

**ANNES I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Thalidomide BMS 50 mg kapsuli ibsin

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula fiha 50 mg thalidomide.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Kapsuli bojod u opaki mmarkati b'“Thalidomide BMS 50 mg”.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Thalidomide BMS flimkien ma' melphalan u prednisone huwa indikat bħala l-ewwel linja ta' trattament ta' pazjenti b'majeloma multipla mhux trattata li għandhom  $\geq 65$  sena jew li m'humiex elegibbli għal doża għolja ta' kimoterapija.

Thalidomide BMS jingħata b'riċetta u jiġi mogħti skont il-Programm ta' Prevenzjoni ta' Tqala ta' Thalidomide BMS (ara sezzjoni 4.4).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u jkun monitorjat taħt is-superviżjoni ta' tobbja li għandhom kompetenza fil-ġestjoni ta' aġenti immunomodulatorji jew kimoterapewtiċi u jifhmu bi sħiħ ir-riskji involuti fit-terapija b'thalidomide u l-ħtiġijiet ta' monitoraġġ (ara sezzjoni 4.4).

#### Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' thalidomide hija ta' 200 mg oralment kuljum.

Għandu jintuża n-numru massimu ta' 12-il ċiklu ta' 6 ġimghat (42 jum).

**Tabella 1: Dozi tal-bidu għal thalidomide flimkien ma' melphalan u prednisone**

Età (snin)	ANC ( $\mu\text{L}$ )		Għadd tal-Plejlits ( $\mu\text{L}$ )	Thalidomide <sup>a,b</sup>	Melphalan <sup>c,d,e</sup>	Prednisone <sup>f</sup>
$\leq 75$	$\geq 1,500$	U	$\geq 100,000$	200 mg kuljum	0.25 mg/kg kuljum	2 mg/kg kuljum
$\leq 75$	$< 1,500$ iżda $\geq 1,000$	JEW	$< 100,000$ iżda $\geq 50,000$	200 mg kuljum	0.125 mg/kg kuljum	2 mg/kg kuljum
$> 75$	$\geq 1,500$	U	$\geq 100,000$	100 mg kuljum	0.20 mg/kg kuljum	2 mg/kg kuljum
$> 75$	$< 1,500$ iżda $\geq 1,000$	JEW	$< 100,000$ iżda $\geq 50,000$	100 mg kuljum	0.10 mg/kg kuljum	2 mg/kg kuljum

<sup>a</sup> ANC: Għadd Assolut tan-Neutrofil

<sup>b</sup> Thalidomide iddożat darba kuljum f'ħin l-irqad f'Jiem 1 sa 42 ta' kull ċiklu ta' 42 jum.

<sup>c</sup> Minhabba l-effett sedattiv assoċjat ma' thalidomide, hu magħruf li l-ghoti qabel l-irqad ġeneralment itejjeb it-tollerabilità.

<sup>d</sup> Melphalan iddożat darba kuljum f'ħin l-irqad f'Jiem 1 sa 4 ta' kull ċiklu ta' 42 jum.

<sup>e</sup> Għoti tad-doża ta' melphalan: naqqas b'50% għal insuffiċjenza tal-kliwi moderata (meħħija tal-kreatinina:  $\geq 30$  iżda  $< 50$  mL/min) jew

severa (CrCl: < 30 mL/min)

<sup>e</sup> Doża massima ta' kuljum ta' melphalan: 24 mg (individwi li jkollhom ≤ 75 sena) jew 20 mg (individwi li jkollhom > 75 sena).

<sup>f</sup> Prednisone iddożat darba kuljum f'Jiem 1 sa 4 ta' kull ciklu ta' 42 jum.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal: kazijiet tromboembolitiċi, newropatija periferali, reazzjonijiet severi tal-ġilda, bradikardja, sinkope, nġhas, newtrogenija u tromboċitopenija (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Jista' jkun meħtieġ li d-doża tingħata aktar tard, titnaqqas jew titwaqqaf għal kolloxx skont il-grad ta' NCI CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria).

Jekk ikunu għaddew inqas minn 12-il siegħa minn meta jkun qabeż doża, il-pazjent jista' jiehu d-doża. Jekk ikunu għaddew iktar minn 12-il siegħa minn meta jkun qabeż doża fil-hin normali, il-pazjent m'għandux jiehu d-doża, iżda għandu jiehu d-doża li jmiss fil-hin normali l-jum ta' wara.

#### *Kazijiet tromboembolitiċi*

It-tromboprofilassi għandha tingħata għal mill-inqas l-ewwel 5 xhur tal-kura speċjalment f'pazjenti b'fatturi addizzjonali ta' riskju trombotiku. Prodotti mediċinali antitrombotiċi profilattiċi, bħal eparini ta' piż molekulari baxx jew warfarin, għandhom ikunu rakkomandati. Id-deċiżjoni biex jittiehdu miżuri profilattiċi antitrombotiċi għandha ssir wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-fatturi tar-riskju bażiċi ta' pazjent individwali (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 4.8).

Jekk pazjent ikollu xi każ tromboemboliku, it-trattament għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda t-terapija ta' antikoagulazzjoni standard. Għaladarba l-pazjent ikun stabilizza ruħu fuq it-trattament tal-antikoagulazzjoni u kull kumplikazzjoni dwar l-okkorenza tromboembolitika tkun għet ikkontrollata, it-trattament b'thalidomide jista' jerġa' jibda mill-ġdid fuq id-doża oriġinali wara analiżi dwar il-benefiċċju u r-riskju. Il-pazjent għandu jissokta fuq it-terapija ta' antikoagulazzjoni waqt il-kors ta' trattament b'thalidomide.

#### *Newtrogenija*

L-għadd taċ-ċelluli tad-demem bojod u d-differenzjal għandhom jiġu immonitorjati fuq bażi regolari, b'konformità mal-linji gwida tal-onkoloġija, speċjalment f'pazjenti li jistghu jkunu iktar suxxettibbli għan-newtrogenija. Jista' jkun meħtieġ li d-doża tingħata aktar tard, titnaqqas jew titwaqqaf għal kolloxx skont il-grad ta' NCI CTC.

#### *Tromboċitopenija*

L-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat fuq bażi regolari, b'konformità mal-linji gwida tal-onkoloġija. Jista' jkun meħtieġ li d-doża tingħata aktar tard, titnaqqas jew titwaqqaf għal kolloxx skont il-grad ta' NCI CTC.

#### *Newropatija periferali*

Modifikazzjonijiet tad-doża minhabba newropatija periferali huma deskritti f'Tabella 2.

**Tabella 2: Modifikazzjonijiet tad-doża rakkomandati għal newropatija relatata ma' thalidomide fl-ewwel linja ta' trattament ta' myeloma multiplika**

Severità ta' newropatija	Modifikazzjoni tad-doża u tar-reġimen
Grad 1 (paraestesija, debulezza u/jew telf tar-riflessi) mingħajr telf fil-funzjoni	Ibqa' immonitorja il-pazjent b'eżami kliniku. Ikkunsidra tnaqqas id-doża jekk is-sintomi jiggravaw. Madankollu, it-tnaqqis fid-doża ma jkunx neċessarjament segwit minn titjib fis-sintomi.
Grad 2 (li jinterferixxi fil-funzjoni imma mhux f'attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum)	Naqqas id-doża jew waqqaf it-trattament u ibqa' mmonitorja l-pazjent b'eżami kliniku u newroloġiku. Jekk ma tarax titjib jew in-newropatija tibqa' sejra għall-aġar, waqqaf it-trattament. Jekk in-newropatija ttrizzolvi ruħha għal Grad 1 jew aħjar it-trattament jista' jerġa' jibda mill-ġdid jekk l-analiżi tal-benefiċċju/riskju huwa favorevoli.
Grad 3 (li jinterferixxi fl-attivitajiet ta' kuljum)	Waqqaf it-trattament
Grad 4 (newropatija li tidizabilita)	Waqqaf it-trattament

### *Reazzjonijiet allergiċi u reazzjonijiet severi tal-ġilda*

L-interruzzjoni jew it-twaqqif ta' Thalidomide għandhom jiġu kkunsidrati għal raxx tal-ġilda ta' Grad 2-3. Thalidomide irid jitwaqqaf f'każ ta' anġjoedema, reazzjoni anafilattika, raxx ta' Grad 4, raxx bil-qxur jew bl-imsiemer, jew jekk ikun hemm suspett tas-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS), nekrolisi epidermali tossika (TEN, toxic epidermal necrolysis), jew reazzjoni tal-medicina b' eosinofilja jew sintomi sistemici (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) u m'għandux jitkompla wara li jkun twaqqaf minhabba dawn ir-reazzjonijiet.

### *Popolazzjoni anzjana*

L-ebda aġġustament speċifiku tad-doża mhu rakkomandat għall-anzjani li jkollhom  $\leq 75$  sena. Għal pazjenti li jkollhom  $> 75$  sena, id-doża tal-bidu rakkomandata ta' thalidomide hi ta' 100 mg kuljum. Id-doża inizjali ta' melphalan titnaqqas għal anzjani li jkollhom  $> 75$  sena meta jiġu kkunsidrati r-riżerva tal-mudullun fil-linja bażi u l-funzjoni renali. Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' melphalan hi ta' 0.1 sa 0.2 mg/kg kuljum skont ir-riżerva tal-mudullun fil-linja bażi flimkien ma' tnaqqis addizzjonali tad-doża ta' 50 % għal insuffiċjenza renali moderata (tneħħija tal-kreatinina:  $\geq 30$  iżda  $< 50$  mL/minuta) jew severa (CrCl:  $< 30$  mL/minuta). Id-doża massima ta' kuljum ta' melphalan hi ta' 20 mg f' pazjenti li jkollhom  $> 75$  sena (ara Tabella 1).

### *Pazjenti b'impediment renali jew epatiku*

Thalidomide BMS ma ġiex formalment studjat f'pazjenti li għandhom il-funzjoni renali jew epatika indebolita. M'hemmx rakkomandazzjonijiet speċifiċi dwar id-doża għal dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti. Pazjenti li jbatu minn impediment sever tal-organi għandhom ikunu mmonitorjati bir-reqqa għall-reazzjonijiet avversi.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Thalidomide BMS fil-popolazzjoni pedjatrika għal indikazzjoni ta' majeloma multipla.

### Metodu ta' kif għandu jinġhata

Thalidomide BMS għandu jittiehed bħala doża waħda qabel l-irqad, sabiex jonqos l-effett ta' nġhas. Il-kapsuli m'għandhomx jinfethu jew jitgħaffġu (ara sezzjoni 6.6).

Hu rakkomandat li tagħfas biss fuq tarf wiehed tal-kapsula biex tneħħiha mill-folja, biex b'hekk tnaqqas ir-riskju ta' deformazzjoni jew qsim tal-kapsula.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għal thalidomide jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Nisa li huma tqal (ara sezzjoni 4.6).
- Nisa li jista' jkollhom it-tfal għajr meta l-kundizzjonijiet kollha tal-Programm ta' Prevenzjoni ta' Tqala jkunu ġew sodisfatti (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).
- Pazjenti rġiel li ma jistgħux isegwu jew jikkonformaw mal-miżuri kontraċettivi meħtieġa (ara sezzjoni 4.4).

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### Effetti teratoġeniċi:

Thalidomide huwa teratoġen uman qawwi, li jikkaguna frekwenzi għoljin ta' difetti tat-twelid li jistgħu jkunu severi u ta' periklu għal hajja. Thalidomide m'għandu qatt jintuża min-nisa li huma tqal jew minn nisa li jistgħu jinqabdu tqal hlief jekk il-kundizzjonijiet kollha tal-Programm għall-Prevenzjoni tat-Tqala jkunu ġew sodisfatti. Il-kundizzjonijiet tal-Programm ta' Prevenzjoni ta' Tqala għandhom ikunu sodisfatti għal pazjenti kollha nisa u rġiel.

### Kriterji għal nisa li ma jistax ikollhom tfal

Pazjenta mara jew partner mara ta' pazjent raġel hi kkonsidrata li jista' jkollha t-tfal ħlief meta tissodisfa ta' lanqas wieħed minn dawn il-kriterji:

- Età  $\geq 50$  sena u amenorreika għal  $\geq$  minn sena (Amenorreja wara terapija tal-kanċer jew matul it-treddiġ ma teskludix il-possibbiltà li dik il-persuna jista' jkollha t-tfal).
- Ċediment ovarju prematur ikkonfermat minn ginekologu speċjalist.
- Salpingo-ooforektomija bilaterali jew isterektomija li saret qabel.
- Ġenotip XY, sindromu ta' Turner, aġenesi fl-utru.

### Parir

Għal nisa li jista' jkollhom it-tfal, thalidomide huwa kontraindikata għajr meta l-kondizzjonijiet kollha li ġejjin huma sodisfatti:

- Hi tifhem ir-riskju teratoġeniku tat-tarbija mhix mwielda
- Hi tifhem il-bżonn ta' kontraċezzjoni effettiva, mingħajr interruzzjoni, mill-inqas minn 4 ġimgħat qabel ma jinbeda t-ttrattament tul il-perijodu kollu tat-ttrattament u għal mill-inqas 4 ġimgħat wara it-tmiem tat-ttrattament
- Anke jekk mara li jista' jkollha t-tfal għandha amenorreja din għandha ssegwi r-rakkomandazzjonijiet kollha dwar kontraċezzjoni effettiva
- Għandha tkun kapaċi tikkonforma mal-miżuri ta' kontraċezzjoni effettiva
- Hi informata u tifhem il-konsegwenzi potenzjali dwar tqala u l-bżonn li tikkonsulta mat-tabib tagħha malajr jekk ikun hemm ir-riskju ta' tqala
- Hi tifhem il-bżonn li tibda t-ttrattament malli tingħata thalidomide wara test negattiv tat-tqala
- Hi tifhem il-bżonn u taċċetta li jkollha tagħmel test tat-tqala kull 4 ġimgħat ħlief fil-każ ta' sterilizzazzjoni tat-tubi kkonfermata
- Hi tirrikonoxxi li tifhem il-perikli u l-prekawzzjonijiet meħtieġa assoċjati mal-użu ta' thalidomide.

Peress li thalidomide jinstab fis-semen, bhala prekawzzjoni l-pazjenti rġiel kollha li jieħdu thalidomide għandhom jissodisfaw il-kundizzjonijiet li ġejjin:

- Jifhem ir-riskju teratoġeniku jekk ikollu x'jaqsam sesswalment ma' mara tqila jew ma' mara li jista' jkollha t-tfal.
- Jifhem il-bżonn li juża kondom jekk ikollu x'jaqsam sesswalment ma' mara tqila jew mara li jista' jkollha t-tfal li ma tużax kontraċettivi effettivi (anki jekk ir-raġel kien għamel vasektomija), matul it-ttrattament, matul l-interruzzjoni tad-doża u għal mill-inqas 7 ijiem mill-waqfien tat-ttrattament.
- Jifhem li jekk is-sieħba tiegħu toħroġ tqila waqt li hu jkun qed jieħu thalidomide jew 7 ijiem wara li jkun waqaf jieħu thalidomide, hu għandu jinforma lit-tabib kuranti tiegħu immedjatament, u hu rakkomandat li jirreferi lis-sieħba tiegħu għand tabib li jispeċjalizza fit-teratoloġija jew b'esperjenza fit-teratoloġija, għal evalwazzjoni u parir.

