ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thalidomide BMS 50 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 50 mg talidomidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.
Białe, nieprzezroczyste kapsułki oznaczone jako „Thalidomide BMS 50 mg".

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Thalidomide BMS w połączeniu z melfalanem i prednizonem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nieleczonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.

Thalidomide BMS jest przepisywany i wydawany zgodnie z „Programem Zapobiegania Ciąży Thalidomide BMS" (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia musi być rozpoczynana i prowadzona pod nadzorem lekarzy mających doświadczenie w zakresie stosowania środków immunomodulujących lub chemioterapeutycznych oraz w pełni świadomych ryzyka związanego z terapią talidomidem oraz doświadczonych w monitorowaniu tej terapii (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Zalecana dawka talidomidu wynosi 200 mg na dobę, doustnie.

Należy stosować maksymalną liczbę 12 sześciotygodniowych (42 dni) cykli.

Tabela 1: Dawki początkowe talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem

Wiek (lata)	**Bezwzględna liczba neutrofili (/µl)**		**Liczba płytek krwi (/µl)**	**Talidomid[a,b]**	**Melfalan[c,d,e]**	**Prednizon[f]**
≤ 75	≥ 1 500	ORAZ	≥ 100 000	200 mg na dobę	0,25 mg/kg na dobę	2 mg/kg na dobę
≤ 75	< 1 500 ale ≥ 1 000	LUB	< 100 000 ale ≥ 50 000	200 mg na dobę	0,125 mg/kg na dobę	2 mg/kg na dobę
> 75	≥ 1 500	ORAZ	≥ 100 000	100 mg na dobę	0,20 mg/kg na dobę	2 mg/kg na dobę
> 75	< 1 500 ale ≥ 1 000	LUB	< 100 000 ale ≥ 50 000	100 mg na dobę	0,10 mg/kg na dobę	2 mg/kg na dobę

[a] Talidomid przyjmowany raz na dobę przed snem w dniach od 1. do 42. każdego 42-dniowego cyklu.
[b] Przyjmowanie talidomidu przed snem zazwyczaj poprawia tolerancję, ze względu na jego działanie uspokajające.

[c] Melfalan przyjmowany raz na dobę w dniach od 1. do 4. każdego 42-dniowego cyklu.
[d] Dawkę melfalanu należy zmniejszyć o 50 % w przypadku umiarkowanej (klirens kreatyniny ≥ 30, ale <50 ml/min) oraz ciężkiej (klirens kreatyniny < 30 ml/min) niewydolności nerek.
[e] Maksymalna dawka dobowa melfalanu: 24 mg (pacjenci ≤ 75 lat) lub 20 mg (pacjenci > 75 lat).
[f] Prednizon przyjmowany raz na dobę w dniach od 1. do 4. każdego 42-dniowego cyklu.

Konieczne jest kontrolowanie stanu pacjentów w celu wykrycia powikłań zakrzepowo-zatorowych, neuropatii obwodowej, ciężkich reakcji skórnych, bradykardii, utraty świadomości, senności, neutropenii i trombocytopenii (patrz punkty 4.4. i 4.8). Konieczne może być opóźnienie podania dawki, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania, zależnie od wyniku w skali oceny stopnia nasilenia NCI CTC (ang. *National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria*).

Jeśli upłynęło mniej niż 12 godzin od pominięcia dawki, pacjent może ją przyjąć. Jeśli upłynęło więcej niż 12 godzin od pominięcia dawki o zwykłej porze, pacjent nie powinien przyjmować dawki, ale przyjąć kolejną dawkę następnego dnia o zwykłej porze.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe
W okresie co najmniej pierwszych 5 miesięcy terapii, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowych, należy zastosować profilaktykę przeciwzakrzepową. Zaleca się zastosowanie profilaktyczne leków przeciwzakrzepowych, takich jak heparyna drobnocząsteczkowa lub warfaryna, w szczególności u pacjentów obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka występowania zakrzepów. Decyzję o stosowaniu profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po dokonaniu dokładnej oceny czynników ryzyka dotyczących danego pacjenta (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.8).

W razie wystąpienia u pacjenta powikłań zakrzepowo-zatorowych należy przerwać terapię i rozpocząć standardowe leczenie przeciwzakrzepowe. Po ustabilizowaniu stanu i opanowaniu powikłań zakrzepowo-zatorowych, zależnie od analizy korzyści i ryzyka można wznowić terapię talidomidem stosując wcześniej ustaloną dawkę. Pacjent powinien kontynuować leczenie przeciwzakrzepowe przez cały okres trwania terapii talidomidem.

Neutropenia
Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia onkologicznego należy na bieżąco monitorować liczbę i wzór odsetkowy białych krwinek, szczególnie u pacjentów, którzy mogą być bardziej podatni na wystąpienie neutropenii. Konieczne może być opóźnienie podania dawki, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania, zależnie od wyniku w skali oceny stopnia nasilenia NCI CTC.

Trombocytopenia
Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia onkologicznego należy na bieżąco monitorować liczbę płytek krwi. Konieczne może być opóźnienie podania dawki, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania, zależnie od wyniku w skali oceny stopnia nasilenia NCI CTC.

Neuropatie obwodowe
Modyfikacje dawek ze względu na neuropatie obwodowe opisano w Tabeli 2.

Tabela 2: Zalecane modyfikacje dawek talidomidu w związku z występującą neuropatią w leczeniu pierwszego rzutu szpiczaka mnogiego.

Ciężkość neuropatii	**Modyfikacja dawki i trybu leczenia**
Stopień 1 (parestezja, osłabienie lub utrata odruchów) bez występowania utraty funkcji	Należy w dalszym ciągu kontrolować pacjenta przeprowadzając badanie podmiotowe i przedmiotowe. W przypadku nasilenia objawów należy rozważyć zmniejszenie dawki. Jakkolwiek zmniejszenie dawki nie zawsze przynosi złagodzenie objawów.
Stopień 2 (wpływający na funkcję, lecz nie na codzienne czynności)	Zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie i w dalszym ciągu kontrolować stan pacjenta przeprowadzając badanie podmiotowe i

Ciężkość neuropatii	Modyfikacja dawki i trybu leczenia
	przedmiotowe oraz badanie neurologiczne. W razie braku poprawy lub pogłębiania się neuropatii należy przerwać terapię. Jeśli nastąpi redukcja neuropatii do stopnia 1 lub w jeszcze większym stopniu, terapię można wznowić rozpoczynając, jeśli wskazuje na to korzystny wynik analizy korzyść/ryzyko.
Stopień 3 (zakłócający codzienne czynności)	Należy przerwać terapię.
Stopień 4 (neuropatia powodująca niepełnosprawność)	Należy przerwać terapię.

Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne
W przypadku wystąpienia wysypki skórnej 2. lub 3. stopnia należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie stosowania talidomidu. W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej, wysypki 4. stopnia, złuszczającej się lub pęcherzowej wysypki bądź w przypadku podejrzenia wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome* - SJS), martwicy toksycznej naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis* - TEN) lub reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* - DRESS), należy zaprzestać stosowania talidomidu i po zaprzestaniu jego stosowania z powodu wystąpienia tych reakcji nie należy wznawiać jego stosowania.

Osoby w podeszłym wieku
W odniesieniu do osób w podeszłym wieku ≤ 75 lat nie są zalecane żadne modyfikacje dawek. Zalecana dawka początkowa talidomidu dla pacjentów w wieku > 75 lat to 100 mg na dobę. U osób w wieku > 75 lat dawka początkowa melfalanu jest zmniejszona, ze względu na wyjściową rezerwę szpiku kostnego i czynność nerek. Zalecana dawka początkowa melfalanu to 0,1 do 0,2 mg/kg na dobę, zgodnie z rezerwą szpiku kostnego oraz biorąc pod uwagę dalsze zmniejszenie dawki o 50 % w przypadku umiarkowanej (klirens kreatyniny ≥ 30 ale < 50 ml/min) lub ciężkiej (klirens kreatyniny < 30 ml/min) niewydolności nerek. Maksymalna dawka dobowa melfalanu dla pacjentów w wieku > 75 lat to 20 mg (patrz Tabela 1).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby
Thalidomide BMS nie był formalnie poddawany badaniom u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby. Nie ustalono żadnych określonych zaleceń w odniesieniu do dawki stosowanej u takich pacjentów. Należy regularnie kontrolować występowanie objawów niepożądanych u pacjentów z poważnymi uszkodzeniami organów.

Dzieci i młodzież
Nie ma uzasadnienia stosowanie produktu leczniczego Thalidomide BMS u dzieci i młodzieży we wskazaniu szpiczak mnogi.

Sposób podawania
Thalidomide BMS należy przyjmować w pojedynczej dawce na noc, w celu ograniczenia objawu senności. Kapsułek nie wolno otwierać ani łamać (patrz punkt 6.6).

W celu wyjęcia kapsułki z blistra, kapsułkę należy nacisnąć wyłącznie z jednej strony, zmniejszając w ten sposób ryzyko jej zniekształcenia lub uszkodzenia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na talidomid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Kobiety, które są w ciąży (patrz punkt 4.6)
- Kobiety mogące zajść w ciążę, chyba że spełnione są warunki Programu Zapobiegania Ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)

- Mężczyźni niezdolni do przestrzegania zasad antykoncepcji lub postępowania zgodnie z ich wymogami (patrz punkt 4.4)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania teratogenne
Talidomid jest środkiem o znanym silnym działaniu teratogennym u ludzi, powodującym często ciężkie i zagrażające życiu wady wrodzone. Talidomid nie może być stosowany przez kobiety w ciąży lub przez kobiety mogące zajść w ciążę, chyba że spełnione są wszystkie wymagania Programu Zapobiegania Ciąży. Wszyscy pacjenci, zarówno kobiety jak i mężczyźni, muszą spełniać wymagania Programu Zapobiegania Ciąży.

Kryteria dotyczące kobiet niemogących zajść w ciążę
Pacjentka lub partnerka pacjenta płci męskiej jest uznawana za osobę mogącą zajść w ciążę, chyba że spełnia co najmniej jeden z poniższych kryteriów:
- Wiek ≥ 50 lat i naturalny brak miesiączki przez okres ≥ 1 roku (brak miesiączki występujący w wyniku terapii przeciwnowotworowej nie wyklucza możliwości zajścia w ciążę).
- Przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa.
- Uprzednie obustronne wycięcie przydatków macicy lub macicy.
- Genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

Poradnictwo
Stosowanie talidomidu jest przeciwwskazane u kobiet mogących zajść w ciążę, o ile nie zostaną spełnione wszystkie poniższe warunki:
- Kobieta rozumie ryzyko powstania wad wrodzonych u nienarodzonego dziecka.
- Kobieta rozumie konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji, kontynuowanej nieprzerwanie przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem terapii, przez cały okres terapii oraz przez co najmniej 4 tygodnie po jej zakończeniu.
- Nawet jeśli u kobiety mogącej zajść w ciążę wystąpi zanik menstruacji, musi ona postępować zgodnie ze wszystkimi zaleceniami dotyczącymi skutecznej antykoncepcji.
- Kobieta powinna być zdolna do przestrzegania zasad skutecznej antykoncepcji.
- Kobieta została poinformowana i rozumie możliwe konsekwencje zajścia w ciążę oraz konieczność natychmiastowego skonsultowania się z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia ryzyka ciąży.
- Kobieta rozumie konieczność podjęcia terapii niezwłocznie po wydaniu jej talidomidu, po uzyskaniu ujemnego wyniku testu ciążowego.
- Kobieta rozumie konieczność i zgadza się na poddawanie badaniom na obecność ciąży co 4 tygodnie, z wyjątkiem przypadku potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów.
- Kobieta potwierdza, że rozumie zagrożenia i konieczne środki ostrożności związane ze stosowaniem talidomidu.

Ze względu na to, że talidomid występuje w nasieniu, w ramach środków ostrożności wszyscy pacjenci płci męskiej zażywający talidomid muszą spełniać następujące warunki
- Mężczyzna rozumie ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u dziecka w przypadku podjęcia stosunków seksualnych z kobietą w ciąży lub z kobietą mogącą zajść w ciążę.
- Mężczyzna rozumie konieczność stosowania prezerwatywy w przypadku podjęcia stosunków seksualnych z kobietą w ciąży lub kobietą mogącą zajść w ciążę, która nie stosuje skutecznej antykoncepcji (nawet jeśli mężczyzna został poddany wazektomii) podczas leczenia, w okresie przerwania dawkowania oraz przez co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia.
- Mężczyzna rozumie, że jeżeli jego partnerka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania przez niego talidomidu lub 7 dni po zaprzestaniu jego przyjmowania, powinien natychmiast poinformować o tym lekarza prowadzącego oraz że zaleca się, aby partnerkę skierować do teratologa lub lekarza mającego doświadczenie w dziedzinie teratologii, w celu przeprowadzenia oceny i uzyskania porady.

Lekarz przepisujący lek musi się upewnić, że
- Pacjent postępuje zgodnie z warunkami Programu Zapobiegania Ciąży oraz potwierdzić, że wykazał wystarczający poziom zrozumienia.
- Pacjent uzna wymienione powyżej warunki.

