientkort og tilsvarende redskaber

Patientkortet skal indeholde følgende elementer:

- Bekræftelse på, at relevant personlig rådgivning har fundet sted
- Dokumentation for fertilitetsstatus

- Boks (eller lignende), som lægen krydser af, for at bekræfte, at patienten anvender sikker kontraception (hvis kvinden er i den fertile alder)
- Datoerne for og resultater af graviditetstests

### **Formularer til risikooplysning**

Der skal være 3 typer af formularer til risikooplysning:

- Kvindelige patienter i den fertile alder
- Kvindelige patienter, som ikke er i den fertile alder
- Mandlige patienter

Alle formularerne til risikooplysning skal indeholde følgende elementer:

- advarsel om teratogenicitet
- patienterne har modtaget relevant rådgivning, før behandlingen påbegyndes
- bekræftelse af patientens forståelse for risikoen ved thalidomid og programmet til svangerskabsforebyggelse
- dato for rådgivning
- patientoplysninger, underskrift og dato
- navn på ordinerende læge, underskrift og dato
- formålet med dette dokument, dvs. som angivet i programmet til svangerskabsforebyggelse:

”Formålet med denne formular til risikooplysning er at beskytte patienter og eventuelle fostre ved at sikre, at patienterne er fuldstændigt informeret om og forstår risikoen for teratogenicitet og andre bivirkninger forbundet med brugen af thalidomid. Det er ikke en kontrakt og fritager ikke nogen fra hans/hendes ansvar med hensyn til sikker brug af produktet og forebyggelse af føtal eksponering.”

Formularerne til risikooplysning skal desuden indeholde følgende oplysninger for kvinder i den fertile alder:

- Bekræftelse på, at lægen har informeret om følgende:
  - nødvendigheden af at undgå føtal eksponering
  - at hvis hun er gravid eller planlægger at blive gravid, må hun ikke tage thalidomid
  - at hun forstår nødvendigheden af at undgå anvendelse af thalidomid under graviditet, og at hun skal anvende sikker kontraception uden afbrydelse, mindst 4 uger før behandlingen påbegyndes, under hele behandlingsforløbet samt mindst 4 uger efter endt behandling
  - at hun, hvis hun har brug for at ændre eller stoppe sin kontraceptionsmetode, skal informere:
    - den læge, der ordinerer kontraceptionsmidlet, om at hun er i behandling med Thalidomide BMS
    - den læge, der ordinerer Thalidomide BMS, om at hun har stoppet eller ændret sin kontraceptionsmetode
  - nødvendigheden af graviditetstests, dvs. før behandlingen, mindst hver 4. uge under behandlingen og efter behandlingen er afsluttet
  - nødvendigheden af øjeblikkelig seponering af Thalidomide BMS ved mistanke om graviditet
  - nødvendigheden af øjeblikkelig orientering af den behandlende læge ved mistanke om graviditet
  - om ikke at give lægemidlet til andre personer
  - om ikke at donere blod under behandlingen (herunder ved pausering af behandlingen) og i mindst 7 dage, efter behandlingen med Thalidomide BMS er afsluttet
  - om at returnere ikke anvendte kapsler til apoteket ved behandlingens afslutning

Formularerne til risikooplysning skal desuden indeholde følgende oplysninger for kvinder, som ikke er i den fertile alder:

- Bekræftelse på, at lægen har informeret om følgende:
  - om ikke at give lægemidlet til andre personer



- om ikke at donere blod under behandlingen (herunder ved pausering af behandlingen) og i mindst 7 dage, efter behandlingen med Thalidomide BMS er afsluttet
- om at returnere ikke anvendte kapsler til apoteket ved behandlingens afslutning

Formularerne til risikoplysning skal desuden indeholde følgende oplysninger for mandlige patienter:

- Bekræftelse på, at lægen har informeret om følgende:

