

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Thalidomide BMS 50 mg kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 50 mg talidomiidi (*thalidomidum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Valged läbipaistmatud kapslid tähisega „Thalidomide BMS 50 mg“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Thalidomide BMS kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga on näidustatud esmavaliku ravina eelnevalt ravimata hulgemüeloomiga patsientidele vanuses  $\geq 65$  aastat või kellele ei ole näidustatud suureannuseline keemiaravi.

Thalidomide BMS'i kirjutatakse välja ja manustatakse vastavalt Thalidomide BMS'i raseduse ennetusprogrammile (vt lõik 4.4).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi alustamine ja jälgimine peab toimuma ainult sellise arsti järelevalve all, kes on kogenud immunomoduleeriva või tsütotoksilise keemiaravi läbiviimises ning mõistab talidomiidraviga seotud riske ja jälgimishõudeid (vt lõik 4.4).

#### Annustamine

Talidomiidi soovituslik annus on 200 mg ööpäevas suu kaudu.

Peab kasutama maksimaalselt 12 tsüklit kestusega 6 nädalat (42 päeva).

**Tabel 1. Talidomiidi algannused kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga**

Vanus (aastates)	Neutrofiilide absoluutarv* (/µl)		Trombotsüütide arv (/µl)	Talidomiid <sup>a</sup> <sub>b</sub>	Melfalaan <sup>c,d</sup> <sub>e</sub>	Prednisoon <sub>f</sub>
≤ 75	≥ 1500	JA	≥ 100 000	200 mg ööpäevas	0,25 mg/kg ööpäevas	2 mg/kg ööpäevas
≤ 75	< 1500, aga ≥ 1000	VÕ I	< 100 000, aga ≥ 50 000	200 mg ööpäevas	0,125 mg/kg ööpäevas	2 mg/kg ööpäevas
> 75	≥ 1500	JA	≥ 100 000	100 mg ööpäevas	0,20 mg/kg ööpäevas	2 mg/kg ööpäevas
> 75	< 1500, aga ≥ 1000	VÕ I	< 100 000, aga ≥ 50 000	100 mg ööpäevas	0,10 mg/kg ööpäevas	2 mg/kg ööpäevas

\* Neutrofiilide absoluutarv (*Absolute Neutrophil Count*, ANC).

<sup>a</sup> Talidomiidi annus üks kord ööpäevas enne magamaminekut iga 42-päevase tsükli 1. kuni 42. päeval.

<sup>b</sup> Teadaolevalt parandab manustamine enne magamaminekut talidomiidiga seostatava sedatiivse toime tõttu üldiselt selle talutavust.

<sup>c</sup> Melfalaani manustatakse üks kord ööpäevas iga 42-päevase tsükli 1. kuni 4. päeval.

<sup>d</sup> Melfalaani annust vähendada 50% mõõduka (kreatiniini kliirens  $\geq 30$ , aga  $< 50$  ml/min) või raske (kreatiniini kliirens  $< 30$  ml/min) neerupuudulikkuse korral.

<sup>e</sup> Melfalaani maksimaalne ööpäevane annus: 24 mg (uuringus osalejad vanuses  $\leq 75$  aastat) või 20 mg (uuringus osalejad vanuses  $> 75$  aastat).

<sup>f</sup> Prednisooni manustatakse üks kord ööpäevas iga 42-päevase tsükli 1. kuni 4. päeval.

Patsiente peab jälgima trombemboolia, perifeerse neuropaatia, raskete nahareaktsioonide, bradükardia, minestuse, uimasuse, neutropeenia ja trombotsütopeenia suhtes (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Võib osutada vajalikuks manustamise edasilükkamine, annuse vähendamine või manustamise katkestamine, sõltuvalt kõrvaltoime raskusastmest NCI CTC (Riikliku Vähiinstituudi toksilisuse üldkriteerium) alusel.

Kui annuse vahelejäamisest on möödunud vähem kui 12 tundi, võib patsient annuse manustada. Kui tavapärasest annuse manustamise ajast on möödunud rohkem kui 12 tundi, ei tohi patsient annust manustada, vaid peab võtma järgmise annuse tavapärasel ajal järgmisel päeval.

#### *Trombemboolsed tüsistused*

Tromboosi profülaktikat tuleb teha vähemalt 5 esimesel ravikuul, eriti tromboosi soodustavate riskiteguritega patsientidel. Soovitatav on kasutada profülaktiliselt tromboosivastaseid ravimeid, näiteks madalamolekulaarset hepariini või varfariini. Antitrombootiliste profülaktiliste meetmete rakendamise otsus tuleks teha pärast konkreetse patsiendi võimalike riskifaktorite hoolikat hindamist (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 4.8).

Kui patsiendil tekib trombemboolia, tuleb ravi katkestada ja alustada antikoagulantravi. Kui patsiendi seisund on antikoagulantraviga stabiliseerunud ja trombembooliast tingitud tüsistused möödunud, võib riski-kasu hinnangu põhjal taas alustada ravi talidomiidi tavapärase annusega. Patsient peab jätkama antikoagulantravi kogu talidomiidi ravikuuri vältel.

#### *Neutropeenia*

Leukotsüütide arvu ja leukogrammi tuleb jooksvalt jälgida vastavalt onkoloogilistele ravijuhistele, eriti patsientidel, kellel võib olla suurem kalduvus neutropeenia tekkeks. Võib osutada vajalikuks manustamise edasilükkamine, annuse vähendamine või manustamise katkestamine, sõltuvalt kõrvaltoime raskusastmest NCI CTC alusel.

#### *Trombotsütopeenia*

Trombotsüütide arvu tuleb jooksvalt jälgida vastavalt onkoloogilistele ravijuhistele. Võib osutada vajalikuks manustamise edasilükkamine, annuse vähendamine või manustamise katkestamine, sõltuvalt kõrvaltoime raskusastmest NCI CTC alusel.

#### *Perifeerne neuropaatia*

Annuse kohandamine perifeerse neuropaatia korral on kirjeldatud tabelis 2.

**Tabel 2. Annuse soovitatav kohandamine hulгимüeloomi esmavaliku ravis talidomiidist tingitud neuropaatia korral**

<b>Neuropaatia raskusastmed</b>	<b>Annuse kohandamine ja määramine</b>
1. aste (paresteesia, reflekside nõrkus ja/või puudumine) funktsiooni nõrgenemiseta	Jälgige patsiendi seisundit. Sümptomite halvenemise korral kaaluge annuse vähendamist. Annuse vähendamine pole vajalik juhul, kui haigusnähud kaovad.
2. aste (funktsiooni nõrgenemine, kuid igapäevaelu ei ole häiritud)	Vähendage annust või katkestage ravi ja jätkake patsiendi kliinilist ja neuroloogilist jälgimist. Kui paranemist ei ilmne või neuropaatia süveneb, katkestage ravi. Neuropaatia taandumisel 1. astmele või paremaks võib ravi taas alustada, kui ravist saadav kasu ületab riski.
3. aste (igapäevaelu on häiritud)	Lõpetage ravi
4. aste (invaliidistav neuropaatia)	Lõpetage ravi

### *Allergilised reaktsioonid ja rasked nahareaktsioonid*

2.–3. astme nahalööbe tekkimisel tuleb kaaluda talidomiidravi katkestamist või lõpetamist. Angioödeemi, anafülaktilise reaktsiooni, 4. astme lööbe, eksfoliativse või bulloosse lööbe tekkimisel või Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), toksilise epidermaalse nekrolüüsi või eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsiooni (DRESS-sündroom) kahtluse korral tuleb ravi talidomiidiga lõpetada ning seda ei tohi pärast nende reaktsioonide kadumist uuesti alustada.

### *Eakad*

Eakatele vanuses  $\leq 75$  aastat ei ole erisoovitusi annuse kohandamiseks. Patsientidel vanuses  $> 75$  aastat on talidomiidi soovitatav algannus 100 mg ööpäevas. Eakatel vanuses  $> 75$  aastat tuleb algannust vähendada, võttes arvesse ravieelset luuüdi reservi ja neerutalitlust. Melfalaani soovitatav algannus on 0,1 kuni 0,2 mg/kg ööpäevas olenevalt luuüdi reservist, ning mõõduka (kreatiniini kliirens:  $\geq 30$ , kuid  $< 50$  ml minutis) või raske (kreatiniini kliirens:  $< 30$  ml minutis) neerupuudulikkuse korral tuleb annust veel 50 % vähendada. Melfalaani maksimaalne ööpäevane annus patsientidel vanuses  $> 75$  aastat on 20 mg (vt tabel 1).

### *Neeru- ja maksakahjustusega patsiendid*

Thalidomide BMS'i ei ole uuritud kahjustatud neeru- või maksatalitlusega patsientidel. Spetsiifilisi annustamissoovitusi nende patsiendipopulatsioonide jaoks ei ole. Tõsise elundipuudulikkusega patsientidel tuleb hoolikalt jälgida kõrvaltoimeid.

### *Lapsed*

Puudub Thalidomide BMS asjakohane kasutus lastel hulгимüeloomi näidustusel.

### Manustamisviis

Thalidomide BMS'i võetakse uimasuse vältimiseks ühekordse annusena enne magamaminekut. Kapsleid ei tohi avada ega purustada (vt lõik 6.6).

Kapsli väljutamiseks blistrist on soovitatav vajutada ainult kapsli ühele otsale, vähendades niimoodi kapsli deformeerumise või purunemise ohtu.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus talidomiidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.
- Rasedad (vt lõiku 4.6).
- Rasestumisvõimelised naised, v.a juhul, kui on täidetud kõik raseduse ennetusprogrammi tingimused (vt lõike 4.4 ja 4.6).
- Meespatsiendid, kes ei ole võimelised jälgima või täitma nõutud rasestumisvastaseid meetmeid (vt lõiku 4.4).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Teratogeenne toime

Talidomiid on inimesele tugevalt teratogeenne, mis põhjustab sageli tõsiseid ja eluohtlikke kaasasündinud väärarendeid. Talidomiidi ei tohi kasutada naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, välja arvatud, kui kõik raseduse ennetusprogrammi tingimused on täidetud. Kõik mees- ja naispatsiendid peavad täitma raseduse ennetusprogrammi tingimusi.

### Kriteeriumid naispatsientidele, kes ei ole rasestumisvõimelised

Naispatsienti või meespatsiendi naispartnerit peetakse rasestumisvõimeliseks, välja arvatud kui ta vastab kas või ühele kriteeriumile järgnevatest:

- vanus  $\geq 50$  aastat ja amenorröa  $\geq 1$  aasta (amenorröa pärast vähiravi või rinnapiimaga toitmise ajal ei välista rasestumisvõimalust);
- munasarjade talitluse enneaegne lakkamine, mida günekoloog on kinnitanud;
- eelnev bilateraalne salpingo-ooforektoomia või hüstererektoomia;
- XY-genotüüp, Turneri sündroom, emaka agenees.

### Nõustamine

Talidomiid on vastunäidustatud rasestumisvõimelistele naistele, välja arvatud juhul, kui on täidetud kõik järgmised tingimused:

- naine mõistab teratogeensusohtu veel sündimata lapsele;
- naine mõistab tõhusa ja katkematu kontratseptsiooni vajadust vähemalt 4 nädalat enne ravi algust, kogu ravi vältel ja vähemalt 4 nädala jooksul pärast ravi lõppu;
- isegi kui rasestumisvõimelisel naisel on amenorröa, peab ta järgima kõiki tõhusa kontratseptsiooni juhiseid;
- naine peab olema võimeline kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid;
- naine on teadlik ja saab aru raseduse võimalikest tagajärgedest ning vajadusest kiiresti oma arsti poole pöörduda, kui on oht raseduse tekkeks;
- naine mõistab vajadust alustada ravi nii ruttu kui võimalik, kui talidomiid on pärast rasedust välistavat laboratoorset uuringut apteegist väljastatud;
- naine mõistab vajadust teha rasedust välistav laboratoorne uuring iga 4 nädala järel ja aktsepteerib seda, välja arvatud juhul, kui on tõendatud, et munajuhad on kirurgiliselt suletud;
- naine kinnitab, et mõistab ohte ja vajalikke ettevaatusabinõusid seoses talidomiidi kasutamisega.

Talidomiidi on leitud spermas, mistõttu peavad kõik talidomiidiga ravitavad meespatsiendid ettevaatusabinõuna vastama järgmistele tingimustele:

- ta saab aru teratogeensusohust, mis kaasneb seksuaalvahekorraga raseda naise või rasestumisvõimelise naisega;
- ta saab aru kondoomi kasutamise vajadusest seksuaalvahekorra ajal raseda naise või rasestumisvõimelise naisega, kes ei kasuta tõhusat rasestumisvastast vahendit (iseigi kui mehel on teostatud vasektoomia) ravi ajal, ravikatkestuste ajal ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist;
- ta saab aru, et peab kohe teavitama oma raviarsti, kui tema naissoost partner rasestub ajal, kui mees saab ravi talidomiidiga või 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist talidomiidiga, ning et on soovitatav suunata naispartner teratoloogia erialaspetsialisti või selles kogenud arsti vastuvõtule hindamiseks ja nõustamiseks.