Antykoncepcja
Kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować jedną skuteczną metodę antykoncepcyjną w okresie co najmniej 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia talidomidem, podczas trwania leczenia oraz co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia talidomidem, a także w przypadku przerwania terapii, chyba że pacjentka zobowiąże się do całkowitej wstrzemięźliwości potwierdzanej co miesiąc. Jeśli kobieta nie stosuje skutecznej metody antykoncepcji, musi zwrócić się najlepiej do odpowiednio przeszkolonego specjalisty w celu uzyskania porady, aby możliwe było rozpoczęcie stosowania skutecznej metody antykoncepcyjnej.

Poniżej wymieniono przykłady skutecznych metod antykoncepcyjnych:
- Implant
- System wewnątrzmaciczny uwalniający lewonorgestrel
- Octan medroksyprogesteronu
- Sterylizacja jajowodowa
- Stosunki seksualne wyłącznie z partnerem poddanym wazektomii; wazektomia musi być potwierdzona dwoma ujemnymi wynikami analizy nasienia
- Pigułki hamujące owulację zawierające wyłącznie progesteron (np. dezogestrel)

Ze względu na zwiększone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, nie zaleca się stosowania złożonych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjentka stosuje obecnie złożony doustny środek antykoncepcyjny, powinna zmienić stosowaną metodę antykoncepcji na jedną ze skutecznych metod wymienionych powyżej. Zwiększone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej utrzymuje się przez okres 4-6 tygodni po przerwaniu stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Testy ciążowe
U kobiet mogących zajść w ciążę konieczne jest przeprowadzanie nadzorowanych medycznie testów ciążowych o minimalnej czułości wynoszącej 25 mIU/ml. Badanie przeprowadza się zgodnie z poniższymi wskazaniami. Ten wymóg dotyczy również kobiet mogących zajść w ciążę, które absolutnie i nieprzerwanie powstrzymują się od stosunków płciowych.

Przed rozpoczęciem terapii
Test ciążowy pod kontrolą personelu medycznego należy przeprowadzić podczas konsultacji, w dniu przepisania talidomidu lub w okresie 3 dni przed wizytą u lekarza zlecającego talidomid, po 4 tygodniach stosowania przez pacjentkę skutecznej metody antykoncepcji. Badanie to ma na celu potwierdzenie, że pacjentka nie jest w ciąży w chwili podjęcia terapii z zastosowaniem talidomidu.

Okres kontrolny i zakończenie terapii
Test ciążowy pod kontrolą personelu medycznego powinien być powtarzany co 4 tygodnie, włącznie z okresem 4 tygodni po zakończeniu terapii z wyjątkiem przypadku potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów. Test ciążowy powinien zostać wykonany w dniu wizyty, podczas której zostanie przepisany lek lub w ciągu 3 dni przed tą wizytą.

Mężczyźni
Ponieważ stwierdzono obecność talidomidu w nasieniu, w ramach środków ostrożności wszyscy pacjenci płci męskiej muszą stosować prezerwatywy w całym okresie terapii, w okresie przerwania dawkowania oraz w okresie co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia, jeśli utrzymują stosunki seksualne z kobietą w ciąży lub kobietą mogącą zajść w ciążę, która nie stosuje skutecznej antykoncepcji.
Podczas trwania leczenia (łącznie z okresami przerwania dawkowania) oraz w okresie co najmniej 7 dni po zakończeniu przyjmowania talidomidu pacjenci płci męskiej nie powinni być dawcami nasienia (spermy).

Dodatkowe środki ostrożności
Pacjentów należy poinstruować, aby nigdy nie przekazywali tego produktu leczniczego innym osobom oraz aby po zakończeniu terapii zwrócili niewykorzystane kapsułki do apteki.

Podczas trwania leczenia (łącznie z okresami przerwania dawkowania) oraz w okresie co najmniej 7 dni po zakończeniu przyjmowania talidomidu pacjenci nie powinni być krwiodawcami.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego i opiekunowie powinni nosić rękawiczki jednorazowe podczas pracy z blistrem lub kapsułką. Kobiety w ciąży lub podejrzewające, że mogą być w ciąży, nie powinny dotykać blistra ani kapsułki (patrz punkt 6.6).

Materiały edukacyjne, ograniczenia w zakresie przepisywania oraz wydawania leku
Aby pomóc pacjentom w uniknięciu narażenia płodu na działanie talidomidu, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zapewni fachowemu personelowi medycznemu materiały szkoleniowe, aby wzmocnić ostrzeżenia dotyczące teratogennego działania talidomidu, zapewnić porady w zakresie antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia oraz udzielić wskazówek dotyczących konieczności przeprowadzania testów ciążowych.
Lekarz musi przekazać pacjentowi informacje o spodziewanym ryzyku działania teratogennego oraz ścisłych zasadach postępowania dotyczącego zapobiegania ciąży, określonych w Programie Zapobiegania Ciąży i wydać odpowiednie broszury edukacyjne przeznaczone dla pacjentów, kartę pacjenta i (lub) równoważne narzędzia według ustaleń z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi. W porozumieniu z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi wdrożono Krajowy system kontrolowanej dystrybucji obejmujący wykorzystanie kart pacjenta i (lub) równoważnego narzędzia do kontrolowania przepisywania i (lub) wydawania leku oraz zbierania informacji związanych ze wskazaniem, mający na celu kontrolę wykorzystania produktu leczniczego poza wskazaniami na terenie danego kraju.W idealnym przypadku wykonanie testu ciążowego, wystawienie recepty oraz wydanie leku powinno nastąpić w tym samym dniu. Wydanie talidomidu kobietom mogącym zajść w ciążę powinno nastąpić w ciągu 7 dni od wystawienia recepty oraz po uzyskaniu ujemnego wyniku testu ciążowego wykonywanego pod nadzorem medycznym.
Kobietom mogącym zajść w ciążę można przepisać produkt leczniczy maksymalnie na 4 tygodnie leczenia, zgodnie ze schematami dawkowania stosowanymi w zarejestrowanych wskazaniach (patrz punkt 4.2), natomiast wszystkim pozostałym pacjentom maksymalnie na 12 tygodni leczenia.

Brak miesiączki
Stosowanie talidomidu może wiązać się z występowaniem zaburzeń miesiączkowania, w tym z brakiem miesiączki. W razie braku miesiączki w trakcie leczenia talidomidem należy przyjąć, że jest on wynikiem ciąży, aż do chwili potwierdzenia przez lekarza, że pacjentka nie jest w ciąży. Mechanizm wywoływania braku miesiączki przez talidomid nie został wyjaśniony. Odnotowane zdarzenia wystąpiły u młodych (przed okresem menopauzy) kobiet (średnia wieku 36 lat) otrzymujących talidomid we wskazaniach innych niż szpiczak mnogi, które miały początek w okresie 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia i ustępowały po odstawieniu talidomidu. W udokumentowanych zgłoszonych przypadkach, w których oceniano stężenie hormonów, wystąpienie braku miesiączki wiązało się ze zmniejszonymi stężeniami estradiolu i zwiększonymi stężeniami FSH/LH. Ewentualne wyniki badania przeciwciał przeciw antygenom jajnika były negatywne, a stężenie prolaktyny było w zakresie normy.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe
Zawał mięśnia sercowego
U pacjentów otrzymujących talidomid zgłaszano występowanie zawału mięśnia sercowego, zwłaszcza jeżeli występowały u nich czynniki ryzyka. Pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka w kierunku zawału mięśnia sercowego, w tym z występującą wcześniej zakrzepicą, powinni być ściśle monitorowani, aby zminimalizować wszystkie czynniki ryzyka, w przypadku których jest to możliwe (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia).

Incydenty choroby zakrzepowo-zatorowej żył i tętnic

U pacjentów leczonych talidomidem opisywano podwyższone ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej żył (jak zakrzepica żył głębokich oraz zator płucny) oraz choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic (jak zawał mięśnia sercowego oraz incydenty naczyniowo-mózgowe) (patrz punkt 4.8). Ryzyko to zdaje się być największe w okresie pierwszych 5 miesięcy terapii. Profilaktyka przeciwzakrzepowa i dawkowanie oraz zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego zostały omówione w punkcie 4.2.

Incydenty zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie, jak też jednoczesne stosowanie środków zwiększających erytropoezę lub innych środków, takich jak hormonalna terapia zastępcza, mogą także zwiększyć ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych u tych pacjentów. Dlatego u pacjentów ze szpiczakiem mnogim przyjmujących talidomid jednocześnie z prednizonem i melfalanem, należy stosować te środki ostrożnie. Szczególnie, jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl, należy przerwać leczenie środkami erytropoetycznymi. Należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich czynników ryzyka, w przypadku których jest to możliwe (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia).

Pacjentom i lekarzom zaleca się zwracanie uwagi na objawy przedmiotowe i podmiotowe żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy poinstruować pacjentów, że w przypadku objawów, takich jak zadyszka, ból w klatce piersiowej czy obrzęk kończyn należy zgłosić się do lekarza.

Zaburzenia czynności tarczycy
Opisano przypadki niedoczynności tarczycy. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się optymalną kontrolę współistniejących chorób mających wpływ na czynność tarczycy. Zaleca się kontrolowanie czynności tarczycy na początku i podczas leczenia.

Neuropatia obwodowa
Neuropatia obwodowa stanowi bardzo częste, potencjalnie groźne niepożądane działanie terapii talidomidem, które może powodować powstanie nieodwracalnych uszkodzeń (patrz punkt 4.8). W badaniu 3 fazy średni czas przed wystąpieniem pierwszego zdarzenia neuropatycznego wynosił 42,3 tygodnie.

Jeśli u pacjenta wystąpi neuropatia obwodowa, należy zastosować zmodyfikowane dawkowanie i tryb leczenia zamieszczony w punkcie 4.2.

Zaleca się staranne nadzorowanie pacjentów w celu wykrycia objawów neuropatii obwodowej. Do jej objawów zaliczają się parestezje, zaburzenie czucia, dyskomfort, nieprawidłowa koordynacja ruchów lub osłabienie.

Zaleca się przeprowadzenie badań klinicznych i neurologicznych u pacjentów przed rozpoczęciem terapii talidomidem. Ponadto zaleca się także wykonywanie rutynowych badań kontrolnych w okresie trwania terapii. U pacjentów otrzymujących talidomid należy zachować ostrożność w stosowaniu leków o znanym działaniu neuropatycznym (patrz punkt 4.5).

Talidomid może także zaostrzać istniejące neuropatie. Z tego względu lek ten nie powinien być stosowany u pacjentów wykazujących kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe neuropatii obwodowej, chyba że za zastosowaniem leku przemawiają przeważające korzyści kliniczne.

Omdlenia, bradykardia i blok przedsionkowo-komorowy
Pacjentów należy monitorować w kierunku występowania omdleń, bradykardii i bloku przedsionkowo-komorowego. W pewnych przypadkach konieczne może być zmniejszenie dawki leku lub przerwanie terapii.

Nadciśnienie płucne
U pacjentów otrzymujących talidomid zgłaszano występowanie nadciśnienia płucnego, w tym przypadki śmiertelne. Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia talidomidem należy badać pacjentów w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej układu krążenia i układu oddechowego.

Zaburzenia hematologiczne

Neutropenia

Zgłaszane jako działania niepożądane przypadki neutropenii 3. lub 4. stopnia występowały częściej u pacjentów otrzymujących MPT (melfalan, prednizon, talidomid) niż u pacjentów otrzymujących MP (melfalan, prednizon): odpowiednio 42,7 % wobec 29,5 % (badanie IFM 99-06). Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu, w związku z talidomidem zgłaszano takie działania niepożądane, jak gorączka neutropeniczna oraz pancytopenia. Pacjentów należy monitorować i może być konieczne opóźnienie podania dawki, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania (patrz punkt 4.2).

Trombocytopenia

Zgłaszano trombocytopenię, w tym działanie niepożądane stopnia 3. lub 4. u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących MPT. Pacjentów należy monitorować i może być konieczne opóźnienie podania dawki, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania (patrz punkt 4.2). Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawienia, w tym wybroczyny, krwawienie z nosa i krwawienie z przewodu pokarmowego, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych mogących wywoływać krwawienie (patrz punkty 4,5 i 4.8).

Zaburzenia wątroby

Zgłaszano zaburzenia wątroby, głównie nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. Nie określono specyficznego wzoru występowania zaburzeń wątroby typu komórkowego i cholestatycznego, a w kilku przypadkach zaburzenia miały charakter mieszany. Większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych dwóch miesięcy terapii i ustąpiła samoistnie po zaprzestaniu leczenia talidomidem. Pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich zaburzenia czynności wątroby, szczególnie w przypadku, gdy zaburzenia czynności wątroby występowały wcześniej lub podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych mogących wywoływać zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.8).

Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne

Podczas stosowania talidomidu zgłaszano przypadki reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej oraz ciężkich reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS), martwica toksyczna naskórka (TEN) i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS). Lekarze powinni poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych tych reakcji i poinstruować, że w przypadku rozwinięcia się tych objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej. W przypadku wystąpienia wysypki skórnej 2. lub 3. stopnia należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie stosowania talidomidu. W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej, wysypki 4. stopnia, złuszczającej się lub pęcherzowej wysypki bądź w przypadku podejrzenia wystąpienia SJS, TEN lub DRESS, należy zaprzestać stosowania talidomidu i po zaprzestaniu jego stosowania z powodu wystąpienia tych reakcji nie należy wznawiać jego stosowania (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Senność

Zdarza się bardzo często, że talidomid powoduje senność. Pacjentom należy zalecić, aby unikali sytuacji, w których senność może stanowić problem, oraz aby zasięgnęli porady lekarza przed zażyciem innych produktów leczniczych o znanym działaniu nasennym. Pacjenci powinni znajdować się pod stałym nadzorem i w razie potrzeby należy zmniejszyć dawkę leku.

Pacjentów należy poinformować o możliwym wystąpieniu zaburzeń psychofizycznych koniecznych do wykonywania czynności niebezpiecznych (patrz punkt 4.7).

Zespół rozpadu guza

Ryzyko zespołu rozpadu guza dotyczy pacjentów z dużym rozmiarem guza przed zastosowaniem leczenia. Tacy pacjenci powinni być ściśle monitorowani i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.

Zakażenia

Pacjentów należy monitorować w kierunku występowania ciężkich zakażeń, w tym posocznicy oraz wstrząsu septycznego.

U pacjentów otrzymujących talidomid zgłaszano występowanie reaktywacji zakażenia wirusowego, w tym ciężkich przypadków reaktywacji wirusa półpaśca lub zapalenia wątroby typu B (HBV).

W niektórych przypadkach reaktywacja wirusa półpaśca prowadziła do wystąpienia rozsianego półpaśca, co wymagało tymczasowego wstrzymania podawania talidomidu oraz wprowadzenia odpowiedniego leczenia przeciwwirusowego.

W niektórych przypadkach reaktywacja HBV prowadziła do ostrej niewydolności wątroby, co skutkowało zakończeniem leczenia talidomidem. Przed rozpoczęciem leczenia talidomidem należy wykonać badanie w kierunku nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B. W przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem zakażenia HBV zaleca się konsultację z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Pacjentów zakażonych w przeszłości należy ściśle monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych reaktywacji zakażenia wirusowego, w tym aktywnego zakażenia HBV, przez cały okres leczenia.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)
W związku ze stosowaniem talidomidu zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, w tym również przypadki śmiertelne. PML była zgłaszana od kilku miesięcy do kilku lat po rozpoczęciu leczenia talidomidem. Przypadki te zwykle zgłaszano u pacjentów przyjmujących jednocześnie deksametazon lub wcześniej leczonych inną chemioterapią immunosupresyjną. Lekarze powinni monitorować pacjentów w regularnych odstępach czasu, a także uwzględnić PML w diagnostyce różnicowej u osób z nowymi lub nasilającymi się objawami neurologicznymi oraz przedmiotowymi i podmiotowymi objawami kognitywnymi lub behawioralnymi. Lekarze powinni również doradzić pacjentom, aby poinformowali oni swoich partnerów lub opiekunów o tym, że są w trakcie leczenia, ponieważ osoby trzecie mogą zauważyć objawy, których pacjent nie jest świadomy.

Ocena PML powinna opierać się na badaniu neurologicznym, obrazowaniu mózgu metodą rezonansu magnetycznego i analizie płynu mózgowo-rdzeniowego pod kątem DNA wirusa JC (JCV) za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) lub biopsji mózgu z badaniem w kierunku JCV. Ujemny wynik badania PCR w kierunku JCV nie wyklucza PML. Jeśli nie będzie możliwe postawienie innej diagnozy, mogą być uzasadnione dodatkowe badania kontrolne i oceny.

Jeśli zachodzi podejrzenie PML, należy wstrzymać dalsze podawanie leku do momentu jej wykluczenia. Jeśli badanie potwierdza PML, podawanie talidomidu musi zostać natychmiast przerwane.

Ostra białaczka szpikowa (ang *Acute Myeloid Leukaemia* - AML) i zespoły mielodysplastyczne (ang. *Myelodysplastic Syndromes* - MDS)
W jednym badaniu klinicznym zaobserwowano statystycznie znaczący wzrost występowania AML oraz MDS u pacjentów z nieleczonym wcześniej szpiczakiem mnogim, otrzymujących leczenie skojarzone - melfalan, prednizon oraz talidomid (MPT). Ryzyko zwiększyło się z czasem i wyniosło około 2 % po dwóch latach oraz około 4 % po trzech latach terapii. U pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid, również zaobserwowano zwiększoną częstość występowania drugich pierwotnych nowotworów (ang. *Second primary malignancies* - SPM). Wśród inwazyjnych SPM, obserwowano przypadki MDS i (lub) AML u pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z mefalanem lub bezpośrednio po podaniu dużych dawek mefalanu i autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.

Przed rozpoczęciem leczenia talidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, należy uwzględnić korzyść z leczenia talidomidem i ryzyko wystąpienia AML i MDS. Przed leczeniem oraz

w trakcie leczenia, lekarze powinni dokładnie oceniać, czy u pacjentów nie występują drugie pierwotne nowotwory, stosując standardowe onkologiczne metody przesiewowe, oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby
Badania przeprowadzone na zdrowych osobach i pacjentach ze szpiczakiem mnogim sugerują, że czynność wątroby lub nerek nie ma znaczącego wpływu na talidomid (patrz punkt 5.2). Jednakże, nie zostały przeprowadzone oficjalne badania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek; w związku z tym, pacjenci z poważnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby powinni być bacznie obserwowani pod kątem jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na to, że talidomid jest słabym substratem izoenzymów cytochromu P450 (CYP), wystąpienie klinicznie istotnych interakcji z produktami leczniczymi, które są inhibitorami i (lub) indukują ten układ enzymów jest mało prawdopodobne. Hydroliza nieenzymatyczna talidomidu, będąca głównym mechanizmem usuwania leku sugeruje, że możliwość wystąpienia interakcji talidomidu z innymi lekami jest niewielka.

Wzmocnienie działania uspokajającego innych produktów leczniczych
Talidomid wykazuje działanie uspokajające, może więc wzmacniać działanie leków uspokajających, nasennych, antypsychotycznych, przeciwhistaminowych H_1, pochodnych opioidowych, barbituranów i alkoholu. Należy zachować ostrożność podając talidomid w połączeniu z produktami leczniczymi wywołującymi senność.

Bradykardia
Ze względu na możliwość wywoływania bradykardii przez talidomid, należy zachować szczególną ostrożność stosując produkty lecznicze wywierające takie same skutki farmakodynamiczne, np. substancje aktywne wywołujące częstoskurcz typu *torsade de pointes*, beta-blokery lub środki blokujące esterazę cholinową.

Produkty lecznicze o potwierdzonym działaniu wywołującym neuropatię obwodową
Należy zachować ostrożność stosując u pacjentów otrzymujących talidomid produkty lecznicze, o których wiadomo, że związane są z występowaniem neuropatii obwodowej (np. winkrystyna i bortezomib).

Hormonalne środki antykoncepcyjne
Talidomid nie wchodzi w interakcje z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi. Profile farmakokinetyczne noretyndronu i etynyloestradiolu po podaniu pojedynczej dawki zawierającej 1,0 mg octanu noretyndronu oraz 0,75 mg etynyloestradiolu zbadano u 10 zdrowych kobiet. Wyniki uzyskane w przypadku jednoczesnego podawania talidomidu w dawce 200 mg/dobę oraz bez podawania talidomidu były zbliżone. Jednakże nie zaleca się jednoczesnego stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Warfaryna
Wielokrotne podawanie dawki 200 mg talidomidu na dobę przez 4 dni nie miało wpływu na wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) u zdrowych ochotników. Jednakże ze względu na zwiększone ryzyko występowania zakrzepicy u pacjentów z chorobą nowotworową oraz potencjalnie przyspieszony metabolizm warfaryny pod wpływem kortykosteroidów, zaleca się ścisłą kontrolę wartości INR podczas terapii łączonej z zastosowaniem talidomidu i prednizonu, a także podczas pierwszych tygodni po zakończeniu tej terapii.

Digoksyna
Talidomid nie wchodzi w interakcje z digoksyną. U 18 zdrowych ochotników płci męskiej wielokrotne podawanie dawki 200 mg talidomidu nie miało wyraźnego wpływu na farmakokinetykę pojedynczej dawki digoksyny. Dodatkowo podanie pojedynczej dawki 0,5 mg digoksyny nie miało wyraźnego wpływu na farmakokinetykę talidomidu. Nie wiadomo, czy lek wywołuje taki sam efekt u pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety mogące zajść w ciążę / Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn
Kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować jedną, skuteczną metodę antykoncepcji przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, podczas leczenia (łącznie z okresami przerwania dawkowania) oraz przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia talidomidem (patrz punkt 4.4). Jeśli kobieta leczona talidomidem zajdzie w ciążę, terapia musi zostać natychmiast przerwana, a pacjentkę należy skierować do lekarza specjalisty lub lekarza z doświadczeniem w teratologii w celu przeprowadzenia badań i uzyskania porady.

Ze względu na to, że stwierdzono obecność talidomidu w nasieniu, w ramach środków ostrożności wszyscy pacjenci płci męskiej muszą stosować prezerwatywy przez cały okres terapii, w okresie przerwania dawkowania oraz przez co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia, jeśli utrzymują stosunki seksualne z kobietą w ciąży lub mogącą zajść w ciążę niestosującą skutecznej antykoncepcji. Dotyczy to również mężczyzn, którzy zostali poddani wazektomii.
Jeżeli partnerka pacjenta płci męskiej przyjmującego talidomid zajdzie w ciążę, należy ją skierować do teratologa lub lekarza mającego doświadczenie w dziedzinie teratologii w celu przeprowadzenia oceny i uzyskania porady.

Ciąża
Talidomid jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet mogących zajść w ciążę, o ile nie są spełnione wszystkie warunki Programu Zapobiegania Ciąży (patrz punkt 4.3).

Talidomid jest środkiem o silnym działaniu teratogennym obejmującym często występujące (około 30 %), poważne i zagrażające życiu wady wrodzone, takie jak: ektromelia (amelia, fokomelia, hemimelia) kończyn górnych i (lub) dolnych, mikrocja z niedrożnością lub brakiem zewnętrznego przewodu słuchowego, uszkodzenia ucha środkowego lub wewnętrznego (rzadziej), uszkodzenia oczu (wrodzony brak oczu, małoocze), wrodzona choroba serca, nieprawidłowy rozwój nerek. Opisywano także inne, rzadziej występujące wady.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy talidomid przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały, że talidomid przenika do mleka. Z tego względu podczas leczenia talidomidem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność
W badaniach nad królikami wykazano brak wpływu na wskaźniki płodności samców i samic, choć u samców zaobserwowano zwyrodnienie jąder.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Thalidomide BMS podawany zgodnie z zalecanym sposobem dawkowania wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Talidomid może powodować zmęczenie (bardzo często), zawroty głowy (bardzo często), senność (bardzo często) i zaburzenia widzenia (często) (patrz punkt 4.8). Należy pouczyć pacjentów, aby w trakcie terapii z zastosowaniem talidomidu nie prowadzili pojazdów, nie obsługiwali maszyn i nie wykonywali

czynności o podwyższonym stopniu ryzyka, jeśli wystąpią u nich zmęczenie, zawroty głowy, senność lub zaburzenia widzenia.

4.8 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa
Wystąpienia działań niepożądanych można spodziewać się u większości pacjentów.
Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem talidomidu w połączeniu z melfalanem i prednizonem są: neutropenia, leukopenia, zaparcia, senność, parestezja, neuropatia obwodowa, anemia, limfopenia, trombocytopenia, zawroty głowy, zaburzenie czucia, drżenie i obrzęki obwodowe.

Poza reakcjami niepożądanymi wymienionymi powyżej, w innych badaniach klinicznych wykazano, że talidomid w skojarzeniu z deksametazonem prowadzi do bardzo często występujących reakcji niepożądanych w postaci zmęczenia, częstych reakcji niepożądanych w postaci przemijających napadów niedokrwiennych, omdleń, zawrotów głowy, niedociśnienia tętniczego, zmian nastroju, niepokoju, zaburzeń widzenia, nudności i dyspepsji oraz niezbyt częstych reakcji niepożądanych w postaci incydentów naczyniowo-mózgowych, perforacji uchyłka, zapalenia otrzewnej, niedociśnienia ortostatycznego i zapalenia oskrzeli.