It-tabib li jikteb ir-riċetta għandu jiżgura li:

- Il-pazjent jikkonforma mal-kundizzjonijiet tal-Programm ta' Prevenzjoni ta' Tqala li tinkludi konferma li hi għandha livell adegwat ta' għarfien.
- Il-pazjent ikun irrikonoxxa l-kundizzjonijiet msemmija hawn fuq.

### Kontraċezzjoni

Nisa li jista' jkollhom it-tfal, għandhom jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni għal mill-inqas 4 ġimgħat qabel il-bidu tat-ttrattament, waqt it-ttrattament, u sa mill-inqas 4 ġimgħat wara t-ttrattament b'thalidomide u anke f'każ ta' interruzzjoni tad-doża għajr meta l-pazjenta tikkometti ruħa għal astinenza assoluta u kontinwa kkonfermata kull xahar. Jekk il-pazjenta ma tiġix stabbilita fuq kontraċezzjoni effettiva, preferibbilment il-pazjenta għandha tiġi riferita lil professjonist tal-kura tas-saħħa xieraq għal pariri dwar kontraċettivi sabiex il-kontraċezzjoni tkun tista' tiġi mibdija.

Dawn li ġejjin jistgħu jkunu kkonsidrati bhala eżempji ta' metodi effettivi ta' kontraċezzjoni:

- Impjant
- Sistema ġo l-utru li tirrilaxxa levonorgestrel (IUS)
- Medroxyprogesterone acetate depot
- Sterilizzazzjoni tubali
- Att sesswali ma' partner raġel vażektomizzat biss; il-vażektomija trid tiġi kkonfermata b'żewġ testijiet negattivi tas-semen
- Pilloli tal-progesterone biss li jinpedixxu l-ovulazzjoni (jiġifieri desogestrel)

Minhabba r-riskju oġhla ta' tromboemboliżmu fil-vini f'pazjenti b'majeloma multipla (MM), pilloli kontraċettivi orali kkombinati mhumiex rakkomandati (ara sezzjoni 4.5). Jekk pazjenta attwalment qed tuża kontraċezzjoni orali kkombinata, hi għandha taqleb fuq wiehed mill-metodi effettivi mnizzla hawn fuq. Ir-riskju ta' tromboemboliżmu vengu jibqa' għal 4-6 ġimgħat wara l-waqfien ta' pilloli kontraċettivi kkombinati li jittiehdu mill-ħalq.

#### Testijiet tat-tqala

Testijiet tat-tqala taħt superviżjoni medika b'sensittività minima ta' 25 mIU/ml għandhom isiru fuq nisa li jista' jkollhom it-tfal kif delinejat hawn isfel. Din ir-regola tghodd ukoll għal nisa li jistgħu johorġu tqal li jipprattikaw astinenza assoluta u kontinwa.

#### Qabel il-bidu tat-trattament

Test tat-tqala taħt superviżjoni medika għandu jsir waqt il-konsultazzjoni meta thalidomide jiġi preskritt jew fit-tliet t'ijiem qabel il-viżta għand it-tabib, ġaladarba l-pazjenta tkun ilha tuża kontraċezzjoni effettiva għal ta' lanqas 4 ġimgħat. It-test għandu jiżgura li l-pazjenta mhix tqila meta tibda tiehu t-trattament b'thalidomide.

#### Follow-up u tmiem it-trattament

Test tat-tqala taħt superviżjoni medika għandu jiġi ripetut kull 4 ġimgħat li għandu jinkludi wkoll test wara 4 ġimgħat li jkun ntemm it-trattament, ħlief fil-każ ta' sterilizzazzjoni tat-tubi kkonfermata. Dawn it-testijiet tat-tqala għandhom isiru fil-jum tal-viżta li fihom tingħata r-riċetta jew fi żmien 3 ijiem qabel ma' issir il-viżta għand it-tabib.

#### Irgiel

Peress li thalidomide jinsab fis-semen, bhala prekawzjoni l-pazjenti rġiel kollha għandhom jużaw il-kondoms waqt it-trattament, waqt l-interruzzjoni tad-doża u għal mill-inqas 7 ijiem mill-waqfien tat-trattament jekk is-sieħba hi tqila jew mara li li tista' toħroġ tqila u li mhux qed tuża kontraċezzjoni effettiva.

Pazjenti rġiel m'għandhomx jagħtu semen jew sperma waqt it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem mill-waqfien ta' thalidomide.

#### Prekawzjonijiet addizzjonali

Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa li qatt m'għandhom jagħtu dan il-prodott mediċinali lil persuna oħra u sabiex jirritornaw kapsuli mhux użati lill-ispizjar tagħhom fi tmiem it-trattament.

Il-pazjenti m'għandhomx jagħtu demm waqt it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem mill-waqfien ta' thalidomide.

Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa u l-persuni li jieħdu ħsieb il-pazjenti għandhom jilbsu ingwanti li jintremew meta jmissu l-folja jew il-kapsula. Nisa tqal jew li jissuspettaw li huma tqal m'għandhomx imissu l-folja jew il-kapsula (ara sezzjoni 6.6).

#### Materjal edukattiv, restrizzjonijiet fuq il-ħruġ tar-riċetta tat-tabib u fuq l-ġhoti tal-mediċina mill-ispizjerji

Sabiex jassisti l-pazjenti biex ma jkunx hemm espożizzjoni fetali għal thalidomide, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq se jipprovi materjal edukattiv lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa biex jirrinforza t-twissijiet dwar it-teratogeniċità ta' thalidomide, biex jagħti parir dwar

kontraċezzjoni qabel ma jinbeda t-trattament, u biex jipprovdi gwida fuq il-bżonn ta' testijiet ta' tqala. Il-persuna li tagħti r-riċetta trid tinforma lill-pazjent dwar ir-riskju teratoġeniku mistenni u l-miżuri stretti ta' prevenzjoni tat-tqala kif speċifikati fil-Programm ta' Prevenzjoni tat-Tqala u tipprovdi lill-pazjenti b'fuljett edukattiv adattat għall-pazjent, kard tal-pazjent u/jew għodda ekwivalenti kif miftiehem ma' kull Awtorità Kompetenti Nazzjonali. B'kollaborazzjoni ma' kull Awtorità Kompetenti Nazzjonali, għe implementat programm ta' aċċess ikkontrollat li jinkludi l-użu ta' kard tal-pazjent u/jew għodda ekwivalenti għall-kontrolli tal-ħruġ tar-riċetta u/jew tal-ġhoti tal-medicina, u l-ġbir ta' informazzjoni relatata mal-indikazzjoni sabiex timmonitorja l-użu off-label fit-territorju nazzjonali. Idealment, l-ittestjar għat-tqala, il-ħruġ tar-riċetta u l-ġhoti tal-medicina, għandhom isehħu fl-istess jum. L-ġhoti ta' thalidomide lin-nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandu jseħħ fi żmien 7 ijiem minn meta tingħata r-riċetta u wara riżultat negattiv tat-test tat-tqala li jkun medikament issorveljat. Riċetti għal nisa li jistgħu jgħorġu tqal jistgħu jkunu għal tul massimu ta' 4 ġimgħat skont il-korsijiet tad-dożaġġ tal-indikazzjonijiet approvati (ara sezzjoni 4.2), u r-riċetti għall-pazjenti l-oħra kollha jistgħu jkunu għal tul massimu ta' 12-il ġimgħa.

### Amenorreja

L-użu ta' thalidomide jista' jiġi assoċjat ma' disturbi fil-mestruwazzjoni li jinkludu amenorreja. Amenorreja matul it-terapija b'thalidomide għandha tiġi meqjusa li tirriżulta minn tqala, sakemm ikun medikament ikkonfermat li l-pazjenta ma tkunx tqala. Mekkanizmu ċar li bih thalidomide jista' jinduci l-amenorreja ma jistax jiġi spjegat. L-avvenimenti rrapportati seħħew f'nisa żagħżagħ (qabel ma kellhom il-menopawsa) (età medjana ta' 36 sena) li kienu qed jirċievu thalidomide għal indikazzjonijiet li ma kinux majeloma multipla, bdew fi żmien 6 xhur minn meta bdew il-kura, u dawn l-avvenimenti għebu malli twaqqaf thalidomide. F'rapporti ddokumentati ta' każijiet b'evalwazzjoni tal-ormoni, l-avveniment ta' amenorreja għe assoċjat ma' tnaqqis fil-livelli ta' estradiol u żieda fil-livelli ta' FSH/LH. Meta pprovduti, antikorpi antiovarji kienu negattivi u l-livell ta' prolactin kien fil-medda normali.

### Disturbi kardjovaskulari

#### Infart mijokardijaku

Infart mijokardijaku (MI) kien irrapportat f'pazjenti li kienu qed jirċievu thalidomide, l-aktar f'dawk magħrufin li għandhom fatturi ta' riskju. Pazjenti magħrufin li għandhom fatturi ta' riskju għal MI, li jinkludu trombożi fil-passat, għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u għandha tittiehed azzjoni biex il-fatturi ta' riskju modifikabbli kollha jiġu mminimizzati kemm jista' jkun (eż. tipjip, pressjoni għolja, u iperlipidemija).

#### Avvenimenti tromboemboliċi venuzi u arterjali

Pazjenti kkurati b'thalidomide għandhom żieda fir-riskju ta' tromboemboliżmu venuż (bħal trombożi tal-vini fil-fond u emboliżmu pulmonari) u tromboemboliżmu arterjali (bħal infart mijokardijaku u avveniment ċerebrovaskulari) (ara sezzjoni 4.8). Ir-riskju jidher l-akbar fl-ewwel 5 xhur tat-terapija. Rakkomandazzjonijiet dwar it-tromboprofilassi u t-terapija tad-dożaġġ/antikoagulazzjoni huma pprovduti f'sezzjoni 4.2.

Passat preċidenti ta' avvenimenti tromboemboliċi jew għoti fl-istess hin ta' aġenti eritropojetici jew aġenti oħra bħal terapija li tibdel l-ormoni, għandhom mnejn iżidu r-riskju tromboemboliku f'dawn il-pazjenti. Għaldaqstant, dawn l-aġenti għandhom jintużaw bil-kawtela f'pazjenti li jbagħtu minn mijeloma multiplika u li qed jirċievu thalidomide bi prednisone u melphalan. B'mod partikulari, il-koncentrazzjoni tal-emoglobina ta' iktar minn 12g/dl għandha twassal għat-twaqqif ta' sustanzi eritropojetici. Għandha tittiehed azzjoni biex wiehed jipprova jimminimizza l-fatturi ta' riskju modifikabbli kollha (eż. tipjip, pressjoni għolja, u iperlipidemija).

Il-pazjenti u tobbha huma avżati biex joqogħdu attenti għal sinjali u sintomi ta' tromboemboliżmu. Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex ifittxu kura medika jekk jiżviluppaw sintomi bħal qtugħ ta' nifs, uġiġħ fis-sider, nefha fid-dirgħajn jew fir-riglejn.

### Disturbi tat-tirojde

Każijiet ta' ipotirojdiżmu kienu rrapportati. Huwa rakkomandat kontroll ottimali ta' kundizzjonijiet diġà eżistenti li jaffettwaw il-funzjoni tat-tirojde qabel ma jinbeda t-trattament. Huwa rakkomandat

monitoraġġ tal-linja bażi u monitoraġġ kontinwu tal-funzjoni tat-tirojde.

### Newropatija periferali

Newropatija periferali hija reazzjoni avversa komuni ħafna, potenzjalment severa għal trattament b'thalidomide li jista' jirriżulta fi ħsara irriversibbli (ara sezzjoni 4.8). Matul studju ta' fażi 3 il-hin medjan għall-ewwel avveniment newropatiku kien ta' 42.3 ġimgħa.

Jekk il-pazjent jesperjenza newropatija periferali, imxi skont l-istruzzjonijiet tal-modifikazzjoni tad-doża u l-iskeda pprovduti f' sezzjoni 4.2.

Huwa rakkomandat il-monitoraġġ bir-reqqa tal-pazjenti għal sintomi ta' newropatija. Is-sintomi jinkludu paretisija, disestesija, skomfort, koordinazzjoni annormali u debolezza.

Huwa rakkomandat li jsiru eżamijiet kliniċi u newroloġiċi fuq pazjenti qabel ma' tinbeda t-terapija b'thalidomide, u li monitoraġġ ta' rutina jitwettaq regolarment waqt it-trattament. Prodotti mediċinali magħrufa li huma assoċjati ma' newropatija għandhom jintużaw b'kawtela minn pazjenti li jirċievu thalidomide (ara sezzjoni 4.5).

Thalidomide jista' ukoll potenzjalment jaggrava newropatija eżistenti u għalhekk m'għandux jintuża f'pazjenti b'sinjali jew sintomi kliniċi ta' newropatija periferali għajr meta l-benefiċċji kliniċi jisbqu r-riskji.

### Sinkope, bradikardja u imblokk atriyoventikulari

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinkope, bradikardja u imblokk atriyoventikulari; jista' jkun meħtieġ li titnaqqas jew titwaqqaf id-doża.

### Pressjoni tad-demem pulmonari

Każijiet ta' pressjoni għolja pulmonari, xi wħud fatali, ġew irrappurtati f' pazjenti kkurati b'thalidomide. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal sinjali u sintomi tal-mard kardjopulmonari sottostanti qabel il-bidu u waqt it-terapija b'thalidomide.

### Disturbi ematoloġiċi

#### Newtropenija

L-inċidenza ta' newtropenija ta' grad 3 jew 4 irrappurtata bħala reazzjonijiet avversi kienet oghla f'pazjenti ta' majeloma multipla li kienu qed jirċievu MPT (Melphalan, Prednisone, Thalidomide) minn f'dawk li kienu qed jirċievu MP (Melphalan, Prednisone): 42.7 % kontra 29.5 % rispettivament (studju IFM 99-06). Reazzjonijiet avversi minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq bħal newtropenija bid-deni u pancitopenija, ġew irrappurtati b'thalidomide. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati, u d-dewmien, it-tnaqqis jew it-twaqqif tad-doża jista' jkun meħtieġ (ara sezzjoni 4.2).

#### Tromboċitopenija

Tromboċitopenija, li tinkludi reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew 4, ġiet irrappurtata f'pazjenti b'majeloma multipla li kienu qed jirċievu MPT. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati, u d-dewmien, it-tnaqqis jew it-twaqqif tad-doża jista' jkun meħtieġ (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti u tobba huma avżati biex joqogħdu attenti għal sinjali u sintomi ta' ħruġ ta' demm, li jinkludu tbenġil u frig u emorraġija gastrointestinali, speċjalment f'każ ta' prodott mediċinali li jingħata fl-istess hin li hu suxxettibbli li jikkaguna ħruġ ta' demm (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

### Disturbi tal-fwied

Disturbi tal-fwied, primarjament testijiet tal-fwied b'riżultati anormali, ġew irrappurtati. L-ebda andament speċifiku ma ġie identifikat bejn anormalitajiet epatoċellulari u kolestatiċi, b'xi każijiet li kellhom preżentazzjoni mħallta. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet seħhew fl-ewwel xahrejn tat-terapija u fiequ spontanjament mingħajr kura wara t-twaqqif ta' thalidomide. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal funzjoni tal-fwied, partikularment f'każ ta' disturb tal-fwied li kien jeżisti minn qabel jew l-użu fl-istess hin ta' prodott mediċinali suxxettibbli li jikkaguna disfunzjoni fil-fwied (ara sezzjoni 4.8).



