

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Thalidomide Celgene 50 mg tvrdé kapsuly.

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 50 mg talidomidu.

### Pomocná látka:

Každá kapsula obsahuje 257,2 mg bezvodovej laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

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

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

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

### Odporúčané dávkovanie u dospelých:

Odporúčaná perorálna dávka je 200 mg denne.

Má sa použiť maximálny počet 12 cyklov po 6 týždňov.

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

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

### Tromboembolické príhody:

Trombopropylaxia má byť podávaná najmenej prvých 5 mesiacov liečby, najmä u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi trombózy. Majú byť odporúčané profylaktické antitrombotické lieky, ako napríklad nízkomolekulárny heparín alebo warfarín. Rozhodnutie prijať antitrombotické profylaktické opatrenia má byť urobené po pozornom zhodnotení základných rizikových faktorov jednotlivého pacienta (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.8).

Ak sa u pacienta vyskytne tromboembolická príhoda, liečba musí byť prerušená a začatá štandardná antikoagulačná liečba. Po stabilizácii pacienta počas antikoagulačnej liečby a zvládnutí prípadných komplikácií spojených s tromboembolickou príhodou možno liečbu talidomidom obnoviť v pôvodných dávkach na základe hodnotenia výhod a rizík. Počas liečby talidomidom má pacient pokračovať v antikoagulačnej liečbe.

Periférna neuropatia:

Úpravy dávkovania kvôli periférnej neuropatii sú popísané v tabuľke č. 1.

Tabuľka č. 1: Odporúčané\* úpravy dávkovania lieku Thalidomide Celgene pri neuropatii v prvotnej liečbe multipločetného myelómu.

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

Starší pacienti:

U starších pacientov sa neodporúčajú žiadne špeciálne úpravy dávkovania.

Pacienti s poškodenou funkciou obličiek alebo pečene:

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

Pediatrickí pacienti:

Thalidomide Celgene sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na talidomid alebo niektorú z pomocných látok.
- Gravidné ženy (pozri časť 4.6).
- Ženy vo plodnom veku, ak neboli splnené všetky podmienky programu prevencie gravidity pri prípravku Thalidomide Celgene (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Pacienti neschopní dodržiavať alebo splniť požadované antikoncepčné opatrenia (pozri časť 4.4).

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Teratogénne účinky:

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

#### Kritériá pre neplodnosť ženy:

Pacientka alebo partnerka pacienta mužského pohlavia sa považuje za neplodnú, ak spĺňa aspoň jedno z nasledujúcich kritérií:

- Vek  $\geq 50$  rokov a prirodzená amenorea  $\geq 1$  rok\*.
- Predčasná strata funkcie ovárií potvrdená gynekológom-špecialistom.
- Predchádzajúca bilaterálna salpingo-ooforektómia alebo hysterektómia.
- Genotyp XY, Turnerov syndróm, agenéza maternice.

\*Amenorea po liečbe rakoviny nevylučuje plodnosť.

#### Poradenstvo:

U plodných žien je talidomid kontraindikovaný v prípade, ak nie sú splnené všetky nasledujúce podmienky:

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

Keďže talidomid je prítomný v ľudskej sperme, pacienti mužského pohlavia, ktorí užívajú talidomid, musia splniť nasledovné podmienky:

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

Lekár predpisujúci liek musí zabezpečiť, aby:

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

#### Antikoncepcia:

Plodné ženy musia používať niektorú z účinných metód antikoncepcie počas 4 týždňov pred liečbou, počas liečby a počas 4 týždňov po liečbe talidomidom, dokonca i v prípade jej prerušenia. Výnimku tvoria prípady, kedy sa pacientka zaviazala k úplnej a nepretržitej mesačne potvrdzovanej abstinencii. Ak ešte nebola stanovená účinná antikoncepcia, pacientka sa musí odkázať na podľa možnosti príslušne vyškoleného zdravotníckeho pracovníka, ktorý jej poskytne poradenstvo v oblasti antikoncepcie s cieľom jej začatia.

Za príklady vhodných metód antikoncepcie sa môžu považovať nasledovné príklady:

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

Z dôvodu zvýšeného rizika venózneho tromboembólie u pacientov s mnohopočetným myelómom sa neodporúčajú kombinované perorálne antikoncepčné tablety (pozri časť 4.5). Ak pacientka momentálne používa kombinovanú perorálnu antikoncepciu, mala by prejsť na jednu z vyššie

uvedených účinných metód antikoncepcie. Riziko venóznei tromboembólie pretrváva počas 4–6 týždňov po prerušení užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie.

#### Tehotenský test:

U plodných žien sa musia pod lekársnym dohľadom vykonať tehotenské testy minimálne s citlivosťou 25 mIU/ml hCG, ako sa uvádza nižšie. Táto požiadavka zahŕňa aj plodné ženy, ktoré používajú absolútnu a kontinuálnu abstinenciu.

#### Pred začatím liečby

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

#### Sledovanie a ukončenie liečby

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

#### Muži:

Keďže talidomid sa nachádza v sperme, pacienti mužského pohlavia musia počas liečby, 1 týždeň po prerušení dávkovania a/alebo ukončení liečby používať prezervatív, ak je ich partnerka tehotná alebo plodná a nepoužíva účinnú antikoncepciu.