Ravimi väljakirjutaja peab tagama järgnevat:

- patsient järgib raseduse ennetusprogrammi tingimusi, sealhulgas kinnitab, et arusaamine on asjakohane;
- patsient on tunnustanud eelnimetatud tingimusi.

### Kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised peavad rakendama vähemalt ühte tõhusat rasestumisvastast meetodit vähemalt 4 nädalat enne talidomiidiga ravi alustamist, ravi ajal ja vähemalt 4 nädalat pärast ravi, isegi kui ravi katkestati, välja arvatud juhul, kui patsient kohustub täielikult ja püsivalt suguelust hoiduma, kinnitades seda iga kuu. Kui tõhusat kontratseptsiooni ei kasutata, peab patsiendi eelistatavalt suunama vastava väljaõppe saanud tervishoiutöötaja juurde kontratseptsioonialaseks nõustamiseks ja kontratseptsiooni alustamiseks.

Alljärgnevat võib käsitleda näitena tõhusast kontratseptsioonist:

- implantaat,
- levonorgestreeli vabastav emakasisene vahend (*intrauterine system*, IUS),
- medroksüprogesteronatsetaadi depoopreparaat,
- munajuhade kirurgiline sulgemine,
- seksuaalvahekord ainult nende meestega, kellel on teostatud vasektoomia; vasektoomia peab olema kinnitatud kahe negatiivse spermaanalüüsiga,
- ovulatsiooni pärssimine ainult progesterooni sisaldavate tablettidega (st desogestrel).

Suurenenud venoosse trombemboolia ohu tõttu ei soovitata hulgmüeloomiga (HM) patsientidele kombineeritud suukaudseid rasestumisvastaseid ravimeid (vt lõik 4.5). Kui patsient kasutab

kombineeritud suukaudset rasestumisvastast ravimit, peab selle vahetama ühe ülalloetletud tõhusa kontratsepsioonimeetodi vastu. Venoose trombemboolia suurenenud oht püsib 4...6 nädalat pärast kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutamise lõpetamist.

#### Raseduse laboratoorsed uuringud

Rasestumisvõimelistele naistele peab tegema meditsiinilise järelvalve all raseduse laboratoorse uuringu minimaalse tundlikkusega 25 mRÜ/ml, nagu järgnevalt kirjeldatud. Sama nõue kehtib ka täielikku ja püsivat abstinentsi praktiseerivate rasestumisvõimeliste naiste kohta.

#### *Enne ravikuuri algust*

Raseduse laboratoorne uuring meditsiinilise järelevalve tingimustes tehakse arsti vastuvõtul kui talidomiid välja kirjutatakse või 3 päeva enne seda; uuring tehakse pärast seda, kui patsient on rakendanud tõhusat rasestumisvastast meetodit vähemalt 4 nädalat. Enne ravi alustamist talidomiidiga peab uuring kinnitama, et patsient ei ole rase.

#### *Kontrollvisiidid ja ravikuuri lõpp*

Meditsiinilise järelevalve tingimustes korratakse raseduse laboratoorset uuringut iga 4 nädala järel, samuti 4 nädalat pärast ravikuuri lõppu, välja arvatud juhul, kui on tõendatud, et munajuhad on kirurgiliselt suletud. Need raseduse laboratoorsed uuringud tehakse arsti vastuvõtul kui talidomiid välja kirjutatakse või 3 päeva enne arsti visiiti.

#### Mehed

Talidomiidi on leitud spermas, mistõttu peavad kõik meespatsiendid ettevaatusabinõuna ravi ajal, ravikatkestuste ajal ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama seksuaalvahekorra ajal kondoomi, kui nende seksuaalpartner on rase või rasestumisvõimeline naine, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Meespatsiendid ei tohi ravi ajal (k.a ravikatkestuste ajal) ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist talidomiidiga annetada spermat ega seemnerakke.

#### Täiendavad ettevaatusabinõud

Patsientidele tuleb öelda, et seda ravimit ei tohi kunagi anda ühelegi teisele inimesele ja kasutamata jäänud kapslid tuleb pärast ravi lõppu apteeki tagastada.

Patsiendid ei tohi ravikuuri ajal (sealhulgas annustamise katkestamise ajal) ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast talidomiidi ravikuuri lõppu olla veredoonorid.

Tervishoiutöötajad ja hooldajad peavad kandma blistri või kapsli käsitsemisel ühekordselt kasutatavaid kindaid. Rasedad või naised, kes arvavad, et võivad olla rasedad, ei tohi blistrit ega kapslit käsitseda (vt lõik 6.6).

#### Koolitusmaterjalid, piirangud määramisele ja väljastamisele

Patsientide abistamiseks talidomiidist tingitud lootekahjustuste ärahoidmisel peab müügiloa hoidja jagama arstidele koolitusmaterjale, et rõhutada hoiatusi talidomiidi teratogeense toime kohta, anda nõu kontratsepsiooni kohta enne ravi algust ja selgitada raseduse tuvastamise laboratoorsete uuringute tegemise vajalikkust. Ravimi määraja peab teavitama patsienti eeldatavast teratogeensuse riskist ja rangetest rasestumisvastastest meetmetest, mis on ette nähtud raseduse ennetusprogrammis, ning andma patsientidele iga liikmesriigi pädeva ametiasutusega kooskõlastatud asjakohase patsiendi koolitusbrošüüri, patsiendikaardi ja/või samaväärse vahendi. Koostöös iga riikliku pädeva asutusega on kehtestatud kontrollitud juurdepääsu programm, mis hõlmab patsiendikaardi ja/või võrdväärse vahendi kasutamist väljakirjutamise ja/või väljastamise kontrollimiseks ja teabe kogumist näidustuse kohta, et jälgida kasutamist mitteametlikul näidustusel riigi territooriumil. Ideaaljuhul peab laboratoorne raseduse tuvastamine, ravimi väljakirjutamine ja väljastamine toimuma samal päeval. Talidomiidi väljastamine fertiilses eas naistele peab toimuma 7 päeva jooksul ravimi väljakirjutamisest ning pärast arstliku järelevalve all tehtud negatiivse tulemusega raseduse laboratoorset uuringut. Rasestumisvõimelisele naisele võib ravimit välja kirjutada maksimaalselt 4 ravinädalaks vastavalt heakskiidetud näidustuste annustamisskeemidele (vt lõik 4.2) ja kõikidele teistele patsientidele maksimaalselt 12 ravinädalaks.

### Amenorröa

Talidomiidi manustamine võib olla seotud menstruatsioonihäiretega, k.a amenorröa. Ravi ajal talidomiidiga tekkiva amenorröa põhjusena tuleb eeldada rasedust, kuni on meditsiiniliselt tõendatud, et patsient ei ole rase. Amenorröa täpne tekkemehhanism talidomiidi mõjul ei ole teada. Teatatud juhtumid algas noortel (menopausieelses eas) naistel (vanuse mediaan 36 aastat), kes said talidomiidi hulgimüeloomiga mitteseotud näidustustel, amenorröa 6 kuu jooksul alates ravi alustamisest ja oli pöörduv pärast talidomiidi manustamise katkestamist. Juhtude dokumenteeritud aruannetes, mille korral määrati ka hormoonide sisaldus, oli amenorröa seotud östradioolitaseme languse ja FSH/LH-tasemetega tõusuga. Olemasolevatel andmetel oli antiovariaalsete antikehade leid negatiivne ja prolaktiinitase normvahemikus.

### Südame ja veresoonehaired

#### Müokardiinfarkt

Talidomiidiga ravitavatel patsientidel on teatatud müokardiinfarktist, eriti neil, kellel on selle teadaolevaid riskitegureid. Teadaolevate müokardiinfarkti riskiteguritega, sealhulgas varasema tromboosiga patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja rakendada meetmeid, et võimalikult vähendada kõiki riskitegureid, mida on võimalik muuta (nt suitsetamine, hüpertensioon ja hüperlipideemia).

#### Veenide ja arterite tromboolilised häired

Talidomiidiga ravitavatel patsientidel on suurenenud venoosse tromboolia (nt süvaveenitromboosi) ja kopsuemboolia ning arterite tromboolia (nt müokardiinfarkti ja tserebrovaskulaarse insuldi) risk (vt lõik 4.8). Risk on kõige suurem esimesel 5 ravikuul. Tromboprofülakтика ja annustamise/antikoagulatsioonravi soovitused on ära toodud lõigus 4.2.

Patsientidel, kellel on varem olnud tromboolilisi häireid või kellele on varem manustatud samaaegselt erütropoetilisi või muid aineid, sh hormoonasendusravi, on suurem tromboosi tekkimise oht. Sellepärast tuleb neid aineid kasutada ettevaatlikult hulgimüeloomiga patsientidel, kellele manustatakse talidomiidi koos prednisooni ja melfalaaniga. Erütropoetsi stimuleerivate ainete manustamine tuleks katkestada eriti juhtudel, kui hemoglobiini kontsentratsioon on kõrgem kui 12 g/dl. Tuleb rakendada meetmeid, et võimalikult vähendada kõiki riskitegureid, mida on võimalik muuta (nt suitsetamine, hüpertensioon ja hüperlipideemia).

Patsientidele ja arstidele soovitatakse olla tähelepanelik tromboolia tunnuste ja sümptomite suhtes. Patsiendile tuleb anda nõu, et ta pöörduks arsti poole, kui tekivad sümptomid nagu õhupuudustunne, valu rinnus või käte või jalgade turse.

### Kilpnäärmehaired

Teatatud on hüpötüreosi juhtudest. Enne ravi alustamist on soovitatav kilpnäärmetalitlust mõjutavate kaasnevate haiguste optimaalne ravi. Soovitatav on hinnata kilpnäärmetalitlust enne ravi ja ravi ajal.

### Perifeerne neuropaatia

Perifeerne neuropaatia on väga sage ja tõsine pöördumatut kahjustust põhjustav talidomiidravi kõrvaltoime (vt lõik 4.8). III faasi uuringus oli esimeste neuropaatia ilmingute tekkeaja mediaan 42,3 nädalat.

Kui patsiendil on perifeerne neuropaatia, järgige lõigus 4.2 antud annustamise ja raviskeemi kohandamise juhiseid.

Soovitatav on patsienti hoolikalt jälgida neuropaatia sümptomite tekkimise osas. Sümptomid võivad olla paresteesia, düsesteesia, ebamugavustunne, ebanormaalne koordinatsioon või nõrkus.

Enne ravi alustamist talidomiidiga soovitatakse kliinilist ja neuroloogilist läbivaatust ja ravi ajal on vajalik regulaarne kontroll. Ravimeid, mis põhjustavad neuropaatiat, peab ravi ajal talidomiidiga kasutama äärmise ettevaatusega (vt lõik 4.5).

Talidomiid võib olemasolevat neuropaatiat süvendada ja seetõttu ei tohi talidomiidi kasutada perifeerse neuropaatia kliiniliste tunnustega patsiendid, kui kasu ei ületa riske.

#### Sünkoop, bradükardia ja atrioventrikulaarne blokaad

Patsiente peab jälgima süngoobi, bradükardia ja atrioventrikulaarse blokaadi suhtes; võib osutada vajalikuks annust vähendada või ravi katkestada.

#### Pulmonaalne hüpertensioon

Talidomiidiga ravitud patsientidel on teatatud pulmonaalse hüpertensiooni juhtudest, millest mõned on lõppenud surmaga. Enne ravi alustamist talidomiidiga ja ravi ajal peab patsientidel hindama kaasuva kardiopulmonaalse haiguse nähte ja sümptomeid.

#### Hematoloogilised häired

##### Neutropeenia

Kõrvaltoimena teatatud 3. või 4. astme neutropeenia tekkesagedus oli suurem MPT (melfalaan, prednisoon, talidomiid) skeemi alusel ravitud hulgimüeloomiga patsientidel, võrreldes MP (melfalaan, prednisoon) skeemi alusel ravitud patsientidega: vastavalt 42,7 % ja 29,5 % (uuring IFM 99-06). Turuletulekujärgselt on talidomiidi kõrvaltoimetena teatatud feбриilsest neutropeeniast ja pantsütopeeniast. Patsiente tuleb jälgida ja võib osutada vajalikuks manustamise edasilükkamine, annuse vähendamine või manustamise katkestamine (vt lõik 4.2).