- nødvendigheden af at undgå føtal eksponering
- at thalidomid findes i sæd og nødvendigheden af at anvende kondom, hvis partneren, som der er seksuelt samvær med, er gravid, eller er en kvinde i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception (selv hvis manden er vasktommeret)
- at hvis hans partner bliver gravid, skal han øjeblikkeligt orientere den behandlende læge og altid anvende kondom
- om ikke at give lægemidlet til andre personer
- at han ikke må donere blod eller sæd under behandlingen (herunder ved pausering af behandlingen) og i mindst 7 dage, efter behandlingen med Thalidomide BMS er afsluttet
- om at returnere ikke anvendte kapsler til apoteket ved behandlingens afslutning

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**TEGNEBOGSKORT**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Thalidomide BMS 50 mg hårde kapsler  
thalidomid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver kapsel indeholder 50 mg thalidomid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

ADVARSEL: Thalidomid forårsager fødselsdefekter og fosterdød. Må ikke anvendes under graviditet og amning.

Du skal følge Thalidomide BMSs svangerskabsforebyggelsesprogram.

Bevar emballagen intakt.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel skal afleveres på apoteket.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/08/443/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Thalidomide BMS 50 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Thalidomide BMS 50 mg  
thalidomid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Thalidomide BMS 50 mg hårde kapsler thalidomid

#### ADVARSEL

**Thalidomid forårsager fødselsdefekter og fosterdød. Tag ikke thalidomid, hvis du er gravid eller muligvis kan blive gravid. Du skal følge den vejledning om svangerskabsforebyggelse, din læge har givet dig.**

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Thalidomide BMS
3. Sådan skal du tage Thalidomide BMS
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

##### Hvad er Thalidomide BMS:

Thalidomide BMS indeholder et aktivt stof, som hedder thalidomid. Det tilhører en gruppe lægemidler, der påvirker den måde, dit immunsystem virker på.

##### Hvad benyttes Thalidomide BMS til:

Thalidomide BMS benyttes sammen med to andre lægemidler, der hedder melphalan og prednison, til behandling af voksne med en kræfttype, som kaldes myelomatose. Det anvendes til personer, som er blevet diagnosticeret for nyligt, og som ikke tidligere har fået ordineret andre lægemidler for myelomatose, som er 65 år og derover, eller under 65 år og som ikke kan behandles med højdosis kemoterapi, en behandling, som kan være meget svær at klare for kroppen.

##### Hvad er myelomatose:

Myelomatose er en type kræft, der påvirker en gruppe af de hvide blodlegemer, som kaldes plasmaceller. Disse celler ophobes i knoglemarven og deler sig ukontrolleret. Dette kan beskadige knoglerne og nyrerne. Myelomatose kan normalt ikke helbredes. Tegn og symptomer kan imidlertid reduceres kraftigt eller forsvinde i en periode. Dette kaldes en 'remission'.

##### Sådan virker Thalidomide BMS:

Thalidomide BMS virker ved at hjælpe kroppens immunsystem og direkte angribe kræften. Det virker på flere forskellige måder:

- ved at stoppe udviklingen af kræftcellerne
- ved at stoppe blodkarrenes vækst i kræften
- ved at stimulere dele af immunsystemet til at angribe kræftcellerne.



## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Thalidomide BMS

Din læge har givet dig specifikke instruktioner, især om virkningerne af thalidomid på ufødte børn (beskrevet i Thalidomide BMSs Svangerskabsforebyggelsesprogram).

Din læge har givet dig en oplysningsbrochure til patienter. Læs informationen omhyggeligt og følg de tilhørende instruktioner.

Hvis du ikke helt forstår disse instruktioner, skal du bede din læge forklare dem igen, før du tager thalidomid. Se yderligere oplysninger i dette afsnit under ”Advarsler og forsigtighedsregler” og ”Graviditet og amning”.

### Tag ikke Thalidomide BMS

- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, eftersom **Thalidomide BMS forårsager fødselsdefekter og fosterdød.**
- Hvis du er i stand til at blive gravid, medmindre du er i stand til at overholde eller følge de nødvendige forholdsregler for prævention for at undgå at blive gravid (se punkt 2 ”Advarsler og forsigtighedsregler” og ”Graviditet og amning”).
- Hvis du kan blive gravid, vil lægen ved hver ordination registrere, at de nødvendige forholdsregler er taget, og du vil få udleveret denne bekræftelse.
- Hvis du er allergisk over for thalidomid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Thalidomide BMS (angivet i punkt 6 ”Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger”).