#### Obmedzenia na predpisovanie a vydávanie:

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

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

#### Ďalšie preventívne opatrenia:

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

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

#### Vzdelávacie materiály:

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

#### Hlboká žilová trombóza a pľúcna embólia:

U pacientov liečených talidomidom bolo hlásené zvýšené riziko hlbokéj žilovej trombózy (HŽT) a pľúcnej embólie (PE) (pozri časť 4.8). Riziko sa javí ako najväčšie počas prvých 5 mesiacov liečby. Odporúčania na tromboprofylaxiu a dávkovanie/antikoagulačnú liečbu sú uvedené v sekcii 4.2.

Predchádzajúca anamnéza tromboembolických udalostí alebo súbežné podávanie erythropoetických látok alebo iných látok, ako napríklad hormonálnej substitučnej liečby, môže tiež zvýšiť riziko trombózy u týchto pacientov. Preto je tieto látky potrebné používať opatrne u pacientov

s mnohopočetným myelómom, ktorým je podávaný talidomid s prednisonom alebo melfalán. Najmä koncentrácia hemoglobínu nad 12 g/dl by mala viesť k vysadeniu erytropoetických látok.

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

#### Periférna neuropatia:

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

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

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

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

Talidomid môže potenciálne zhoršiť existujúcu neuropatiu, a preto sa u pacientov s klinickými príznakmi alebo symptómami periférnej neuropatie má používať len v prípade, ak výhody prevyšujú riziká.

#### Synkopa a bradykardia:

U pacientov by sa mal sledovať výskyt synkopy a bradykardie, pričom môže byť potrebné zníženie dávkovania alebo prerušenie liečby.

#### Kožné reakcie:

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

#### Ospanlivosť:

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

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

#### Pacienti s poškodením obličiek alebo pečene:

Pacienti s vážnym poškodením obličiek alebo pečene majú byť pozorne monitorovaní, či sa u nich nevyskytnú nežiaduce účinky.

#### Laktózová intolerancia:

Kapsuly obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, deficitom Lapp laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorbciou tento liek nemajú užívať.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Talidomid je slabým substrátom pre izoenzýmy cytochrómu P450, a preto sú klinicky závažné interakcie s liekmi metabolizovanými týmto enzýmovým systémom nepravdepodobné.

#### Zintenzívnenie sedatívnych účinkov iných liekov:

Talidomid má sedatívne vlastnosti, a preto môže podporiť sedatívny účinok vyvolaný anxiolytikami, hypnotikami, antipsychotikami, antihistaminami H1, ópiovými derivátmi, barbiturátmi a alkoholom. Opatrne treba postupovať pri podávaní talidomidu v kombinácii s liekmi, ktoré spôsobujú ospalosť.

#### Bradykardický účinok:

Keďže talidomid môže vyvolať bradykardiu, je potrebná opatrnosť pri liekoch, ktoré majú rovnaký farmakodynamický účinok ako aktívne látky známe vyvolávaním tachykardie typu torsade de pointes, betablokátory alebo anticholinesterázové látky.

#### Lieky spôsobujúce periférnu neuropatiu:

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

#### Hormonálna antikoncepcia:

K vzájomnej interakcii talidomidu a hormonálnej antikoncepcie nedochádza. Vykonala sa štúdia farmakokinetických profilov noretindrónu a etinyl estradiolu po podaní jednej dávky s obsahom 1,0 mg noretindrón acetátu a 0,75 mg etinyl estradiolu na 10 zdravých ženách. Výsledky boli podobné ustáleným hladinám aj pri súčasnom podávaní talidomidu 200mg/deň, aj v prípadoch, kedy sa talidomid nepodával. Kombinovaná hormonálna antikoncepcia sa však kvôli zvýšenému riziku žilového tromboembolického ochorenia neodporúča.

#### Warfarín:

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

#### Digoxín:

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

## **4.6 Gravidita a laktácia**

Thalidomide Celgene je kontraindikovaný počas gravidity, a ak nie sú splnené všetky podmienky programu prevencie gravidity pri prípravku Thalidomide Celgene, aj u plodných žien (pozri časť 4.3).

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

#### Plodné ženy:

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

#### Pacienti mužského pohlavia s plodnými partnerkami:

Keďže talidomid sa nachádza v sperme, pacienti mužského pohlavia musia počas liečby, 1 týždeň po prerušení dávkovania a/alebo ukončení liečby používať pri pohlavnom styku s tehotnou ženou alebo plodnou ženou nepoužívajúcou účinnú antikoncepciu.

Ak dôjde k otehotneniu partnerky pacienta, ktorý užíva talidomid, partnerka má byť odkázaná na lekára so špecializáciou alebo skúsenosťami v teratológii na vyhodnotenie a poradenstvo.