##### Trombotsütopeenia

MPT skeemi alusel ravitud hulgimüeloomiga patsientidel on kõrvaltoimena teatatud trombotsütopeeniast, k.a 3. või 4. aste. Patsiente tuleb jälgida ja võib osutada vajalikuks manustamise edasilükkamine, annuse vähendamine või manustamise katkestamine (vt lõik 4.2). Patsientidel ja arstidel on soovitatav olla tähelepanelik veritsemise nähtude ja sümptomite suhtes, k.a petehhiad, ninaverejooks ja seedetrakti verejooksud, eriti manustamisel koos ravimiga, mis võib esile kutsuda veritsusi (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

#### Maksahäired

Teatati maksatalitluse häiretest, peamiselt maksatalitluse laboratoorsete näitajate kõrvalekalletest. Maksarakkude muutuste ja kolestaatiliste kõrvalekallete vahelist kindlat seost kindlaks ei tehtud; mõnel juhul oli tegu mõlemaga. Enamik reaktsioonidest tekkis esimesel 2 ravikuul ja taandus spontaanselt, ilma ravita pärast talidomiidi manustamise lõppu. Patsientide maksatalitlust peab jälgima, eriti eelneva maksatalitluse häire korral või manustamisel koos ravimiga, mis võib esile kutsuda maksa talitlushäireid (vt lõik 4.8).

#### Allergilised reaktsioonid ja rasked nahareaktsioonid

Talidomiidi kasutamisel on teatatud allergiliste reaktsioonide juhtudest, k.a angioödem, anafülaktiline reaktsioon ja rasked nahareaktsioonid, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS-sündroom). Ravi määraja peab patsiente nende reaktsioonide tunnustest ja sümptomitest teavitama ning andma juhise nende sümptomite tekkimisel kohe arsti poole pöörduda. 2.–3. astme nahalööbe tekkimisel tuleb kaaluda talidomiidravi katkestamist või lõpetamist. Angioödeemi, anafülaktilise reaktsiooni, 4. astme lööbe, eksfoliativse või bulloosse lööbe tekkimisel või Stevensi-Johnsoni sündroomi, toksilise epidermaalse nekrolüüsi või DRESS-sündroomi kahtluse korral tuleb ravi talidomiidiga lõpetada ning seda ei tohi pärast nende reaktsioonide kadumist uuesti alustada (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

#### Somnolentsus

Talidomiid põhjustab sageli somnolentsust. Patsiendid peavad vältima olukordi, kus somnolentsus võib olla probleemiks ja pöörduma arsti poole enne mõne teise somnolentsust põhjustava ravimi manustamist. Patsienti tuleb jälgida ja tema seisund võib nõuda annuse vähendamist.

Patsiente peab teavitama võimalikust ohtlike olukordade lahendamiseks vajalike vaimsete ja/või füüsiliste võimete languse eest (vt lõik 4.7).



### Kasvaja lahustussündroom

Kasvaja lahustussündroomi oht on nendel patsientidel, kellel on enne ravi alustamist suur kasvajakoomus. Neid patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida ja võtta kasutusele sobivaid ettevaatusabinõusid.

### Infektsioonid

Patsiente tuleb jälgida raskete infektsioonide, sealhulgas sepsise ja septilise šoki suhtes.

Talidomiidiga ravitavatel patsientidel on teatatud viiruste reaktiveerumise juhtudest, k.a *herpes zoster*'i või B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktiveerumise tõsised juhud.

Mõne *herpes zoster*'i reaktiveerumise juhu tulemuseks oli dissemineerunud *herpes zoster*, mis nõudis ravi talidomiidiga ajutist peatamist ja asjakohast viirusevastast ravi.

Mõned HBV reaktiveerumise juhud progresseerusid ägedaks maksapuudulikkuseks, mille tulemusel ravi talidomiidiga lõpetati. Enne ravi alustamist talidomiidiga tuleb määrata kindlaks B-hepatiidi viirusnakkuse olukord. Patsientide suhtes, kelle uuringutulemus näitab HBV-infektsiooni olemasolu, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravis pädeva arstiga.

Eelnevalt nakatunud patsiente tuleb hoolikalt jälgida kogu ravi jooksul viiruste reaktiveerumise, sealhulgas aktiivse HBV-infektsiooni tekkimise tunnuste ja sümptomite suhtes.

### Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Talidomiidiga seoses on teatatud PML juhtudest, sh surmaga lõppenutest. PML tekkest on teatatud mitu kuud kuni mitu aastat pärast talidomiidiga ravi alustamist. Teatatud juhud olid üldiselt seotud patsientidega, kes võtsid samal ajal deksametasooni või olid varem saanud muud immunosupressiivset keemiaravi. Uute või süvenevate neuroloogiliste sümptomite või kognitiivsete või käitumuslike nähtude või sümptomitega patsiente peab arst korrapäraselt jälgima ning diferentsiaaldiagnostikas tuleb arvestada PML võimalust. Patsientidel tuleb soovitada rääkida ravist oma partnerile või hooldajale, kes võivad märgata sümptomeid, millest patsiendid ei ole ise teadlikud.

PML hindamine peab põhinema neuroloogilisel läbivaatusel, peaaegu magnetresonantstomograafial ja tserebrospinaalvedeliku analüüsil JC-viiruse (JCV) DNA suhtes polümeraasi ahelreaktsiooni või ajubiopsia abil koos JCV määramisega. JCV suhtes negatiivne polümeraasi ahelreaktsioon ei välista PML-i. Alternatiivse diagnoosi puudumisel on põhjendatud edasine jälgimine ja hindamine.

PML kahtluse korral tuleb ravimi edasine manustamine katkestada, kuni PML on välistatud. PML diagnoosi kinnitamisel tuleb ravi talidomiidiga lõpetada.

### Äge müeloidne leukeemia (AML) ja müelodüsplastilised sündroomid (MDS)

Ühes kliinilises uuringus täheldati AML-i ja MDS-i esinemissageduse statistiliselt olulist suurenemist eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidel, kes said kombinatsioonravi melfalaani, prednisooni ja talidomiidiga (MPT). Risk suurenes ajaga ning oli kahe aasta möödudes ligikaudu 2% ja kolme aasta möödudes ligikaudu 4%. Teise primaarse pahaloomulise kasvaja esinemissageduse suurenemist on täheldatud ka lenalidomiidiga ravitavatel esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientidel. Invasiivsetest teistest primaarsetest pahaloomulistest kasvajatest täheldati MDS-i ja AML-i juhte patsientidel, kellele manustati lenalidomiidi kombinatsioonis melfalaaniga või kohe pärast suureannuselise ravi melfalaaniga ja autoloogsete tüvirakkude siirdamist.

Talidomiidist saadavat kasu ning AML-i ja MDS-i riski tuleb arvesse võtta enne ravi alustamist talidomiidiga kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga. Arstid peavad standardsete vähiskriinimismeetoditega patsiente enne ravi ja ravi ajal hoolikalt hindama ja alustama ravi vastavalt näidustusele.

### Neeru- või maksapuudulikkusega patsiendid

Tervete uuringus osalejatega ja hulgimüeloomiga patsientidega tehtud uuringud näitavad, et talidomiidi toime ei sõltu oluliselt neeru- või maksafunktsioonist (vt lõik 5.2). Neeru- või

maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole seda siiski vormikohaselt uuritud, seetõttu tuleb raske neeru- või maksapuudulikkusega patsiente hoolikalt jälgida võimalike kõrvaltoimete tekkimise osas.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Talidomiid on tsütokroom P450 isoensüümi nõrk substraat ja seetõttu on ebatõenäolised kliiniliselt olulised koostoimed ravimitega, mis seda ensüümisüsteemi inhibeerivad ja/või indutseerivad. Talidomiidi esmane eemaldamine mitteensümaatilisel hüdrolüüsil viitab sellele, et ravimitevahelise koostoime võimalus talidomiidiga on väike.

##### Teiste ravimite sedatiivsete omaduste tugevdamine

Talidomiidil on sedatiivsed omadused, mis võivad suurendada anksiolüütiliste, hüpnootiliste ja antipsühhootiliste ravimite, H<sub>1</sub> antihistamiinide, opiaadi derivaatide, barbituraatide ja alkoholi sedatiivset toimet. Talidomiidi tuleb ettevaatusega kasutada koos uimasust põhjustavate ravimitega.

##### Bradükardiline toime

Talidomiid võib soodustada bradükardia tekkimist, seega tuleb sarnase farmakodünaamilise toimega ravimeid, näiteks pöörduvate tippude tahhükardiat (*torsade de pointes*) tekitavaid toimeaineid, beetablokaatoreid või antikolinesteraase manustada ettevaatusega.

##### Ravimid, mis võivad põhjustada perifeerset neuropaatiat

Talidomiidi saavad patsiendid peavad ettevaatusega manustama teadaolevalt perifeerset neuropaatiat põhjustavaid ravimeid (nt vinkristiin ja bortesomiib).

##### Hormonaalne kontratseptsioon

Talidomiid ei oma koostoimeid hormonaalsete kontratseptiividega. 10 tervel naisel uuriti noretindrooni ja etüüülöstradioli farmakokineetikat. Üks annus sisaldas 1,0 mg noretindroonatsetaati ja 0,75 mg etüüülöstradioli. Tulemused olid sarnased nii koos talidomiidi annusega 200 mg ööpäevas kui ka ilma kuni püsikontsentratsiooni taseme saavutamiseni. Siiski ei soovitata kombineeritud hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid venoosse trombemboolia suurenenud riski tõttu.

##### Varfariin

Korduv 200 mg talidomiidi annustamine 4 päeva jooksul ei mõjutanud tervetel vabatahtlikel rahvusvahelise normitud suhtarvu (*international normalized ratio*, INR) väärtust. Veelgi enam, suurenenud trombiohu tõttu vähipatsientidel ja varfariini metabolismi kiirenemise tõttu kortikosteroididega koosmanustamisel soovitatakse talidomiidi ja prednisooni kombinatsioonravil olevatele patsientidele INR väärtuste sagedasemat kontrolli ravi ajal ning esimestel nädalatel pärast ravi lõppu.

##### Digoksiin

Talidomiid ei oma koostoimet digoksiiniga. 200 mg talidomiidi korduv manustamine 18 tervele meessoost vabatahtlikule ei muutnud digoksiini farmakokineetikat. Samuti ei mõjutanud ühekordne 0,5 mg digoksiini annus talidomiidi farmakokineetikat. Ei ole teada, kas mõju hulgemüeloomiga patsientidele on teistsugune.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasestumisvõimelised naised; kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad rakendama tõhusat rasestumisvastast meetodit vähemalt 4 nädalat enne ravi algust, ravi ajal, k.a ravikatkestuste ajal, ja kuni vähemalt 4 nädalat pärast ravi talidomiidiga (vt lõik 4.4). Kui talidomiidiga ravitav naine rasestub, tuleb ravi otsekohe katkestada ning suunata patsient teratoloogiale spetsialiseerunud või selles kogenud arstile hindamiseks ja nõustamiseks.

Talidomiidi on leitud spermas, mistõttu peavad kõik meespatsiendid ettevaatusabinõuna kasutama seksuaalvahekorras kondoomi ravi ajal, ravikatkestuste ajal ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast ravi lõppu, kui nende seksuaalpartner on rase või rasestumisvõimeline naine, kes ei kasuta tõhusat rasestumisvastast vahendit. Sama kehtib ka juhul, kui mehele on tehtud vasektoomia. Kui talidomiidiga ravitava meespatsiendi partner rasestub, tuleb naispartner suunata teratoloogiale spetsialiseerunud või selles kogenud arstile hindamiseks ja nõustamiseks.

#### Rasedus

Talidomiid on vastunäidustatud raseduse ajal ja rasestumisvõimelistele naistele, kui ei ole täidetud kõik raseduse ennetusprogrammi tingimused (vt lõik 4.3).

Talidomiid on tugevalt teratogeenne, põhjustades sageli (ligikaudu 30 %) tõsiseid ja eluohtlikke sünnidefekte, nt ektromeelia (ameelia, fokomeelia, hemimeelia) üla- ja/või alajäsemel, mikrootia koos välise kuulmekäigu väärarendiga (suletud või puudub), kesk- ja sisekõrva kahjustused (harvem), silma väärarendid (anoftalmia, mikroftalmia), kaasasündinud südamerikked, neeruväärarendid. On kirjeldatud ka teisi harvem esinevaid väärarendeid.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas talidomiidi eritub rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et talidomiid eritub rinnapiima. Seetõttu tuleb ravi ajaks talidomiidiga rinnapiimaga toitmine lõpetada.

#### Fertiilsus

Loomkatsed küülikutega ei näidanud mingit mõju isas- või emasloomade fertiilsusnäitajatele, ehkki isasloomadel täheldati testikulaarset degeneratsiooni.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Kasutades soovitatavat annustamisskeemi mõjutab Thalidomide BMS kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Talidomiid võib põhjustada kurnatust (väga sage), peapööritust (väga sage), somnolentsust (väga sage) ja hägusat nägemist (sage) (vt lõik 4.8). Patsiendid ei tohi talidomiidiga ravi ajal autot juhtida ja peavad olema ettevaatlikud ohtlike tegevuste sooritamisel, kui nad tunnevad väsimust, peapööritust, unisust või nägemine on hägune.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Enamikul talidomiidiga ravitavatest patsientidest võivad tekkida kõrvaltoimed. Kõige sagedamini tekkinud kõrvaltoimed, mis on seotud talidomiidi kasutamisega kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga, on järgmised: neutropeenia, leukopeenia, kõhukinnisus, somnolentsus, paresteesia, perifeerne neuropaatia, aneemia, lümfopeenia, trombotsütopeenia, pööritustunne, düsesteesia, tremor ja perifeersed tursed.