### Reazzjonijiet allergiċi u reazzjonijiet severi tal-ġilda

Ġew irrappurtati reazzjonijiet allergiċi inklużi anġjoedema, reazzjoni anafilattika u reazzjonijiet severi tal-ġilda, li kienu jinkludu s-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS), nekrolisi epidermali tossika (TEN), u reazzjoni tal-medicina b'eosinofilja jew sintomi sistemici (DRESS) bl-użu ta' Thalidomide. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir dwar is-sinjali u s-sintomi ta' dawn ir-reazzjonijiet minn dawk li jagħtuhom ir-riċetta, u għandhom jiġu avżati biex ifittxu attenzjoni medika immedjatament jekk jiżviluppaw dawn is-sintomi. L-interruzzjoni jew it-twaqqif ta' Thalidomide għandhom jiġu kkunsidrati għal raxx tal-ġilda ta' Grad 2-3. Thalidomide irid jitwaqqaf f'każ ta' anġjoedema, reazzjoni anafilattika, raxx ta' Grad 4, raxx bil-qxur jew bl-imsiemer, jew jekk ikun hemm suspett ta' SJS, TEN jew DRESS, u m'għandux jerga' jinbeda wara li jkun twaqqaf għal dawn ir-reazzjonijiet (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

### Nghas

Huwa komuni ħafna li thalidomide jikkawża n-nghas. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jevitaw sitwazzjonijiet fejn in-nghas jista' jkun problema u sabiex ifittxu parir mediku qabel jieħdu prodotti medicinali oħra magħrufa li jikkawżaw in-nghas. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati u għandu mnejn ikun hemm bżonn ta' tnaqqis tad-doża.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir dwar l-indeboliment possibbli ta' kapacitajiet mentali u/jew fiżiċi meħtieġa għal xogħlijiet perikolużi (ara sezzjoni 4.7).

### Sindromu tal-lisi tat-tumur

Il-pazjenti li huma f'riskju tas-sindromu tal-lisi tat-tumur huma dawk b'tumur kbir jew estensiv qabel il-kura. Dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib u għandhom jittieħdu prekawzzjonijiet xierqa.

### Infezzjonijiet

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal infezzjonijiet severi li jinkludu sepsis u xokk settiku.

Ġew irrappurtati każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid virali f'pazjenti li kienu qed jirċievu thalidomide, li jinkludu każijiet serji ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-virus ta' herpes zoster jew tal-epatite B (HBV).

Xi whud mill-każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid ta' herpes zoster irriżultaw fit-tixrid tal-herpes zoster, u kienu jeħtieġu t-twaqqif temporanju tal-kura b'thalidomide u kura antivirali adegwata.

Xi whud mill-każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-HBV aggrawaw għal insuffiċjenza akuta tal-fwied u rriżultaw fit-twaqqif ta' thalidomide. L-istat tal-virus tal-epatite B għandu jiġi stabbilit qabel ma tinbeda l-kura b'thalidomide. Għal pazjenti li jkunu pożittivi għal infezzjoni bl-HBV, konsultazzjoni ma' tabib b'kompetenza fil-kura tal-epatite B hi rakkomandata.

Il-pazjenti li fil-passat kienu infettati għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni mill-ġdid virali, li jinkludu infezzjoni attiva bl-HBV matul il-perjodu kollu tat-terapija.

### Lewkoencefalopatija multifokali progressiva (*Progressive multifocal leukoencephalopathy - PML*)

Każijiet ta' lewkoencefalopatija multifokali progressiva, inkluż każijiet fatali, ġew irrappurtati b'thalidomide. PML giet irrappurtata diversi xhur sa bosta snin wara l-bidu tal-kura b'thalidomide. Ġeneralment, każijiet ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jieħdu dexamethasone fl-istess ħin jew qabel il-kura b'kimoterapija immunosuppressiva oħra. It-tobba għandhom jimmonitorjaw il-pazjenti f'intervalli regolari u għandhom iqisu PML fid-dijanjożi differenzjali f'pazjenti b'sinjali jew b'sintomi newroloġiċi, konjittivi jew ta' mġiba godda jew li sejr in għall-aġħar. Il-pazjenti għandhom ukoll jiġu avżati biex jinfurmaw lis-sieħeb/sieħba tagħhom jew lil dawk li jieħdu ħsiebhom dwar it-trattament tagħhom, peress li jistgħu jaraw sintomi li l-pazjent ma jkunx konxju tagħhom.

L-evalwazzjoni għal PML għandha tkun ibbażata fuq eżami newroloġiku, immaġni b'reżonanza manjetika tal-moħħ, u analiżi tal-fluwidu ċerebrospinali għal DNA tal-virus JC (JCV) permezz ta' polymerase chain reaction (PCR) jew bijopsija tal-moħħ b'testijiet għal JCV. PCR negattiva għal JCV ma teskludix PML. Jekk ma tkunx tista' tiġi stabbilita dijanjożi alternattiva jista' jkun hemm bżonn ta' segwitu u valutazzjoni addizzjonali.

Jekk ikun hemm suspett ta' PML, dożaġġ ulterjuri għandu jiġi sospiz sakemm PML tkun giet eskluża. Jekk PML tiġi kkonfermata, thalidomide għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

#### Lewkimja majelojda akuta (AML) u sindromi majelodisplastici (MDS)

Žieda statistikament sinifikanti ta' AML u MDS giet osservata fi studju kliniku wiehed f'pazjenti li fil-passat kellhom MM mhux ikkurata li kienu qed jirċievu kombinazzjoni ta' melphalan, prednisone, u thalidomide (MPT). Ir-riskju żdied maż-żmien u kien madwar 2 % wara sentejn u madwar 4 % wara tliet snin. Žieda fl-inċidenza tat-tieni tumuri malinni primarji (SPM) giet osservata wkoll f'pazjenti b'MM li giet iddijanostikata għall-ewwel darba li kienu qed jirċievu lenalidomide. Fost SPMs invażivi, każijiet ta' MDS/AML ġew osservati f'pazjenti li kienu qed jirċievu lenalidomide flimkien ma' melphalan jew immedjatament wara doża għolja ta' melphalan u trapjant awtologu ta' ċelluli staminali.

Il-benefiċċju miksub b'thalidomide kif ukoll tar-riskju għal AML u MDS irid jiġi kkunsidrat qabel jinbeda t-trattament b'thalidomide f'kombinazzjoni ma' melphalan u prednisone. It-tobba għandhom jevalwaw bir-reqqa lil-pazjenti qabel u waqt it-trattament permezz tal-iskrining standard għall-kanċer u jibdeu it-trattament kif indikat.

#### Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u tal-fwied

Studji li saru f'pazjenti b'saħħithom u f'pazjenti b'majeloma multipla jissuġġerixxu li thalidomide ma jiġix influwenzat b'xi grad sinifikanti mill-funzjoni tal-kliewi jew tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Madankollu, dan ma ġiex studjat formalment f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi jew tal-fwied; għalhekk pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi jew tal-fwied għandhom ikunu mmonitorjati bir-reqqa għal kwalunkwe avvenimenti avversi.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Thalidomide huwa substrat ħafif għal isoenzimi ta' cytochrome P450 u għalhekk interazzjonijiet klinikament importanti ma' prodotti mediċinali li huma impedituri u/jew jistimulaw din is-sistema enzimatika huma improbabbli. Idrolisi mhux enzimatika ta' thalidomide, bħala l-mekkanizmu prinċipali ta' tneħħija tissuġġerixxi li l-potenzjal għal interazzjonijiet bejn mediċina u oħra ma' thalidomide hu baxx.

#### Žieda fl-effetti sedattivi ta' prodotti mediċinali oħra

Thalidomide għandu karatteristiċi sedattivi, u għalhekk jista' jharrax l-induzzjoni sedattiva b'ansjolitiċi, ipnotiċi, antipsikotiċi, H<sub>1</sub> antiistamini, derivati ta' opijati, barbiturati u alkoħol. Kawtela għandha tiġi użata meta thalidomide jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li jikkawżaw il-ħedla.

#### Effett bradikardjaku

Minhabba l-potenzjal ta' thalidomide li jinduċi bradikardja, kawtela għandha tiġi eżerċitata bi prodotti mediċinali li għandhom l-istess effett farmakodinamiku bħal sustanzi attivi magħrufa li jikkawżaw torsade de pointes, beta blockers jew aġenti anticholinesterase.

#### Prodotti mediċinali li huma magħrufa li jikkawżaw newropatija periferali

Prodotti mediċinali magħrufa li huma assoċjati ma' newropatija periferali (eż. vincristine u bortezomib) għandhom jintużaw b'kawtela fuq pazjenti li qed jirċievu thalidomide.

#### Kontraċettivi ormonali

Thalidomide m'għandux effett ma' kontraċettivi ormonali. F'10 nisa b'saħħithom, il-profilu farmakokinetiċi ta' norethindrone u ethinyl estradiol wara l-għoti ta' doża waħda li kien fiha 1.0 mg ta' norethindrone acetate u 0.75 mg ta' ethinyl estradiol ġew studjati. Ir-riżultati kienu simili bi u mingħajr l-amministrazzjoni kongunta ta' thalidomide 200 mg/kuljum f'livelli ta' stat fiss. Madankollu, kontraċettivi ormonali kkombinati m'humiex rakkomandati minhabba ir-riskju oghla ta' mard trombiembolitiku venuż.

#### Warfarin

L-għoti ta' doża multipla ta' 200 mg thalidomide q.d. għal 4 ijiem ma kelliex effett fuq il-proporzjon

intenazzjonali normalizzat (INR – international normalized ratio) fuq voluntieri b'saħħithom. Madankollu, minhabba r-riskju oġhla ta' trombozi f'pazjenti milquta bil-kanċer, u metabolizmu potenzjalment aċċelerat ta' warfarina bil-kortikosteroidi, monitoraġġ mill-qrib tal- valuri tal-INR huwa rakkomandat waqt it-ttrattament kkombinat b'thalidomide-prednisone kif ukoll matul l-ewwel ġimġat wara li jintemmu dawn it-ttrattamenti.

#### Digoxin

Thalidomide m'għandux effett fuq digoxin. Fi 18-il voluntier raġel b'saħħithom, l-ġhotti ta' doża multipla ta' 200 mg thalidomide ma deherx li kellu effett fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' digoxin. Barraminhekk, l-ġhotti ta' doża waħda ta' 0.5 mg digoxin ma deherx li kellu effett fuq il-farmakokinetika ta' thalidomide. Mhux magħruf jekk l-effett ser ikun differenti f'pazjenti li jbatu minn myeloma mulitiplika.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

#### Nisa li jista' jkollhom it-tfal /Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

In-nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw metodu wiehed effettiv ta' kontraċezzjoni għal mill-inqas 4 ġimġat qabel il-bidu tat-ttrattament, waqt it-ttrattament inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża u sa mill-inqas 4 ġimġat wara t-ttrattament b'thalidomide (ara sezzjoni 4.4). Jekk ikun hemm tqala f'mara li tkun qed tinghata ttrattament b'thalidomide, it-ttrattament għandu jitwaqqaf minnufih u l-pazjenta għandha tiġi riferuta lil tabib speċjalizzat jew b'esperjenza fit-teratoloġija għal valutazzjoni u pariri.

Peress li thalidomide jinstab fis-semen, bhala prekawzjoni l-pazjenti rġiel kollha għandhom jużaw il-kondoms waqt it-ttrattament, waqt l-interruzzjoni tad-doża u għal mill-inqas 7 ijiem mill-waqfien tat-ttrattament meta jkollhom x'jaqsmu sesswalment ma' mara tqila jew ma' mara li jista' jkollha t-tfal li mhix qed tuża kontraċezzjoni effettiva. Dan japplika anki jekk ir-raġel kien għamel vasektomija. Jekk ikun hemm tqala f'partner ta' pazjent raġel li qed jieħu thalidomide, il-partner mara għandha tiġi riferuta għand tabib speċjalizzat jew b'esperjenza fit-teratoloġija għal valutazzjoni u pariri.

#### Tqala

Thalidomide hu kontra-indikat waqt it-tqala u f'nisa li għad jistgħu joħorġu tqal għajr meta l-kundizzjonijiet kollha tal-Programm ta' Prevenzjoni ta' Tqala huma sodisfatti (ara sezzjoni 4.3).

Thalidomide huwa teratoġen uman qawwi li jikkaguna frekwenzi għolja (madwar 30 %) ta' mankamenti severi u ta' periklu għal hajja mit-twelid bhāl: ektromelija (amelija, fokomelija, hemimelija) tal-estremitàjiet ta' fuq u/jew ta' taħt, mikrotja b'abnormalità tal-meatus akustiku ta' barra (għami jew assenti), lezjonijiet fil-widna tan-nofs jew interna (inqas ta' spiss), lezjonijiet okulari (anoftalmja, mikroftalmja), mard kongenitali tal-qalb, abnormalitàjiet renali. Abnormalitàjiet inqas frekwenti ġew deskritti wkoll.

#### Treddiġh

Mhux magħruf jekk thalidomide jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Studji fl-annimali wrew l-eliminazzjoni ta' thalidomide fil-ħalib tas-sider. Għalhekk it-treddiġh għandu jitwaqqaf waqt it-ttrattament b'thalidomide.

#### Fertilità

Studji fuq fniek ma wrew ebda effetti fuq l-indiċi tal-fertilità fin-nisa u l-irġiel għalkemm kienet osservata deġenerazzjoni testikulari fl-irġiel.

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Thalidomide BMS skont il-pożoloġija rakkomandata għandu effett żgħir jew effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Thalidomide jista' jikkawża għeja (komuni hafna), sturdament (komuni hafna), ngħas (komuni hafna) u vista mċajpra (komuni) (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex ma jsuqux, ma jużawx inġenji jew jagħmlu xogħol perikoluż waqt li qed jiġu trattati b'thalidomide jekk iħossuhom għajjenin, storduti, bi ngħas jew ikollhom vista mċajpra.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li jkunu qed jieħdu thalidomide huma mistennija li jkollhom reazzjonijiet avversi.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni osservati assoċjati mal-użu ta' thalidomide f'kombinazzjoni ma' melphalan u prednisone huma: newtopenja, lewkopenja, stitikezza, ngħas, parestesija, newropatija periferali, anemija, limfopenja, trombocitopenja, stordament, disaestesija, tregħid involontarju, u edema periferali.

Barra mir-reazzjonijiet avversi mogħtija fil-qosor hawn fuq, thalidomide flimkien ma' dexamethasone ikkaġuna għeja bħala reazzjoni avversa komuni hafna fi studji kliniċi oħra; reazzjonijiet avversi komuni ta' iskemija mumentanja, sinkope, vertiġini, pressjoni baxxa, tibdil fil-burdata, ansjetà, vista mċajpra, dardir u dispepsja; u reazzjonijiet avversi mhux komuni ta' aċċident ċerebrovaskulari, perforazzjoni divertikulari, peritonite, pressjoni baxxa ortostatika u bronkite.