Najbardziej istotne klinicznie działania niepożądane związane ze stosowaniem talidomidu w połączeniu z melfalanem i prednizonem lub deksametazonem obejmują: zakrzepicę żył głębokich i zator tętnicy płucnej, neuropatię obwodową, bradykardię, niedociśnienie ortostatyczne oraz ostre reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona, martwicę rozpływną naskórka oraz wysypkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi, omdlenia, bradykardię i zawroty głowy (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
W Tabeli 3 zawarto jedynie te działania niepożądane, w stosunku do których można było ustalić zależność przyczynowo-skutkową z terapią z zastosowaniem produktu leczniczego, zaobserwowane w kluczowym badaniu klinicznym oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu. Podane w niej częstości występowania oparte są na obserwacjach uzyskanych w toku kluczowych porównawczych badań klinicznych nad wpływem talidomidu w terapii skojarzonej z melfalanem i prednizonem u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Częstości określono w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000) i nieznane (nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3: Działania niepożądane (ang. - *adverse drug reaction* - ADR) zgłaszane w kluczowym badaniu klinicznym talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie płuc
	Nieznana	Ciężkie zakażenia (np. posocznica zakończona zgonem, w tym wstrząs septyczny)†, zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja zakażenia wirusem półpaśca oraz zapalenia wątroby typu B†
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Ostra białaczka szpikowa*,^
	Niezbyt często	Zespół mielodysplastyczny*,^
	Nieznana	Zespół rozpadu guza†
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia, leukopenia, anemia, limfopenia, trombocytopenia
	Często	Gorączka neutropeniczna†, pancytopenia†
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Reakcje alergiczne (nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy, reakcja anafilaktyczna, pokrzywka)†
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Niedoczynność tarczycy†
Zaburzenia psychiczne	Często	Stan splątania, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Neuropatia obwodowa*, drżenie, zawroty głowy, parestezja, zaburzenie czucia, senność
	Często	Drgawki†, zaburzenia koordynacji
	Nieznana	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *Posterior reversible encephalopathy syndrome* — PRES)*,†, pogorszenie się objawów choroby Parkinsona†
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Osłabienie słuchu lub głuchota†
Zaburzenia serca	Często	Niewydolność serca, bradykardia
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego†, migotanie przedsionków†, blok przedsionkowo-komorowy†
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zator tętnicy płucnej*, śródmiąższowa choroba płuc, bronchopneumopatia, duszność
	Nieznana	Nadciśnienie płucne†
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Zaparcie
	Często	Wymioty, suchość w ustach
	Niezbyt często	Niedrożność jelit†
	Nieznana	Perforacja żołądka lub jelit†, zapalenie trzustki†, krwawienie z żołądka lub jelit†
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Zaburzenia wątroby†
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Toksyczne wykwity skórne, wysypka, suchość skóry
	Nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona*,†, martwica toksyczna naskórka*,†, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi*,†, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń†

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Niewydolność nerek†
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Zaburzenia czynności płciowych†, zaburzenia miesiączkowania, w tym brak miesiączki†
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęk obwodowy
	Często	Gorączka, astenia, złe samopoczucie

***** patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych
† zidentyfikowane na podstawie danych po wprowadzeniu produktu do obrotu
^ Ostrą białaczkę szpikową i zespół mielodysplastyczny zgłoszono w jednym badaniu klinicznym u pacjentów z nieleczonym wcześniej szpiczakiem mnogim, otrzymujących leczenie skojarzone — melfalan, prednizon oraz talidomid (MPT)

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Działania niepożądane obejmujące zaburzenia hematologiczne przedstawiono w zestawieniu z produktem porównawczym, ponieważ ma on znaczący wpływ na występowanie tych zaburzeń (Tabela 4).

Tabela 4: Porównanie zaburzeń hematologicznych wywoływanych przez terapie skojarzone melfalan, prednizon (MP) oraz melfalan, prednizon, talidomid (MPT) w ramach badania IFM 99-06 (patrz punkt 5.1).

	n (% pacjentów)	
	MP (n = 193)	**MPT (n = 124)**
	Stopnie 3 i 4*	
Neutropenia	57 (29,5)	53 (42,7)
Leukopenia	32 (16,6)	32 (25,8)
Anemia	28 (14,5)	17 (13,7)
Limfopenia	14 (7,3)	15 (12,1)
Trombocytopenia	19 (9,8)	14 (11,3)

***** Kryteria WHO

Dodatkowe działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu talidomidu do obrotu, ale niestwierdzone w kluczowym badaniu, obejmują gorączkę neutropeniczną i pancytopenię.

Teratogenność
Ryzyko wystąpienia śmierci wewnątrzmacicznej lub poważnych wad wrodzonych, w szczególności fokomelii, jest bardzo wysokie. Talidomidu nie wolno stosować w żadnym okresie ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Incydenty choroby zakrzepowo-zatorowej żył i tętnic
U pacjentów leczonych talidomidem opisywano podwyższone ryzyko zakrzepicy żył (jak zakrzepica żył głębokich oraz zator płucny) oraz choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic (jak zawał mięśnia sercowego oraz incydenty naczyniowo-mózgowe) - patrz punkt 4.4.

Neuropatia obwodowa
Neuropatia obwodowa stanowi bardzo częstą, potencjalnie groźną, reakcję niepożądaną terapii talidomidem, mogącą powodować powstanie nieodwracalnych uszkodzeń (patrz punkt 4.4). Neuropatia obwodowa pojawia się zwykle po długotrwałym stosowaniu leku przez kilka miesięcy. Jednakże istnieją także doniesienia o jej występowaniu po stosunkowo krótkim stosowaniu leku. Częstość występowania neuropatii prowadzącej do odstawienia, zmniejszenia dawki lub przerwania podawania leku wzrasta w miarę kumulacji leku i czasu trwania terapii. Objawy mogą pojawić się po pewnym czasie po zakończeniu terapii talidomidem i mogą ustępować powoli lub nie ustąpić wcale.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES) / zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. *Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome* - RPLS*)*
Zgłaszano przypadki PRES i (lub) RPLS. Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały zaburzenia widzenia, ból głowy, napady padaczkowe oraz zmiany stanu psychicznego związane lub niezwiązane z nadciśnieniem. Rozpoznanie PRES i (lub) RPLS należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu. Większości zgłaszanych przypadków towarzyszyły czynniki ryzyka PRES i (lub) RPLS, obejmujące nadciśnienie, zaburzenia czynności nerek oraz jednoczesne stosowanie kortykosteroidów w dużych dawkach i (lub) chemioterapii.

Ostra białaczka szpikowa (AML) i zespoły mielodysplastyczne (MDS)
W jednym badaniu klinicznym zgłoszono występowanie AML oraz MDS u pacjentów z nieleczonym wcześniej szpiczakiem mnogim, otrzymujących leczenie skojarzone - melfalan, prednizon oraz talidomid (patrz punkt 4.4).

Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne
U pacjentów leczonych talidomidem odnotowano przypadki wystąpienia reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej i ciężkich reakcji skórnych, takich jak SJS, TEN i DRESS. Jeśli podejrzewa się występowanie obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej, zespołu Stevensa-Johnsona, TEN lub DRESS, nie należy wznawiać stosowania talidomidu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Osoby w podeszłym wieku
Profil działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów w wieku > 75 lat leczonych talidomidem w dawce 100 mg raz na dobę był podobny do profilu działań niepożądanych obserwowanego u pacjentów w wieku ≤ 75 lat leczonych talidomidem w dawce 200 mg raz na dobę (patrz Tabela 3). Pacjenci w wieku powyżej 75 lat są potencjalnie narażeni na częstsze występowanie ciężkich działań niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W literaturze opisano osiemnaście przypadków przedawkowania, dotyczyły one dawek do 14,4 gramów. W trzynastu spośród tych przypadków pacjenci przyjmowali talidomid w monoterapii, w dawce od 350 mg do 4000 mg. U pacjentów tych nie obserwowano żadnych objawów lub występowały u nich senność, drażliwość, pogorszone samopoczucie i (lub) ból głowy. U jednego dwuletniego dziecka, które przyjmowało dawkę 700 mg, zaobserwowano nieprawidłowy odruch podeszwowy oraz senność i drażliwość. Nie donoszono o przypadkach śmierci, a wszyscy pacjenci, którzy przedawkowali, wrócili do zdrowia bez następstw. Nie ma specyficznego antidotum na przedawkowanie talidomidu. W przypadku przedawkowania należy kontrolować czynności życiowe pacjenta i zapewnić mu odpowiednią opiekę, aby utrzymać odpowiednie ciśnienie krwi i wydolność oddechową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX02.

Talidomid posiada centrum chiralności i w praktyce klinicznej używany jest jako racemat talidomidu (+)-(R)- i (-)-(S). Zakres aktywności talidomidu nie został w pełni scharakteryzowany.

Mechanizm działania

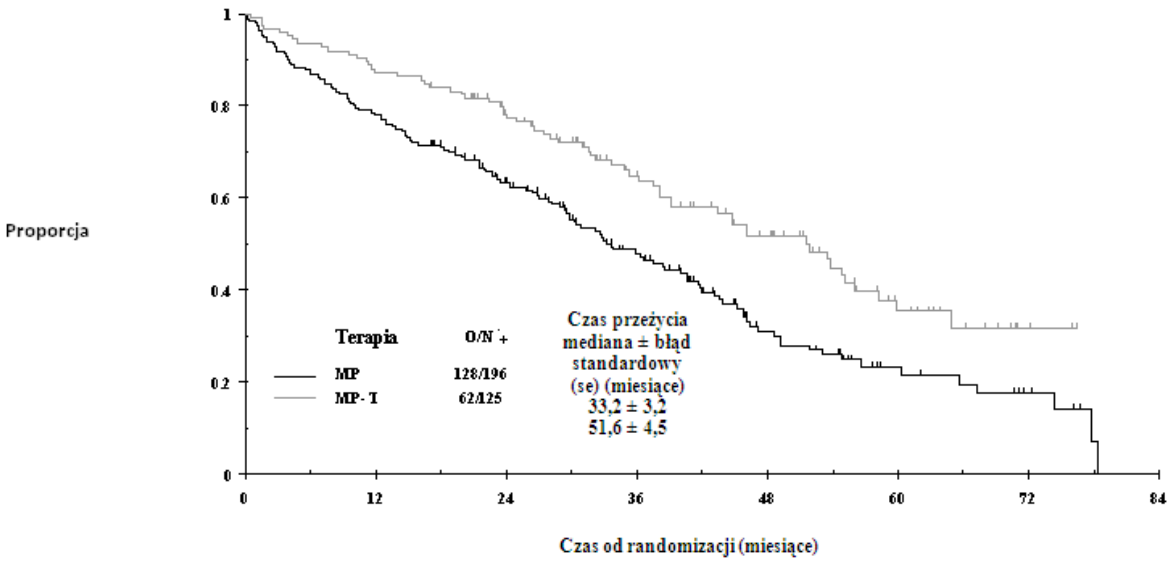
Talidomid wykazuje działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i potencjalnie przeciwnowotworowe. Dane uzyskane w badaniach *in vitro* oraz w badaniach klinicznych sugerują, że działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i przeciwnowotworowe talidomidu może być związane z hamowaniem nadmiernej produkcji czynnika martwicy nowotworu-alfa (TNF-alfa), hamowania wybranych cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję, znajdujących się na powierzchni komórek i zaangażowanych w migrację leukocytów oraz działaniem antyangiogennym. Talidomid jest także niebarbituranowym środkiem uspokajającym o działaniu nasennym. Lek nie wywiera działania przeciwbakteryjnego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wyniki uzyskane w badaniu IFM 99-06, wieloośrodkowym badaniu fazy 3, otwartym, w układzie równoległym, wykazały przewagę w odniesieniu do przeżywalności, gdy talidomid był stosowany w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w obrębie 12 cykli po 6 tygodni, w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem mnogim. W badaniu tym wiek pacjentów mieścił się w zakresie od 65 do 75 lat, przy czym 41 % (183/447) pacjentów było w wieku 70 lat lub starszych. Mediana dawki talidomidu wynosiła 217 mg, a > 40 % pacjentów otrzymało 9 cykli terapii. Melfalan i prednizon podawano w dawkach odpowiednio 0,25 mg/kg/dobę i 2 mg/kg/dobę, w dniach od 1 do 4 w każdym 6-tygodniowym cyklu.

Zgodnie z analizą według protokołu przeprowadzono aktualizację w ramach badania IFM 99-06, zapewniając dodatkowe dane z 15-miesięcznego dodatkowego okresu kontrolnego. Mediana całkowitego czasu przeżycia (OS) wyniosła 51,6 ± 4,5 oraz 33,2 ± 3,2 miesięcy, odpowiednio w grupach MPT i MP (97,5 % przedział ufności 0,42 do 0,84). Ta różnica 18 miesięcy była statystycznie istotna ze spadkiem współczynnika ryzyka zgonu w grupie MPT o 0,59 w 97 % przedziale ufności 0,42-0,84 i wartością p< 0,001 (patrz rysunek 1).

Rysunek 1: Przeżywalność ogółem (OS) w zależności od terapii



Dzieci i młodzież
Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek złożenia wyników badań produktu leczniczego talidomid we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu szpiczaka mnogiego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu doustnym wchłanianie talidomidu jest powolne. Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest w 1-5 godzin po podaniu. Przyjęcie leku z posiłkiem powoduje opóźnienie wchłaniania, lecz nie zmienia jego ogólnej wielkości.