Lisaks ülalootletud kõrvaltoimetele on teistes kliinilistes uuringutes tuvastatud, et talidomiidi kasutamisel koos deksametasooniga on väga sagedane kõrvaltoime väsimus; sagedased kõrvaltoimed on transitoorsed isheemilised atakid, minestamine, peapööritus, hüpotensioon, meeleolumuutused, ärevus, hägune nägemine, iiveldus ja düspepsia ning harvad kõrvaltoimed on tserebrovaskulaarsed atakid, divertiikuli perforatsioon, peritoniit, ortostaatiline hüpotensioon ja bronhiit.

Kliiniliselt olulisimad kõrvaltoimed, mis on seotud talidomiidi kasutamisega kombinatsioonis melfalaani ja prednisooni või deksametasooniga, on järgmised: süvaveeni tromboos ja kopsuarteri trombemboolia, perifeerne neuropaatia, ägedad nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ja eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon, bradükardia ja pööritustunne (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5).

### Kõrvaltoimete tabel

Tabel 3 hõlmab kõrvaltoimed, millel on piisavalt kindlaks määratud põhjuslik seos ravimiga, mida täheldati keskses uuringus ja turuletuleku järgselt. Esinemissagedus põhineb kesksel võrdlevatel kliinilistel uuringutel, kus hinnati talidomiidi toimet kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga eelnevalt ravimata hulgemüeloomiga patsientidel.

Kõrvaltoimed on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas sagedusgrupis on kõrvaltoimed ära toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 3. Kõrvaltoimed, millest on teatatud keskses uuringus talidomiidiga kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga ning turuletulekujärgselt\***

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	<u>Sage</u>	Kopsupõletik
	<u>Teadmata</u>	Tõsised nakkused (nt fataalne sepsis, sealhulgas septiline šokk) <sup>†</sup> , Viirusinfektsioonid, sh võõtohatis ja B-hepatiidi viiruse taasaktiveerumine <sup>†</sup>
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	<u>Sage</u>	Äge müeloid-leukeemia*, <sup>^</sup>
	<u>Aeg-ajalt</u>	Müelodüsplastiline sündroom*, <sup>^</sup>
	<u>Teadmata</u>	Kasvaja lahustussündroom <sup>†</sup>
Vere- ja lümfisüsteemi häired	<u>Väga sage</u>	Neutropeenia, leukopeenia, aneemia, lümfopeenia, trombotsütopeenia
	<u>Sage</u>	Febriilne neutropeenia <sup>†</sup> , pantsütopeenia <sup>†</sup>
Immuunsüsteemi häired	<u>Teadmata</u>	Allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus, angioödem, anafülaktiline reaktsioon, urtikaaria) <sup>†</sup>
Endokriinsüsteemi häired	<u>Teadmata</u>	Hüpotüreoidism <sup>†</sup>
Psühhiaatrilised häired	<u>Sage</u>	Segasusseisund, depressioon
Närvisüsteemi häired	<u>Väga sage</u>	Perifeerne neuropaatia*, treemor, peapööritus, paresteesia, düsesteesia, somnolentsus
	<u>Sage</u>	Krambid <sup>†</sup> , koordinatsioonihäired
	<u>Teadmata</u>	Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom (PRES)*, <sup>†</sup> Parkinsoni tõve sümptomite süvenemine <sup>†</sup>
Kõrva ja labürindi kahjustused	<u>Sage</u>	Kuulmise halvenemine või kurtus <sup>†</sup>
Südame häired	<u>Sage</u>	Südamepuudulikkus, bradükardia
	<u>Aeg-ajalt</u>	Müokardi infarkt <sup>†</sup> , kodade virvendus <sup>†</sup> , atrioventrikulaarne blokaad <sup>†</sup>
Vaskulaarsed häired	<u>Sage</u>	Süvaveeni tromboos*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<u>Sage</u>	Kopsuemboolia*, interstitsiaalne kopsuhaigus, bronhopneumopaatia, düspnoe
	<u>Teadmata</u>	Pulmonaalne hüpertensioon <sup>†</sup>
Seedetrakti häired	<u>Väga sage</u>	Kõhukinnisus
	<u>Sage</u>	Oksendamine, suukuivus
	<u>Aeg-ajalt</u>	Sooleobstruktsioon <sup>†</sup>
	<u>Teadmata</u>	Seedetrakti perforatsioon <sup>†</sup> , pankreatiit <sup>†</sup> , seedetrakti verejooks <sup>†</sup>
Maksa ja sapiteede häired	<u>Teadmata</u>	Maksafunktsiooni häired <sup>†</sup>
	<u>Sage</u>	Toksiline nahalööve, lööve, kuiv nahk

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	<u>Teadmata</u>	Stevensi-Johnsoni sündroom <sup>*,†</sup> , toksiline epidermaalne nekrolüüs <sup>*,†</sup> , eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon <sup>*,†</sup> , leukotsütoklastiline vaskuliit <sup>†</sup>
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	<u>Sage</u>	Neerupuudulikkus <sup>†</sup>
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	<u>Teadmata</u>	Seksuaalfunktsiooni häire <sup>†</sup> , menstruaaltsükli häired, sealhulgas amenorröa <sup>†</sup>
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	<u>Väga sage</u>	Perifeerne turse
	<u>Sage</u>	Pürektsia, asteenia, halb enesetunne

\* valitud kõrvaltoimete kirjeldust vt lõik 4.8

† kirjeldatud turuletuleku järgselt

^ Ägedast müeloidleukeemiast ja müelodüsplastilisest sündroomist teatati ühes kliinilises uuringus eelnevalt ravimata HM-iga patsientidel, kes said kombinatsioonravi melfalaani, prednisooni ja talidomiidiga (MPT).

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Kõrvaltoimena tekkinud hematoloogilised häired on esitatud võrdlusravimi suhtes, sest võrdlusravimil on neile häiretele oluline toime (tabel 4).

**Tabel 4. Laboratoorsete analüüsides kõrvalekallete võrdlus melfalaani, prednisooni (MP) ja melfalaani, prednisooni, talidomiidi (MPT) uuringus IFM 99-06 (vt lõik 5.1)**

	n (% patsientidest)	
	MP (n = 193)	MPT (n = 124)
	Astmed 3 ja 4*	
<b>Neutropeenia</b>	57 (29,5)	53 (42,7)
<b>Leukopeenia</b>	32 (16,6)	32 (25,8)
<b>Aneemia</b>	28 (14,5)	17 (13,7)
<b>Lümfopeenia</b>	14 (7,3)	15 (12,1)
<b>Trombotsütopeenia</b>	19 (9,8)	14 (11,3)

\* Maailma Terviseorganisatsiooni kriteeriumid

Talidomiidi täiendavad turuletulekujärgsed kõrvaltoimed, mida ei täheldatud keskses uuringus, olid febriline neutropeenia ja pantsütopeenia.

#### *Teratogeensus*

Emakasisese surma ja loote väärarendite, eelkõige fokomeelia, risk on äärmiselt kõrge. Talidomiidi ei tohi raseduse ajal kasutada (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

#### *Venoosse ja arteriaalse trombemboolia juhtumid*

Talidomiidiga ravitavatel patsientidel on teatatud venoosse trombemboolia (nt süvaveenitromboosi ja kopsuarteri trombemboolia) ja arteriaalse trombemboolia (nt müokardiinfarkti ja tserebrovaskulaarse insuldi) riski suurenemisest (vt lõik 4.4).

#### *Perifeerne neuropaatia*

Perifeerne neuropaatia on talidomiidi väga sage ja potentsiaalselt tõsine kõrvaltoime, mis võib põhjustada pöördumatut kahjustust (vt lõik 4.4). Perifeerne neuropaatia tekib tavaliselt pikaajalisel kestval kasutamisel. On siiski teateid tekke kohta pärast suhteliselt lühiaegset kasutamist. Neuropaatiliste kõrvaltoimete esinemissagedus suureneb kumulatiivse annuse ja ravikuuri pikema kestuse korral, mille tagajärjel tuleb ravi katkestada või lõpetada või annust vähendada. Sümptomid võivad tekkida ka talidomiidiga ravimise järgselt ja kaovad pärast ravi ärajätmist aeglaselt või jäävadki püsima.

*Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom (PRES)/pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom (reversible posterior leucoencephalopathy syndrome, RPLS)*

On teatatud PRES/RPLS juhtudest. Nähtude ja sümptomite hulka kuulusid nägemishäired, peavalu, krambihood ja vaimse seisundi muutused koos kaasneva hüpertensiooniga või ilma. PRES/RLPS diagnoos peab olema kinnitatud aju visualiseeriva uuringuga. Enamikul teatatud juhtudest olid patsiendil PRES/RLPS teadaolevad riskitegurid, sealhulgas hüpertensioon, neerukahjustus ning samaaegne ravi kortikosteroididega suures annuses ja/või keemiaravi.

*Äge müeloidne leukeemia (AML) ja müelodüsplastilised sündroomid (MDS)*

Ühes kliinilises uuringus teatati AML-i ja MDS-i tekkest varem ravimata hulgimüeloomiga patsientidel, kes said kombinatsioonravi melfalaani, prednisooni ja talidomiidiga (vt lõik 4.4).

*Allergilised reaktsioonid ja rasked nahareaktsioonid*

Ravi ajal talidomiidiga on teatatud allergiliste reaktsioonide juhtudest, k.a angioödeem, anafülaktiline reaktsioon ja rasked nahareaktsioonid, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ja DRESS-sündroom. Kui kahtlustatakse angioödeemi, anafülaktilist reaktsiooni, Stevensi-Johnsoni sündroomi, toksilist epidermaalset nekrolüüsi või DRESS-sündroomi, ei tohi ravi talidomiidiga taasalustada (vt lõik 4.2 ja 4.4).

#### Eakad

Kõrvaltoimete profiil, millest teatati patsientidel vanuses > 75 aastat, keda raviti talidomiidiga 100 mg üks kord ööpäevas, oli sarnane täheldatud kõrvaltoimete profiiliga patsientidel vanuses ≤ 75 aastat, keda raviti talidomiidiga 200 mg üks kord ööpäevas (vt tabel 3). Patsientidel vanuses > 75 aastat võib siiski olla risk tõsiste kõrvaltoimete sageduse tõusuks.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Kirjanduses on käsitlemist leidnud kaheksateist üleannustamise juhtumit annusega kuni 14,4 grammi. Kolmeteistkümmel juhul manustasid patsiendid ainult talidomiidi; kogused olid vahemikus 350...4000 mg. Patsientidel sümptomeid kas ei ilmnenud või neil ilmnemiseid sümptomitena unisus, ärrituvus, haigestumine ja/või peavalu. Ühel 2-aastaselt lapsel, kes manustas 700 mg, tekkis ebanormaalne jalatallareaktsioon lisaks unisusele ning ärrituvusele. Letaalsust üleannustamise tõttu registreeritud ei ole ja patsiendid paranesid tuisustusteta. Spetsiifilist antidooti talidomiidi üleannustamise raviks ei ole. Üleannustamise korral on vaja jälgida patsiendi eluliselt tähtsaid funktsioone ja kontrollida hingamist ning vererõhku.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, teised immunosupressandid, ATC-kood: L04AX02.

Talidomiidil on kiraalne tsester ja kliiniliselt olulised on talidomiidi ratsemaadid (+)-(R)- ja (-)-(S)-. Talidomiidi toime mehhanism on lõplikult välja selgitamata.