L-aktar reazzjonijiet avversi klinikament importanti assoċjati mal-użu ta' thalidomide f'kombinazzjoni ma' melphalan u prednisone jew dexamethasone jinkludu: trombozi profonda fil-vina u emboliżmu pulmonari, newropatija periferali, reazzjonijiet severi tal-ġilda li jinkludu s-sindromu ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika, u reazzjoni tal-medicina b'eosinofilja jew sintomi sistemici, sinkope, bradikardja u sturdament (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.5).

##### Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 3 fiha biss reazzjonijiet avversi li għalihom relazzjoni kawżali bi trattament bil-prodott medicinali jista' raġonevolment jiġi stabbilit osservati fl-istudju l-aktar importanti u mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Il-frekwenzi mogħtija huma bbażżati fuq l-osservazzjonijiet waqt studju kliniku prinċipali ta' komparazzjoni li stharreg l-effett ta' thalidomide f'kombinazzjoni ma' melphalan u prednisone f'pazjenti b'majeloma multipla li ma kienux ġew trattati qabel.

Il-frekwenzi huma mfissra kif ġej: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10.000$  sa  $< 1/1000$ ); rari hafna ( $< 1/10.000$ ) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). Fi hdan kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati b'mod li daww l-aktar serji jidhru l-ewwel.

**Tabella 3: Reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs) irrappurtati fl-istudju kliniku l-aktar importanti b'thalidomide f'kombinazzjoni ma' melphalan u prednisone u mill-użu ta' wara tqegħid fis-suq**

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	<u>Komuni</u>	Pnewmonja
	<u>Mhux Magħrufa</u>	Infezzjonijiet severi (eż. sepsis fatali li tinkludi xokk settiku) <sup>†</sup> , Infezzjonijiet virali, li jinkludu herpes zoster u l-attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B <sup>†</sup>
Neoplażmi beninni, malinni u daww mhux	<u>Komuni</u>	Lewkimja majelodje akuta <sup>*.^</sup>
	<u>Mhux komuni</u>	Sindrome majelodisplastiku <sup>*.^</sup>

<b>Klassi tas-Sistemi u tal-Organi</b>	<b>Frekwenza</b>	<b>Reazzjoni avversa</b>
<b>speċifikati (inklużi ċesti u polipi)</b>	<u>Mhux Magħrufa</u>	Sindrome tal-lisi tat-tumur <sup>†</sup>
<b>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika</b>	<u>Komuni Ħafna</u>	Newtropenija, Lewkopenija, Anemija, Limfopenija, Tromboċitopenija
	<u>Komuni</u>	Newtropenija bid-deni <sup>†</sup> , Pancitopenija <sup>†</sup>
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	<u>Mhux Magħrufa</u>	Reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva, angjoedema, reazzjoni anafilattika, urtikarja) <sup>†</sup>
<b>Disturbi fis-sistema endokrinarja</b>	<u>Mhux Magħrufa</u>	Ipotirojdiżmu <sup>†</sup>
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	<u>Komuni</u>	Stat ta' konfużjoni, Depressjoni
	<u>Komuni Ħafna</u>	Newropatija periferali*, Rogħda, Sturdament, Parastesija, Disestesija, Ngħas
	<u>Mhux Magħrufa</u>	Konvulżjonijiet <sup>†</sup> , Koordinazzjoni anormali
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>		Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES - Posterior reversible encephalopathy syndrome)* <sup>†</sup> , Aggravament tas-sintomi tal-marda ta' Parkinson <sup>†</sup>
<b>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</b>	<u>Komuni</u>	Smigh indebolit jew truxija <sup>†</sup>
<b>Disturbi fil-qalb</b>	<u>Komuni</u>	Insuffiċjenza kardijaka, Bradikardija
	<u>Mhux komuni</u>	Infart mijokardijaku <sup>†</sup> , Fibrillazzjoni tal-atrju <sup>†</sup> , Imblokk atrioventrikulari <sup>†</sup>
<b>Disturbi vaskulari</b>	<u>Komuni</u>	Trombozi tal-vini profondi*
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>	<u>Komuni</u>	Emboliżmu pulmonari*, Mard tal-interstizju tal-pulmun, Bronkopnewmopatija, Dispnea
	<u>Mhux Magħrufa</u>	Pressjoni għolja pulmonari <sup>†</sup>
<b>Disturbi gastrointestinali</b>	<u>Komuni Ħafna</u>	Stitikezza
	<u>Komuni</u>	Rimettar, Ħalq xott
	<u>Mhux komuni</u>	Ostruzzjoni fl-imsaren <sup>†</sup>
	<u>Mhux Magħrufa</u>	Perforazzjoni gastrointestinali <sup>†</sup> , Pankreatite <sup>†</sup> , Emorraġija gastrointestinali <sup>†</sup>
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	<u>Mhux Magħrufa</u>	Disturbi tal-fwied <sup>†</sup>
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	<u>Komuni</u>	Eruzzjoni tossika tal-ġilda, Raxx, Ġilda xotta
	<u>Mhux Magħrufa</u>	Sindrome ta' Stevens-Johnson* <sup>†</sup> , Nekrolisi epidermali tossika* <sup>†</sup> , Reazzjoni tal-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici* <sup>†</sup> , Vaskulite lewkoċitoklastika <sup>†</sup>
<b>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</b>	<u>Komuni</u>	Insuffiċjenza tal-kliwi <sup>†</sup>
<b>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</b>	<u>Mhux Magħrufa</u>	Disfunzjoni sesswali <sup>†</sup> , Disturbi menstrwali li jinkludu amenorrea <sup>†</sup>
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>	<u>Komuni Ħafna</u>	Edema periferali
	<u>Komuni</u>	Deni, Astenja, Telqa

\* ara sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

<sup>†</sup> identifikati minn dejta wara t-tqegħid fis-suq

<sup>^</sup> Lewkimja majelojde akuta u Sindrome Majelodisplastiku ġew irrappurtati fi studju kliniku wiehed f'pazjenti b'MM li ma ġewx ikkurati fil-passat li kienu qed jirċievu l-kombinazzjoni ta' melphalan, prednisone u thalidomide (MPT)

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

### *Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika*

Reazzjonijiet avversi għal disturbi ematoloġiċi huma provduti mqabbla mad-driegħ komparatur peress li l-komparatur għandu effett sinjifikanti fuq dawn id-disturbi (Tabella 4).

**Tabella 4: Tqabbil bejn id-disturbi ematoloġiċi għal kombinazzjonijiet ta' melphalan, prednisone (MP) u melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) fl-istudju IFM 99-06 (ara sezzjoni 5.1)**

	n (% ta' pazjenti)	
	MP (n=193)	MPT (n=124)
	Gradi 3 u 4*	
<b>Newtropenja</b>	57 (29.5)	53 (42.7)
<b>Lewkopenja</b>	32 (16.6)	32 (25.8)
<b>Anemija</b>	28 (14.5)	17 (13.7)
<b>Limfopenja</b>	14 (7.3)	15 (12.1)
<b>Tromboċitopenja</b>	19 (9.8)	14 (11.3)

\* Kriterji WHO

Reazzjonijiet avversi addizzjonali minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'thalidomide u li ma kinux osservati fl-istudju importanti ħafna jinkludu newtropenja bid-deni u panċitopenija.

### *Teratogeniċità*

Ir-riskju ta' mewt intra-uterina jew mankamenti severi mat-twelid, prinċipalment fokomelija hija estremament għolja. Thalidomide m'għandux jintuża fi kwalunkwe hin waqt it-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

### *Avvenimenti tromboemboliċi venuzi u arterjali*

Riskju oġġla ta' tromboemboliżmu venuż (bħal trombozi tal-vini fil-fond u emboliżmu pulmonari) u tromboemboliżmu arterjali (bħal infart mijokardijaku u avveniment ċerebrovaskulari) ġew irrappurtati f'pazjenti trattati b'thalidomide (ara sezzjoni 4.4).

### *Newropatija periferali*

In-newropatija periferali hija reazzjoni avversa potenzjalment severa u komuni ħafna tat-trattament b'thalidomide li jista' jirriżulta fi ħsara rreversibbli (ara sezzjoni 4.4). Newropatija periferali ġeneralment isseħħ wara l-użu kroniku fuq perijodu ta' xhur. Madankollu, rapporti wara perijodu relattivament qasir jeżistu wkoll. Aktar ma jkun hemm doża kumulattiva u ġbid fit-tul tat-terapija aktar ikun hemm inċidenza ta' avvenimenti ta' newropatija li jwasslu għat-twaqqif, tnaqqis tad-doża jew interruzzjoni. Is-sintomi jistgħu jseħħu ftit wara li t-trattament b'thalidomide ikun waqaf u jew jista' jirrisolvi ruħhom bil-mod jew ma jirrisolvi ruħhom xejn.

### *Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES)/Sindrome ta' lewkoenċefalopatija posterjuri riversibbli (RPLS – Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome)*

Każijiet ta' PRES/RPLS ġew irrappurtati. Sinjali u sintomi jinkludu disturbi fil-vista, uġiġħ ta' ras, aċċessjonijiet u stat mentali mibdul, bi jew mingħajr pressjoni għolja assoċjata. Dijanjosi ta' PRES/RPLS teħtieġ konferma permezz ta' immaġni tal-moħħ. Il-maġġoranza tal-każijiet irrappurtati kellhom fatturi ta' riskju rikonoxxuti għal PRES/RPLS, li kienu jinkludu pressjoni għolja, indeboliment tal-kliewi u l-użu fl-istess hin ta' doża għolja ta' kortikosteroidi u/jew kimoterapija.

### *Lewkimja majelojde akuta (AML) u sindromi majelodisplastiki (MDS)*

AML u MDS ġew irrappurtati fi studju kliniku wieħed f'pazjenti li fil-passat kellhom majeloma multipla mhux ikkurata li kienu qed jirċievu kombinazzjoni ta' melphalan, prednisone, u thalidomide (ara sezzjoni 4.4).

### *Reazzjonijiet allergiċi u reazzjonijiet severi tal-ġilda*

Każijiet ta' reazzjonijiet allergiċi inkluż anġjoedema, reazzjoni anafilattika u reazzjonijiet severi tal-ġilda li jinkludu s-sindrome ta' Stevens-Johnson, TEN u DRESS ġew irrappurtati bl-użu tat-terapija

b'thalidomide. Jekk ikun hemm suspett ta' angjoedema, reazzjoni anafilattika, is-sindrome ta' Stevens-Johnson, TEN jew DRESS, l-użu ta' thalidomide m'għandux jitkompla (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

#### Popolazzjoni anzjana

Il-profil tar-reazzjonijiet avversi rrapportat f'pazjenti li kellhom > 75 sena ikkurati b'thalidomide 100 mg darba kuljum kien simili għall-profil tar-reazzjonijiet avversi osservat f'pazjenti li kellhom ≤ 75 sena kkurati b'thalidomide 200 mg darba kuljum (ara Tabella 3). Madankollu, pazjenti li jkollhom >75 sena, potenzjalment ikunu f'riskju għal frekwenza oġġla ta' reazzjonijiet avversi serji.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

Tmintax-il każ ta' doża eċċessiva ġew rrapportati fil-letteratura dwar doži sa 14.4 grammi. Fi tlettax minn dawn il-każijiet, il-pazjenti ħadu thalidomide waħdu; l-ammonti kienu jvarjaw minn 350 mg sa 4,000 mg. Dawn il-pazjenti jew ma wrew l-ebda sintomi jew kellhom sintomi ta' nġhas, irritabilità, 'mard', u/jew uġiġh ta' ras. F'tifel ta' sentejn li ħa 700 mg, kien hemm rispons plantari mhux normali flimkien ma' nġhas u irritabilità. L-ebda fatalità ma ġiet irrapportata u l-pazjenti kollha b'doża eċċessiva rkupraw mingħajr kumplikazzjonijiet. M'hemmx antidot speċifiku għal doża eċċessiva ta' thalidomide. F'każ ta' doża eċċessiva, is-sinjali vitali tal-pazjent għandhom jiġu mmonitorjati u kura t'appoġġ xierqa għandha tingħata sabiex tibqa' tinzamm il-pessjoni tad-demem u l-istat respiratorju.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: immunosoppressanti, immunosoppressanti oħrajn, Kodiċi ATC: L04AX02.

Thalidomide għandu ċentru kirali u jiġi użat klinikament bħala racemate ta' (+)-(R)- u (-)-(S)-thalidomide. L-ispektrum tal-attività ta' thalidomide għadu mhux ikkaratterizzat għal kollox.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Thalidomide juri attivitajiet immunomodulatorji, anti-infjammatorji u anti-neoplastiċi potenziċi. Tagħrif minn studji *in vitro* u provi kliniċi jissuġerixxu li l-effetti immunomodulatorji, anti-infjammatorji u anti-neoplastiċi ta' thalidomide jistgħu ikunu relatati mat-trażżin fil-produzzjoni eċċessiva tal-fattur ta' nekrosi tumurili-alfa (TNF- $\alpha$ ), ibaxxi modulazzjoni ta' molekoli ta' adefżjoni fis-superfiċje ta' ċelluli magħżula involuti fil-migrazzjoni ta' lewkoċiti u attività anti-angjoġenika. Thalidomide huwa wkoll sedattiv ipnotiku mhux barbiturat u ċentralment attiv. M'għandux effetti kontra l-batterja.