Tag ikke Thalidomide BMS, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Spørg din læge eller apotekspersonalet, før du tager Thalidomide BMS, hvis du er i tvivl.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager dette lægemiddel i følgende situationer:

#### Til kvinder, der tager Thalidomide BMS

Før du begynder på behandlingen, skal du spørge din læge, om du kan blive gravid, selv hvis du mener, det er usandsynligt. Du kan blive gravid, selv hvis du ikke længere får din menstruation efter behandling for kræft.

Hvis du kan blive gravid:

- Vil din læge sørge for, at du får foretaget graviditetstests
  - før behandlingen
  - hver 4. uge under behandlingen
  - 4 uger efter at behandlingen er ophørt
- Du skal benytte mindst én effektiv præventionsmetode:
  - i mindst 4 uger før behandlingen påbegyndes
  - under behandlingen
  - indtil mindst 4 uger efter at behandlingen er ophørt

Din læge vil fortælle dig, hvilke præventionsmetoder du kan benytte.

Hvis du kan blive gravid, vil din læge ved hver ordination registrere, at der er taget de nødvendige forholdsregler som beskrevet ovenfor.

#### Til mænd, der tager Thalidomide BMS

Thalidomid udskilles i sædvæsken. Derfor må du ikke have ubeskyttet samleje, selv hvis du er vasektomeret.

- Din partner må ikke blive gravid eller blive udsat for thalidomid under graviditeten. Du skal altid bruge kondom:
  - under behandlingen
  - i mindst 7 dage efter at behandlingen er ophørt

- Du må ikke være sæddonor:
  - under behandlingen
  - i mindst 7 dage efter at behandlingen er ophørt.

### Til alle patienter

Kontakt lægen, før du tager Thalidomide BMS, hvis:

- Du ikke forstår de råd om svangerskabsforebyggelse, som du har fået af din læge, eller du føler, at du ikke kan følge denne rådgivning.
- Du har haft et hjerteanfald, nogensinde har haft en blodprop, eller hvis du ryger, har højt blodtryk eller højt kolesterolindhold i blodet. Under behandlingen med Thalidomide BMS har du en øget risiko for at udvikle blodpropper i blodkarrene (se også punkt 4 "Bivirkninger").
- Du har oplevet eller aktuelt har neuropati, dvs. nerveskader, der medfører snurren, unormal koordination eller smerter i hænder og fødder (se også punkt 4 "Bivirkninger").
- Du har oplevet eller aktuelt har en langsom puls (dette kan være et symptom på bradykardi).
- Du har højt blodtryk i lungernes arterier (se også punkt 4 "Bivirkninger").
- Du oplever et fald i antallet af hvide blodlegemer (neutropeni) ledsaget af feber og infektion.
- Du oplever et fald i antallet af blodplader. Du kan lettere komme til at bløde og få blå mærker.
- Du har eller har haft leverskader (hepatiske sygdomme), herunder unormale resultater af leverprøver.
- Du får eller tidligere har haft svære hudreaktioner kaldet Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse eller lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (også kaldet DRESS eller lægemiddeloverfølsomhedssyndrom). (For beskrivelse af symptomerne, se punkt 4 "Bivirkninger").
- Du har haft en allergisk reaktion, mens du har taget Thalidomid BMS, såsom udslæt, kløe, hævelser, svimmelhed eller vejrtrækningsbesvær.
- Du har oplevet søvnighed.
- Du har oplevet feber, kulderystelser og svære rystelser, muligvis kompliceret af lavt blodtryk og forvirring (dette kan være symptomer på svære infektioner).
- Du har eller nogensinde har haft en virusinfektion, især varicella zoster, hepatitis B-infektion eller hiv. Spørg lægen, hvis du er i tvivl. Behandling med Thalidomid BMS kan få en virus til at blive aktiv igen hos patienter, som bærer denne, hvilket medfører, at infektionen vender tilbage. Lægen skal undersøge, om du nogensinde har haft hepatitis B-infektion.
- Du har lever- eller nyreproblemer (se også punkt 4 "Bivirkninger").