#### Laktácia:

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

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Talidomid však môže spôsobiť ospalosť a rozmazané videnie (pozri časť 4.8). V prípade výskytu týchto príznakov sa má pacientom odporučiť, aby počas liečby talidomidom nevedli vozidlá, neobsluhovali stroje a nevykonávali nebezpečné úlohy.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

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

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

V tabuľke č. 2 sú uvedené len nežiaduce reakcie, pri ktorých mohol byť logicky stanovený kauzálny vzťah s liečbou liekom. Uvedené údaje o frekvencii výskytu sú založené na pozorovaniach počas kľúčovej komparatívnej klinickej štúdie, v rámci ktorej sa skúmal účinok talidomidu v kombinácii s melfalánom a prednisonom u predtým neliečených pacientov s mnohopočetným myelómom. V tabuľke č. 2 sú okrem nežiaducich účinkov zistených počas kľúčovej štúdie uvedené aj nežiaduce reakcie súvisiace s talidomidom v kombinácii s dexametazónom, ako aj tie, ktoré vychádzajú zo skúseností s liekom po jeho uvedení do obehu.

Frekvencie výskytu sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); nezvyčajné ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ , neznáme (nemožno odhadnúť na základe dostupných údajov)). V rámci každého frekvenčného zoskupenia sú nežiaduce reakcie uvádzané v klesajúcom poradí závažnosti.

Tabuľka č. 2: Frekvencia nežiaducich reakcií u talidomidu v kombinácii s melfalánom a prednisonom.

<b>Systémová orgánová trieda</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>
Srdcové choroby		Zlyhanie srdca Bradykardia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia Leukopénia Anémia Lymfopénia Trombocytopénia	
Poruchy nervového systému	Periférna neuropatia* Tremor Závrat Parestézia Dyzestézia	Abnormálna koordinácia

	Ospanlivosť	
Respiračné, torakálne a mediastinálne poruchy		Pľúcna embólia* Intersticiálna choroba pľúc Bronchopneumopatia Dýchavičnosť
Gastrointestinálne poruchy	Zápcha	Vracanie Sucho v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Toxická erupcia kože Vyrážky Suchá pokožka
Infekcie a nákazy		Pneumónia
Vaskulárne poruchy		Hlboká žilová trombóza*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Periférny edém	Pyrexia Asténia Nepokoj
Psychiatrické poruchy		Zmätenosť Depresia

\* - Pozri podrobnú časť nižšie

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

Medzi ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré súvisia so skúsenosťami s talidomidom po registrácii a ktoré neboli zistené počas kľúčovej štúdie, patria: toxická epidermálna nekrolýza, intestinálna obštrukcia, hypotyroidizmus a poruchy sexuálnej funkcie.

Poruchy krvi a lymfatického systému:

Uvedené sú nežiaduce reakcie týkajúce sa hematologických porúch v porovnaní s kontrolnou skupinou, keďže kontrolná skupina má značný vplyv na tieto poruchy (tabuľka č. 3).

Tabuľka č. 3: Porovnanie hematologických porúch pri kombináciách melfalán a prednison (MP) a melfalán, prednison a talidomid (MPT) v štúdií IFM 99-06 (pozri časť 5.1).

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

\* kritériá WHO

Teratogenicita:

Riziko vnútromaternicovej smrti alebo závažných vrodených defektov, najmä fokomélie, je extrémne vysoké. Talidomid sa nesmie užívať v žiadnej fáze gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

Tromboembolické príhody:

U pacientov liečených talidomidom bolo hlásené zvýšené riziko hlbokaj žilovej trombózy (HŽT) a pľúcnej embólie (PE) (pozri časť 4.4).

### Periférna neuropatia:

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

## **4.9 Predávkovanie**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresívna látka, ATC kód: LO4AX 02.

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

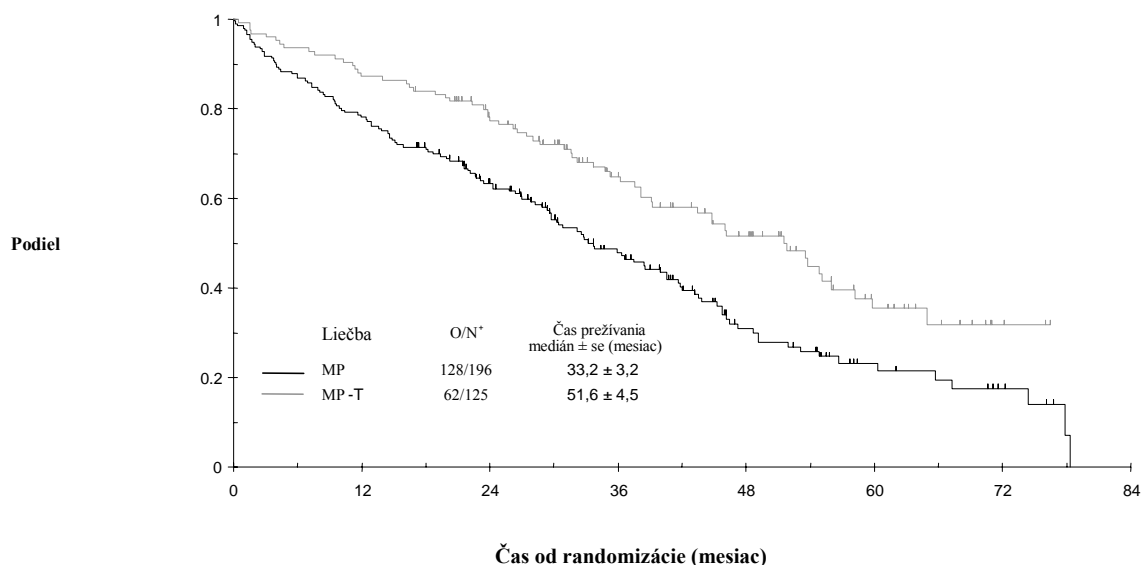
Talidomid preukazuje imunomodulačné, protizápalové a potenciálne antineoplastické pôsobenie. Údaje z *in vitro* štúdií a klinických skúšok naznačujú, že imunomodulačné, protizápalové a antineoplastické účinky talidomidu možno dať do súvislosti s potláčaním nadbytočnej produkcie tumor nekrotizujúceho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