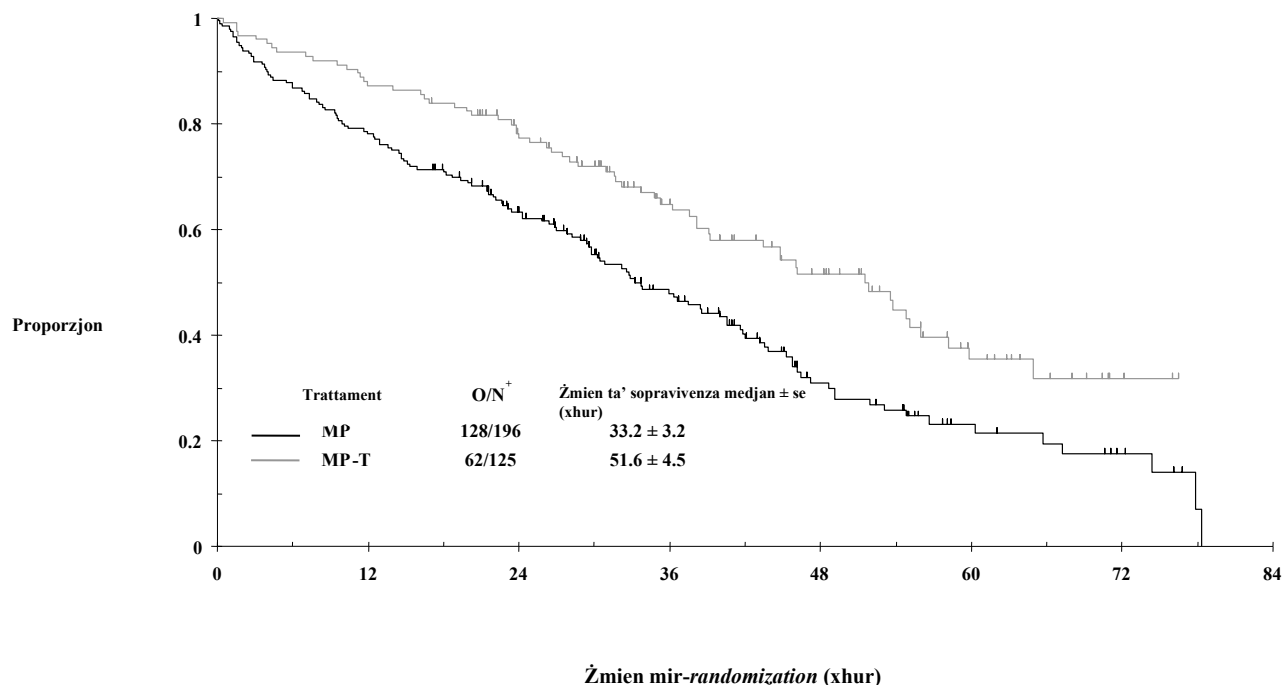
#### Effikaċja klinika u sigurtà

Riżultati minn studju IFM 99-06, ta' Fażi 3, randomizzat, bit-tikketta murija, grupp parallel, multicentrali wera vantaġġ ta' sopravivenza meta thalidomide jintuża f'kombinazzjoni ma' melphalan u prednisone għal 12-il ċiklu ta' 6 ġimġhat fit-trattament ta' pazjenti li għadhom kif ġew dijanjostikati b'majeloma multipla. F'dan l-istudju l-età tal-pazjenti kienet tvarja bejn 65-75 sena, b'41 % (183/447) tal-pazjenti ikollhom 70 sena jew aktar. Id-doża medjana ta' thalidomide kienet ta' 217 mg u > 40 % tal-pazjenti rċevew 9 ċikli. Melphalan u prednisone kienu dożati f'0.25 mg/kg/kuljum u 2 mg/kg/kuljum rispettivament fil-jiem 1 sa 4 ta' kull ċiklu ta' sitt ġimġhat.

Barra mill-analizi permezz tal-protokoll, sar ukoll aġġornament għall-istudju IFM 99-06 li pprova 15-il xahar ta' dejta addizzjonali ta' *follow-up*. Is-sopravivenza totali medjana kien ta' 51.6 ± 4.5 u

33.2 ± 3.2 xhur fil-gruppi MPT u MP, rispettivament (97.5 % CI 0.42 sa 0.84). Din id-differenza ta' 18-il xahar kienet statistikament sinifikanti bi proporzjon ta' periklu tat-tnaqqis tar-riskju tal-mewt fid-driegħ ta' MPT ta' 0.59, 97.5 % intervall ta' kunfidenza ta' 0.42-0.84 u valur-p ta' < 0.001 (ara Figura 1).

**Figura 1: Sopravivenza globali skont it-trattament**



### Popolazzjoni Pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'thalidomide f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-majeloma multipla (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

L-assorbiment ta' thalidomide huwa baxx wara l-għoti mill-ħalq. Il-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma intlaħqu wara 1-5 sigħat mill-għoti. L-għoti flimkien mal-ikel dewwem l-assorbiment imma ma biddilx il-medda globali tal-assorbiment.

### Distribuzzjoni

L-irbit bejn plazma-proteġina ta' (+)-(R) u (-)-(S) enantiomers instabu li huma 55 % u 65 % rispettivament. Thalidomide huwa preżenti wkoll fis-semen tal-pazjenti rġiel f'livelli simili bħal tal-koncentrazzjonijiet tal-plażma (ara sezzjoni 4.4). Id-distribuzzjoni ta' thalidomide mhijiex influwenzata mill-età, is-sess tal-persuna, il-funzjoni tal-kliwi, u l-varjanti kimiċi fid-dem, fi kwalunkwe livell sinifikanti.

### Bijotrasformazzjoni

Thalidomide jiġi metabolizzat kwazi esklussivament minn idrolisi mhux enzimatika. Fil-plażma, thalidomide mhux mibdul jirrappreżenta 80 % tal-komponenti ċirkolatorji. Thalidomide mhux mibdul kien komponent minuri (< 3 % tad-doża) fl-awrina. Flimkien ma' thalidomide, prodotti idrolitiċi N-(o-carboxybenzoyl) glutarimide u phthaloyl isoglutamine iffurmati permezz ta' proċessi mhux enzimatiċi huma wkoll preżenti fil-plażma u fil-maġġoranza fl-awrina. Metabolizmu li jossida ma jikkontribwixx b'mod sinifikanti għall-metabolizmu globali ta' thalidomide. Hemm metabolizmu epatiku minimu kkatalizzat permezz ta' cytochrome P450 fuq thalidomide. Hemm dejta *in vitro* li tindika li prednisone għandu mnejn jikkawża induzzjoni enzimatika li tista' tnaqqas l-esponiment sistematiku ta' prodotti mediċinali li jintużaw fl-istess ħin. Ir-relevanza *in vivo* ta' dawn is-sejbiet mhix



maghrufa.

#### Eliminazzjoni

Il-half-life tal-eliminazzjoni medja ta' thalidomide fil-plażma wara dozi orali singoli ta' bejn 50 mg u 400 mg kienet ta' bejn 5.5 sa 7.3 sigħat. Wara doża orali waħda ta' 400 mg ta' thalidomide radju-tikkettat, il-medja tal-irkuprar totali kienet ta' 93.6 % tad-doża li ngħatat sa Jum 8. Il-maġġoranza tad-doża radjuattiva tneħħiet fi żmien 48 siegħa wara l-għoti tad-doża. Ir-rotta maġġuri tat-tneħħija kienet permezz tal-awrina (> 90 %) waqt li t-tneħħija mal-ippurjar kienet minuri.

Hemm relazzjoni lineari bejn il-piż tal-ġisem u l-istima tat-tneħħija ta' thalidomide; f' pazjenti b' majeloma multipla li għandhom piż tal-ġisem ta' 47-133 kg, it-tneħħija ta' thalidomide varjat minn madwar 6-12 L/siegħa, li tirrappreżenta zieda fit-tneħħija ta' thalidomide ta' 0.621 L/siegħa għal kull 10 kg ta' zieda ta' piż tal-ġisem.

#### Linearità/nuqqas ta' linearità

L-espożizzjoni sistematika totali (AUC) hija proporzjonali għad-doża f' kondizzjonijiet ta' doża waħda. Ma għet osservata l-ebda dipendenza tal-farmakokinetika marbuta mal-ħin.

#### Indeboliment tal-fwied u tal-kliewi

Il-grad ta' metabolizmu ta' thalidomide mis-sistema ta' ċitokrom P450 tal-fwied hu minimu u thalidomide intatt ma jitneħħiex mill-kliewi. Il-kejl tal-funzjoni tal-kliewi (CrCl) u tal-funzjoni tal-fwied (kimika tad-dem) jindika effett minimu tal-funzjoni tal-kliewi u tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' thalidomide. Għaldaqstant, il-metabolizmu ta' thalidomide mhux mistenni li jiġi affettwat minn disfunzjoni tal-fwied jew tal-kliewi. Dejta minn pazjenti b' mard tal-kliewi fl-istadju tal-aħħar tissuggerixxi li m'hemm l-ebda l-impatt tal-funzjoni tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' thalidomide.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Fil-każ ta' kelb raġel, wara sena ta' dożaġġ, kienu osservati pluggijiet riversibbli tal-bila f'kanalikuli f'livell ta' esponiment akbar minn 1.9 darba tal-esponiment uman.

Għedud imnaqqsa tal-plejtlets kienu osservati fi studji fuq ġrieden u firien. Tal-aħħar kienu jidhru li huma marbuta ma' thalidomide u seħħew f' esponimenti akbar minn 2.4 darba l-esponiment uman. Dan it-tnaqqis ma wassalx għal sinjali klinici.

Fi studju ta' sena fuq klieb, kienu osservati tkabbir u/jew telf ta' kulur għal kulur blu tal-glanduli mammarji u estrus prolongat fil-każ ta' nisa f'livell ta' esponiment ta' 1.8 jew akbar minn 3.6 darba tal-esponiment uman rispettivament. Ir-relevanza għall-bnedmin mhix maghrufa.

L-effett ta' thalidomide fuq il-funzjoni tat-tirojde kien analizzat kemm fuq il-firien u anke fuq il-klieb. Ma għew osservati ebda effetti fuq il-klieb; madankollu fil-firien kien hemm tnaqqis apparenti u dipendenti fuq id-doża fit-T4 totali u liberu li kien aktar konsistenti fil-mara.

L-ebda effett mutaġeniku jew ġenotossiku ma gie rivelat meta saru l-analizi ta' thalidomide fuq batterija standard ta' testijiet ġenotossici. L-ebda xhieda ta' karċinogeniċità ma għet osservata f' espożizzjonijiet ta' madwar 15, 13 u 39 darba l-AUC kliniku stmat tad-doża rakkomandata mibdija fi ġrieden, firien irġiel u firien nisa rispettivament.

Studji fuq l-animali wrew differenzi fis-suxxetibilità bejn l-ispeċi għall-effetti teratoġeniċi ta' thalidomide. Fil-bniedem, thalidomide huwa teratoġen approvat.

Studju fuq fniek ma wera l-ebda effett fuq l-indiċi tal-fertilità fin-nisa u l-irġiel għalkemm kienet osservata deġenerazzjoni testikulari fl-irġiel.

Studju tat-tossicità fi żmien tat-twelid u wara t-twelid li sar fuq il-fniek meta t-thalidomide ngħata f' dozi sa 500 mg/kg/kuljum irriżulta f' aborti, aktar frieh jitwiellu mejta u tnaqqis fil-vijabilità tal-ferh waqt l-irdiġh. Frieh minn ommijiet ittrattati b' thalidomide kellhom żieda fl-aborti, tnaqqis fil-gwadann tal-piż tal-ġisem, tibdil fit-tagħlim u fil-memorja, tnaqqis fil-fertilità, u indiċi tat-tqala mnaqqsa.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Il-kontenut tal-kapsuli

Starch, pregelatinized  
Magnesium stearate

#### Il-qoxra tal-kapsula

Gelatin  
Titanium dioxide (E171)

#### Linka tal-istampar

Shellac  
Black iron oxide (E172)  
Propylene glycol

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

5 snin

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Din il-prodott mediċinali m'għandhux bżonn ħażna speċjali.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Strixxa tal-PVC/PCTFE/aluminju li fiha 14-il kapsula

Daqsijiet tal-pakketti: 28 kapsula (f'żewġ strixxi) f' kard ta' kartiera.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

Il-kapsuli m'għandhomx jinfethu jew jitgħaffġu. Jekk it-trab minn thalidomide imiss mal-ġilda, il-ġilda għandha tinħasel immedjatament u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma. Jekk thalidomide imiss mal-membrani mukużi, dawn għandhom jitlaħalġu bir-reqqa bl-ilma.

Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa u l-persuni li jieħdu ħsieb il-pazjenti għandhom jilbsu ingwanti li jintremew meta jmissu l-folja jew il-kapsula. L-ingwanti mbagħad għandhom jitneħħew b' attenzjoni biex jiġi evitat li tiġi esposta l-ġilda, jitpoġġew f' borża tal-plastik tal-polyethylene li tista' tiġi ssiġillata u jintremew skont il-liġijiet lokali. Imbagħad għandhom jaħslu idejhom sew bis-sapun u l-ilma. Nisa tqal jew li jissusspettaw li huma tqal m'għandhomx imissu l-folja jew il-kapsula (ara sezzjoni 4.4).

Il-kapsuli kollha mhux użati għandhom jingħataw lura lill-ispizjar fit-tmiem tat-trattament.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/08/443/001

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' April 2008  
Data tal-aħhar tiġdid: 08 ta' Frar 2018

**10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Celgene Distribution B.V.  
Orteliuslaan 1000  
3528 BD Utrecht  
L-Olanda

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni.
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**
  1. L-MAH għandu jaqbel mad-dettalji tal-programm ta' aċċess ikkontrollat flimkien mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali u għandu jimplementa dan il-programm fuq bażi nazzjonali sabiex jiżgura li:
    - Qabel it-tnedija, it-tobba kollha li beħsiebhom jippreskrivu Thalidomide BMS u l-ispizjara kollha li jistgħu jagħtu Thalidomide BMS jirċievu Komunikazzjoni Diretta lill-Professjonist tal-Kura tas-Saħħa kif deskritt hawn isfel.
    - Qabel ma jippreskrivu (fejn xieraq, u bi ftehim mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti, għoti) il-professjonisti kollha tal-kura tas-saħħa li beħsiebhom jippreskrivu (u jagħtu) Thalidomide BMS qed jiġu provduti b'Kitt Edukattiv tal-Professjonist tal-Kura tas-Saħħa li fih dan li ġej:
      - Fuljett edukattiv għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa
      - Fuljetti edukattivi għall-pazjenti
      - Kard tal-pazjent
      - Formoli tal-għarfien tar-riskju
      - Informazzjoni dwar fejn jistgħu jsibu s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) l-aktar riċenti

2. L-MAH għandu jimplementa programm tal-prevenzjoni tat-tqala (PPP, Pregnancy Prevention Programme) f'kull Stat Membru. Dettalji dwar il-PPP għandhom jiġu miftiehma mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali f'kull Stat Membru u għandhom ikunu lesti qabel it-tnedija tal-prodott mediċinali.
3. L-MAH għandu jaqbel dwar it-test finali tal-Komunikazzjoni Diretta lill-Professjonist tal-Kura tas-Saħħa u l-kontenut tal-Kitt Edukattiv tal-Professjonist tal-Kura tas-Saħħa mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali f'kull Stat Membru qabel it-tnedija tal-prodott mediċinali u għandu jiżgura li l-materjali fihom l-elementi ewlenin kif deskritti hawn isfel.
4. L-MAH għandu jaqbel mal-implimentazzjoni tal-programm ta' aċċess ikkontrollat f'kull Stat Membru.
5. Qabel l-approvazzjoni mill-Awtorità Nazzjonali Kompetenti u qabel it-tnedija tal-prodott mediċinali, l-MAH għandu jiżgura li l-materjali edukattivi għandhom jingħataw u jkunu rreveduti mill-organizzazzjonijiet nazzjonali tal-pazjenti jew jekk tali organizzazzjoni ma teżistix jew ma tistax tkun involuta, minn grupp relevanti ta' pazjenti. Il-pazjenti involuti, preferibbilment, għandhom ikunu pazjenti li ma jafux l-istorja ta' thalidomide. Ir-riżultati tal-ittejtjar tal-utent ser jingħataw lill-Awtorità Kompetenti Nazzjonali u l-materjali finali għandhom ikunu validati f'livell nazzjonali.
6. L-MAH għandu jaqbel ukoll ma' kull Stat Membru qabel it-tnedija tal-prodott mediċinali:
  - L-aktar strateġiji adegwati biex jimmonitorjaw l-użu off-label fi hdan it-territorji nazzjonali
  - Il-ġbir ta' tagħrif dettaljat biex wiehed jifhem id-demografiji tal-popolazzjoni fil-mira, l-indikazzjoni u n-numru ta' nisa li jistgħu jōhorgu tqal sabiex jiġi monitorat l-użu off-label fi hdan it-territorju nazzjonali.
7. L-MAH ser jinnotifika lill-EMA u lir-rappreżentanti nazzjonali addattati tal-pazjenti u tal-vittmi bid-data proposta tat-tnedija qabel it-tnedija f'kull Stat Membru.