Din skjoldbruskkirtelfunktion kan blive tjekket før du tager thalidomid og overvåget under behandlingen.

Du skal øjeblikkeligt fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis du på noget tidspunkt under eller efter behandlingen oplever noget af følgende: sløret syn, synstab, dobbeltsyn, talebesvær, svækkelse af en arm eller et ben, ændring af den måde, du går på, eller problemer med at holde balancen, vedvarende følelsesløshed, nedsat føleevne, tab af føleevne, hukommelsestab eller forvirring. Alle disse reaktioner kan være symptomer på en alvorlig og potentielt dødelig hjernelidelse, der kaldes progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Hvis du havde disse symptomer før behandlingen med Thalidomide BMS, skal du fortælle det til lægen, hvis du oplever en ændring af dem.

Lægen vil måske undersøge, om du har mange eller store tumorer (svulster) i kroppen, herunder i din knoglemarv. Dette kan føre til en tilstand, hvor tumorerne nedbrydes og danner usædvanligt høje niveauer af nedbrydningsprodukter i kroppen, hvilket kan føre til nyresvigt (denne tilstand kaldes tumorlysesyndrom) (se også punkt 4 "Bivirkninger").

Lægen skal vurdere, om du udvikler yderligere typer ondartede blodsygdomme (kaldet akut myeloid leukæmi og myelodysplastiske syndromer) under din behandling med Thalidomid BMS (se også punkt 4 "Bivirkninger").

Du må ikke være bloddonor under behandlingen og i mindst 7 dage efter, at behandlingen med

Thalidomide BMS er ophørt.

Tal med lægen, før du tager Thalidomide BMS, hvis du er usikker på, om noget af ovenstående gælder for dig.

### **Børn og unge**

Thalidomid bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Thalidomide BMS**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f. eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Sørg for at fortælle din læge, hvis du tager lægemidler, der:

- Forårsager døsighed, da thalidomid kan øge denne virkning. Det omfatter sløvende medicin (såsom ”nervemedicin”, sovemedicin, antipsykotika, allergimedien, morfinlignende præparater og barbiturater).
- Sænker pulsen (inducerer bradykardi, såsom antikolinesteraser og betablokkere).
- Anvendes til hjerteproblemer og hjertekomplikationer (såsom digoxin) eller til blodfortynding (såsom warfarin).
- Er forbundet med neuropati, såsom anden behandling mod kræft.
- Anvendes til at forebygge graviditet.

### **Brug af Thalidomide BMS sammen med mad, drikke og alkohol**

Du må ikke drikke alkohol, når du tager Thalidomide BMS. Det skyldes, at alkohol kan gøre dig døsigt, og Thalidomide BMS kan gøre dig endnu mere døsigt.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

#### Graviditet

Thalidomid forårsager alvorlige fødselsdefekter eller fosterdød.

- Så lidt som én kapsel taget af en gravid kvinde kan medføre alvorlige fødselsdefekter hos barnet.
- Disse defekter kan omfatte kortere arme og ben, misdannede hænder eller fødder, misdannede øjne eller ører samt problemer med de indre organer.

Hvis du er gravid, må du ikke tage Thalidomide BMS. Hertil kommer, at du ikke må blive gravid, mens du tager Thalidomide BMS.

Du skal benytte sikker prævention, hvis du er kvinde og kan blive gravid (se pkt. 2 ”Det skal du vide, før du begynder at tage Thalidomide BMS.”).

### **Du skal straks ophøre med behandlingen og kontakte din læge med det samme, hvis:**

- Din menstruation udebliver, eller du mener, at en menstruation er udeblevet, eller du har usædvanlig blødning, eller du har mistanke om, at du er gravid
- Du har heteroseksuelt samleje uden anvendelse af effektiv prævention  
Hvis du bliver gravid under behandling med thalidomid, skal du straks stoppe behandlingen og underrette din læge.