### Klinická účinnosť:

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

Ďalej sa podľa analýzy protokolu vykonala aktualizácia údajov v rámci štúdie IFM 99-06 a získalo sa ďalších 15 mesiacov sledovaných údajov. Stredné celkové prežitie bolo  $51,6 \pm 4,5$  pre skupinu MPT a  $33,2 \pm 3,2$  pre skupinu MP (97,5 % interval spoľahlivosti 0,42 až 0,84). Týchto 18 mesiacov bolo štatisticky významných s rizikovým podielom redukcie rizika úmrtia v skupine MPT 0,59, 97,5 % intervalom spoľahlivosti 0,42-0,84 a hodnotou  $p < 0,001$  (pozri obrázok 1).

Obrázok 1: Celkové prežívanie podľa liečby



## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia:

Absorpcia talidomidu po perorálnom podaní je pomalá. Maximálne koncentrácie v plazme sa dosahujú 2 - 5 hodín po podaní. Súbežné podávanie jedla absorpciu spomalilo, no nezmenilo jej celkový rozsah.

### Distribúcia:

Viazanie enantiomérov (+)-(R) a (-)-(S) na plazmové bielkoviny je 55 % a 65 %. Talidomid je prítomný v sperme v hladinách podobných plazmovým koncentráciám. Kvôli vážnym známym teratogénnym účinkom produktu preto musia pacienti mužského pohlavia počas liečby talidomidom a 1 týždeň po skončení liečby používať prezervatív, ak je ich partnerka tehotná alebo plodná a nepoužíva účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.4).

### Metabolizmus:

V súčasnosti nie je známa presná metabolická cesta a osud talidomidu u ľudí. Z dostupných údajov vyplýva, že liek sa eliminuje najmä neenzýmovou hydrolyzou. Hepatálny metabolizmus talidomidu katalyzovaný cytochrómom P450 je minimálny. Existujú údaje *in vitro* indikujúce, že prednison môže vyvolať indukciu enzýmu, čo môže znížiť systémovú expozíciu súbežne užívaných liečiv. Závažnosť týchto zistení *in vivo* nie je známa.

### Eliminácia:

Stredný polčas eliminácie talidomidu v plazme po podaní jednej perorálnej dávky od 50 mg do 400 mg bol 5,5 až 7,3 hodín. Celková systémová expozícia (AUC) je úmerná dávke v podmienkach jednej dávky. Nebola pozorovaná žiadna časová závislosť na farmakokinetikách.

### Pečeňová a obličková nedostatočnosť:

Farmakokinetika talidomidu u pacientov s poškodenou funkciou obličiek alebo pečene nie je známa.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Obsah kapsuly:

Bezvodá laktóza  
Mikrokryštalická celulóza  
Krospovidón (typ A)  
Povidón (K90)  
Kyselina stearová  
Koloidná bezvodá silica

#### Obal kapsuly:

Želatína  
Oxid titaničitý (E171)

#### Tlačové farbivo:

Šelak  
Čierny oxid železitý (E172)  
Propylénglykol

### **6.2 Inkompatibility**

Nehodí sa.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek si nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky pre uchovávanie.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister PVC/PE/Aclar/hliník s obsahom 14 kapslí

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

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetky nepoužité kapsuly musia byť na konci liečby vrátené lekárnikovi.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Celgene Europe Ltd  
Riverside House  
Riverside Walk  
Windsor  
SL4 1NA  
Veľká Británia  
Tel.: +44 (0)1753 240600  
Fax: +44 (0)1753 240899

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)**

EU/1/08/443/001

### **9. DÁTUM REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

16/04/2008

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto liečive sú k dispozícii na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA): <http://www.emea.europa.eu>. Nachádzajú sa tam aj odkazy na iné internetové stránky o zriedkavých ochoreniach a spôsoboch liečby.