Dystrybucja
Stwierdzono, że wiązanie enancjomerów (+)-(R) i (-)-(S) przez białka osocza wynosi odpowiednio 55 % i 65 %. Talidomid jest obecny w nasieniu pacjentów w stężeniu zbliżonym do stężenia leku w osoczu (patrz punkt 4.4). Wiek, płeć, czynność nerek lub skład krwi nie mają istotnego wpływu na dystrybucję talidomidu.

Metabolizm
Talidomid jest metabolizowany prawie wyłącznie na drodze hydrolizy nieenzymatycznej. W surowicy krwi talidomid w 80 % występuje w niezmienionej postaci. Tylko niewielka część talidomidu (< 3 % dawki) występuje w moczu w postaci niezmienionej. Oprócz talidomidu w osoczu są także obecne, powstające na drodze nieenzymatycznej, produkty hydrolizy N-(o-karboksybenzoilo) glutarimid oraz ftaloiloizoglutamina, jednak w większości występują w moczu. Metabolizm talidomidu poprzez utlenianie nie jest istotną ścieżką metabolizmu talidomidu. Występuje także minimalny metabolizm talidomidu w wątrobie, katalizowany przez cytochrom P450. Dane z badań *in vitro* wskazują, że prednizon może powodować indukcję enzymatyczną, co może być przyczyną zmniejszenia działania jednocześnie zażywanych środków leczniczych na organizm. Znaczenie *in vivo* wyników tych badań nie jest znane.

Eliminacja
Średni okres półtrwania talidomidu w fazie eliminacji z osocza, po przyjęciu pojedynczej dawki doustnej wynoszącej od 50 mg do 400 mg to 5,5 do 7,3 godzin. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 400 mg talidomidu znakowanego radioaktywnie, całkowity średni odzysk do 8. dnia stanowił 93,6 % podanej dawki. Większość radioaktywnej dawki została wydalona w ciągu 48 godzin od jej podania. Lek był wydalany głównie z moczem (> 90 %) i w znacznie mniejszym stopniu z kałem.

Istnieje liniowa zależność pomiędzy masą ciała a szacunkowym klirensem talidomidu. U pacjentów ze szpiczakiem mnogim o masie ciała 47-133 kg, klirens talidomidu wyniósł około 6-12 l/h. Zaobserwowano przyrost klirensu o 0,621 l/h przy wzroście masy ciała o 10 kg.

Liniowość lub nieliniowość
Całkowite narażenie ogólnoustrojowe (AUC) jest wprost proporcjonalne do dawki po podaniu jednorazowym. Nie stwierdzono zależności parametrów farmakokinetycznych od czasu.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek
Udział cytochromu P450 w wątrobie w metabolizmie talidomidu jest niewielki, a talidomid w niezmienionej postaci nie jest wydalany przez nerki. Oznaczenia czynności nerek (CrCl) oraz czynności wątroby (skład krwi) wskazują na niewielki udział czynności nerek i wątroby na farmakokinetykę talidomidu. W związku z tym, oczekuje się, że niewydolność wątroby lub nerek nie będzie miała wpływu na metabolizm talidomidu. Dane od pacjentów w końcowej fazie choroby nerek sugerują, że czynność nerek nie ma wpływu na farmakokinetykę talidomidu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przeprowadzonych na psie płci męskiej, po roku podawania leku zaobserwowano

powstanie nawracających się czopów żółciowych w kanalikach po podawaniu dawek 1,9 razy większych niż dawki stosowane u ludzi.

Podczas badań na myszach i szczurach zaobserwowano zmniejszoną liczbę płytek krwi. U szczurów może mieć to związek z faktem, że podawano im dawkę 2,4 razy większą niż dawka stosowana u ludzi. To zmniejszenie przebiegło bez objawów klinicznych.

W badaniu na jednorocznych psach, u samic zaobserwowano powiększone i (lub) zabarwione na niebiesko gruczoły mlekowe i wydłużony okres rui odpowiednio po podawaniu dawki równej 1,8 lub 3,6 razy większej niż dawka stosowana u ludzi. Znaczenie wyników tego badania dla organizmu ludzkiego nie jest znane.

Wpływ talidomidu na czynność tarczycy oceniano u szczurów i psów. W przypadku psów nie zaobserwowano wpływu, natomiast u szczurów występowało wyraźne, zależne od dawki zmniejszenie całkowitej ilości i wolnej ilości T4, silniej zaznaczone u samic.

W wyniku przeprowadzenia standardowego zestawu testów genotoksyczności nie stwierdzono działania mutagennego ani genotoksycznego talidomidu. Nie stwierdzono dowodów na działanie rakotwórcze w wyniku narażenia na odpowiednio około 15, 13 i 39-krotnie większe wartości AUC zalecanej dawki początkowej u myszy, samców szczurów i samic szczurów.

W badaniach na zwierzętach wykazano istnienie gatunkowych różnic w zakresie wrażliwości na teratogenne skutki talidomidu. W przypadku ludzi talidomid wykazuje dowiedzione działanie teratogenne.

W badaniach nad królikami wykazano brak wpływu na wskaźniki płodności samców i samic, choć u samców zaobserwowano zwyrodnienie jąder.

W wyniku badania toksyczności przed i po urodzeniu na królikach, którym podawano dawkę talidomidu do 500 mg/kg/dobę doszło do poronień, martwych urodzeń oraz zmniejszonej żywotności młodych w okresie laktacji. U matek, którym podawano talidomid, częściej dochodziło do poronienia, a u ich młodych występowały redukcja przyrostu masy ciała, zmiany w procesie uczenia się i zapamiętywania, zmniejszona płodność oraz zmniejszona liczba ciąż.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skład kapsułki
Skrobia, żelowana
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz drukarski
Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z PCW/PCTFE/aluminium zawierający 14 kapsułek

Wielkości opakowań: 28 kapsułek (dwa blistry) w opakowaniu tekturowym.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Kapsułek nie wolno otwierać ani łamać. W razie kontaktu proszku zawierającego talidomid ze skórą, należy natychmiast dokładnie ją umyć wodą z mydłem. W razie kontaktu talidomidu z błonami śluzowymi, należy je dokładnie przepłukać wodą.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego i opiekunowie powinni nosić rękawiczki jednorazowe podczas pracy z blistrem lub kapsułką. Rękawiczki należy następnie ostrożnie zdjąć, aby uniknąć narażenia skóry, umieścić w zamykanej polietylenowej torebce plastikowej i usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Następnie należy dokładnie umyć ręce mydłem i wodą. Kobiety w ciąży lub podejrzewające, że mogą być w ciąży, nie powinny dotykać blistra ani kapsułki (patrz punkt 4.4).

Po zakończeniu leczenia wszystkie nieużyte kapsułki trzeba oddać do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/443/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 kwietnia 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 lutego 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

1. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien uzgodnić szczegóły programu kontrolowanego dostępu z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi i musi wdrożyć taki program na szczeblu krajowym, aby zapewnić, że:
    - przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu, wszyscy lekarze mogący przepisać produkt leczniczy Thalidomide BMS i wszyscy farmaceuci mogący wydawać produkt leczniczy Thalidomide BMS, otrzymają opisany poniżej bezpośredni komunikat do fachowego personelu medycznego.
    - przed przepisaniem (a także wydaniem) produktu leczniczego (gdzie stosowne i w uzgodnieniu z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi) wszyscy fachowi pracownicy medyczni, którzy mogą przepisywać (a także wydawać) produkt leczniczy Thalidomide BMS, otrzymają zestaw edukacyjny dla fachowego personelu medycznego, zawierający następujące elementy:
        - broszurę edukacyjną dla fachowego personelu medycznego

- broszury edukacyjne dla pacjentów
- kartę pacjenta
- formularze dotyczące świadomości ryzyka
- informację, gdzie można znaleźć najnowszą Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL)

2. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien wprowadzić program zapobiegania ciąży (ang. *Pregnancy prevention programme*, PPP) w każdym kraju członkowskim. Szczegóły programu zapobiegania ciąży (PPP) powinny zostać uzgodnione z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi w każdym kraju członkowskim i wdrożone przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu.
3. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien uzgodnić ostateczny tekst bezpośredniego komunikatu do fachowego personelu medycznego oraz zawartość zestawu edukacyjnego dla fachowego personelu medycznego z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi w każdym kraju członkowskim przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu i upewnić się, że materiały te zawierają kluczowe elementy określone poniżej.
4. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien uzgodnić sposób wdrażania programu kontrolowanego dostępu w każdym kraju członkowskim.
5. Przed zatwierdzeniem przez odnośne władze krajowe i przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, aby materiały edukacyjne zostały dostarczone krajowym organizacjom pacjentów do przeglądu, a jeśli takie organizacje nie istnieją lub nie mogą zostać zaangażowane, odpowiednim grupom pacjentów (najlepiej, aby to były osoby nieznające wcześniejszej historii talidomidu). Wyniki przeglądu powinny zostać dostarczone odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi, a ostateczna wersja materiałów powinna uzyskać zatwierdzenie na szczeblu krajowym.
6. Przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu podmiot odpowiedzialny powinien także uzgodnić następujące kwestie w każdym kraju członkowskim:
   - najwłaściwsze strategie kontroli wykorzystania leku niezgodnego ze wskazaniami (*off-label*) na terenie poszczególnych krajów
   - gromadzenie szczegółowych danych umożliwiających poznanie demografii populacji docelowej, wskazań oraz liczby kobiet mogących zajść w ciążę, w celu monitorowania stosowania leku niezgodnie ze wskazaniem w danym kraju.
7. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu poinformuje EMA oraz odpowiednich pacjentów w kraju i przedstawicieli ofiar o proponowanej dacie wprowadzenia do obrotu przed wprowadzeniem do obrotu w poszczególnych krajach członkowskich.

Kluczowe elementy, które należy załączyć

Bezpośredni komunikat do fachowego personelu medycznego (przed wprowadzeniem do obrotu)

Bezpośredni komunikat do fachowego personelu medycznego składa się z dwóch części:

- zasadniczego tekstu uzgodnionego z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
- specyficznych dla danego kraju wymagań, uzgodnionych z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi odnośnie:
  - dystrybucji produktu leczniczego
  - procedury zapewnienia, że przed wydaniem produktu leczniczego Thalidomide BMS zostaną podjęte wszystkie właściwe działania.

Zestaw edukacyjny dla fachowego personelu medycznego

Zestaw edukacyjny dla fachowego personelu medycznego obejmuje następujące elementy:

Broszura edukacyjna dla fachowego personelu medycznego

- Historia talidomidu i krótkie wprowadzenie dotyczące produktu leczniczego Thalidomide BMS
- Maksymalny czas trwania przepisanego leczenia:

- 4 tygodnie u kobiet mogących zajść w ciążę
- 12 tygodni u mężczyzn i kobiet niemających możliwości posiadania potomstwa

- Konieczność unikania narażenia płodu na działanie leku, ze względu na działanie teratogenne talidomidu u zwierząt i spodziewane działanie teratogenne talidomidu u ludzi.
- Wskazówki dotyczące pracy z blistrem lub kapsułką produktu leczniczego Thalidomide BMS dla osób należących do fachowego personelu medycznego i opiekunów.
- Obowiązki osób należących do fachowego personelu medycznego, które mogą przepisywać lub wydawać produkt leczniczy Thalidomide BMS:
  - konieczność przekazania pacjentowi wyczerpujących wskazówek i udzielenia porad
  - upewnienie się, że pacjenci są zdolni zastosować się do wymagań dotyczących bezpiecznego stosowania produktu leczniczego Thalidomide BMS
  - konieczność zapewnienia pacjentom odpowiedniej broszury edukacyjnej, karty pacjenta i (lub) równoważnego narzędzia
- Porady dotyczące bezpieczeństwa odnoszące się do wszystkich pacjentów
  - opis i sposób postępowania w przypadku wystąpienia choroby niedokrwiennej serca (w tym zawału mięśnia sercowego)
  - specyficzne dla danego kraju ustalenia dotyczące przepisywania i wydawania talidomidu
  - po zakończeniu leczenia wszelkie niewykorzystane kapsułki należy zwrócić do apteki
  - pacjent nie powinien oddawać krwi w trakcie leczenia (łącznie z okresami przerw w dawkowaniu) oraz przez co najmniej 7 dni po zakończeniu przyjmowania produktu leczniczego Thalidomide BMS
- Opis programu zapobiegania ciąży (PPP) i klasyfikacja pacjentów na podstawie płci i możliwości zajścia w ciążę
  - algorytm wprowadzania programu zapobiegania ciąży (PPP)
  - definicja kobiety mogącej zajść w ciążę i działania, jakie powinna podjąć osoba wystawiająca receptę w razie wątpliwości
- Wskazówki dotyczące bezpieczeństwa dla kobiet mogących zajść w ciążę
  - konieczność unikania narażenia płodu na produkt leczniczy
  - opis programu zapobiegania ciąży (PPP).
  - konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji (nawet jeśli u kobiety występuje brak menstruacji) i definicja skutecznej antykoncepcji
  - w razie zmiany lub zaprzestania stosowania antykoncepcji, konieczność zawiadomienia:
    - lekarza, który zapisał środek antykoncepcyjny, że pacjentka przyjmuje talidomid
    - lekarza, który przepisał talidomid, że pacjentka przestała stosować lub zmieniła metodę antykoncepcji
  - tryb postępowania przy przeprowadzaniu testów ciążowych
    - porady dotyczące stosowania odpowiednich testów
    - przed rozpoczęciem leczenia
    - podczas leczenia, w zależności od metody antykoncepcji
    - po zakończeniu leczenia
  - konieczność natychmiastowego zaprzestania zażywania produktu leczniczego Thalidomide BMS przy podejrzeniu ciąży
  - konieczność natychmiastowego powiadomienia lekarza prowadzącego o podejrzeniu zajścia w ciążę
- Wskazówki dotyczące bezpieczeństwa dla mężczyzn
  - konieczność unikania narażenia płodu na działanie produktu leczniczego
  - konieczność używania prezerwatyw, jeśli partnerka seksualna pacjenta jest w ciąży lub może zajść w ciążę i nie stosuje skutecznej antykoncepcji (nawet jeśli mężczyzna jest po wazektomii):
    - podczas leczenia produktem leczniczym Thalidomide BMS,
    - przez co najmniej 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Thalidomide BMS.
  - pacjent nie powinien oddawać nasienia (spermy) w trakcie leczenia (w tym w trakcie przerw w dawkowaniu) i przez 7 dni po zakończeniu przyjmowania produktu leczniczego Thalidomide BMS