### **Elementi ewlenin li għandhom jiġu inkluzi**

#### **Komunikazzjoni Diretta lill-Professjonist tal-Kura tas-Saħħa (qabel it-tnedija)**

Il-Komunikazzjoni Diretta lill-Professjonist tal-Kura tas-Saħħa għandha tkun tikkonsisti minn żewġ partijiet:

- Test ewlieni kif miftiehem mas-CHMP.
- Rekwiziti speċifiċi nazzjonali maqbula mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali dwar:
  - Id-distribuzzjoni tal-prodott mediċinali
  - Proċeduri li jiżguraw li l-miżuri adattati jkunu twettqu kollha qabel ma jingħata Thalidomide BMS

#### **Kitt Edukattiv tal-Professjonist tal-Kura tas-Saħħa**

Il-Kitt Edukattiv tal-Professjonist tal-Kura tas-Saħħa għandu jkun fih l-elementi li ġejjin:

#### **Fuljett Edukattiv tal-Professjonist tal-Kura tas-Saħħa**

- Storja medika u sfond dwar Thalidomide
- It-tul ta' żmien massimu tat-trattament preskritt
  - 4 ġimgħat għal nisa li jistgħu jōhorgu tqal
  - 12-il ġimgħa għall-irġiel u nisa li ma jistax ikollhom tfal
- Teratogeniċità u l-ħtieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni lill-fetu
- Gwida dwar l-immaniġġjar tal-folja jew tal-kapsula ta' Thalidomide BMS għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa u persuni li jieħdu ħsieb il-pazjenti
- L-obbligi tal-professjonisti tal-kura tas-saħħa li behsiebhom jippreskrivu jew jagħtu Thalidomide BMS
  - Il-ħtieġa li jingħata parir komprensiv u servizz ta' pariri lill-pazjenti
  - Il-pazjenti għandhom ikunu kapaci jissodisfaw il-kondizzjonijiet għall-użu mingħajr periklu ta' Thalidomide BMS
  - Il-ħtieġa li l-pazjenti jingħataw il-fuljett edukattiv adattat għall-pazjenti, il-kard tal-pazjent u/jew għodda ekwivalenti

- Rakkomandazzjonijiet dwar is-sigurtà rilevanti għall-pazjenti kollha
  - Deskrizzjoni u mmaniġġjar ta' mard iskemiku tal-qalb (inkluż infart mijokardijaku)
  - Arrangamenti lokali speċifiċi għall-pajjiż għal riċetta biex jingħata thalidomide
  - Li kwalunkwe kapsula mhux użata għandha tingħata lura lill-ispiżjar fit-tmiem tat-trattament
  - Li l-pazjent m'għandux jagħti d-demem waqt it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem mill-waqfien ta' Thalidomide BMS
- Deskrizzjoni tal-PPP u l-kategorizzazzjoni tal-pazjenti bbażata fuq is-sess u l-potenzjal li jistgħu joħorġu tqal
  - Algoritmu għall-implimentazzjoni tal-PPP
  - Definizzjoni ta' nisa li jistgħu joħorġu tqal (WCBP, Women of Childbearing Potential) u azzjonijiet li min jippreskrivi għandu jieħu jekk ma jkunx ċert.
- Rakkomandazzjonijiet dwar is-sigurtà għal nisa li jistgħu joħorġu tqal
  - Il-htieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni lill-fetu
  - Deskrizzjoni tal-PPP
  - Il-htieġa għal kontraċezzjoni effettiva (anke jekk il-mara jkollha amenorreja) u d-definizzjoni ta' kontraċezzjoni effettiva
  - Li jekk ikollha bżonn tibdel jew tieqaf tuża l-metodu ta' kontraċezzjoni tagħha għandha tinforma:
    - Lit-tabib li jippreskrivi l-kontraċezzjoni tagħha li qiegħda fuq thalidomide
    - Lit-tabib li jippreskrivi thalidomide li waqqfet jew bidlet il-metodu ta' kontraċezzjoni tagħha
  - Kors tat-test tat-tqala
    - Pariri dwar testijiet adattati
    - Qabel il-bidu tat-trattament
    - Matul it-trattament skont il-metodu ta' kontraċezzjoni
    - Wara li jispiċċa t-trattament
  - Il-htieġa li Thalidomide BMS jitwaqqaf immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala
  - Il-htieġa li tgħid lit-tabib li jkun qed jipprovdi l-kura immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala
- Rakkomandazzjonijiet dwar is-sigurtà għall-irġiel
  - Il-htieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni lill-fetu
  - Il-htieġa li jintużaw kondoms jekk is-sieħba sesswali tagħhom tkun tqila jew hi WCBP li mhux tuża kontraċezzjoni effettiva (anke jekk ir-raġel tkun saritlu vasektomija)
    - Matul it-trattament b'Thalidomide BMS
    - Għal mill-inqas 7 ijiem wara d-doża finali
  - Li m'għandux jagħti semen jew sperma matul it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem mill-waqfien tat-trattament b'Thalidomide BMS
  - Li jekk is-sieħba tiegħu toħroġ tqila waqt li jkun qed jieħu Thalidomide BMS jew ftit wara li jkun waqaf jieħu Thalidomide BMS hu għandu jinforma lit-tabib li qed jikkurah immedjatament
- Rekwiziti fil-każ ta' tqala
  - Istruzzjonijiet biex twaqqaf Thalidomide BMS immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala, jekk il-pazjenta tkun mara
  - Il-htieġa li tirreferi lil pazjent għand tabib li jkun speċjalizzat jew li għandu esperjenza fil-qasam tat-teratoloġija u d-dijanjosji tagħha għal evalwazzjoni u parir
  - Dettalji fejn wiehed jista' jikkuntattja lokalment biex jirrapporta dwar suspett ta' tqala immedjatament
- Dettalji fejn wiehed jista' jikkuntattja lokalment biex jirrapporta dwar reazzjonijiet avversi

### **Fuljetti Edukattivi għall-pazjenti**

Il-fuljetti edukattivi għall-pazjenti għandhom ikunu ta' 3 tipi:

- Fuljett għal nisa li jistgħu joħorġu tqal u s-sieħeb tagħhom
- Fuljett għal pazjenti nisa li ma jistax ikollhom tfal

- Fuljett għall-pazjenti rġiel

Il-fuljetti edukattivi għall-pazjenti kollha għandu jkun fihom dawn l-elementi li ġejjin:

- Li thalidomide huwa teratoġeniku
- Li thalidomide jista' jikkawża mard iskemiku tal-qalb, (inkluż infart mijokardijaku)
- Deskrizzjoni tal-kard tal-pazjent u l-bżonn tagħha
- Gwida dwar l-immaniġġjar ta' Thalidomide BMS għall-pazjenti, persuni li jieħdu hsiebhom u membri tal-familja
- Arranġamenti nazzjonali jew oħrajn speċifiċi applikabbli sabiex ikun jista' jingħata Thalidomide BMS b'riċetta
- Li l-pazjent ma jridx jaġhti Thalidomide BMS lill-ebda persuna oħra
- Li l-pazjent m'għandux jaġhti d-demm matul it-ttrattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem mill-waqfien tat-ttrattament b'Thalidomide BMS
- Li l-pazjent għandu jgħid lit-tabib tiegħu dwar kwalunkwe avvenimenti avversi
- Li kwalunkwe kapsuli mhux użati għandhom jingħataw lura lill-ispizjar fit-tmiem tat-ttrattament

L-informazzjoni li ġejja għandha tiġi pprovduta wkoll fil-fuljett adattat:

#### Fuljett għal pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal

- Il-htieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni lill-fetu
- Deskrizzjoni tal-PPP
- Il-htieġa għal kontraċezzjoni effettiva, u definizzjoni ta' kontraċezzjoni effettiva
- Li jekk ikollha bżonn tibdel jew tiegħaf tuża l-metodu ta' kontraċezzjoni tagħha għandha tinforma:
  - Lit-tabib li jippreskrivi l-kontraċezzjoni tagħha li qiegħda fuq thalidomide
  - Lit-tabib li jippreskrivi thalidomide li waqqfet jew bidlet il-metodu ta' kontraċezzjoni tagħha
- Kors tat-test tat-tqala
  - Qabel il-bidu tat-ttrattament
  - Matul it-ttrattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża), mill-inqas kull 4 ġimgħat minbarra f'każ ta' sterilizzazzjoni tat-tubi kkonfermata
  - Wara li jispiċċa t-ttrattament
- Il-htieġa li Thalidomide BMS jitwaqqaf immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala
- Il-htieġa li jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala

#### Fuljett għal pazjenti rġiel

- Il-htieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni lill-fetu
- Il-htieġa li jintużaw kondoms jekk is-sieħba sesswali tagħhom tkun tqila jew hi WCBP li mhux tuża kontraċezzjoni effettiva (anke jekk ir-raġel tkun saritlu vasektomija)
  - Matul it-ttrattament b'Thalidomide BMS (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża)
  - Għal mill-inqas 7 ijiem wara d-doża finali
- Li jekk is-sieħba tiegħu toħroġ tqila, huwa għandu jinforma lit-tabib li qed jikkurah immedjatament
- Li m'għandux jaġhti semen jew sperma matul it-ttrattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem wara t-twaqqif tat-ttrattament b'Thalidomide BMS

#### Kard tal-Pazjent jew għodda ekwivalenti

Il-kard tal-pazjent għandu jkun fiha l-elementi li ġejjin:

- Verifika li ngħata parir adattat
- Dokumentazzjoni tal-istat tal-potenzjal li jistgħu joħorġu tqal
- Kaxxa għall-ittikkjar (jew simili) li t-tabib jittikkja biex jikkonferma li l-pazjent qed juża kontraċezzjoni effettiva (jekk mara li tista' toħroġ tqila)
- Dati li fihom sar it-test tat-tqala u riżultati tat-test

#### Formoli ta' Għarfien tar-Riskju



Għandu jkun hemm 3 tipi ta' formoli ta' għarfien tar-riskju:

- Nisa li jistgħu jgħorġu tqal
- Nisa li ma jistax ikollhom tfal
- Pazjent raġel

Il-formoli ta' għarfien tar-riskju jrid ikun fihom l-elementi li ġejjin:

- twissija dwar it-teratoġeniċità
- il-pazjenti jingħataw pariri adattati qabel jinbeda t-trattament
- dikjarazzjoni ta' fehim tal-pazjent dwar ir-riskju ta' thalidomide u l-miżuri PPP
- data ta' meta ngħataw il-pariri
- dettalji tal-pazjent, firma u data
- isem tat-tabib li jippreskrivi, firma u data
- għan ta' dan id-dokument iġifieri kif iddikjarat fil-PPP: "L-għan tal-formola ta' għarfien tar-riskju hija li tiproteġi l-pazjenti u kwalunkwe feti possibbli billi tiżgura li l-pazjenti ikunu infurmati bi sħiħ dwar it-teratoġeniċità u jifhmu r-riskju tagħha u ta' reazzjonijiet avversi oħra assoċjati mal-użu ta' thalidomide. Din mhijiex kuntratt u ma tassolvi lil hadd mir-responsabbiltajiet tiegħu/tagħha fir-rigward tal-użu sigur tal-prodott u l-prevenzjoni ta' esponiment fetali."

Il-formoli ta' għarfien tar-riskju jrid ikun fihom wkoll għal nisa li jistgħu jgħorġu tqal:

- Konferma li t-tabib iddiskuta dawn li ġejjin:
  - il-htieġa li tevita esponiment fetali
  - li jekk tkun tqila jew tippjana biex tkun tqila, m'għandhiex tieħu thalidomide
  - li hija tifhem il-bżonn li tevita thalidomide waqt it-tqala u li tapplika miżuri kontraċettivi effettivi mingħajr interruzzjoni, għal mill-inqas 4 ġimgħat qabel ma tibda t-trattament, għat-tul kollu tat-trattament, u għal mill-inqas 4 ġimgħat wara li jispiċċa t-trattament
  - li jekk ikollha bżonn tibdel jew tieqaf tuża l-metodu ta' kontraċezzjoni tagħha hija għandha tinforma:
    - Lit-tabib li ordnalha l-kontraċezzjoni li hija qed tieħu Thalidomide BMS
    - Lit-tabib li ordnalha Thalidomide BMS li hija waqqfet jew biddlet il-metodu ta' kontraċezzjoni tagħha
  - dwar il-bżonn ta' testijiet tat-tqala, jiġifieri qabel it-trattament, mill-inqas kull 4 ġimgħat matul it-trattament u wara t-trattament
  - dwar il-bżonn li twaqqaf Thalidomide BMS immedjatement malli jkun hemm suspett ta' tqala
  - dwar il-bżonn li jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatement malli jkun hemm suspett ta' tqala
  - biex ma jikkondividux il-prodott mediċinali ma' ebda persuna oħra
  - biex ma jagħtux demm waqt it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem wara t-twaqqif ta' Thalidomide BMS
  - biex jirritornaw il-kapsuli mhux użati lill-ispizjar fit-tmiem tat-trattament

Il-formoli ta' għarfien tar-riskju jrid ikun fihom ukoll għal nisa li ma jistgħux jgħorġu tqal:

- Konferma li t-tabib iddiskuta dawn li ġejjin:
  - biex ma jikkondividux il-prodott mediċinali ma' ebda persuna oħra
  - biex ma jagħtux demm waqt it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem wara t-twaqqif ta' Thalidomide BMS
  - biex jirritornaw il-kapsuli mhux użati lill-ispizjar fit-tmiem tat-trattament

- Il-formoli ta' għarfien tar-riskju jrid ikun fihom ukoll għal pazjenti rġiel:

- Konferma li t-tabib iddiskuta dawn li ġejjin:
  - Il-htieġa li jiġi evitat esponiment fetali
  - li thalidomide jinstab fis-semen u l-bżonn li jintużaw kondoms jekk is-sieħba sesswali tkun tqila jew tkun WCBP li mhux tuża kontraċezzjoni effettiva (anke jekk ir-raġel kellu vasektomija)

- li jekk is-sieħba tiegħu toħroġ tqila, għandu jinforma lit-tabib li qed jikkurah immedjatament u dejjem juża kondom
- biex ma jikkondividux il-prodott mediċinali ma' ebda persuna oħra
- li m'għandux jagħti demm jew semen jew sperma waqt it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem wara t-twaqqif ta' Thalidomide BMS
- biex jirritorna l-kapsuli mhux użati lill-ispizjar fit-tmiem tat-trattament

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARD TAL-KARTIERA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Thalidomide BMS 50 mg kapsuli ibsin  
thalidomide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 50 mg ta' thalidomide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għal użu orali.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

TWISSIJA: Thalidomide jikkawża mankamenti fit-twelid u mewt tal-fetu. Tużax waqt li tkun tqila jew qed tredra'.