## **PRÍLOHA II**

- A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

## **A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Meno a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Penn Pharmaceuticals Ltd.  
Tafarnaubach Industrial Estate  
Tredegar  
Gwent  
NP22 3AA  
Veľká Británia

## **B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

### **• PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Liek je obmedzený na lekársky predpis (pozri prílohu 1: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

### **• PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽITIE LIEKU**

1. Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) v spolupráci s kompetentnými štátnymi orgánmi schváli podrobnosti kontrolovaného distribučného systému a tento program musí implementovať na celoštátnej úrovni, aby sa zabezpečilo, že:
  - Pred uvedením lieku na trh dostanú všetci lekári a lekárnici, ktorí plánujú predpisovať alebo vydávať Thalidomide Celgene, list adresovaný zdravotníckym pracovníkom v súlade s nižšie uvedeným opisom.
  - Pred predpisovaním lieku dostanú všetci zdravotnícki pracovníci, ktorí plánujú predpisovať (a po dohode s kompetentným štátnym orgánom aj vydávať) Thalidomide Celgene, súpravu na vzdelávanie zdravotníckeho pracovníka, ktorá bude obsahovať:
    - Brožúru pre zdravotníckeho pracovníka
    - Brožúry pre pacientov
    - Karty pacientov
    - Súhrn charakteristických vlastností lieku, písomnú informáciu pre používateľov a označenie obalu
2. MAH zavedie v každom členskom štáte program prevencie gravidity (PPG). Podrobnosti PPG by sa mali v každom členskom štáte schváliť v spolupráci s kompetentnými štátnymi orgánmi a zaviesť do užívania pred uvedením liečiva do obehu.
3. MAH by mal v každom členskom štáte v spolupráci s kompetentným štátnym orgánom pred registráciou produktu schváliť záverečné znenie listu adresovaného zdravotníckym pracovníkom a obsah súpravy na vzdelávanie zdravotníckeho pracovníka a zabezpečiť, aby materiály obsahovali hlavné prvky, ktoré sú opísané nižšie.
4. MAH by mal v každom členskom štáte schváliť implementáciu systému kariet pacientov.
5. MAH by mal zabezpečiť, aby boli vzdelávacie materiály poskytnuté a prehliadnuté štátnymi organizáciami pre pacientov, alebo ak podobná organizácia neexistuje alebo sa nemôže zapojiť, potom relevantnou skupinou pacientov. Pacienti by podľa možnosti nemali mať anamnézu liečby talidomidom. Výsledky testovania používateľov budú musieť byť predložené príslušným štátnym orgánom a výsledné materiály budú potvrdené na celoštátnej úrovni.
6. MAH by mal ešte pred uvedením produktu dohodnúť s každým členským štátom:

- najvhodnejšie stratégie na monitorovanie neschválenom používaní v rámci území štátov
- zhromažďovanie podrobných údajov minimálne s demografickými údajmi pacienta a indikáciou s cieľom podrobne sledovať použitie pri neschválených indikáciách na území štátu.
- vytvorenie celoštátnych opatrení, ktorých cieľom bude hodnotenie účinnosti PPG a jeho dodržiavania.

7. MAH musí upovedomiť agentúru EMEA a príslušných celoštátnych zástupcov pacientov a obetí o navrhovanom dátume začiatku ešte pred začiatkom v každom členskom štáte.

*Hlavné prvky, ktoré je potrebné zahrnúť*

#### List adresovaný zdravotníckym pracovníkom

List adresovaný zdravotníckym pracovníkom bude pozostávať z dvoch častí:

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

#### Vzdelávacia súprava pre zdravotníckych pracovníkov

Vzdelávacia súprava pre zdravotníckych pracovníkov bude obsahovať nasledovné prvky:

- Brožúru pre zdravotníckeho pracovníka
  - História talidomidu, podkladové informácie o lieku Thalidomide Celgene a jeho schválených indikáciách
  - Dávkovanie
  - Maximálne trvanie predpisania
    - 4 týždne pre plodné ženy
    - 12 týždňov pre mužov a neplodné ženy
  - Teratogenita a potreba vyhnúť sa fetálnej expozícii
  - Povinnosť zdravotníckeho pracovníka, ktorý zamýšľa predpísať alebo vydať Thalidomide Celgene, vrátane
    - potreby zabezpečiť komplexné odporúčania a poradenstvo pre pacientov
    - pacienti by mali byť schopní dodržiavať požiadavky na bezpečné použitie talidomidu
    - potreby poskytnúť pacientom vhodné vzdelávacie materiály pre pacientov
    - hlásenia akéhokoľvek tehotenstva, neuropatie alebo iných nežiaducich udalostí Celgeneu a miestnym zdravotným orgánom (ak je to platné v danom členskom štáte) na formulároch dodaných v „súprave na vzdelávanie zdravotníckeho pracovníka“
  - Bezpečnostné poradenstvo relevantné pre všetkých pacientov
    - Opis a zvládanie tromboembolických a kardiovaskulárnych udalostí a periférnej neuropatie
    - Likvidácia nežiaduceho lieku
    - Počas liečby a jeden týždeň po jej skončení nedarovať krv
  - Algoritmus pre realizáciu plánu prevencie gravidity
    - Toto má pomôcť pri kategorizácii pacientov a určovaní požadovanej prevencie tehotenstva a skúšobných opatrení.
  - Informácie o programe prevencie gravidity
    - Definícia plodných žien a kroky, ktoré má predpisujúci lekár podniknúť v prípade nejasnosti o stave plodnosti
    - Informácie o druhu účinnej antikoncepcie
    - Bezpečnostné poradenstvo pre plodné ženy