    - pacjent powinien bezzwłocznie poinformować lekarza prowadzącego, jeśli podczas zażywania przez niego produktu leczniczego Thalidomide BMS lub krótko po zaprzestaniu zażywania produktu leczniczego Thalidomide BMS, jego partnerka zaszła w ciążę.
- Wymagania w przypadku zajścia w ciążę
    - instrukcja natychmiastowego zaprzestania zażywania produktu leczniczego Thalidomide BMS przez pacjentkę przy podejrzeniu zajścia w ciążę
    - konieczność skierowania pacjentki do specjalisty doświadczonego w ocenie teratogennego skutku leczenia w celu przeprowadzenia takiej oceny i uzyskania odpowiedniej porady
    - dane adresowe do miejscowego ośrodka, gdzie należy bezzwłocznie zgłosić podejrzenie zajścia w ciążę
- Dane adresowe do miejscowego ośrodka, gdzie należy zgłaszać działania niepożądane.

Broszury edukacyjne dla pacjentów

Należy przygotować trzy typy broszur edukacyjnych dla pacjentów:

- broszura dla kobiet mogących zajść w ciążę i ich partnerów
- broszura dla kobiet niemogących zajść w ciążę
- broszura dla mężczyzn.

Wszystkie broszury edukacyjne dla pacjentów powinny zawierać następujące elementy:

- informację, że talidomid ma działanie teratogenne
- informację, że talidomid może spowodować wystąpienie choroby niedokrwiennej serca (w tym zawału mięśnia sercowego)
- opis Karty pacjenta i konieczności jej stosowania
- wskazówki dotyczące postępowania z produktem leczniczym Thalidomide BMS dla pacjentów, opiekunów oraz członków rodziny
- krajowe i inne zasady dotyczące wydawania produktu leczniczego Thalidomide BMS na receptę
- informację, że pacjent nie może dzielić się produktem leczniczym Thalidomide BMS z żadną inną osobą
- informację, że pacjent nie powinien oddawać krwi w trakcie leczenia (w tym podczas przerw w dawkowaniu) i przez co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Thalidomide BMS
- informację, że pacjent powinien powiadomić lekarza o wszelkich zdarzeniach niepożądanych
- informację, że po zakończeniu leczenia wszystkie niewykorzystane kapsułki trzeba oddać do apteki.

Poniższe informacje powinny być również dostarczone w stosownej broszurze.

Broszura dla kobiet mogących zajść w ciążę

- Konieczność unikania narażenia płodu
- Opis programu zapobiegania ciąży (PPP)
- Konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji i definicja skutecznej antykoncepcji
- W razie zmiany lub zaprzestania stosowania antykoncepcji, konieczność zawiadomienia:
    - lekarza, który zapisał środek antykoncepcyjny, że pacjentka przyjmuje talidomid
    - lekarza, który przepisał talidomid, że pacjentka przestała stosować lub zmieniła metodę antykoncepcji
- Tryb postępowania przy przeprowadzaniu testów ciążowych:
    - przed rozpoczęciem leczenia
    - nie rzadziej niż co 4 tygodnie podczas leczenia (w tym w trakcie przerw w dawkowaniu), z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji w wyniku podwiązania jajowodów
    - po zakończeniu leczenia

- Konieczność natychmiastowego zaprzestania zażywania produktu leczniczego Thalidomide BMS przy podejrzeniu zajścia w ciążę
- Konieczność natychmiastowego powiadomienia lekarza prowadzącego przy podejrzeniu zajścia w ciążę.

Broszura dla mężczyzn
- Konieczność unikania narażenia płodu
- Konieczność używania prezerwatyw, jeśli partnerka seksualna pacjenta jest w ciąży lub może zajść w ciążę i nie stosuje antykoncepcji (nawet jeśli mężczyzna jest po wazektomii):
    - podczas leczenia produktem leczniczym Thalidomide BMS (w tym w trakcie przerw w dawkowaniu)
    - przez co najmniej 7 dni po podaniu ostatniej dawki
- Informacja, że jeśli partnerka pacjenta zajdzie w ciążę, powinien on natychmiast powiadomić o tym lekarza prowadzącego
- Informacja, że nie powinien on oddawać nasienia (spermy) w trakcie leczenia (w tym w trakcie przerw w dawkowaniu) i przez 7 dni po zakończeniu przyjmowania produktu leczniczego Thalidomide BMS.

Karta pacjenta lub równoważne narzędzie

Karta pacjenta powinna zawierać następujące elementy:
- potwierdzenie, że pacjentowi zapewniono indywidualne poradnictwo z udziałem osoby należącej do fachowego personelu medycznego
- dokumentację dotyczącą zdolności do rozrodu
- pole wyboru (lub podobne), które lekarz zaznacza, aby potwierdzić, że pacjentka stosuje skuteczną antykoncepcję (w przypadku kobiety w wieku rozrodczym)
- daty i wyniki testów ciążowych.

.

Formularze dotyczące świadomości ryzyka

Powinny istnieć 3 rodzaje formularzy dotyczących świadomości ryzyka:
- dla kobiet mogących zajść w ciążę
- dla kobiet niemogących zajść w ciążę
- dla mężczyzn

Wszystkie formularze dotyczące świadomości ryzyka powinny zawierać następujące elementy:
- ostrzeżenie o ryzyku teratogennego działania produktu leczniczego
- informację, że pacjenci otrzymują odpowiednie porady przed rozpoczęciem leczenia
- potwierdzenie zrozumienia ryzyka związanego ze stosowaniem talidomidu oraz zrozumienia środków zapobiegawczych przewidzianych w opisie programu zapobiegania ciąży
- termin konsultacji
- dane pacjenta, podpis i datę
- imię i nazwisko lekarza przepisującego produkt leczniczy, podpis i datę
- cel niniejszego dokumentu, tak jak określono to w programie zapobiegania ciąży: „Celem formularza dotyczącego świadomości ryzyka jest ochrona pacjentów i ewentualnych płodów poprzez zapewnienie, że pacjenci są w pełni poinformowani i rozumieją ryzyko działania teratogennego i innych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem talidomidu. Jednocześnie dokument nie jest umową i nie zwalnia nikogo z odpowiedzialności za bezpieczne stosowanie produktu leczniczego i zapobieganie ekspozycji płodu."

Formularze dotyczące świadomości ryzyka dla kobiet mogących zajść w ciążę, powinny zawierać dodatkowo:
- potwierdzenie, że lekarz omówił następujące kwestie:
    - dotyczące konieczności unikania narażenia płodu
    - że jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę, to nie może przyjmować talidomidu

- że pacjentka rozumie konieczność unikania stosowania talidomidu w czasie ciąży oraz konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji, kontynuowanej nieprzerwanie przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, przez cały okres leczenia oraz przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia
- że w razie konieczności zmiany lub zaprzestania stosowania antykoncepcji, pacjentka musi zawiadomić:
  - lekarza, który zapisał środek antykoncepcyjny, że przyjmuje produkt leczniczy Thalidomide BMS
  - lekarza, który przepisał produkt leczniczy Thalidomide BMS, że przestała stosować lub zmieniła metodę antykoncepcji
- dotyczące konieczności wykonywania testów ciążowych przed rozpoczęciem leczenia, co najmniej co cztery tygodnie w trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia
- dotyczące konieczności natychmiastowego zaprzestania stosowania produktu leczniczego Thalidomide BMS w razie podejrzenia ciąży
- dotyczące konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem prowadzącym w przypadku podejrzenia ciąży
- że pacjentka nie może dzielić się produktem leczniczym z żadną inną osobą
- że pacjentka nie może oddawać krwi podczas leczenia (w tym podczas przerw w dawkowaniu) i przez co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Thalidomide BMS
- dotyczące konieczności zwrotu niewykorzystanych kapsułek do apteki po zakończeniu leczenia.

Formularze dotyczące świadomości ryzyka dla kobiet niemogących zajść w ciążę, powinny zawierać dodatkowo:

- potwierdzenie, że lekarz omówił następujące kwestie:
  - że pacjentka nie może dzielić się produktem leczniczym z żadną inną osobą
  - że pacjentka nie może oddawać krwi podczas leczenia (w tym podczas przerw w dawkowaniu) i przez co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Thalidomide BMS
  - dotyczące konieczności zwrotu niewykorzystanych kapsułek do apteki po zakończeniu leczenia.

Formularze dotyczące świadomości ryzyka dla mężczyzn powinny zawierać dodatkowo:

- potwierdzenie, że lekarz omówił następujące kwestie:
  - dotyczące konieczności unikania narażenia płodu
  - że talidomid znajduje się w nasieniu i konieczne jest stosowanie prezerwatyw, w przypadku gdy partnerka seksualna jest w ciąży lub jest kobietą mogącą zajść w ciążę, która nie stosuje skutecznej antykoncepcji (również jeśli partner przeszedł zabieg wazektomii)
  - że w przypadku gdy partnerka zajdzie w ciążę, pacjent musi natychmiast zawiadomić o tym lekarza prowadzącego i zawsze stosować prezerwatywy
  - że pacjent nie może dzielić się produktem leczniczym z żadną inną osobą
  - że pacjent nie powinien oddawać krwi lub nasienia w trakcie leczenia (łącznie z okresami przerwania dawkowania) i przez co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Thalidomide BMS
  - dotyczące konieczności zwrotu niewykorzystanych kapsułek do apteki po zakończeniu leczenia.

:

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTA W OPAKOWANIU TEKTUROWYM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thalidomide BMS 50 mg twarde kapsułki.
talidomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 50 mg talidomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 twardych kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do stosowania doustnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

OSTRZEŻENIE: Talidomid powoduje wady wrodzone i śmierć płodu. Nie stosować w okresie ciąży lub karmienia piersią.

Należy przestrzegać zasad „Programu Zapobiegania Ciąży Thalidomide BMS”.

Opakowanie należy przechowywać w stanie nienaruszonym..

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystany produkt leczniczy należy zwrócić do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/443/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Thalidomide BMS 50 mg.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thalidomide BMS 50 mg
talidomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Thalidomide BMS 50 mg kapsułki twarde
talidomid

OSTRZEŻENIE
Talidomid powoduje uszkodzenia płodu i śmierć płodu. Proszę go nie zażywać, jeśli jest Pani w ciąży lub może Pani zajść w ciążę. Proszę stosować się do porad na temat antykoncepcji, których udzielił Pani lekarz.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Thalidomide BMS i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Thalidomide BMS
3. Jak przyjmować lek Thalidomide BMS
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Thalidomide BMS
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Thalidomide BMS i w jakim celu się go stosuje

Co to jest Thalidomide BMS
Thalidomide BMS zawiera substancję czynną o nazwie talidomid. Należy on do grupy leków, które wpływają na sposób działania układu immunologicznego (odpornościowego) pacjenta.

W jakim celu stosuje się Thalidomide BMS
Thalidomide BMS stosuje się wraz z dwoma innymi lekami o nazwach „melfalan” i „prednizon” w leczeniu dorosłych, u których występuje rodzaj raka o nazwie szpiczak mnogi. Thalidomide BMS stosuje się u pacjentów niedawno zdiagnozowanych w wieku 65 lat i starszych, którzy nie otrzymywali w przeszłości innych leków stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego, lub u pacjentów w wieku poniżej 65 lat, którzy nie mogą przyjmować chemioterapii wysokodawkowej, która może być bardzo dużym obciążeniem dla organizmu.