Mænd, der tager Thalidomide BMS, og som har en kvindelig partner, der kan blive gravid, skal læse pkt. 2 ”Det skal du vide, før du begynder at tage Thalidomide BMS”. Hvis din partner bliver gravid, mens du tager thalidomid, skal du straks underrette din læge.

#### Amning

Du må ikke amme, når du tager Thalidomide BMS, da det er ukendt, om thalidomid udskilles i mælken hos mennesker.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du oplever bivirkninger såsom svimmelhed, træthed eller sløret syn, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner.

### 3. Sådan skal du tage Thalidomide BMS

Tag altid Thalidomide BMS nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

#### Hvor meget du skal tage

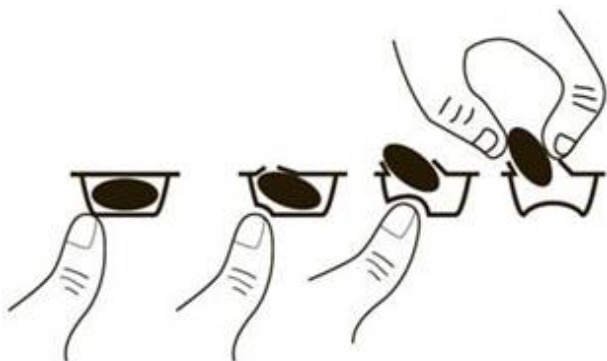
Den anbefalede dosis er 200 mg (4 x 50 mg kapsler) hver dag til voksne på 75 år og derunder og 100 mg (2 x 50 mg kapsler) til voksne over 75 år. Din læge vil imidlertid vælge din dosis, holde øje med din helbredstilstand og evt. justere din dosis. Din læge vil fortælle dig, hvordan du skal tage Thalidomide BMS, og hvor længe du skal tage det (se pkt. 2 ”Det skal du vide, før du begynder at tage Thalidomide BMS”).

Thalidomide BMS tages dagligt i behandlingsperioder. Hver periode varer 6 uger. Lægemidlet tages i kombination med melphalan og prednison, som tages på dag 1-4 i hver 6-ugers periode.

#### Sådan skal du tage dette lægemiddel

- Kapslerne må ikke knækkes, åbnes eller tygges. Hvis pulveret fra en knækket kapsel med Thalidomide BMS får kontakt med huden, vaskes huden straks grundigt med sæbe og vand.
- Sundhedspersoner, omsorgspersoner og pårørende skal bære engangshandsker, når de håndterer blisteren eller kapslen. Handskerne skal derefter tages forsigtigt af for at forhindre eksponering af huden, anbringes i en plastpose af polyethylen, som kan forsegles, og bortskaffes i overensstemmelse med de lokale krav. Derefter skal hænderne vaskes grundigt med sæbe og vand. Kvinder, der er gravide, eller tror, de kan være gravide, må ikke håndtere blisteren eller kapslen.
- Dette lægemiddel indtages via munden.
- Synk kapslerne hele med et helt glas vand.
- Kapslerne må ikke knuses eller tygges.
- Tag kapslerne som en enkelt dosis, før du går i seng. Dette vil forhindre, at du føler dig døsig på andre tidspunkter.

Tag kapslen ud af blisteren ved kun at trykke på den ene ende af kapslen, når den presses gennem folien. Tryk ikke midt på kapslen, da det kan forårsage, at den knækker.



#### Hvis du har taget for meget Thalidomide BMS:

Hvis du har taget for meget Thalidomide BMS, skal du straks kontakte din læge eller tage på hospitalet. Om muligt skal du medbringe medicinpakningen og denne indlægsseddel.

### **Hvis du har glemt at tage Thalidomide BMS:**

Hvis du har glemt at tage Thalidomide BMS til sædvanlig tid, og

- der er gået mindre end 12 timer: Tag dine kapsler med det samme.
- der er gået mere end 12 timer: Tag ikke dine kapsler. Tag dine næste kapsler til sædvanlig tid næste dag.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan forekomme med denne medicin:

### **Hold straks op med at tage Thalidomide BMS og kontakt omgående lægen, hvis du får nogen af følgende bivirkninger – du kan behøve akut lægebehandling:**