- Potreba vyhnúť sa fetálnej expozícii
- Potreba prevencie gravidity, definovanie a potreba adekvátnych antikoncepčných metód
- Že ak potrebuje zmeniť alebo zastaviť používanie svojej antikoncepčnej metódy, má informovať:
  - lekára, ktorý jej predpisuje antikoncepciu, že užíva talidomid
  - lekára, ktorý jej predpisuje talidomid, že prestala používať svoju metódu antikoncepcie alebo ju zmenila
- Požiadavky týkajúce sa tehotenských testov
  - Poradenstvo ohľadne vhodných testov
  - Frekvencia (pred začiatkom liečby, mesačne počas liečby a po jej skončení)
- Potreba okamžitého vysadenia lieku Thalidomide Celgene pri podozrení na graviditu
- Potreba okamžitého informovania ošetrojúceho lekára pri podozrení na graviditu
- Bezpečnostné poradenstvo pre mužov
  - Potreba vyhnúť sa fetálnej expozícii
  - Že talidomid sa nachádza v sperme a potreba používania prezervatívov ak je sexuálna partnerka tehotná alebo je to plodná žena, ktorá nepoužíva účinnú antikoncepciu
  - Že ak jeho partnerka otehotnie, má okamžite informovať svojho lekára a vždy počas sexuálneho styku používať prezervatív
  - Že nemá darovať spermu počas liečby a jeden týždeň po vysadení talidomidu
- Požiadavky týkajúce sa ohlasovania gravidity
  - Pri podozrení na graviditu Thalidomide Celgene okamžite prestaňte užívať
  - Pacientku treba odkázať na lekára so špecializáciou alebo skúsenosťami v odbore teratológie, ktorý situáciu vyhodnotí a poskytne poradenstvo
  - Vyplňte formulár na hlásenie tehotenstva tak ako je uvedené v „súprave na vzdelávanie zdravotníckeho pracovníka“
  - Miestne kontaktné údaje pre ohlasovanie prípadov podozrenia na graviditu
- Formuláre na hlásenie začiatku a výsledkov tehotenstva
- Hodnotenie situácie po uvedení lieku do obehu a dodržiavania predpisov (ako je to platné v danom členskom štáte)
- Formuláre na hlásenie neuropatie a nežiaducich reakcií
- Formuláre o začatí liečby
  - Existovať majú 3 typy formulárov o začatí liečby:
    - Plodná pacientka
    - Neplodná pacientka
    - Pacient mužského pohlavia
  - Všetky formuláre o začatí liečby majú obsahovať nasledovné prvky:
    - Upozornenie o teratogenicite
    - Dátum poradenstva
    - Potvrdenie pacienta o porozumení rizík talidomidu a opatrení PPG
    - Údaje pacienta, podpis a dátum
    - Meno predpisujúceho lekára, podpis a dátum
    - Účel tohto dokumentu, t.j. ako je uvedené v PPG: „Účelom formulára o začatí liečby je chrániť pacientov a všetky možné plody zabezpečením plnej informovanosti pacientov a ich pochopením rizika teratogenicity a iných nežiaducich reakcií spájaných s používaním talidomidu. Nie je to zmluva a nikoho nezbavuje zodpovednosti ohľadom bezpečného používania tohto produktu a prevencie fetálnej expozície.“

- Formuláre o začatí liečby pre plodné pacientky tiež majú obsahovať:
  - Potvrdenie, že s lekárom prediskutovali nasledujúce informácie:
    - Potreba vyhnúť sa fetálnej expozícii
    - Že ak je tehotná alebo plánuje byť tehotná, nesmie užívať Thalidomide Celgene
    - Potreba účinnej antikoncepcie, bez prerušenia, 4 týždne pred začiatkom liečby, počas celého trvania liečby a 4 týždne po skončení liečby
    - Že ak potrebuje zmeniť alebo zastaviť používanie svojej antikoncepčnej metódy, má informovať:
      - lekára, ktorý jej predpisuje antikoncepciu, že užíva talidomid
      - lekára, ktorý jej predpisuje talidomid, že prestala používať svoju metódu antikoncepcie alebo ju zmenila
    - Potreba vykonania tehotenských testov, t.j. pred liečbou, každé 4 týždne počas liečby a po liečbe
    - Potreba okamžitého vysadenia lieku Thalidomide Celgene pri podozrení na tehotenstvo
    - Potreba okamžitého kontaktovania lekára pri podozrení na tehotenstvo
    - Že svoje lieky nemá dávať žiadnej inej osobe
    - Že nemá darovať krv počas liečby a jeden týždeň po vysadení talidomidu
    - Že má všetky nepoužité kapsuly vrátiť na konci liečby lekárnikovi
- Formuláre o začatí liečby pre neplodné pacientky tiež majú obsahovať:
  - Potvrdenie, že s lekárom prediskutovali nasledujúce informácie:
    - Že svoje lieky nemá dávať žiadnej inej osobe
    - Že nemá darovať krv počas liečby a jeden týždeň po vysadení talidomidu
    - Že má všetky nepoužité kapsuly vrátiť na konci liečby lekárnikovi
- Formuláre o začatí liečby pre mužských pacientov tiež majú obsahovať:
  - Potvrdenie, že s lekárom prediskutovali nasledujúce informácie:
    - Potreba vyhnúť sa fetálnej expozícii
    - Že talidomid sa nachádza v sperme a potreba používania prezervatívov ak je sexuálna partnerka tehotná alebo je to plodná žena, ktorá nepoužíva účinnú antikoncepciu
    - Že ak jeho partnerka otehotnie, má okamžite informovať ošetrojúceho lekára a vždy používať prezervatív
    - Že nemá darovať krv ani spermu počas liečby a jeden týždeň po vysadení talidomidu
    - Že svoje lieky nemá dávať žiadnej inej osobe
    - Že má všetky nepoužité kapsuly vrátiť na konci liečby lekárnikovi
- Karty pacientov a/alebo ekvivalentné nástroje:
  - overenie, že príslušné poradenstvo bolo vykonané
  - dokumentácia o stave plodnosti
  - zaškrťavacie okienko (alebo niečo podobné), kde lekár zaškrtnutím potvrdí, že pacientka používa účinnú antikoncepciu (ak je to plodná žena)
  - overenie úvodného negatívneho tehotenského testu pred začiatkom liečby (ak je to plodná žena)
  - dátumy tehotenských testov a výsledky
- Vzdelávacie brožúry pre pacientov:

- Môžu existovať brožúry 3 druhov alebo jedna brožúra pre pacientov, ktorá kombinuje informácie pre každú kategóriu pacientov
  - Brožúry pre plodné ženy a ich partnerov
  - Brožúry pre neplodné ženy
  - Brožúry pre mužských pacientov
- Všetky brožúry majú obsahovať nasledujúce informácie
  - že Thalidomide Celgene je teratogénny
  - že Thalidomide Celgene môže spôsobiť tromboembóliu, kardiovaskulárne udalosti a neuropatiu
  - popis pacientovej karty a jej použitie v jednotlivom členskom štáte
  - štátne alebo iné príslušné konkrétne predpisy na predpisovanie talidomidu, ktorý má byť vydávaný
  - že Thalidomide Celgene nesmie byť daný žiadnej inej osobe
  - že pacient nemá darovať krv
  - že pacient má povedať svojmu lekárovi o akýchkoľvek nežiaducich udalostiach
  - že všetky nepoužité kapsuly majú byť na konci liečby vrátené lekárnikovi
- Prostredníctvom vhodných brožúr by sa mali zverejňovať aj nasledovné informácie:
  - Plodná pacientka
    - Potreba vyhýbania sa fetálnej expozícii
    - Potreba účinnej antikoncepcie
    - Že ak potrebuje zmeniť alebo zastaviť používanie svojej antikoncepčnej metódy, má informovať:
      - lekára, ktorý jej predpisuje antikoncepciu, že užíva talidomid
      - lekára, ktorý jej predpisuje talidomid, že prestala používať svoju metódu antikoncepcie alebo ju zmenila
    - Potreba tehotenských testov, t.j. pred liečbou, každé 4 týždne počas liečby a po liečbe
    - Potreba okamžitého vysadenia Thalidomide Celgene pri podozrení na tehotenstvo
    - Potreba okamžitého kontaktovania lekára pri podozrení na tehotenstvo
  - Pacienti mužského pohlavia
    - Potreba vyhýbania sa fetálnej expozícii
    - Že talidomid sa nachádza v sperme a potreba používania prezervatívov ak je sexuálna partnerka tehotná alebo je to plodná žena, ktorá nepoužíva účinnú antikoncepciu
    - Že ak jeho partnerka otehotnie, má okamžite informovať svojho lekára a vždy počas sexuálneho styku používať prezervatív
    - Že nemá darovať spermu počas liečby a jeden týždeň po vysadení talidomidu

## • INÉ PODMIENKY

### *Systém farmakobdelosti*

MAH musí zabezpečiť, aby bol systém farmakobdelosti, popísaný vo verzii 5.1, prezentovanej v module 1.8.1 žiadosti o registráciu, zavedený a funkčný pred uvedením produktu na trh a kým je na trhu.

### *Plán na riadenie rizika*

MAH sa zaväzuje, že bude vykonávať štúdie a ďalšie farmakobdelé aktivity popísané v pláne farmakobdelosti, ako je schválené vo verzii 6.0 plánu na riadenie rizika (RMP), prezentovaného v module 1.8.2 žiadosti o registráciu a akékoľvek následné aktualizácie ohľadom plánov RMP schválených výborom CHMP.

Podľa smerníc výboru CHMP pre systémy riadenia rizika liečiv na použitie u ľudí aktualizovaný plán RMP má byť predložený v tom istom čase ako najbližšia pravidelná aktualizovaná správa o bezpečnosti (PSUR).