#### Toimemehhanism

Talidomiidil on immunomoduleeriv põletikuvastane ja potentsiaalne antineoplastiline toime. *In vitro* katsete ja kliiniliste uuringute põhjal oletatakse, et talidomiidi immunomoduleeriv, põletiku- ja kasvajakvastane toime võib olla seotud tuumor-nekroosfaktor alfa (TNF- $\alpha$ ) ülemäärase tootmise supressiooniga, vähendades valitud rakupinna adhesioonimolekule, mis osalevad leukotsüütide

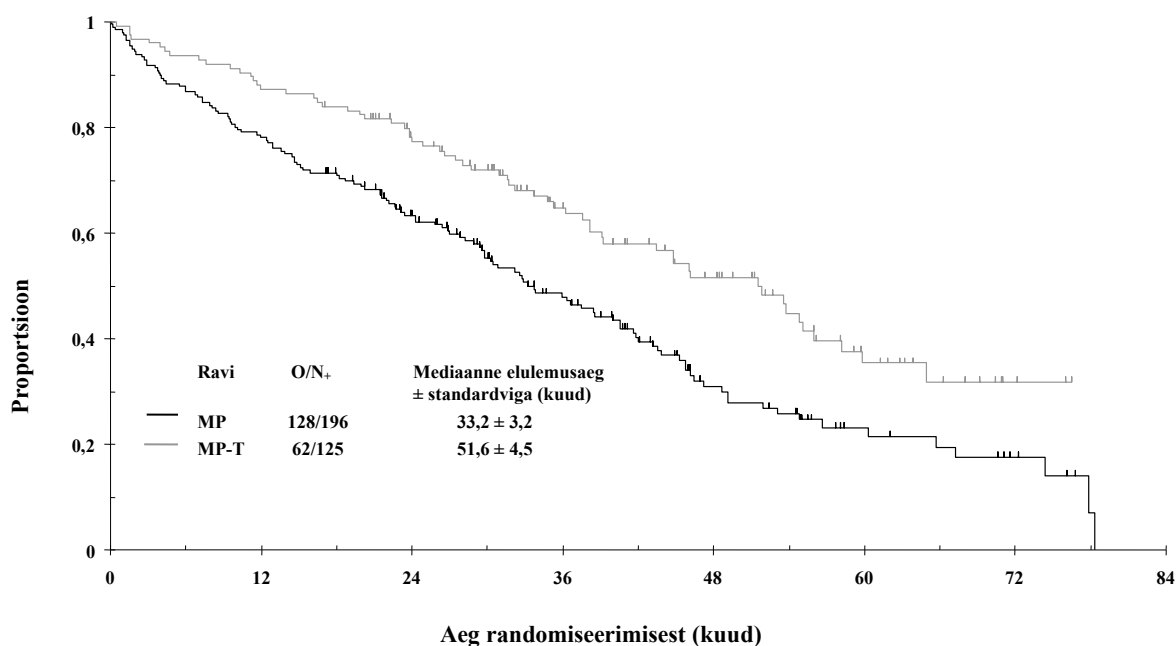
migratsioonis ning angiogeneesi vastases aktiivsuses. Talidomiid on ka mittebarbituraat, tsentraalselt toimiv sedatiivne uinuti. Antibakteriaalset toimet ei ole.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

III faasi randomiseeritud paralleelgruppidega mitmekeskuselises uuringus IFM 99-06 näidati esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientide pikemat elulemust kui talidomiidi, kasutati kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga 12 kuuenädalase tsükli jooksul. Patsientide vanusevahemik oli 65...75 aastat, 41 % (183/447) patsientidest oli 70-aastased või vanemad. Talidomiidi annuse mediaan oli 217 mg ja > 40 % patsientidest said 9 tsükli. Melfalaani ja prednisooni annustati vastavalt 0,25 mg/kg/ööpäevas ja 2 mg/kg/ööpäevas 1. kuni 4. päevani iga 6- nädalase tsükli ajal.

Pärast protokollipõhist analüüsi viidi läbi IFM 99-06 lisauuring, milles kajastuvad 15-kuulise täiendava jälgimisperioodi andmed. Üldise elulemuse (OS) mediaan oli  $51,6 \pm 4,5$  ja  $33,2 \pm 3,2$  kuud MPT- ja MP-rühmas, vastavalt (97,5 % CI 0,42 kuni 0,84). See 18-kuuline vahe oli statistiliselt oluline, sest suuremuse vähenemise riskitiheduste suhe MPT-ravi rühmas on 0,59, usaldusvahemik 0,42...0,84 ja p-väärtus < 0,001 (vt joonis 1).

### **Joonis 1. Üldine elulemus vastavalt ravile**



### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama talidomiidiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hulgimüeloomi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Talidomiid imendub suukaudsel manustamisel aeglaselt. Maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saavutatakse 1...5 manustamisjärgse tunni jooksul. Toiduga koosmanustamine aeglustab imendumist, kuid üldiselt ei häiri seda.

### Jaotumine

Vereplasmavalkude seondumine (+)-(R) ja (-)-(S) enantiomeeridega oli vastavalt 55 % ja 65 %. Talidomiidi kontsentratsioon meeste seemnevedelikus on sama mis vereplasmas (vt lõik 4.4).

Talidomiidi jaotumist ei mõjuta oluliselt vanus, sugu, neerufunktsioon ega vere keemilised parameetrid.

#### Biotransformatsioon

Talidomiid metaboliseerub peaaegu ainult mitteensümaatilise hüdrolyüsi teel. Vereplasmas moodustab muutumatul kujul talidomiid 80% vereringes sisalduvatest komponentidest.

Uriinis oli talidomiid muutumatul kujul vähetähtis komponent (< 3% annusest). Lisaks talidomiidile leidub vereplasmas ja valdavalt uriinis hüdrolyüsi saadusi N-(o-karboksübensoüül)-glutarimiidi ja ftalöüülsoglutamiini, mis moodustuvad mitte-ensümaatiliste protsesside tulemusena. Oksüdatiivne metabolism ei moodusta olulist osa talidomiidi üldisest metabolismist. Talidomiidi tsütokroom P450 katalüüsitud maksametabolism on minimaalne. *In vitro* uuringud on näidanud, et prednisoon võib põhjustada ensüüminduktsiooni, mis võib vähendada samaaegselt kasutatavate ravimtoodete süsteemset kokkupuudet. Nende tulemuste tähtsus *in vivo* ei ole teada.

#### Eritumine

Talidomiidi eliminatsiooni poolväärtusaeg vereplasmas pärast suukaudseid üksikannuseid vahemikus 50 mg ja 400 mg oli 5,5 kuni 7,3 tundi. Pärast radiomärgistatud talidomiidi manustamist suukaudse üksikannusena 400 mg väljus 8. päevaks kokku keskmiselt 93,6% manustatud annusest. Enamik radioaktiivsest annusest eritus 48 tunni jooksul pärast manustamist. Põhiline eritumistee oli uriiniga (> 90%) ning väike osa eritus ka väljaheitega.

Talidomiidi hinnanguline kliirens sõltub lineaarselt kehakaalust; hulгимüeloomiga patsientidel kehakaaluga 47...133 kg oli talidomiidi kliirens ligikaudu vahemikus 6...12 l/h, mis tähendas talidomiidi kliirensi suurenemist 0,621 l/h võrra kehakaalu suurenedes 10 kg võrra.

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

Süsteemne kogusaadavus (AUC) on annusega proportsionaalne ühekordsete annuste puhul. Farmakokineetika sõltuvust ajast ei ole täheldatud.

#### Maksa- ja neerufunktsiooni kahjustus

Maksa tsütokroomi P450 süsteemi kaudu toimuva talidomiidi metabolismi ulatus on minimaalne ning muutumatul kujul talidomiid ei eritu neerude kaudu. Neeru- (CrCl) ja maksatalitluse (vere keemiline koostis) uuringud näitavad neeru- ja maksatalitluse minimaalset mõju talidomiidi farmakokineetikale. Maksa- või neerutalitluse häired eeldatavalt seega ei mõjuta talidomiidi metabolismi. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta saadud andmetel ei mõjuta neerutalitlus talidomiidi farmakokineetikat.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Pärast aasta kestnud annustamist isastele koertele täheldati pöörduvaid väikeste sapijuhade ummistusi süsteemse saadavuse korral, mis on rohkem kui 1,9 korda kõrgem kui inimesel.

Uuringutes hiirte ja rottidega täheldati trombotsüütide arvu langust. See on ilmselt seotud talidomiidiga ja tekkis süsteemse saadavuse korral, mis ületab rohkem kui 2,4 korda süsteemset saadavust inimesel. Selle langusega ei kaasnenud kliinilisi ilminguid.

Aasta kestnud uuringus koertega täheldati emastel rinnanäärmete suurenemist ja/või siniseks värvumist ja innaaja pikenemist süsteemse saadavuse korral, mis oli vastavalt võrdne 1,8-kordse süsteemse saadavusega inimesel või 3,6 korda sellest kõrgem. Leiu tähtsus inimesele ei ole teada.

Talidomiidi toimet kilpnäärmetalitlusele hinnati nii rottidel kui ka koertel. Koertel mingeid kõrvalekaldeid ei tekkinud, kuid rottidel oli üld- ja vaba T4 langus annusest sõltuv, mis oli enam väljendunud emastel.

Standardsetes genotoksilisuse uuringutes ei täheldatud talidomiidi mutageenseid ega genotoksilisi toimeid. Hiirtel ja isastel ning emastel rottidel ei leitud kartsinogeensust vastavalt 15-, 13- ja 39-kordse kliinilise (soovituslik algannus) AUC väärtuse juures.



Loomuuringud on näidanud loomaliikide erinevat tundlikkust talidomiidi teratogeense toime suhtes. Inimestel on tõestust leidnud, et talidomiid on teratogeenne.

Loomkatsed küülikutega ei näidanud mingit mõju isas- või emasloomade fertiilsusnäitajatele, ehkki isasloomadel täheldati testikulaarset degeneratsiooni.

Peri- ja postnataalne toksilisuse uuring küülikutega, kellele manustati talidomiidi annustes kuni 500 mg/kg/ööpäevas põhjustas aborte, suurendas surnultsündide arvu ja vähendas poegade elujõulisust laktatsiooni ajal. Järglastel, kelle emasid on ravitud talidomiidiga, suureneb abortide hulk, on puudulik kaaluivue, õpi- ja mäluhäired ning fertiilsuse ning rasedusindeksi vähenemine.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Kapsli sisu

Tärklis, eelželatiniseeritud  
Magneesiumstearaat

#### Kapsli kest

Želatiin  
Titaandioksiid (E171)

#### Trükivärv

Šellak  
Must raudoksiid (E172)  
Propüleenglükool

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PCTFE/alumiiniumblister, mis sisaldab 14 kapslit.

Pakendi suurus: 28 kapslit (kaks blisterit) voldikpakendis.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kapsleid ei tohi avada ega purustada. Kui talidomiidi pulbrit satub nahale, tuleb nahapiirkonda kohe hoolikalt pesta seebi ja veega. Talidomiidi sattumisel limaskestadele tuleb neid hoolikalt veega loputada.

Tervishoiutöötajad ja hooldajad peavad blisteri või kapsli käsitlemisel kandma ühekordselt kasutatavaid kindaid. Pärast käsitlemist tuleb kindad nahaga kokkupuute vältimiseks ettevaatlikult eemaldada, panna suletavasse polüetüleenist kilekotti ja hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Seejärel tuleb käsi korralikult pesta seebi ja veega. Rasedad või naised, kes arvavad, et võivad olla rasedad, ei tohi seda blistrit või kapslit käsitseda (vt lõik 4.4).

Pärast ravi lõppu tuleb kõik kasutamata jäänud kapslid tagastada apteekrile.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/443/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. aprill 2008  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08. veebruar 2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
  - kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- Riski minimeerimise lisameetmed**
1. Müügiloa hoidja peab vastava riikliku pädeva asutusega kooskõlastama kontrollitud juurdepääsu programmi üksikasjad ja rakendama selle programmi üleriigiliselt, tagamaks, et:
    - enne ravimi turuletoomist saavad kõik Thalidomide BMS'i välja kirjutada kavatsevad arstid ja Thalidomide BMS'i väljastada võivad apteekrid tervishoiutöötajatele mõeldud ohutuselase teabekirja (vt kirjeldus allpool);
    - enne ravimi väljakirjutamist (enne väljastamist, kui see on asjakohane ja vastab kokkuleppele riikliku pädeva asutusega) saavad kõik tervishoiutöötajad, kes hakkavad Thalidomide BMS'i välja kirjutama (ja väljastama) tervishoiutöötaja teabepaketi, milles on:
      - tervishoiutöötaja koolitusbrošüür,
      - patsientide koolitusbrošüürid,
      - patsiendikaardid,
      - riskiteadlikkuse vormid,
      - teave uusima ravimi omaduste kokkuvõtte (SPC) leidmiseks.

2. Müügiloa hoidja peab igas liikmesriigis rakendama raseduse ennetusprogrammi (*Pregnancy Prevention Programme*, PPP). Raseduse ennetusprogrammi üksikasjad peavad olema kooskõlastatud iga liikmesriigi pädeva asutusega ja kohaldatud enne ravimpreparaadi turuletoomist.
3. Müügiloa hoidja peab enne ravimi turuletoomist kooskõlastama tervishoiutöötajatele mõeldud ohutusalase teabekirja lõpliku teksti ja tervishoiutöötaja teabepaketi sisu iga liikmesriigi pädeva asutusega ja tagama, et need materjalid sisaldavad allpool kirjeldatud võtmelemente.
4. Müügiloa hoidja peab kokku leppima kontrollitud juurdepääsu programmi elluviimise igas liikmesriigis.
5. Enne heakskiitu riikliku pädeva asutuse poolt ja enne ravimi turuletoomist peab müügiloa hoidja tagama, et patsientide tugiorganisatsioon riigis saab ja vaatab läbi need koolitusmaterjalid või kui sellist organisatsiooni ei ole või seda ei saa kaasata, siis peab seda tegema asjakohane patsientide rühm. Kaasatud patsiendid ei peaks eelistatavalt midagi teadma talidomiidi taustast. Kasutajatesti tulemused edastatakse pädevale riiklikule asutusele ja lõplikus vormis materjalid tuleb kinnitada riiklikul tasandil.
6. Müügiloa hoidja peab enne ravimi turuletoomist iga liikmesriigiga lisaks kooskõlastama:
  - sobivaimad strateegiad heakskiitmata näidustusel kasutamise jälgimiseks riigi territooriumil;
  - üksikasjalike andmete kogumise, et aru saada sihtpopulatsiooni demograafilistest andmetest, näidustusest ja rasedumisvõimeliste naiste arvust, et täpselt jälgida heakskiitmata näidustusel kasutamist riigi territooriumil.
7. Müügiloa hoidja teatab EMAle ja pädevatele patsientide ja kannatanute esindajatele turuletoomise kuupäeva enne liikmesriigis turuletoomise kuupäeva saabumist.