Co to jest szpiczak mnogi
Szpiczak mnogi to rodzaj raka, który działa na określony rodzaj białych krwinek krwi, zwanych komórkami plazmatycznymi. Komórki te gromadzą się w szpiku kostnym i ulegają niekontrolowanemu podziałowi. Może to spowodować uszkodzenie kości i nerek. Zasadniczo szpiczaka mnogiego nie można wyleczyć. Objawy przedmiotowe i podmiotowe można jednak znacząco zredukować lub doprowadzić do ich ustąpienia na pewien okres czasu. Taki stan nazywamy „remisją”.

Jak działa Thalidomide BMS
Thalidomide BMS działa poprzez wspomaganie układu immunologicznego organizmu oraz bezpośrednie zwalczanie raka. Lek działa na kilka różnych sposobów:
- poprzez hamowanie rozwoju komórek rakowych,
- poprzez zahamowanie wzrostu naczyń krwionośnych w guzie,
- poprzez pobudzenie części układu immunologicznego do zwalczania komórek rakowych.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Thalidomide BMS

Lekarz przekaże pacjentowi konkretne instrukcje dotyczące stosowania leku, w szczególności dotyczące wpływu talidomidu na nienarodzone dzieci (przedstawione w „Programie Zapobiegania Ciąży Thalidomide BMS").

Lekarz przekaże pacjentowi broszurę edukacyjną dla pacjentów. Należy je uważnie przeczytać i postępować zgodnie z zawartymi w nich wskazaniami.

Jeśli pacjent nie rozumie w pełni tych instrukcji, powinien zwrócić się do lekarza o ich wyjaśnienie, zanim zacznie stosować talidomid. Więcej informacji zamieszczono w tym rozdziale w punkcie „Szczególne środki ostrożności podczas stosowania Thalidomide BMS" oraz „Ciąża i karmienie piersią".

Kiedy nie przyjmować leku Thalidomide BMS
- jeśli pacjentka jest w ciąży, podejrzewa u siebie ciążę lub planuje zajście w ciążę, **ponieważ Thalidomide BMS powoduje wady wrodzone i śmierć płodu,**
- jeśli pacjentka może zajść w ciążę, ale nie jest w stanie przestrzegać lub stosować wymaganych środków zapobiegających zajściu w ciążę (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności" i „Ciąża i karmienie piersią"),
- jeśli pacjentka może zajść w ciążę, lekarz prowadzący przy każdym wydaniu recepty będzie odnotowywał, że niezbędne działania zostały podjęte, oraz przekaże pacjentce stosowne potwierdzenie,
- jeśli pacjentka lub pacjent ma uczulenie na talidomid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6, „Zawartość opakowania i inne informacje").

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie powinien on stosować leku Thalidomide BMS. W razie wątpliwości należy porozmawiać na ten temat z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem Thalidomide BMS.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
W przypadku wystąpienia okoliczności wymienionych poniżej, przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Dotyczy kobiet stosujących Thalidomide BMS
Zanim pacjentka rozpocznie terapię, powinna skonsultować się z lekarzem w sprawie możliwości zajścia w ciążę, nawet jeśli uważa, że jest to mało prawdopodobne. Pacjentka może zajść w ciążę, nawet jeśli nie ma miesiączki w wyniku terapii przeciwnowotworowej.
Jeśli pacjentka może zajść w ciążę:
- Lekarz upewni się, że zostały wykonane testy ciążowe
  - przed podjęciem terapii
  - co 4 tygodnie w czasie trwania terapii
  - po upływie 4 tygodni od chwili zakończenia terapii
- Pacjentka musi stosować jedną, skuteczną metodę antykoncepcji:
  - przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem terapii
  - podczas trwania terapii
  - przez co najmniej 4 tygodnie od chwili zakończenia terapii

Lekarz wskaże metodę antykoncepcyjną, jaka powinna zostać zastosowana przez pacjentkę.

Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, przy każdej wizycie dotyczącej przepisania leku lekarz zarejestruje fakt podjęcia określonych powyżej odpowiednich środków ostrożności.

Dotyczy mężczyzn stosujących Thalidomide BMS
Talidomid przenika do nasienia. Z tego względu nie wolno odbywać stosunku płciowego bez zabezpieczenia, nawet jeśli pacjent został poddany wazektomii.

- Pacjent musi unikać ciąży i narażania kobiety będącej w ciąży. Pacjent musi zawsze stosować prezerwatywy:
  - podczas leczenia
  - przez co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia
- Pacjent nie może być dawcą nasienia:
  - podczas trwania terapii
  - przez co najmniej 7 dni od chwili zakończenia terapii

Dotyczy wszystkich pacjentów
Przed rozpoczęciem leczenia Thalidomide BMS należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli:
- pacjent nie rozumie porad dotyczących antykoncepcji przekazanych przez lekarza prowadzącego lub nie czuje się zdolny do przestrzegania otrzymanych zaleceń w tym zakresie,
- pacjent miał w przeszłości atak serca, kiedykolwiek miał zakrzepy we krwi lub jeżeli pali papierosy, ma wysokie ciśnienie czy duże stężenie cholesterolu. Podczas leczenia lekiem Thalidomide BMS jest zwiększone ryzyko powstawania zakrzepów krwi w żyłach i tętnicach (patrz także punkt 4, „Możliwe działania niepożądane"),
- u pacjenta występowała w przeszłości lub występuje obecnie neuropatia, tj. uszkodzenie nerwów powodujące mrowienie, zaburzenia koordynacji lub ból dłoni i stóp (patrz także punkt 4, „Możliwe działania niepożądane"),
- u pacjenta występowało w przeszłości lub występuje obecnie wolne bicie serca (może to być objawem bradykardii), u pacjenta występuje wysokie ciśnienie w tętnicach płucnych (patrz także punkt 4, „Możliwe działania niepożądane"),
- u pacjenta nastąpiło zmniejszenie liczby białych krwinek (neutropenia) z towarzyszącą gorączką i zakażeniem,
- u pacjenta nastąpiło zmniejszenie liczby płytek krwi — pacjent jest bardziej podatny na występowanie krwawień i siniaczenie się,
- u pacjenta występowało w przeszłości lub występuje obecnie uszkodzenie wątroby (zaburzenia wątroby), w tym nieprawidłowe wyniki dotyczące enzymów wątrobowych,
- u pacjenta występowały w przeszłości lub występują ciężkie reakcje skórne zwane zespołem Stevensa-Johnsona, martwicą toksyczną naskórka lub reakcją polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (znaną również jako DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek). (Opis objawów, patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane").
- u pacjenta podczas stosowania leku Thalidomide BMS wystąpiły w przeszłości objawy uczulenia, takie jak wysypka, swędzenie, obrzęk, zawroty głowy lub trudności w oddychaniu,
- u pacjenta występowała senność,
- u pacjenta występowały gorączka, dreszcze i ciężkie drgawki, które mogły być powikłane wystąpieniem niskiego ciśnienia krwi i dezorientacji (mogą to być objawy ciężkich zakażeń),
- u pacjenta występuje obecnie lub występowało w przeszłości zakażenie wirusowe, szczególnie wirusem półpaśca, zapalenia wątroby typu B, HIV. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. Leczenie lekiem Thalidomide BMS może spowodować uaktywnienie się wirusa, którego pacjent jest nosicielem, prowadząc do nawrotu zakażenia. Lekarz powinien sprawdzić, czy pacjent był w przeszłości zakażony wirusem zapalenia wątroby typu B,
- u pacjenta występują problemy z nerkami lub wątrobą (patrz także punkt 4, „Możliwe działania niepożądane").

Lekarz może zalecić kontrolę czynności tarczycy przed podaniem talidomidu oraz w trakcie leczenia.

W dowolnym momencie leczenia lub też po jego zakończeniu należy bezzwłocznie powiadomić lekarza lub pielęgniarkę, gdy wystąpią: zaburzenia widzenia, utrata wzroku lub podwójne widzenie, trudności w mówieniu, osłabienie rąk lub nóg, zmiana sposobu chodzenia lub problemy z równowagą, utrzymujące się zdrętwienie, zmniejszone czucie lub utrata czucia, utrata pamięci lub dezorientacja. Wszystkie powyższe objawy mogą wskazywać na ciężką i potencjalnie śmiertelną chorobę mózgu zwaną postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML). Jeśli objawy te wystąpiły przed stosowaniem leku Thalidomide BMS, należy powiadomić lekarza o wszelkich zmianach tych objawów.

Lekarz prowadzący może sprawdzić, czy u pacjenta występują rozległe zmiany nowotworowe w organizmie, w tym w szpiku kostnym, mogące prowadzić do stanu, w którym guzy ulegają rozpadowi, przyczyniając się do wystąpienia nietypowych stężeń składników chemicznych, co może prowadzić do niewydolności nerek (stan ten nazywany jest zespołem rozpadu guza) (patrz także punkt 4, „Możliwe działania niepożądane").

Lekarz prowadzący powinien ocenić, czy podczas leczenia lekiem Thalidomide BMS u pacjenta nie rozwinęły się dodatkowe rodzaje złośliwych nowotworów hematologicznych (nazywane ostrą białaczką szpikową oraz zespołem mielodysplastycznym) (patrz także punkt 4, „Możliwe działania niepożądane").

Nie wolno być krwiodawcą podczas terapii z zastosowaniem Thalidomide BMS oraz w okresie co najmniej 7 dni po jej zakończeniu.

Jeśli któraś z powyższych informacji nie jest jasna dla pacjenta, należy powiedzieć lekarzowi zanim zastosuje się Thalidomide BMS.

Dzieci i młodzież
Nie zaleca się stosowania leku Thalidomide BMS u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Lek Thalidomide BMS a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio. Dotyczy to także leków nabywanych bez recepty, w tym pochodzenia roślinnego.

Należy powiedzieć lekarzowi o stosowaniu leków, które:
- powodują senność, gdyż talidomid może nasilać ich działanie; dotyczy to leków uspokajających (takie jak leki przeciwlękowe, nasenne, przeciwpsychotyczne, leki przeciwhistaminowe blokujące receptor H1, pochodne opiatów oraz barbiturany),
- spowalniają bicie serca (wywołują bradykardię, tak jak leki hamujące aktywność cholinoesterazy i leki beta-adrenolityczne),
- są stosowane w leczeniu zaburzeń serca i powikłań (takie jak digoksyna) lub w celu rozrzedzenia krwi (takie jak warfaryna),
- są związane z neuropatią, takie jak inne leki na raka,
- są stosowane w antykoncepcji.

Stosowanie leku Thalidomide BMS z jedzeniem, piciem i alkoholem
Podczas stosowania Thalidomide BMS nie należy pić alkoholu, ponieważ alkohol ma działanie nasenne, a Thalidomide BMS może nasilić ten wpływ.

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

<u>Ciąża</u>
Talidomid powoduje poważne wady wrodzone, a nawet śmierć nienarodzonych dzieci.
- Już jedna kapsułka leku przyjęta przez kobietę w ciąży może spowodować powstanie poważnych wad wrodzonych u dziecka.
- Wady te mogą obejmować: skrócenie ramion lub nóg, deformacje dłoni lub stóp, uszkodzenia oczu lub uszu oraz problemy dotyczące czynności narządów wewnętrznych.

Pacjentki w ciąży nie mogą stosować Thalidomide BMS. Ponadto podczas terapii z zastosowaniem Thalidomide BMS pacjentka nie może zajść w ciążę.

Pacjentka, która może zajść w ciążę, musi zastosować jedną skuteczną metodę antykoncepcyjną (patrz punkt 2: „Co należy wiedzieć przed przyjęciem leku Thalidomide BMS").

Konieczne jest niezwłoczne przerwanie terapii i poinformowanie lekarza, jeśli:

- U pacjentki nie wystąpiła miesiączka lub pacjentka sądzi, że nie wystąpiła u niej miesiączka, lub w przypadku wystąpienia nieprawidłowego krwawienia menstruacyjnego, czy też w razie powzięcia podejrzenia zajścia w ciążę.
- Pacjent(ka) odbył(a) stosunek heteroseksualny bez zastosowania skutecznej metody antykoncepcji.

W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia talidomidem należy natychmiast przerwać leczenie i zawiadomić o tym lekarza.

Mężczyźni stosujący Thalidomide BMS mający partnerkę mogącą zajść w ciążę, powinni zapoznać się z treścią punktu 2 „Co należy wiedzieć przed przyjęciem leku Thalidomide BMS". Jeżeli partnerka pacjenta zajdzie w ciążę w trakcie leczenia pacjenta talidomidem, pacjent musi natychmiast zawiadomić o tym lekarza prowadzącego.

Karmienie piersią
Pacjentkom nie wolno karmić piersią podczas przyjmowania leku Thalidomide BMS. Nie wiadomo, czy talidomid przenika do kobiecego mleka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli występują takie działania niepożądane, jak zawroty głowy, uczucie zmęczenia, senność lub zaburzenia widzenia.