Għandek issegwi l-Programm ta' Prevenzjoni ta' Tqala ta' Thalidomide BMS.

Żomm il-pakkett intatt

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Prodott medċinali mhux użat għandu jigi ritornat lura lill-ispizjar tiegħek.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/08/443/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Thalidomide BMS 50 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI  
FOLJI**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Thalidomide BMS 50 mg  
thalidomide

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Thalidomide BMS 50 mg kapsuli ibsin thalidomide

#### TWISSIJA

**Thalidomide jikkaguna mankamenti fit-twelid u mewt tal-fetu. Tihux thalidomide jekk int tqila jew tista' tohroġ tqila. Ghandek issegwi l-parir dwar il-kontraċezzjoni li jagħtik it-tabib tiegħek.**

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Thalidomide BMS u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Thalidomide BMS
3. Kif għandek tiehu Thalidomide BMS
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Thalidomide BMS
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Thalidomide BMS u għalxiex jintuża**

##### **X'inhu Thalidomide BMS**

Thalidomide BMS fih sustanza attiva msejha thalidomide. Din tappartjeni għal grupp ta' mediċini li jaffettwaw kif taħdem is-sistema immuni tiegħek.

##### **Għalxiex jintuża Thalidomide BMS:**

Thalidomide BMS jintuża ma' żewġ mediċini oħrajn imsejha 'melphalan' u 'prednisone' biex jittratta adulti, b'tip ta' kanċer imsejjaħ majeloma multipla. Jintuża f'nies li ġew iddijanjustikati dan l-aħħar u li fil-passat qatt ma ngħataw riċetta għal mediċina oħra għal majeloma multipla tagħhom li jkollhom 65 sena u aktar, jew li jkollhom inqas minn 65 sena li ma jistgħux jiġu kkurati b'doza qawwiya ta' kimoterapja, li tista' tkun diffiċli hafna għall-ġisem biex jimmaniġġjaha.

##### **X'inhom majeloma multipla?**

Il-majeloma multipla hi tip ta' kanċer li taffettwa ċertu tip ta' ċellula bajda tad-demem imsejha ċ-ċellula tal-plażma. Dawn iċ-ċelluli jingabru fil-mudullun u jiddividu bla kontroll. Dan jista' jagħmel ħsara lill-għadam u lill-kliwi. Il-majeloma multipla ġeneralment ma tistax tiġi kkurata. Madankollu, is-sinjali u s-sintomi jistgħu jitnaqqsu bil-kbir jew jgħibu għal perjodu ta' żmien. Dan jissejjaħ 'trażzin tal-marda'.

##### **Kif jaħdem Thalidomide BMS**

Thalidomide BMS jaħdem billi jgħin lis-sistema immuni tal-ġisem u jattakka direttament lill-kanċer. Jaħdem b'numru ta' modi differenti:

- billi jwaqqaf liċ-ċelluli tal-kanċer milli jiżviluppaw
- billi jwaqqaf il-vini milli jikbru ġol-kanċer
- billi jstimula parti tas-sistema immuni biex tattakka liċ-ċelluli tal-kanċer.

## 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Thalidomide BMS

Inti tkun inghatajt istruzzjonijiet speċifiċi mit-tabib tiegħek, b'mod partikolari dwar l-effetti ta' thalidomide fuq trabi li għadhom ma twieldux (miġbura fil-qosor fil-Programm ta' Prevenzjoni ta' Tqala ta' Thalidomide BMS).

Suppost li inti ngħatajt fuljett edukattiv għall-pazjent mit-tabib tiegħek. Aqrah bir-reqqa u imxi mal-istruzzjoni relatati.

Jekk ma tifhimx sew dawn l-istruzzjonijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek jispjegahomlok mill-ġdid qabel tiehu thalidomide. Ara wkoll tagħrif aktar f'din is-sezzjoni taħt "Twissijiet u prekawzjonijiet" u "Tqala u treddiġh".

### Tihux Thalidomide BMS:

- jekk int tqila jew taħseb li inti tqila jew qed taħseb biex tinqabad tqila, peress li **Thalidomide BMS jikkawża difetti tat-twelid u mewt tal-fetu.**
- jekk tista' tinqabad tqila, hlief jekk inti tista' ssegwi jew tkun konformi mal-miżuri kontraċettivi meħtieġa biex ma jhallukx toħroġ tqila (ara sezzjoni 2 "Twissijiet u prekawzjonijiet" u "Tqala u treddiġh").
- jekk tista' toħroġ tqila, it-tabib tiegħek se jikteb ma' kull riċetta li l-miżuri neċessarji ttiehdu, u se jagħtik din il-konferma.
- jekk inti allergiku għal thalidomide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina mniżzla fis-sezzjoni 6 "Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra".

Tihux Thalidomide BMS jekk xi wiehed minn dawn ta' fuq japplika għalik. Jekk m'intiex ċert/a, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Thalidomide BMS.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tibda tiehu din il-medicina fis-sitwazzjonijiet li ġejjin:

#### Għan-nisa li jieħdu Thalidomide BMS

Qabel tibda t-ttrattament, inti għandek tistaqsi lit-tabib tiegħek jekk inti tistax tinqabad tqila, anke jekk dan ikun improbabli. Anki jekk ma jkollokx demm menstrwali wara terapija kontra l-kanċer, inti tista' toħroġ tqila.

Jekk inti tista' tinqabad tqila:

- It-tabib tiegħek ser jagħmel żgur li inti jkollok testijiet tat-tqala
  - qabel it-ttrattament
  - kull 4 ġimgħat waqt it-ttrattament
  - 4 ġimgħat wara li tispicċa t-ttrattament
- Għandek tuża metodu wiehed effettiv ta' kontraċezzjoni:
  - għal mill-inqas 4 ġimgħat qabel tibda t-ttrattament
  - waqt it-ttrattament
  - sa mill-inqas 4 ġimgħat wara li twaqqaf it-ttrattament

It-tabib tiegħek ser jgħidlek liema metodu ta' kontraċezzjoni għandek tuża.

Jekk inti tista' tinqabad tqila, it-tabib tiegħek jista' jirrekordja ma' kull riċetta li l-miżuri meħtieġa hekk kif ġew spjegati fil-qosor hawn fuq, ikunu twettqu.

#### Għall-irġiel li jieħdu Thalidomide BMS

Thalidomide jgħaddi fis-semen. Għalhekk, ma tistax ikollok x'taqsam sesswalment ma' xi hadd mingħajr protezzjoni, anki jekk tkun saritlek vasektomija.

- It-tqala u kwalunkwe esponiment matul it-tqala jrid jiġi evitat. Dejjem uża kondom:
  - waqt it-ttrattament
  - għal mill-inqas 7 ijiem wara li twaqqaf it-ttrattament.

- Inti m'għandekx tagħti semen:
  - waqt it-trattament
  - għal mill-inqas 7 ijiem wara li twaqqaf it-trattament

### Għall-pazjenti kollha

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiegħu Thalidomide BMS jekk:

- ma tifhimx ir-rakkomandazzjonijiet dwar il-kontraċezzjoni mogħtija lilek mit-tabib tiegħek jew jekk tħoss li ma tistax issegwi dan il-parir.
- jekk qatt kellek attakk tal-qalb, jekk fil-passat qatt kellek emboli (biċċiet) ta' demm magħqud, jew jekk tpejjep, għandek pressjoni tad-demmm għolja jew livelli għoljin ta' kolesterol. Matul il-kura b'Thalidomide BMS ikollok zieda fir-riskju li tiżviluppa emboli tad-demmm fil-vini u fl-arterji (ara wkoll sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").
- jekk xi darba kellek jew għandek newropatija, i.e. ħsara fin- nervituri li tikkawża tneħħim, koordinazzjoni mhux normali jew uġiġħ f'idejk jew f'saqajk (ara wkoll sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").
- jekk xi darba kellek jew għandek rata ta' taħbit ta' qalb bil-mod (din tista' tkun sintomu ta' bradikardija).
- għandek pressjoni tad-demmm għolja fl-arterji tal-pulmun (ara wkoll sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").
- għandek tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demmm bojod (newtopenija) akkumpanjat minn deni u infezzjoni.
- għandek tnaqqis fin-numru tal-plejtlits. Inti se tkun aktar suxxettibbli għal ħruġ ta' demm u tbenġil.
- għandek jew kellek ħsara fil-fwied (disturbi tal-fwied) li jinkludu testijiet tal-fwied b'riżultat i mhux normali.
- għandek jew fil-passat kellek reazzjonijiet tal-gilda severi msejha s-sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika, jew reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (li hija magħrufa wkoll bħala DRESS jew sindrome ta' sensitività eċċessiva għall-medicina). (Għal deskrizzjoni tas-sintomi ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").
- kellek reazzjoni allergika waqt li kont qed tiegħu Thalidomide BMS, bħal raxx, ħakk, nefħa, sturdament jew problemi biex tiegħu n-nifs.
- qabdek tħeddil.
- kellek deni, tertir ta' bard u roġħda severa, u possibbilment dawn kienu kkumplikati minn pressjoni tad-demmm baxxa u konfużjoni (dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infezzjonijiet severi).
- għandek jew qatt kellek infezzjoni virali fil-passat, partikularment varicella zoster, infezzjoni bl-epatite B, jew HIV. Jekk ikollok xi dubju, kellem lit-tabib tiegħek. It-trattament b'Thalidomide BMS jista' jikkawża li l-virus jerga' jsir attiv f'pazjenti li jgħorru l-virus, u dan jirriżulta f'rikorrenza tal-infezzjoni. It-tabib tiegħek għandu jiċċekkja jekk qatt kellek infezzjoni bl-epatite B.
- għandek problemi tal-kliewi jew fil-fwied (ara wkoll sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").

Il-funzjoni tat-tirojde tiegħek tista' tiġi ċċekkjata qabel ma' tiegħu thalidomide u mmonitorjata matul it-trattament.

Fi kwalunkwe hin waqt jew wara t-trattament tiegħek, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk tesperjenza: vista mċajpra, telf tal-vista jew vista doppja, diffikultà biex titkellem, dgħufija fi driegħ jew f'riġel, tibdil fil-mod kif timxi jew problemi bil-bilanċ tiegħek, tneħħim persistenti, sensazzjoni mnaqqsa jew telf ta' sensazzjoni, telf ta' memorja jew konfużjoni. Dawn kollha jistgħu jkunu sintomi ta' kundizzjoni serja u potenzjalment fatali tal-moħħ magħrufa bħala lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML). Jekk kellek dawn is-sintomi qabel it-trattament b'Thalidomide BMS, għid lit-tabib tiegħek dwar kwalunkwe tibdil f'dawn is-sintomi.

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja jekk għandekx ammont totali għoli ta' tumur ġo ġismek kollu, li jinkludi l-mudullun. Dan jista' jwassal għal kundizzjoni fejn it-tumuri jitkissru u jikkawżaw livelli mhux tas-soltu ta' kimiċi fil-ġisem li jistgħu jwasslu għal insuffiċjenza tal-kliewi (din il-kundizzjoni tissejjaħ Sindrome tal-Lisi tat-Tumur) (ara wkoll sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").

It-tabib tiegħek għandu jevalwa jekk tiżviluppa tipi addizzjonali ta' tumuri malinni ematoloġiċi (imsejha lewkimja majelojde akuta u sindromi majelodisplastiki) waqt it-trattament tiegħek b'Thalidomide BMS (ara wkoll sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").

Inti m'għandekx tagħti d-demm waqt it-trattament b'Thalidomide BMS u għal mill-inqas 7 ijiem wara li tkun waqft mit-trattament.

Jekk inti m'intiex żgur jekk xi wieħed minn dak imsemmi hawn fuq japplikax għalik, kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Thalidomide BMS.

### **Tfal u adolexxenti**

Thalidomide BMS mhux rakkomandat għall-użu fi tfal u żgħażaġh li m'għalqux it-18-il sena.

### **Mediċini oħra u Thalidomide BMS**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu jew hadt dan l-aħħar xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta, li jinkludu mediċini magħmulin mill-ħaxix.

Ara li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu kwalunkwe mediċini li:

- jikkawżaw ħedla peress li thalidomide jista' jharrax l-effetti tagħhom. Dawn jinkludu sedattivi (bħal anxiolytics, mediċini ipnotiċi, mediċini antipsikotiċi, antistamini H<sub>1</sub>, derivattivi ta' opiate u barbiturates).
- ibaxxu r-rata ta' taħbit tal-qalb (bradikardija indotta, bħal anti-cholinesterases u imblokkaturi beta).
- jintużaw għal problemi tal-qalb u kumplikazzjonijiet (bħal digoxin), jew għat-traqqiq tad-demmi (bħal warfarin).
- jkunu assoċjati ma' newropatija bħal trattamenti oħrajn għal kanċer.
- jintużaw għal kontraċezzjoni.

### **Thalidomide BMS ma' ikel, xorb u alkoħol**

M'għandekx tiehu alkoħol meta qed tiehu Thalidomide BMS. Dan minħabba li alkoħol jista' iħeddlek u Thalidomide BMS jista' jagħmlek aktar bi nġhas.

### **Tqala u treddigh**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

#### Tqala

Thalidomide jikkaġuna mankamenti severi jew mewt fit-tarbija mhix mwielda.

- Saħansitra kapsula waħda meħuda minn mara tqila tista' tikkaguna mankamenti serji fuq it-tarbija.
- Dawn il-mankamenti jistgħu jinkludu driegħ jew riġlejn mqassra, idejn jew riġlejn malformati, difetti fl-għajnejn jew fil-widnejn u problemi bl-organi interni

Jekk inti tqila inti m'għandekx tiehu Thalidomide BMS. Barraminhekk, inti m'għandekx tinqabad tqila waqt li qed tiehu Thalidomide BMS.

Għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni jekk inti mara li tista' tinqabad tqila (ara sezzjoni 2, "X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Thalidomide BMS").

### **Għandek twaqqaf it-trattament u tinforma lit-tabib minnufih jekk:**

- Taqbeż jew taħseb li qbiżt pirjid jew jekk għandek demm menstrwali mhux tas-soltu, jew qed tissuspetta li inti tqila.
- Inti jkollok x'taqsam ma' persuna tas-sess oppost mingħajr ma tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni.

Jekk toħroġ tqila matul it-trattament b'thalidomide, int trid twaqqaf it-trattament u tavża lit-tabib tiegħek minnufih.

Għall-irgħiel li jieħdu Thalidomide BMS li għandhom partner mara li tista' tinqabad tqila, jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "X' għandek tkun taf qabel ma tieħu Thalidomide BMS". Jekk is-sieħba tiegħek toħroġ tqila waqt li int qed tieħu thalidomide, int għandek tavża lit-tabib tiegħek minnufih.

### Treddigh

Treddax waqt li tkun qed tieħu Thalidomide BMS għax mhux magħruf jekk thalidomide jgħaddix fil-ħalib tas-sider uman.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

M'għandekx issuq jew tuża kwalunke għodda jew ingeni jekk thoss xi effetti kollaterali, bħal stordament, għeja, ngħas jew vista mċajpra.