### **Hõlmatud peavad olema järgmised võtmelemendid**

#### **Tervishoiutöötajatele mõeldud ohutusalane teabekiri (enne turuletoomist)**

Tervishoiutöötajatele mõeldud ohutusalane teabekiri koosneb kahest osast:

- põhitekst, mis on kooskõlastatud inimravimite komiteega;
- riikliku pädeva asutusega kooskõlastatud riiklikud erinõuded järgmistes küsimustes:
  - ravimi turustamine,
  - kõigi nõuete täitmise tagamise kord enne Thalidomide BMS'i väljastamise algust.

#### **Tervishoiutöötaja teabepakett**

Tervishoiutöötaja teabepakett peab sisaldama järgmisi elemente:

#### **Tervishoiutöötaja koolitusbrošüür**

- Ajalugu ja taustteave talidomiidi kohta.
- Määratud ravikuuri maksimaalne kestus:
  - rasedumisvõimelistel naistel 4 nädalat,
  - meestel ja naistel, kes ei ole rasedumisvõimelised 12 nädalat.
- Teratogeensus ja vajadus vältida loote kokkupuudet.
- Suunised tervishoiutöötajatele ja hooldajatele Thalidomide BMS'i blistri või kapsli käsitsemiseks.
- Tervishoiutöötaja kohustused Thalidomide BMS'i väljakirjutamisel või väljastamisel:
  - kindlustada patsientide kõikehõlmav teavitamine ja nõustamine,
  - veenduda, et patsient on suuteline järgima Thalidomide BMS'i ohutu kasutamise nõudeid,
  - varustada patsient koolitusbrošüüri, patsiendikaardi ja/või samaväärse vahendiga,
- **Ohusteave kõikidele patsientidele:**
  - südame isheemiatõve (k.a müokardiinfarkti) kirjeldus ja ravi,
  - riiklikud erinõuded talidomiidi välja kirjutamisel,
  - nõue tagastada kõik kasutamata kapslid ravi lõpus apteekrile,
  - patsient ei tohi ravi ajal (ega ravikatkestuste ajal) ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast Thalidomide BMS'i kasutamise lõpetamist verd loovutada.

- Raseduse ennetusprogrammi (PPP) kirjeldus ning patsientide rühmitamine soo ja rasestumisvõime alusel:
  - raseduse ennetusprogrammi rakendamise algoritm,
  - rasestumisvõimelise naise määratlus ja toimingud, mida ravimi väljakirjutaja peab tegema, kui ei ole kindel.
- Ohutusteave rasestumisvõimelistele naistele:
  - vajadus vältida loote kokkupuudet;
  - raseduse ennetusprogrammi kirjeldus;
  - tõhusa rasestumisvastase meetodi kasutamise vajadus (isegi kui naisel on amenorröa) ja tõhusa rasestumisvastase meetodi määratlus;
  - kui tal on vaja oma rasestumisvastast meetodit muuta või selle kasutamine lõpetada, peab ta teavitama:
    - rasestumisvastast vahendit väljakirjutavat arsti talidomiidi kasutamisest,
    - talidomiidi väljakirjutavat arsti rasestumisvastase meetodi vahetamisest või selle kasutamise lõpetamisest,
  - rasedustestide tegemise kord;
    - teave sobivate uuringute kohta,
    - enne ravi alustamist,
    - ravi ajal rasestumisvastase meetodi põhjal,
    - pärast ravi lõppu;
  - vajadus raseduse kahtluse korral ravi Thalidomide BMS'iga kohe lõpetada;
  - vajadus võtta raseduse kahtluse korral kohe ühendust raviarstiga.
- Ohutusteave meestele:
  - vajadus vältida loote kokkupuudet;
  - vajadus kasutada kondoomi, kui seksuaalpartner on rase või rasestumisvõimeline naine, kes ei kasuta tõhusat rasestumisvastast vahendit (isegi juhul, kui mehele on tehtud vasektoomia):
    - ravi ajal Thalidomide BMS'iga,
    - vähemalt 7 päeva jooksul pärast viimast annust;
  - ravi ajal Thalidomide BMS'iga (k.a ravikatkestuste ajal) ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist ei ole lubatud loovutada spermat või seemnerakke;
  - kui meespatsiendi partner rasestub patsiendi ravi ajal Thalidomide BMS'iga või varsti pärast ravi Thalidomide BMS'iga, peab mees sellest kohe teatama oma raviarstile.
- Nõuded rasestumise korral:
  - korraldus naispatsiendi raseduse kahtluse korral lõpetada kohe ravi Thalidomide BMS'iga,
  - patsient tuleb suunata teratoloogia ala spetsialisti või teratoloogia alal kogunud arsti vastuvõtule diagnostiliseks hindamiseks ja nõustamiseks,
  - kohalikud kontaktandmed viivitamatuks teatamiseks raseduse kahtlusest.
- Kohalikud kontaktandmed kõrvaltoimetest teatamiseks.

### **Patsiendi koolitusbrošüürid**

Patsientide koolitusbrošüürid peavad olema 3 tüüpi:

- brošüür rasestumisvõimelistele naispatsientidele ja nende partneritele,
- brošüür naispatsientidele, kes ei ole rasestumisvõimelised,
- brošüür meespatsientidele.

Kõik patsientide koolitusbrošüürid peavad sisaldama järgmist teavet:

- talidomiid on teratogeenne,
- talidomiid võib põhjustada südame isheemiatõbe (k.a müokardiinfarkt),
- patsiendikaardi kirjeldus ja selle vajalikkuse põhjendus,
- juhised Thalidomide BMS'i käsitlemiseks patsientidele, hooldajatele ja pereliikmetele,
- riiklikud või muud erinõuded Thalidomide BMS'i väljastamiseks väljakirjutamisel,
- patsient ei tohi Thalidomide BMS'i anda kellelegi teisele,

- patsient ei tohi ravi ajal Thalidomide BMS'iga (k.a ravikatkestuste ajal) ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist olla veredoonor,
- patsient peab oma arstile teatama kõigist kõrvaltoimetest,
- pärast ravi lõppu tuleb kõik kasutamata kapslid apteeki tagastada.

Lisaks peab vastavates brošüürides olema järgmine teave.

#### Brošüür rasestumisvõimelistele naistele:

- vajadus vältida loote kokkupuudet;
- raseduse ennetusprogrammi kirjeldus;
- tõhusa rasestumisvastase vahendi kasutamise vajadus ja tõhusa rasestumisvastase vahendi määratlus;
- kui tal on vaja oma rasestumisvastast meetodit vahetada või selle kasutamine lõpetada, peab ta teavitama:
  - rasestumisvastast vahendit väljakirjutavat arsti talidomiidi kasutamisest,
  - talidomiidi väljakirjutavat arsti rasestumisvastase meetodi vahetamisest või selle kasutamise lõpetamisest,
- rasedustestide tegemise kord:
  - enne ravi alustamist,
  - ravi ajal (k.a ravikatkestuste ajal) vähemalt iga 4 nädala järel, välja arvatud kui on kinnitatud steriliseerimine munajuhade ligeerimise teel,
  - pärast ravi lõpetamist;
- vajadus raseduse kahtluse korral ravi Thalidomide BMS'iga kohe lõpetada;
- vajadus raseduse kahtluse korral sellest kohe oma arstile teatada.

#### Brošüür meessoost patsientidele:

- vajadus vältida loote kokkupuudet;
- vajadus kasutada kondoomi, kui seksuaalpartner on rase või rasestumisvõimeline naine, kes ei kasuta tõhusat rasestumisvastast vahendit (isegi juhul, kui mehele on tehtud vasektoomia):
  - ravi ajal Thalidomide BMS'iga (k.a ravikatkestuste ajal),
  - vähemalt 7 päeva pärast viimast annust;
- vajadus partneri rasestumisest kohe oma raviarstile teatada;
- ravi ajal Thalidomide BMS'iga (k.a ravikatkestuste ajal) ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist ei ole lubatud loovutada seemnerakke ehk spermat.

#### Patsiendikaart või samaväärne vahend

Patsiendikaart peab sisaldama järgmisi elemente:

- kinnitus, et vastav nõustamine on toimunud,
- dokumenteeritud rasestumisvõime staatus,
- vastav kastike, mille arst märgib ristiga kinnitades, et patsient kasutab efektiivset rasestumisvastast vahendit (kui on rasestumisvõimeline naine),
- rasedusuuringute kuupäevad ja tulemused.

#### Riskiteadlikkuse vormid

Riskiteadlikkuse vorme peab olema 3 tüüpi:

- rasestumisvõimelistele naistele
- naistele, kes ei ole rasestumisvõimelised
- meespatsientidele

Kõik riskiteadlikkuse vormid peavad sisaldama järgmisi elemente:

- hoiatus teratogeensuse riskist,
- patsiendid on saanud vastava nõustamise enne ravi alustamist,
- patsiendi kinnitus, et ta saab aru talidomiidi riskist ja raseduse ennetusprogrammi meetmetest,
- nõustamise kuupäev,

- patsiendi andmed, allkiri ja kuupäev,  
- ravimi väljakirjutaja nimi, allkiri ja kuupäev,  
- selle dokumendi eesmärk on (vastavalt raseduse ennetusprogrammis kirjeldatule): „Riskiteadlikkuse vormi eesmärk on kaitsta patsiente ja potentsiaalselt loodet, tagades, et patsiendid on täielikult informeeritud ja mõistavad teratogeensuse ja muude talidomiidi kasutamisega seotud kõrvaltoimete ohtu. Tegemist ei ole lepinguga ja see ei vabasta kedagi tema kohustustest seoses ravimi ohutu kasutamise ja loote kokkupuute vältimisega.“

Rasestumisvõimeliste naiste riskiteadlikkuse vorm peab sisaldama lisaks:

- kinnitust, et tervishoiutöötaja on patsienti teavitanud järgmisest:

- vajadus vältida loote kokkupuudet;
- kui ta on rase või plaanib rasedust, ei tohi talidomiidi võtta;
- ta saab aru vajadusest vältida talidomiidi kasutamist raseduse ajal ning kasutada katkestusteta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid vähemalt 4 nädalat enne ravi alustamist, kogu ravi ajal ja vähemalt 4 nädalat pärast ravi lõppu;
- kui tal on vaja oma rasestumisvastast meetodit vahetada või selle kasutamine lõpetada peab ta teavitama:
  - rasestumisvastast vahendit väljakirjutavat arsti Thalidomide BMS'i kasutamisest,
  - Thalidomide BMS'i väljakirjutavat arsti rasestumisvastase meetodi vahetamisest või selle kasutamise lõpetamisest;
- rasedustestide tegemise vajadus, st enne ravi, ravi ajal iga 4 nädala järel ja pärast ravi;
- vajadus raseduse kahtluse korral ravi Thalidomide BMS'iga kohe lõpetada;
- vajadus võtta raseduse kahtluse korral kohe ühendust oma arstiga;
- ta ei tohi anda oma ravimit mitte ühelegi teisele inimesele,
- ta ei tohi loovutada verd ravi ajal (k.a ravikatkestuste ajal) ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast Thalidomide BMS'iga ravi lõpetamist,
- kasutamata kapslid tuleb pärast ravi lõpetamist apteeki tagastada.

Rasestumisvõimetute naiste riskiteadlikkuse vorm peab sisaldama lisaks:

- kinnitust, et tervishoiutöötaja on patsienti teavitanud järgmisest:

- ta ei tohi anda oma ravimit mitte ühelegi teisele inimesele,
- ta ei tohi loovutada verd ravi ajal (k.a ravikatkestuste ajal) ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast Thalidomide BMS'iga ravi lõpetamist,
- kasutamata kapslid tuleb pärast ravi lõpetamist apteeki tagastada.

Meespatsientide riskiteadlikkuse vorm peab sisaldama lisaks:

- kinnitust, et tervishoiutöötaja on patsienti teavitanud järgmisest:

- vajadus vältida loote kokkupuudet;
- talidomiid eritub spermasse ning seksuaalvahekorra ajal raseda või rasestumisvõimelise naispartneriga, kes ei kasuta efektiivset rasestumisvastast vahendit, on vaja kasutada kondoomi (isegi juhul, kui mehele on tehtud vasektoomia);
- partneri rasestumisel peab ta oma raviarsti kohe teavitama ja kasutama alati kondoomi;
- ta ei tohi anda oma ravimit mitte ühelegi teisele inimesele;
- ravi ajal Thalidomide BMS'iga (k.a ravikatkestuste ajal) ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist ei tohi ta verd või spermat loovutada;
- kasutamata kapslid tuleb pärast ravi lõpetamist apteeki tagastada.