- Ekstremt kraftige og alvorlige hudreaktioner. Hudrelaterede bivirkninger kan vise sig som udslæt med eller uden blæredannelse. Der kan opstå hudirritation, sår eller hævelse i munden, halsen, øjnene, næsen og rundt om kønsdelene, ødem og feber og influenzalignende symptomer. Disse symptomer kan være tegn på de sjældne og alvorlige hudreaktioner Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse eller DRESS-syndrom.
- Allergiske reaktioner, såsom kløende udslæt lokalt eller over hele kroppen samt angioødem og anafylaksi (alvorlige former for allergisk reaktion, der kan vise sig som nældefeber, udslæt, hævelse af øjne, mund eller ansigt, vejrtrækningsbesvær eller kløe).

### **Kontakt straks din læge, hvis du bemærker en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger:**

- **Følelsesløshed, snurren, abnorm koordinationsevne eller smerter i hænder og fødder.**  
Dette kan være på grund af nerveskader (kaldet ”perifer neuropati”), hvilket er en meget almindelig bivirkning. Det kan blive meget alvorligt, smertefuldt og invaliderende. Hvis du oplever sådanne symptomer, skal du straks tale med din læge, som kan nedsætte dosis eller afbryde behandlingen. Denne bivirkning forekommer sædvanligvis efter, at du har taget medicinen i flere måneder, men den kan også forekomme tidligere. Den kan også forekomme nogen tid efter, at behandlingen er ophørt. Det er muligt, det går langsomt væk, men det kan også være vedvarende.
- **Pludselige smerter i brystet eller åndenød.**  
Dette kan være udløst af blodpropper i de arterier, der fører blod til lungerne (det kaldes ”lungeemboli”). Dette er en almindelig bivirkning. Det kan forekomme under behandlingen, eller efter at behandlingen er ophørt.
- **Smerter eller hævelser i benene, særligt i underbenene eller læggene.**  
Dette kan være på grund af blodpropper i blodårerne i benene (dyb venøs trombose), og er en almindelig bivirkning. Det kan forekomme under behandlingen, eller efter at behandlingen er ophørt.
- **Brystsmerter, som spreder sig til arme, hals, kæbe, ryg eller mave, følelse af at være svedig og stakåndet, kvalme eller opkastning.**  
Dette kan være symptomer på hjerteanfald/myokardieinfarkt (hvilket kan skyldes blodpropper i arterierne i dit hjerte).
- **Svært ved at se eller tale, hvilket er forbigående.**  
Dette kan være symptomer på et slagtilfælde (hvilket kan skyldes en blodprop i en arterie i hjernen).
- **Feber, kulderystelser, ondt i halsen, hoste, sår i munden eller andre symptomer på infektion.**
- **Blødning eller blå mærker uden at der har været skader.**

## Andre bivirkninger omfatter:

Det er vigtigt at bemærke, at et lille antal patienter med myelomatose kan udvikle andre former for kræft, især ondartede blodsygdomme, og det er muligt, at behandling med Thalidomide BMS kan øge denne risiko. Derfor vil din læge nøje vurdere fordele og risici, når du får ordineret Thalidomide BMS.

### Meget almindelige (kan ramme flere end 1 ud af 10 personer)

- Forstoppelse.
- Svimmelhed.
- Døsighed, træthed.
- Rysten.
- Nedsat eller unormal berøringssans (dysæstesi).
- Hævelse af hænder og fødder.
- Nedsat antal hvide blodlegemer. Dette kan betyde, at du er mere udsat for at udvikle infektioner. Din læge kan holde øje med dit blodcelletal under behandlingen med Thalidomide BMS.

### Almindelige bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):

- Fordøjelsesbesvær, kvalme, opkastning, tør mund.
- Udslæt, tør hud.
- Nedsat antal hvide blodlegemer (neutropeni) ledsaget af feber og infektion.
- Nedsat antal røde og hvide blodlegemer og blodplader på samme tid (pancytopeni).
- Svækkelse, mathed eller vaklen, manglende energi eller styrke, lavt blodtryk.
- Feber, alment ubehag.
- Kramper.
- En fornemmelse af, at alting drejer rundt, så det er vanskeligt at stå op og bevæge sig normalt.
- Sløret syn.
- Lungebetændelse (pneumoni), lungesygdom.
- Langsomme hjerteslag (puls), hjertesvigt.
- Depression, forvirring, humørsvingninger, angst.
- Nedsat hørelse eller døvhed.
- Nyresygdom (nyresvigt).