## **3. Kif għandek tieħu Thalidomide BMS**

Dejjem għandek tieħu Thalidomide BMS skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### **Kemm għandek tieħu**

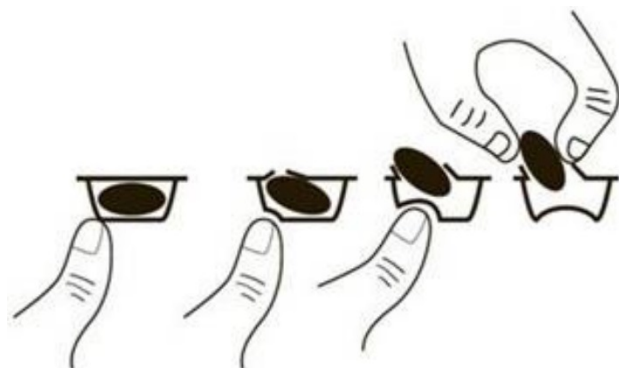
Id-doża rakkomandata hija ta' 200 mg (4 kapsuli x 50 mg) kuljum għal adulti li jkollhom 75 sena u anqas jew 100 mg (2 x 50 mg kapsuli) kuljum għal adulti li jkollhom iktar minn 75 sena. Madankollu t-tabib tiegħek ser jagħzillek id-doża, jimmonitorja l-progress tiegħek u għandu mnejn jaġġusta d-doża tiegħek. It-tabib tiegħek ser jgħidlek kif tieħu Thalidomide BMS u għal kemm żmien trid tibqa' tieħdu (ara sezzjoni 2, "X' għandek tkun taf qabel ma tieħu Thalidomide BMS").

Thalidomide BMS jittieħed kuljum f'ċikli ta' trattament, kull ċiklu jdum 6 ġimgħat, flimkien ma' melphalan u prednisone li jittieħdu fil-ġranet 1 sa 4 ta' kull ċiklu ta' sitt ġimgħat.

### **Kif għandek tieħu din il-mediċina**

- Tkissirx, tiftaħx u tomgħodx il-kapsuli. Jekk it-trab minn kapsula miksura ta' Thalidomide BMS imiss mal-ġilda, aħsel il-ġilda immedjatament u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma.
- Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa, il-persuni li jieħdu ħsieb il-pazjenti, u l-familjari għandhom jilbsu ingwanti li jintremew meta jmissu l-folja jew il-kapsula. L-ingwanti mbagħad għandhom jitneħħew b'attenzjoni biex jiġi evitat li tiġi esposta l-ġilda, jitpogġew f'borża tal-plastik tal-polyethylene li tista' tiġi ssiġillata u jintremew skont il-liġijiet lokali. Imbagħad għandhom jaħslu idejhom sew bis-sapun u l-ilma. Nisa tqal jew li jissuspettaw li huma tqal m'għandhomx imissu l-folja jew il-kapsula
- Ħu din il-mediċina mill-ħalq
- Ibla' l-kapsula shiħa b'tazza mimlija bl-ilma
- Tkissirx jew tomgħodha
- Ħu l-kapsuli bħala doża waħda qabel tmur fis-sodda. Dan jagħmilha anqas probabbli li thossok bi ngħas f'ħinijiet oħra.

Biex tneħhi l-kapsula mill-folja, aghfas 'il barra tarf wiehed biss tal-kapsula biex tghaddiha minn ġol-fojl. Tagħfasx fuq iċ-ċentru tal-kapsula, għax dan jista' jikkawża li din tinqasam.



### **Jekk tiehu aktar Thalidomide BMS milli suppost**

Jekk tiehu aktar Thalidomide BMS milli suppost, kellew lit-tabib tieghek jew mur l-isptar minnufih. Jekk hu possibbli, hu l-pakkett tal-medicina u dan il-fuljett mieghek.

### **Jekk tinsa tiehu Thalidomide BMS**

Jekk tinsa tiehu Thalidomide BMS, fil-hin regolari tieghek u

- għaddew inqas minn 12-il siegħa: hu l-kapsuli tieghek minnufih.
- għaddew aktar minn 12-il siegħa: tiħux il-kapsuli tieghek. Hu l-kapsuli tieghek li jmiss fil-hin tas-soltu fil-ġurnata ta' wara.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tieghek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jseħhu b'din il-medicina:

### **Tibqax tiehu Thalidomide BMS u ara tabib minnufih jekk tinduna b' xi effetti sekondarji minn daww li ġejjin – għandek mnejn ikollok bżonn trattament mediku urġenti:**

- Reazzjonijiet tal-ġilda intensi u serji hafna. Ir-reazzjoni avversa tal-ġilda tista' tidher bhala raxxijiet bi jew mingħajr infatet. Jistgħu jseħhu irritazzjoni tal-ġilda, feriti jew nefha fil-halq, fil-gerżuma, fl-għajnejn, fl-imnieher u madwar il-ġenitali, edema u deni u sintomi bhal tal-influenza. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjali tar-reazzjonijiet tal-ġilda rari u serji, is-sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika jew is-sindrome DRESS.
- Reazzjonijiet allergiċi bhal raxx b'hakk lokalizzat jew mal-ġisem kollu, angjoedema u reazzjoni anafilattika (tipi serji ta' reazzjoni allergika li jistgħu jimmanifestaw irwieħhom bhala horriqija, raxx, nefha fl-għajnejn, il-halq jew il-wicc, diffikultà biex tiehu n-nifs, jew ħakk).

### **Għid lit-tabib tieghek minnufih jekk tinduna b'xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:**

- **Tirżih, tmemnim, koordinazzjoni annormali jew uġiħ fl-idejn u s-saqajn.**  
Dan jista' jkun dovut għal ħsara fin-nervituri (li tissegħja 'newropatija periferali'), li hu effett sekondarju komuni hafna. Dan jista' jsir sever hafna, iwegħġa' u jikkawża diżabilità. Jekk ikollok sintomi bhal dawn, kellew lit-tabib tieghek immedjament, billi hu jista' jnaqqas id-doża jew iwaqqaf il-kura. Dan l-effett sekondarju generalment isegħ jekk tkun ilek tiehu din il-medicina għal diversi xhur imma tista' tiġri aktar kmieni minn hekk. Din tista' isseħ f'xi waqt wara li jkun waqaf it-trattament. Jista' ma jmurx jew imur bil-mod.
- **Uġiħ f'daqqa fis-sider u diffikultà biex tiehu n-nifs.**  
Dan jista' jkun dovut għal emboli tad-demem fl-arterji li jwasslu għal pulmuni (li tissegħja 'embolizmu pulmonari'), li hu effett sekondarju komuni. Dan jista' jseħ waqt it-trattament jew wara li t-trattament ikun intemm.
- **Uġiħ jew nefha f'riġlejk, speċjalment fil-parti ta' isfel ta' saqajk jew fil-pexxun.**  
Dan jista' jkun dovut għal emboli tad-demem fil-vini ta' riġlejk (trombozi profonda tal-vina) li huwa effett sekondarju komuni. Din tista' sseħ waqt it-trattament, jew wara li t-trattament ikun waqaf.
- **Uġiħ fis-sider li jinfirx lejn id-dirghajn, l-għonq, ix-xedaq, id-dahar jew l-istonku, thoss li għandek l-għaraq u tkun bla nifs, thossok imdardar jew tirremetti.**  
Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' attakk tal-qalb/infart mijokardijaku (li jista' jkun minħabba emboli tad-demem fl-arterji ta' qalbek).
- **Issibha bi tqila tara jew titkellem, li hi haġa temporanja.**  
Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' aċċessjoni (li tista' tkun ikkaġunata minn embolu f'arterja f'moħħok).

- **Deni, tertir ta' bard, uġiġh fil-grizmejn, sogħla, ulċeri tal-ħalq jew kwalunkwe sintomi oħrajn ta' infezzjoni.**
- **Hruġ ta' demm jew tbenġil fl-assenza ta' feriti.**

#### **Effetti sekondarji oħra jinkludu:**

Hu importanti li tinnota li numru żgħir ta' pazjenti b' majeloma multipla jistgħu jiżviluppaw tipi addizzjonali ta' kanċer, speċjalment tumuri malinni ematoloġiċi, u hu possibbli li dan ir-riskju jista' jiżdied bil-kura b' Thalidomide BMS; għalhekk it-tabib tiegħek għandu jevalwa bir-reqqa l-benefiċċju u r-riskju meta tinghata riċetta għal Thalidomide BMS.

#### **Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda f' 10)**

- Stitikezza.
- Thossok stordut.
- Nġhas, thossok għajjen.
- Rogħda (tkexkiex).
- Tnaqqis fis-sensazzjoni jew sensazzjoni mhux normali (disastesija).
- Nefha fl-idejn u fis-saqajn.
- Għadd baxx ta' ċelloli fid-demm. Dan għandu mnejn ifisser li x'aktarx ser tiżviluppa infezzjonijiet. It-tabib tiegħek għandu mnejn jimmonitorja l-għadd taċ-ċelluli tad-demm tiegħek matul it-trattament b' Thalidomide BMS.

#### **Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f' 10)**

- Indigestjoni, thossok ma tiflaħx (dardir), thossok marid (remettar), ħalq xott.
- Raxx, ġilda xotta.
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demm bojod (newtopenija) flimkien ma' deni u infezzjoni.
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demm ħomor u bojod u plejtlits fl-istess ħin (panċitopenija).
- Thossok debboli, jaqbdex ħass ħazin jew ma thossokx sod fuq saqajk, nuqqas ta' enerġija jew saħħa, pressjoni baxxa tad-demm.
- Deni, thossok ma tiflaħx.
- Konvulżjonijiet.
- Rasek qed thossha ddr madwarek, jagħmilha diffiċli li toqgħod bil-wieqfa u timxi b' mod normali.
- Vista mċajpra.
- Infezzjoni fis-sider (pnewmonja), mard tal-pulmun.
- Il-qalb thabbat bil-mod, insuffiċjenza tal-qalb.
- Depressjoni, konfużjoni, bidliet fil-burdata, ansjetà.
- Tnaqqis fis-smiġħ jew tittarrax.
- Mard tal-kliewi (insuffiċjenza renali).

#### **Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f' 100)**

- Infjammazzjoni u nefha fit-tubi tal-pulmuni tiegħek (bronkite).
- Infjammazzjoni taċ-ċelloli li jinsabu fir-riti tal-istonku.
- Toqba f' parti mill-musrana l-kbira tiegħek (kolon) li tista' tikkaguna infezzjoni.
- Imblukkar fl-imsaren.
- Tnaqqis fil-pressjoni tad-demm meta tqum bil-wieqfa, li tista' twassal għal ħass ħazin.
- Irregolaritajiet tat-tahbit tal-qalb (imblokk tal-qalb jew fibrillazzjoni atrijali), thoss li se jhossok ħazin jew ihossok ħazin.

#### **Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli):**

- Tajrojd li mhux attiv kemm suppost (ipotajrojdiżmu).
- Nuqqas ta' ħajra sesswali, pereżempju impotenza.
- Infezzjoni severa tad-demm (sepsis) akkompanjata minn deni, tertir ta' bard u rogħda severa u possibbilment ikkumplikata minn pressjoni tad-demm baxxa u konfużjoni (xokk settiku).

- Sindrome tat-Tkissir tat-tumur - kumplikazzjonijiet metaboliċi li jistgħu jseħħu waqt il-kura tal-kanċer u xi kultant anki mingħajr il-kura. Dawn il-kumplikazzjonijiet huma kkawżati mill-prodotti li jifdal minn ċelluli tal-kanċer li jkunu qed imutu, u jistgħu jinkludu dawn li ġejjin: tibdil fil-kimika tad-demem; livell għoli ta' potassju, fosfru, uric acid, u livell baxx ta' kalċju, li konsegwentement iwassal għal tibdil fil-funzjoni tal-kliewi, tat-tahbit tal-qalb, puplesiji, u xi kultant il-mewt.
- Ħsara fil-fwied (disturb tal-fwied) li tinkludi riżultati mhux normali tat-testijiet tal-fwied.
- Ħruġ ta' demm mill-istonku jew mill-imsaren (emorraġija gastrointestinali).
- Aggravament tas-sintomi tal-marda ta' Parkinson (bħal roġħda, dipressjoni jew konfużjoni).
- Uġiġħ fin-naħa ta' fuq taż-żaqq u/jew fid-dahar, li jista' jkun sever u li jippersisti għal ftit jiem, possibbilment akkompanjat minn dardir, rimettar, deni u rata mgħaġġla tal-polz – dawn is-sintomi jistgħu jkunu minħabba infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite).
- Żieda fil-pressjoni tad-demem fil-vini/arterji li jfornu l-pulmun, li tista' twassal għal qtugħ ta' nifs, għeja, sturdament, uġiġħ fis-sider, tahbit ta' qalb aktar mgħaġġel, jew nefha fis-saqajn jew fl-għekiesi (pressjoni għolja pulmonari).
- Infezzjonijiet virali, li jinkludu herpes zoster (magħrufa wkoll bħala “ħruq ta' Sant'Antnin”, marda virali li tikkawża raxx fil-ġilda bl-uġiġħ u bl-inaffafet) u r-rikorrenza tal-infezzjoni bl-epatite B (li jistgħu jikkawżaw sfurija tal-ġilda u l-għajnejn, awrina ta' kulur kannella skur, uġiġħ fl-istonku fuq in-naħa tal-lemin, deni u li thossok imdardar jew li tirremetti).
- Kundizzjoni tal-moħħ b'sintomi li jinkludu tibdil fil-vista, uġiġħ ta' ras, aċċessjonijiet, u konfużjoni, bi jew mingħajr pressjoni għolja tad-demem (Sindrome ta' Enċefalopatija Posterjuri Riversibbli jew PRES, Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome).
- Kundizzjoni li taffettwa l-ġilda kkawżata minn infjammazzjoni ta' vini tad-demem żgħar, flimkien ma' wġiġħ fil-ġogi u deni (vaskulite lewkoċitoklastika).

### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen Thalidomide BMS

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintahaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kard tal-kartiera u l-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Tużax din il-medicina jekk tinnota kwalunkwe ħsara jew sinjali ta' tbaġħbis.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Fi tmiem it-trattament tiegħek inti trid tirritorna l-kapsuli mhux użati kollha għand l-ispizjar jew it-tabib. Dawn il-miżuri ser jimpedixxu l-użu hażin.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Thalidomide BMS

- Is-sustanza attiva hi thalidomide. Kull kapsula fiha 50 mg ta' thalidomide
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
  - Il-kontenut tal-kapsula fih pregelatinised starch u magnesium stearate.
  - Il-qoxra tal-kapsula fiha ġelatina u titanium dioxide (E171).
  - L-inka tal-istampar hi magħmula minn xellak, black iron oxide (E172) u propylene glycol.



**Kif jidher Thalidomide BMS u l-kontenut tal-pakkett**

Thalidomide BMS huma kapsuli bojod iebša mmarkati “Thalidomide BMS 50 mg”. Il-kapsuli jiġu f’kards tal-kartiera li fihom 28 kapsula (2 folji ta’ 14-il kapsula kull waħda).

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

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

**Manifattur**

Celgene Distribution B.V.  
Orteliuslaan 1000  
3528 BD Utrecht  
L-Olanda

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f’****Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.