**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VOLDIKPAKEND**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Thalidomide BMS 50 mg kõvakapsel  
*thalidomidum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kapsel sisaldab 50 mg talidomiidi.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

HOIATUS: talidomiid põhjustab sünnidefekte ja loote surma. Mitte kasutada raseduse ega imetamise ajal.

Peate järgima Thalidomide BMS'i raseduse ennetusprogrammi tingimusi.

Hoida pakend suletuna.

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim tagastatakse apteeki.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/443/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Thalidomide BMS 50 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Ainulaadset identifikaatorit kandev 2D-ribakood

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Thalidomide BMS 50 mg  
*thalidomidum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Thalidomide BMS 50 mg kõvakapslid talidomiid (*thalidomidum*)

#### HOIATUS

**Talidomiid põhjustab sünnidefekte ja loote surma. Ärge kasutage talidomiidi, kui olete rase või kui võite rasestuda. Peate järgima arsti käest saadud rasestumisvastaseid nõuandeid.**

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Thalidomide BMS ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Thalidomide BMS'i kasutamist
3. Kuidas Thalidomide BMS'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Thalidomide BMS'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Thalidomide BMS ja milleks seda kasutatakse

##### Mis ravim on Thalidomide BMS

Thalidomide BMS sisaldab toimeainena talidomiidi. See kuulub immuunsüsteemi talitlust mõjutavate ravimite rühma.

##### Milleks Thalidomide BMS'i kasutatakse

Thalidomide BMS'i kasutatakse koos kahe teise ravimiga – melfalaani ja prednisooniga – täiskasvanute raviks, kellel on vähivorm, mida nimetatakse hulгимüeloomiks. Seda kasutatakse vähemalt 65-aastastel inimestel, kellel on haigus hiljuti diagnoositud ja kellele ei ole varem hulгимüeloomi raviks muud ravimit määratud, või vanuses kuni 65 aastat, keda ei saa ravida keemiaravi suurte annustega, millega organismil võib olla väga raske toime tulla.

##### Mis on hulгимüeloom

Hulгимüeloom on vähivorm, mis kahjustab teatavat tüüpi vere valgeliblesid ehk plasmarakke. Need rakud kogunevad luuüdise ja hakkavad kontrollimatult jagunema. See võib kahjustada luid ja neere. Hulгимüeloom ei ole üldjuhul ravitav. Selle nähud ja sümptomid võivad siiski mõneks ajaks tunduvalt väheneda või kaduda. Seda nimetatakse remissiooniks.

##### Kuidas Thalidomide BMS toimib

Thalidomide BMS'i toime seisneb keha immuunsüsteemi abistamises ja vähi otseses ründamises. Sellel on mitu erinevat toimet:

- vähirakkude arenemise peatamine,
- veresoonte kasvu peatamine kasvajas,
- immuunsüsteemi osa stimuleerimine vähirakke ründama.

## 2. Mida on vaja teada enne Thalidomide BMS'i kasutamist

Täpsed juhised saate oma arstilt, eelkõige talidomiidi mõju kohta sündimata lastele (kirjeldatud Thalidomide BMS'i raseduse ennetusprogrammis).

Arst annab teile patsiendile mõeldud koolitusbrošüüri. Lugege seda hoolikalt ja järgige selles olevaid juhiseid.

Kui te ei saa neist juhistest täielikult aru, paluge arstil neid endale uuesti selgitada, enne kui kasutate talidomiidi. Lisateavet lugege ka selle lõigu punktides „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ ja „Rasedus ja imetamine“.

### Thalidomide BMS'i ei tohi kasutada

- kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, **sest Thalidomide BMS põhjustab sünnidefekte ja loote surma;**
- kui te võite rasestuda, välja arvatud, kui te olete võimeline järgima või täitma kõiki nõutavaid rasestumisvastaseid meetmeid rasedusest hoidumiseks (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ ja „Rasedus ja imetamine“);
- kui te olete rasestumisvõimeline, teeb teie arst koos iga retseptiga sissekande, et vajalikud meetmed on rakendatud, ning annab teile selle kohta kinnituse;
- kui olete talidomiidi või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Ärge kasutage Thalidomide BMS'i, kui mõni eeltoodud hoiatus puudutab teid. Kui te ei ole kindel, pidage enne Thalidomide BMS'i võtmist nõu arsti või apteekriga.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga järgmistel juhtudel.

#### **Naised**, kes kasutavad Thalidomide BMS'i

Enne ravi alustamist uurige oma arstilt, kas rasestumine on võimalik, isegi kui te arvate, et see on ebatõenäoline. Isegi kui teil ei ole vähivavi järgselt menstruatsiooni, võite rasestuda.

Kui te olete võimeline rasestuma:

- arst tagab, et teile tehakse raseduse laboratoorne uuring
  - enne ravi,
  - iga 4 nädala järel ravi ajal,
  - 4 nädalat pärast ravi lõppu;
- te peate rakendama tõhusat rasestumisvastast meetodit:
  - vähemalt 4 nädalat enne ravi alustamist,
  - ravi ajal,
  - kuni vähemalt 4 nädalat pärast ravi lõppu.

Arst soovitab teile, millist rasestumisvastast meetodit rakendada.

Kui te olete võimeline rasestuma, siis märgib teie arst iga retsepti väljastamisel, millised eespool kirjeldatud vajalikud meetmed on rakendatud.

#### **Mehed**, kes kasutavad Thalidomide BMS'i

Talidomiid eritub seemnevedelikku. Seetõttu ärge olge kaitsmata seksuaalvahekorras, isegi kui teile on tehtud vasektoomia.

- Rasedust ja kokkupuudet ravimiga raseduse ajal tuleb vältida. Kasutage alati kondoomi:
  - ravi ajal,
  - vähemalt 7 päeva jooksul pärast ravi lõppu;
- te ei tohi olla spermadoonor:
  - ravi ajal,
  - vähemalt 7 päeva jooksul pärast ravi lõppu.



## Kõik patsiendid

Enne Thalidomide BMS'i kasutamist öelge arstile, kui:

- te ei saa aru arsti nõuannetest rasestumisvastaste vahendite kasutamise kohta või tunnete, et ei saa neid nõuandeid järgida;
- teil on olnud südameinfarkt, on kunagi varem olnud veresoone ummistus (tromb) või kui te suitsetate, teil on kõrge vererõhk või kõrge kolesteroolitase. Ravi ajal Thalidomide BMS'ga on teil suurenenud risk trombide tekkeks veenides ja arterites (vt ka lõik 4, „Võimalikud kõrvaltoimed“);
- teil on olnud või on neuropaatia, st närvikahjustus, mis põhjustab torkimistunnet, koordinatsioonihäireid või valu kätes või jalgades (vt ka lõik 4, „Võimalikud kõrvaltoimed“);
- teie südametegevus on olnud või on aeglane (see võib olla bradükardia sümptom);
- teil on kõrge vererõhk kopsude arterites (vt ka lõik 4, „Võimalikud kõrvaltoimed“);
- teie valgete vereliblede arv on vähenenud (neutropeenia), millega kaasneb palavik ja nakkus;
- teie vereliistakute (trombotsüütide) arv on vähenenud. Teil on suurem kalduvus veritsusele ja verevalumite tekkele;
- teil on või on olnud maksakahjustus (maksahaigused), sealhulgas maksatalitluse uuringute ebanormaalsed tulemused;
- teil on või on varem olnud rasked nahareaktsioonid, mida nimetatakse Stevensi-Johnsoni sündroomiks, toksiliseks epidermaalseks nekrolüüsiks või DRESS-sündroomiks (nimetatakse ka DRESS-iks või ravimi suhtes esineva ülitundlikkuse sündroomiks). (Nende sümptomite kirjeldust vt lõigust 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“);
- teil on olnud Thalidomide BMS'i võttes allergiline reaktsioon, nt lööve, sügelus, turse, pööritustunne või hingamisraskused;
- teil on olnud unisust;
- teil on olnud palavikku, külmavärinaid ja tugevat vappkülma, millega võis kaasneda madal vererõhk ja segasus (need võivad olla raskete infektsioonide sümptomid);
- teil on või on varasemalt olnud viirusinfektsioon, eelkõige võõtohatis, B-hepatiidi infektsioon või HIV. Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arstiga. Ravi Thalidomide BMS'iga võib põhjustada viirus kandlusega patsientidel viiruse taasaktiveerumist, mille tulemusel infektsioon kordub. Teie arst peab kontrollima, kas teil on kunagi olnud B-hepatiidi infektsioon;
- teil on probleeme neerude või maksaga (vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Teie kilpnäärmehaigust kontrollitakse enne talidomiidi võtmist ja jälgitakse ravi ajal.

Teatage oma arstile või meditsiiniõele otsekohe, kui teil tekib ükskõik millal ravi ajal või pärast ravi mõni järgmistest nähtudest: nägemise ähmastumine, nägemiskaotus või kahelinägemine, kõnehäired, jäsemenõrkus, kõndimis- või tasakaaluhäired, püsiv tuimus, tundlikkuse vähenemine või kadumine, mälukaotus või segasus. Need kõik võivad olla raske ja potentsiaalselt surmaga lõppeva ajuhaiguse, progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) sümptomid. Kui teil esines neid sümptomeid juba enne ravi Thalidomide BMS'iga, teatage arstile nende sümptomite mis tahes muutustest.

Teie arst võib kontrollida, kas kasvajakoe üldhulk teie organismis, k.a luuüdis on suur. See võib põhjustada seisundit, mille puhul kasvajakud lagunevad ja kutsuvad kehas esile keemiliste ainete ebatavalisi tasemeid, mis võivad põhjustada neerupuudulikkust (seda seisundit nimetatakse kasvaja lahustussündroomiks) (vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Teie arst peab hindama, kas teil tekivad Thalidomide BMS'iga ravi ajal täiendavat tüüpi hematoloogilised pahaloomulised kasvajakud (äge müeloidleukeemia ja müelodüsplastilised sündroomid; vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Ravikuuri ajal Thalidomide BMS'iga ja vähemalt 7 päeva pärast ravikuuri lõppu ei tohi olla veredoonor.

Ärge kasutage Thalidomide BMS'i, kui eeltoodu kehtib teie puhul. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Thalidomide BMS'i kasutamist nõu arstiga.

## **Lapsed ja noorukid**

Thalidomide BMS'i ei soovitata kasutada lastel ja noortel vanuses kuni 18 aastat.

## **Muud ravimid ja Thalidomide BMS**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid. Teiste ravimite hulka on arvatud ilma retseptita ostetud ravimid, sealhulgas taimsed ravimid.

Kindlasti teatage arstile, kui kasutate ravimeid:

- mis põhjustavad unisust, sest talidomiid võib nende mõju tugevdada. Nende hulka kuuluvad rahustid (nt anksiolüütikumid, hüpnootikumid, antipsühhootikumid, H<sub>1</sub>-antihistamiinid, opiaadi derivaadid ja barbituraadid);
- mis aeglustavad südametegevust (kutsuvad esile bradükardiat, näiteks antikoliinesteraasid ja beetablokaatorid);
- mida kasutatakse südamehäirete ja tüsistuste korral (nt digoksiin) või vere vedeldamiseks (nt varfariin);
- mis on seotud neuropaatiaga, nt muud vähiravimid;
- mida kasutatakse rasestumise vältimiseks.

## **Thalidomide BMS koos toidu, joogi ja alkoholiga**

Ravi ajal Thalidomide BMS'iga ei tohi tarvitada alkohoolseid jooke, sest Thalidomide BMS koos alkoholiga võib teid veelgi unisemaks teha.

## **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

### Rasedus

Talidomiid põhjustab sündimata lapsele tõsiseid kaasasündinud väärarendeid või surma.

- Rasedale naisele manustatud üks kapsel võib põhjustada tõsiseid kaasasündinud väärarendeid.
- Nendeks defektideks on lühenenud käed, jalad, käe- ja jalalabade deformatsioonid, silma ning kõrva defektid ja siseelundite häired.

Raseduse ajal ei tohi Thalidomide BMS'i kasutada. Lisaks ei tohi rasestuda ravi ajal Thalidomide BMS'iga.

Kui te olete rasestumisvõimeline naine, siis peate rakendama tõhusat rasestumisvastast meetodit (vt lõik 2 „Mida on vaja teada enne Thalidomide BMS'i kasutamist“).

### **Peate ravi lõpetama ja kohe teavitama oma arsti:**

- kui teil on menstruatsioon ära jäänud või teil on ebaregulaarne menstruaalverejooks või kui arvate, et olete rase;
  - kui teil oli heteroseksuaalne seksuaalvahekord tõhusat rasestumisvastast meetodit rakendamata.
- Kui te rasestute ravi ajal talidomiidiga, lõpetage ravi ja teavitage koheselt oma arsti.