### Ikke almindelige bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 100 personer);

- Betændelse eller hævelse af forgreningerne i lungerne (bronkitis).
- Betændelse af cellerne på indersiden af mavesækken (mavekatar).
- Hul på tyktarmen, hvilket kan medføre betændelse.
- Tarmslyng.
- Fald i blodtryk, når du rejser dig, hvilket kan medføre besvimelse.
- Uregelmæssige hjerteslag (hjerteblok eller atrieflimren), besvimelse eller følelse af at skulle besvime.

### Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Nedsat aktivitet i skjoldbruskkirtlen (for lavt stofskifte, hypothyreose).
- Seksuel dysfunktion, f.eks. rejsningsproblemer (impotens).
- Alvorlig blodforgiftning (sepsis) ledsaget af feber, kuldegysninger og alvorlig rysten, muligvis kompliceret af lavt blodtryk og forvirring (septisk shock).
- Tumorlysesyndrom – stofskiftekomplikationer, der kan forekomme i løbet af kræft-behandling og nogle gange endda uden behandling. Disse komplikationer skyldes nedbrydningsprodukter fra døende kræftceller og kan omfatte følgende: ændringer i blodkemi, højt niveau af kalium, fosfor og urinsyre og lavt niveau af calcium og som følge heraf ændringer i nyrefunktion, hjerteslag, krampeanfald og til tider død.
- Leverskade, herunder unormale prøver for leverfunktionen.
- Blødning fra maven eller tarmen (gastrointestinal blødning).
- Forværring af symptomer fra Parkinsons sygdom (såsom rysten, depression eller forvirring).

- Smerter i den øvre del af maven og/eller ryggen, som kan være svære og kan vare ved i et par dage, muligvis ledsaget af kvalme, opkastning, feber og hurtig puls – disse symptomer kan skyldes betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis).
- Forhøjet blodtryk i blodkar, der fører blod til lungerne, hvilket kan medføre stakåndethed, træthed, svimmelhed, brystsmerter, hurtigere hjerteslag eller hævede ben eller ankler (pulmonal hypertention).
- Virusinfektioner, herunder herpes zoster (også kaldet ”helvedesild”, en virussygdom, der forårsager smertefuldt hududslæt med blærer) og fornyet udbrud af hepatitis B-infektion (som kan forårsage gulfarvning af hud og øjne, mørkebrun urin, højresidige mavesmerter, feber og kvalme eller opkastning).
- En hjernelidelse med symptomer, der omfatter synsforandringer, hovedpine, krampeanfald og forvirring med eller uden højt blodtryk (posteriort reversibelt encefalopati-syndrom eller PRES).
- En tilstand, der angriber huden, og som skyldes betændelse i små blodkar, med smerter i leddene og feber (leukocytoklastisk vaskulitis).

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på emballagen og blisterkortet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker tegn på beskadigelse af præparatet eller indpakningen.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Ved behandlingsophør skal du aflevere alle ubrugte kapsler til apotekspersonalet eller din læge. Disse forholdsregler forebygger misbrug.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Thalidomide BMS indeholder

- Aktivt stof: thalidomid. Hver kapsel indeholder 50 mg thalidomid.
- Øvrige indholdsstoffer:
  - Kapslens indhold indeholder prægelatiniseret stivelse og magnesiumstearat.
  - Kapselovertrækket indeholder gelatine og titandioxid (E171).
  - Prægeblækket er sammensat af shellac, sort jernoxid (E172) og propylenglykol.

### Udseende og pakningsstørrelser

Thalidomide BMS er hvide, hårde kapsler mærket ”Thalidomide BMS 50 mg”. Kapslerne leveres i en yderkarton, der indeholder 28 kapsler (2 blisterkort med 14 kapsler).

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

**Fremstiller**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.