3. Jak przyjmować lek Thalidomide BMS

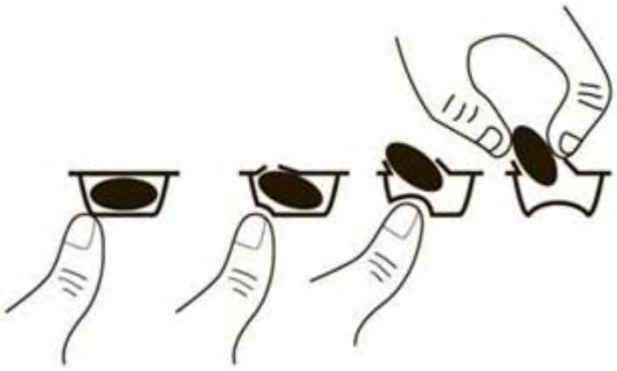
Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką ilość leku należy stosować
Zalecana dawka leku dla dorosłych pacjentów w wieku do75 lat to 200 mg (4 x kapsułka 50 mg) na dobę, natomiast dla dorosłych pacjentów w wieku powyżej 75 lat to 100 mg (2 x kapsułka 50 mg) na dobę. Lekarz dobierze jednak dawkę leku odpowiednią dla danego pacjenta, będzie kontrolował postępy leczenia i w razie konieczności może zmienić wielkość stosowanej dawki. Lekarz poinformuje pacjenta o sposobie i okresie stosowania Thalidomide BMS (patrz punkt 2 „Co należy wiedzieć przed przyjęciem leku Thalidomide BMS").

Thalidomide BMS jest stosowany codziennie, w cyklach leczenia, z których każdy trwa 6 tygodni, w połączeniu z melfalanem i prednizonem, które podawane będą w dniach od 1. do 4. każdego z 6-tygodniowych cykli.

Stosowanie leku Thalidomide BMS
- Nie łamać, nie otwierać ani nie rozgryzać kapsułek. Jeśli proszek z uszkodzonej kapsułki leku Thalidomide BMS miał kontakt ze skórą, należy natychmiast dokładnie umyć skórę wodą z mydłem.
- Osoby należące do fachowego personelu medycznego, opiekunowie i członkowie rodziny powinni nosić rękawiczki jednorazowe podczas pracy z blistrem lub kapsułką. Rękawiczki należy następnie ostrożnie zdjąć, aby uniknąć narażenia skóry, umieścić w zamykanej polietylenowej torebce plastikowej i usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Następnie należy dokładnie umyć ręce mydłem i wodą. Kobiety w ciąży lub podejrzewające, że mogą być w ciąży, nie powinny dotykać blistra ani kapsułki.
- Lek należy przyjmować doustnie.
- Połykać kapsułki w całości, popijając szklanką wody.
- Leku nie należy kruszyć ani rozgryzać.
- Kapsułki należy zażyć w postaci pojedynczej dawki przed snem. Dzięki temu zmniejszy się prawdopodobieństwo, że pacjent będzie czuł się senny w innych porach dnia.

W celu wyjęcia kapsułki z blistra, kapsułkę należy nacisnąć wyłącznie z jednej strony i wypchnąć ją przez folię. Nie należy naciskać środka kapsułki, ponieważ może to spowodować jej uszkodzenie.



Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Thalidomide BMS
W razie zażycia większej ilości leku Thalidomide BMS niż zalecana pacjent powinien zwrócić się do lekarza lub udać się bezpośrednio do szpitala. Jeśli to możliwe, pacjent powinien zabrać ze sobą opakowanie leku oraz tę ulotkę.

Pominięcie zastosowania leku Thalidomide BMS
Jeśli pacjent zapomniał o zażyciu dawki leku o zwykłej porze i

- upłynęło od tego czasu mniej niż 12 godzin: powinien natychmiast zażyć kapsułki.
- upłynęło od tego czasu więcej niż 12 godzin: nie wolno mu zażyć kapsułek. Powinien przyjąć kolejną dawkę leku następnego dnia o zwykłej porze.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas stosowania tego leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Należy przerwać stosowanie Thalidomide BMS i natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku zauważenia wystąpienia następujących poważnych działań niepożądanych – może wówczas zaistnieć potrzeba pilnego zastosowania leczenia:

- Niezwykle nasilone i ciężkie reakcje skórne. Niepożądane reakcje skórne mogą objawiać się w postaci wysypek z występowaniem pęcherzy lub bez pęcherzy. Mogą wystąpić: podrażnienie skóry, rany lub obrzęk w jamie ustnej, gardle, gałkach ocznych, nosie i okolicy narządów płciowych, obrzęk i gorączka oraz objawy grypopodobne. Objawy te mogą być oznaką rzadkich i ciężkich reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczna naskórka lub zespół DRESS.
- Reakcje alergiczne, takie jak miejscowa lub uogólniona swędząca wysypka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna (ciężkie postaci reakcji alergicznej, które mogą się objawiać pokrzywką, wysypką, obrzękiem oczu, ust lub twarzy, utrudnionym oddychaniem lub świądem).

Należy natychmiast poinformować lekarza o wystąpieniu któregokolwiek z poniższych poważnych działań niepożądanych:

- **Drętwienie, mrowienie, zaburzenia koordynacji ruchów lub ból dłoni i stóp.**
  Objaw ten może być skutkiem uszkodzenia nerwu (tzw. „neuropatia obwodowa”), co stanowi bardzo często występujące działanie niepożądane. Może ono mieć bardzo ciężki przebieg, powodując ból i prowadząc do inwalidztwa. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, który może zmniejszyć dawkę leku, lub przerwać leczenie. To działanie niepożądane zdarza się zwykle po dłuższym, kilkumiesięcznym okresie

stosowania leku, lecz może także wystąpić wcześniej. Może także wystąpić po pewnym czasie po zakończeniu terapii. Objaw ten może nie ustępować lub ustępować powoli.

- **Nagły ból w piersiach lub trudności z oddychaniem**
  Objaw ten może być skutkiem pojawienia się zakrzepu w tętnicach prowadzących do płuc (zator tętnicy płucnej), co stanowi często występujące działanie niepożądane. Objaw ten może wystąpić podczas terapii lub po jej zakończeniu.
- **Ból lub opuchnięcie nóg, szczególnie ich dolnej części lub łydek**
  Objaw ten może być skutkiem pojawienia się zakrzepów w żyłach nóg (zakrzepica żył głębokich), co stanowi często występujące działanie niepożądane). Objaw ten może wystąpić podczas leczenia lub po jego zakończeniu.
- **Ból w klatce piersiowej, rozchodzący się do ramion, szyi, szczęki, pleców lub żołądka, uczucie spocenia i braku tchu, złe samopoczucie lub wymioty.**
  Mogą to być objawy zawału serca/zawału mięśnia sercowego (który może nastąpić w wyniku pojawienia się zakrzepów w naczyniach w obrębie serca pacjenta).
- **Krótkotrwałe trudności z widzeniem lub mówieniem**
  Mogą to być objawy udaru (który może nastąpić w wyniku pojawienia się zakrzepów w naczyniach w obrębie mózgu pacjenta).
- **Gorączka, dreszcze, ból gardła, kaszel, owrzodzenie jamy ustnej lub inne objawy zakażenia.**
- **Krwawienie lub zasinienie, mimo braku urazu.**

Inne działania niepożądane obejmują:

Należy zauważyć, że u niewielkiej liczby pacjentów ze szpiczakiem mnogim może dojść do rozwoju innych rodzajów raka, w szczególności nowotworów układu krwiotwórczego, oraz że jest możliwe, iż ryzyko to może się zwiększyć w związku z przyjmowaniem Thalidomide BMS. Dlatego lekarz prowadzący powinien dokładnie ocenić korzyści i ryzyko przepisując pacjentowi lek Thalidomide BMS.

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 pacjenta na 10)

- Zaparcie
- Zawroty głowy
- Senność, uczucie zmęczenia
- Drżenie
- Osłabione lub nieprawidłowe odczuwanie bodźców
- Opuchnięcie dłoni i stóp
- Zmniejszona liczba komórek krwi. Może to oznaczać większą podatność na infekcje. Podczas terapii z zastosowaniem Thalidomide BMS lekarz może kontrolować wyniki analiz krwi.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 pacjenta na 10)

- Niestrawność, nudności, wymioty, uczucie suchości w ustach
- Wysypka, sucha skóra
- Zmniejszenie liczby białych krwinek (neutropenia) z towarzyszącą gorączką i zakażeniem.
- Jednoczesne zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi (pancytopenia)
- Osłabienie, uczucie słabości i chwiejności, brak energii lub siły, niskie ciśnienie krwi,
- Gorączka, złe ogólne samopoczucie
- Drgawki
- Uczucie zawrotów głowy utrudniające wstawanie i normalne poruszanie się
- Zaburzenia wzroku
- Zapalenie płuc, choroby płuc
- Spowolnienie tętna, niewydolność serca
- Depresja, dezorientacja, zmiany nastroju, niepokój
- Osłabienie słuchu lub głuchota
- Choroba nerek (niewydolność nerek)

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 pacjenta na 100)
- Stan zapalny i obrzęk oskrzeli w płucach (zapalenie oskrzeli)
- Stan zapalny komórek wyścielających żołądek
- Perforacja (przedziurawienie) odcinka jelita grubego (okrężnicy), mogące spowodować infekcję
- Niedrożność jelit
- Obniżenie ciśnienia krwi podczas wstawania, które może prowadzić do omdlenia
- Nieregularne bicie serca (blok serca lub migotanie przedsionków), uczucie osłabienia oraz omdlenie

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
- niedostateczna czynność tarczycy (niedoczynność tarczycy),
- zaburzenia czynności seksualnych, na przykład impotencja,
- ciężkie zakażenie krwi (posocznica) z towarzyszącą gorączką, dreszczami i silnym drżeniem, z możliwością powikłań - niskim ciśnieniem krwi i splątaniem (wstrząs septyczny),
- zespół rozpadu guza – powikłania metaboliczne, które pojawiają się podczas leczenia raka, a czasem nawet bez leczenia. Powikłania te są wywoływane przez produkty rozpadu umierających komórek rakowych i mogą obejmować: zmiany w składzie chemicznym krwi; duże stężenie potasu, fosforu, kwasu moczowego oraz małe stężenie wapnia, w konsekwencji prowadzące do zaburzeń czynności nerek, zaburzeń rytmu serca, wystąpienia drgawek, a w niektórych przypadkach do zgonu,
- uszkodzenie wątroby (zaburzenie czynności wątroby), w tym nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby,
- krwawienie z żołądka lub jelit (krwawienie z przewodu pokarmowego),
- pogorszenie się objawów choroby Parkinsona (takich jak drżenie, depresja lub dezorientacja),
- ból w górnej części podbrzusza i (lub) plecach, który może być ostry i trwać przez kilka dni, z mogącymi towarzyszyć nudnościami, wymiotami, gorączką i szybkim tętnem – objawy te mogą być wynikiem zapalenia trzustki,
- zwiększenie ciśnienia krwi w naczyniach dostarczających krew do płuc, co może prowadzić do wystąpienia objawów takich jak płytki oddech, zmęczenie, zawroty głowy, ból w klatce piersiowej, szybsze bicie serca, obrzęk nóg lub kostek (nadciśnienie płucne),
- zakażenia wirusowe, w tym wirusem półpaśca (choroba wirusowa powodująca bolesną wysypkę skórną z pęcherzami) oraz nawrót zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (co może powodować zażółcenie skóry i oczu, ciemnobrązowe zabarwienie moczu, ból brzucha po prawej stronie, gorączkę, nudności oraz wymioty).
- choroba mózgu z objawami, takimi, jak między innymi zaburzenia widzenia, ból głowy, napady padaczkowe oraz dezorientacja z towarzyszącym (lub nie) wysokim ciśnieniem krwi (zespół tylnej odwracalnej encefalopatii lub PRES).
- choroba skóry spowodowana zapaleniem małych naczyń krwionośnych, z towarzyszącym bólem stawów i gorączką (leukocytoklastyczne zapalenie naczyń).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Thalidomide BMS

Ten lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu i na blistrze po „Termin ważności (EXP)" / „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się uszkodzenia lub oznaki naruszenia opakowania.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Po zakończeniu terapii pacjent musi zwrócić wszystkie niewykorzystane kapsułki farmaceucie lub lekarzowi. W ten sposób zapobiega się niewłaściwemu użyciu leku.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Thalidomide BMS
- Substancją czynną leku jest talidomid. Każda kapsułka zawiera 50 mg talidomidu.
- Pozostałe składniki to:
  - Kapsułka zawiera skrobię żelowaną i magnezu stearynian.
  - Otoczka kapsułki zawiera żelatynę i tytanu dwutlenek (E171).
  - Nadruk zawiera szelak, żelaza tlenek czarny (E172) oraz glikol propylenowy.

Jak wygląda lek Thalidomide BMS i co zawiera opakowanie
Thalidomide BMS ma postać białych, twardych kapsułek oznaczonych jako „Thalidomide BMS 50 mg". Kapsułki te są dostarczane w tekturowym opakowaniu zawierającym 28 kapsułek (2 blistry po 14 kapsułek każdy).

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

Wytwórca
Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Holandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.