Thalidomide BMS'iga ravitavad mehed, kellel on rasestumisvõimeline naispartner, vt teavet lõigust 2 „Mida on vaja teada enne Thalidomide BMS'i kasutamist“. Kui teie partner rasestub ajal, kui te saate ravi talidomiidiga, peate sellest teavitama koheselt oma arsti.

### Imetamine

Ärge imetage last Thalidomide BMS'i kasutamise ajal, sest ei ole teada, kas talidomiid eritub rinnapiima.

## **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui teil tekivad sellised kõrvaltoimed, nagu peapööritus, väsimus, unisus või nägemise hägustumine.

### 3. Kuidas Thalidomide BMS'i kasutada

Kasutage Thalidomide BMS'i alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### Kui palju kasutada

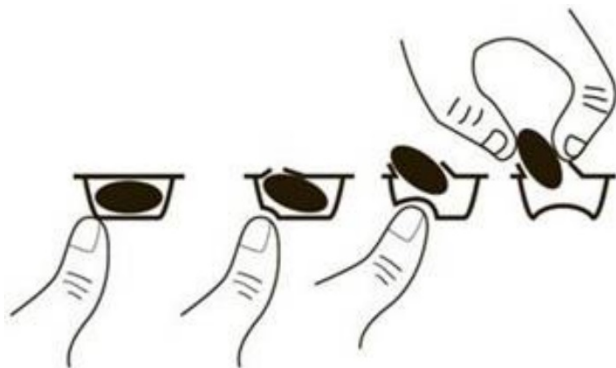
Soovitav annus 75-aastastele ja noorematele täiskasvanutele on 200 mg (4 x 50 mg kapslit) ööpäevas või üle 75 aasta vanustele täiskasvanutele 100 mg (2 x 50 mg kapslit) ööpäevas. Teie arst määrab teile sobiva annuse, jälgib teie haiguse kulgu ja vajadusel võib annust korrigeerida. Teie arst ütleb teile, kuidas Thalidomide BMS'i kasutada ja kui kaua te seda kasutama peate (vt lõik 2 „Mida on vaja teada enne Thalidomide BMS'i kasutamist“).

Thalidomide BMS'i manustatakse ravitsükli, mis kestab 6 nädalat, igal päeval, koos melfalaani ja prednisooniga, mida manustatakse iga 6-nädalase tsükli 1. kuni 4. päeval.

#### Ravimi kasutamine

- Ärge murdke kapsleid osadeks, purustage ega närige katki. Kui purunenud Thalidomide BMS'i kapslist väljuv pulber satub nahale, peske kohe nahapiirkonda hoolikalt seebi ja veega.
- Tervishoiutöötajad, hooldajad ja pereliikmed peavad blistri või kapsli käsitsemisel kandma ühekordselt kasutatavaid kindaid. Pärast käsitsemist tuleb kindad nahaga kokkupuute vältimiseks ettevaatlikult eemaldada, panna suletavasse polüetüleenist kilekotti ja hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Seejärel tuleb käsi korralikult pesta seebi ja veega. Rasedad või naised, kes arvavad, et võivad olla rasedad, ei tohi seda blistrit või kapslit käsitseda.
- Manustage ravimit suu kaudu.
- Neelake kapslid alla klaasitäie veega.
- Ärge purustage ega närige kapsleid.
- Manustage ravimikapslid ühekordse annusena enne voodisse heitmist. See muudab teid vähem uniseks muul ajal.

Kapsli blistrist väljavõtmiseks suruge läbi fooliumi välja ainult kapsli üks ots. Ärge vajutage kapsli keskele, sest kapsel võib puruneda.



#### Kui te kasutate Thalidomide BMS'i rohkem kui ette nähtud

Kui te kasutate Thalidomide BMS'i rohkem kui ette nähtud, peate seda kohe ütlema oma arstile või pöörduma haiglasse. Kui võimalik, võtke ravimi pakend ja see infoleht kaasa.

#### Kui te unustate Thalidomide BMS'i kasutada

Kui unustate Thalidomide BMS'i harilikul ajal võtta ja

- on möödunud vähem kui 12 tundi, siis võtke oma kapslid kohe sisse;
- on möödunud rohkem kui 12 tundi, siis ärge võtke kapsleid. Manustage järgmised kapslid järgmisel päeval, harilikul ajal.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Selle ravimiga võivad tekkida järgnevad kõrvaltoimed.

##### **Katkestage Thalidomide BMS'i manustamine ja teatage kohe oma arstile, kui märkate mistahes järgmist tõsist kõrvaltoimet – võite vajada kiiresti ravi:**

- Äärmiselt tugevad ja tõsised nahareaktsioonid. Nahal võib kõrvaltoime avalduda lööbena villidega või ilma. Võivad tekkida nahaärritus, haavandid või paistetud suus, kõris, silmades, ninas ja suguelundite ümbruses, turse ja palavik ning gripilaadsed sümptomid. Need sümptomid võivad olla harvaesinevate tõsiste nahareaktsioonide Stevensi-Johnsoni sündroomi, toksilise epidermaalse nekrolüüsi ja DRESS-sündroomi tunnused.
- Allergilised reaktsioonid, näiteks paikne või üle keha levinud, kihelust põhjustav lööve, angioödeem ja anafülaktiline reaktsioon (rasked allergilised reaktsioonid, mis võivad avalduda nõgestõve, lööbe, silmade, suu või näo turse, hingamisraskuse või sügelusena).

##### **Õelge kohe oma arstile, kui märkate mis tahes järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest.**

- **Tuimus, torkimistunne, ebanormaalne koordineerimine või valu kätes ja jalgades.**  
See võib olla põhjustatud närvikahjustusest (nimetatakse perifeerseks neuropaatiaks), mis on väga sageli tekkiv kõrvaltoime. See võib olla väga äge, valulik ja invaliidistav. Kui peaksite selliseid sümptomeid kogema, rääkige sellest otsekohe oma arstile, kes võib annust vähendada või ravi katkestada. Selline kõrvalnäht juhtub tavaliselt pärast ravimi mitmekuulist manustamist, kuid võib juhtuda ka varem. Seisund võib tekkida ka mõni aeg pärast ravi lõppemist ja võib jääda püsima või aeglaselt taanduda.
- **Järsk valu rinnus või hingamisraskused.**  
See võib olla põhjustatud kopsuarterites tekkinud trombist (nimetatakse kopsuarteri trombembooliaks), mis on sageli tekkiv kõrvaltoime. Seisund võib tekkida ravi ajal või pärast ravi lõppu.
- **Jalavalu või -turse, eriti jala alumises osas või sääremarjadel.**  
Võib olla põhjustatud jalaveeni trombidest (süvaveeni tromboos), mis on sageli tekkiv kõrvaltoime. Seisund võib tekkida ravi ajal või pärast ravi lõppu.
- **Valu rindkeres, mis levib käsivarte, kaela, lõua, selja või kõhu piirkonda, higistamine ja õhupuudus, iiveldus või oksendamine.**  
Need võivad olla südamerabanduse e müokardiinfarkti sümptomid (mis võivad tuleneda trombidest moodustumisest südame arterites).
- **Nägemis- või kõnehäired, mis on ajutised.**  
Need võivad olla insuldi sümptomid (mis võivad tuleneda trombist teie aju arteris).
- **Palavik, külmavärinad, kurguvalu, kõha, suuhaavandid või muud infektsioonisümptomid.**
- **Veritsus või verevalum ilma vigastuseta.**

##### **Muud kõrvaltoimed on järgmised:**

On oluline märkida, et vähestel hulgimüeloomiga patsientidel võib tekkida täiendavaid vähivorme, eelkõige hematoloogilisi pahaloomulisi kasvaja, ning on võimalik, et ravi Thalidomide BMS'iga võib seda riski suurendada; seetõttu peab teie arst hoolikalt hindama kasu ja riski suhet, määraes teile ravi Thalidomide BMS'iga.

##### **Väga sagedad (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)**

- Kõhukinnisus.
- Uimasus.
- Unisus, väsimustunne.

- Värisemine (treemor).
- Vähenenud või ebanormaalne tundlikkus (düsesteesia).
- Käte ja jalgade turse.
- Vererakkude vähesus. Seetõttu olete tundlikum nakkuse suhtes. Teie arst kontrollib Thalidomide BMS'i ravi ajal teie vererakkude hulka.

#### **Sagedad** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- Seedehäired, halb enesetunne (iiveldus), oksendamine, suukuivus.
- Lööve, nahakuivus.
- Valgeliblede arvu vähenemine (neutropeenia) koos palaviku ja infektsiooniga.
- Puna- ja valgeliblede ning trombotsüütide arvu samaaegne vähenemine (pantsütopeenia).
- Nõrkustunne, rammetus, kõikumistunne, energia või jõu puudus, madal vererõhk.
- Palavik, üldine halb enesetunne.
- Krambihood.
- Peapööritus, raskused ülestõusmisel ja liikumisel.
- Hägune nägemine.
- Hingamisteede nakkused (pneumoonia), kopsuhaigused.
- Aeglane südametöö, südamepuudulikkus.
- Depressioon, segasus, meeleolu muutused, ärevus.
- Kuulmise halvenemine või kurtus.
- Neeruhaigus (neerupuudulikkus).

#### **Aeg-ajalt esinevad** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- Põletik ja turse kopsutorudes (bronhiit).
- Mao limaskestast põletik.
- Jämesoole (kooloni) mulgustus, mis põhjustab infektsiooni.
- Sooleummistus.
- Vererõhu langus püsti seistes, mis võib põhjustada minestamist.
- Südametegevuse häired (südameblokaad või kodade virvendus), minestustunne või minestamine.

#### **Teadmata** (olemasolevate andmete põhjal ei saa sagedust hinnata)

- Kilpnäärme alatalitus (hüpotüreosis).
- Seksuaalne düsfunktsioon, näiteks impotentsus.
- Raskekujuline vereinfektsioon (sepsis), millega kaasnevad palavik, külmavärinad ja tugev vappumine ning võimalike tüsistustena madal vererõhk ja segasus (septiline šokk).
- Kasvaja lahustussündroom – metaboolsed tüsistused, mis võivad tekkida vähiravi ajal ja vahel ka ilma ravita. Neid tüsistusi põhjustavad hävivate vähirakkude lagunemise tooted ning need võivad olla järgmised: muutused vere keemilises koostises; kaaliumi, fosfori ja kusihaiguse kõrge tase ja madal kaltsiumitase, mis põhjustavad muutusi neerude töös, südame löögisageduses, krambihoo ja vahel surma.
- Maksakahjustus (maksahäire), sealhulgas maksatalitluse uuringutulemuste kõrvalekalded.
- Mao- või sooleverejooks (seedetrakti verejooks).
- Parkinsoni tõve sümptomite (nt väris, depressioon või segasus) süvenemine.
- Valu ülakõhus ja/või seljas, mis võib olla tugev ja püsida mitu päeva ning millega võib kaasneda iiveldus, oksendamine, palavik ja pulsi kiirenemine – need sümptomid võivad tuleneda kõhunäärme põletikust (pankreatiit).
- Vererõhu tõus kopse verega varustavates veresoontes, mis võib põhjustada hingeldust, väsimust, peapööritust, valu rinnakeres, südamerütmi kiirenemist või turset säärtel või pahklupiirkonnas (pulmonaalne hüpertensioon).
- Viirusinfektsioonid, sealhulgas *herpes zoster* (ehk vöötohatis – viirushaigus, mis põhjustab valulikku villilist nahalöövet) ja B-hepatiidi infektsiooni kordumine (mis võib põhjustada naha ja silmade kollaseks muutumist, uriini tumepruuni värvust, valu paremal pool kõhupiirkonnas, palavikku ning iiveldust ja oksendamist).

- Aju seisund, mille sümptomid hõlmavad nägemishäireid, peavalu, krampe ja segadust kõrge vererõhuga või ilma (posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom; PRES).
- Väikeste veresoonte põletikust põhjustatud nahaseisund koos liigesevalu ja palavikuga (leukotsütoklastiline vaskuliit).

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Thalidomide BMS'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud voldikpakendil ja blisteril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge kasutage, kui täheldate vigastusi või avamismärke.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ravi lõppemisel peate tagastama kõik kasutamata kapslid arstile või apteekrile. Nende meetmetega hoitakse ära ravimi väärkasutamist.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Thalidomide BMS sisaldab**

- Toimeaine on talidomiid. Iga kapsel sisaldab 50 mg talidomiidi.
- Teised abiained on järgmised.
  - Kapsli sisu sisaldab eelželatiniseeritud tärklist ja magneesiumstearaati.
  - Kapsli kest sisaldab želatiini ja titaandioksiidi (E171).
  - Trükivärv koosneb šellakist, mustast raudoksiidist (E172) ja propüleenglükoolist.

### **Kuidas Thalidomide BMS välja näeb ja pakendi sisu**

Thalidomide BMS valged kõvakapslid märkega „Thalidomide BMS 50 mg“. Kapslid on voldikpakendis, mis sisaldab 28 kapslit (2 x 14 blisterpakendis kapslit).

### **Müügiloa hoidja**

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

### **Tootja**

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

### **Infoleht on viimati uuendatud**

## **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.