Okrem toho aktualizovaný plán RMP má byť predložený:

- keď sa získajú nové informácie, ktoré môžu mať dopad na aktuálne bezpečnostné špecifikácie, plán farmakobdelosti alebo aktivity na minimalizáciu rizika
- do 60 dní od dosiahnutia dôležitého míľníka (farmakobdelosti alebo minimalizácie rizika)
- na žiadosť agentúry EMEA

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**PAPIEROVÁ SKLADAČKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Thalidomide Celgene 50 mg tvrdé kapsuly.  
Talidomid.

**2. LIEČIVO**

Každá kapsula obsahuje 50 mg talidomidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje aj: Laktózu (pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľov).

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

28 tvrdých kapsúl.

**5. SPÔSOB A CESTA(Y) PODANIA**

Na perorálne použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

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

**UPOZORNENIE: Talidomid spôsobuje vrodené defekty a úmrtie plodu.**

**Pacienti musia dodržiavať program prevencie gravidity pri prípravku Thalidomide Celgene.**

Môže spôsobiť ospalosť. V takomto prípade nevedzte vozidlá a neobsluhujte stroje.

UDRŽIAVAJTE BALENIE NEPORUŠENÉ

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

Nepoužitý liek by ste mali vrátiť svojmu lekárnikovi.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Celgene Europe Ltd  
Riverside House  
Riverside Walk  
Windsor  
SL4 1NA  
Veľká Británia

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)**

EU/1/08/443/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Thalidomide Celgene 50 mg

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE:**

**1. NÁZOV LIEKU**

Thalidomide Celgene 50 mg

**2. MENO DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Celgene Europe Ltd

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

## PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA: PRE POUŽÍVATEĽOV

### Thalidomide Celgene 50 mg tvrdé kapsuly Talidomid

#### VAROVANIE

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

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať tento liek.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný vám. Nikdy ho nedávajte nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

**V tejto písomnej informácii pre používateľov:**

1. Čo je Thalidomide Celgene a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Thalidomide Celgene
3. Ako užívať Thalidomide Celgene
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Thalidomide Celgene
6. Ďalšie informácie

## 1. ČO JE THALIDOMIDE CELGENE A NA ČO SA POUŽÍVA

### Čo je Thalidomide Celgene:

Thalidomide Celgene obsahuje aktívnu látku nazývanú talidomid. Táto látka patrí do skupiny liečiv, ktoré sú známe ako „imunosupresívne“ liečivá. Tieto pôsobia na bunky, ktoré sú súčasťou vášho imunitného systému. Imunitný systém je súčasťou obranného systému organizmu, ktorý pomáha bojovať s chorobami a infekciami.

### Na čo sa Thalidomide Celgene používa:

Thalidomide Celgene sa používa na liečenie mnohopočetného myelómu, rakoviny kostnej drene. Mnohopočetný myelóm je druh rakoviny krvi, ktorý postihuje biele krvinky, ktoré vytvárajú protilátky. Používa sa v kombinácii s dvoma ďalšími liekmi, melfalánom a prednisonom, na prvotnú liečbu mnohopočetného myelómu u pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov, ktorí nemôžu dostávať vysoké dávky chemoterapie. V hlavnom klinickom skúšaní predĺžila táto kombinácia liekov prežívanie pacientov asi o 18 mesiacov.

Ak chcete získať viac informácií o týchto liekoch, obráťte sa na svojho lekára alebo si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov dodávanú spolu s týmito liekmi.

## 2. SKÔR AKO UŽIJETE THALIDOMIDE CELGENE

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

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

Ak týmto pokynom úplne nerozumiete, požiadajte svojho lekára pred užitím talidomidu o ich opätovné vysvetlenie. Pozrite aj ďalšie informácie v tejto časti pod „Buďte zvlášť opatrní pri užívaní Thalidomide Celgene“ a „Tehotenstvo“.

#### **Neužívajte Thalidomide Celgene:**

- Ak ste tehotná alebo si myslíte, že by ste tehotná mohli byť, alebo tehotenstvo plánujete, **pretože Thalidomide Celgene spôsobuje vrodené defekty a úmrtie plodu.**
- Ak môžete otehotnieť, no nemôžete dodržiavať potrebné opatrenia na prevenciu gravidity (uvedené v programe prevencie gravidity pri prípravku Thalidomide Celgene)
- Ak ste alergickí (precitlivení) na talidomid alebo na niektorú z ďalších zložiek Thalidomide Celgene (uvedených v časti 6, „Čo obsahuje Thalidomide Celgene:“)

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

#### **Buďte zvlášť opatrní pri užívaní Thalidomide Celgene:**

V nasledovných situáciách sa pred užívaním tohto lieku poraďte so svojím lekárom:

#### **Pre všetkých pacientov užívajúcich Thalidomide Celgene**

Pred užitím tohto lieku sa obráťte na svojho lekára:

- Keď je u vás vysoké riziko vzniku krvnej zrazeniny v žilách (hlboká žilová trombóza) alebo v pľúcach (pľúcna embólia)
- Keď nerozumiete radám svojho lekára ohľadne antikoncepcie alebo si myslíte, že tieto rady nemôžete dodržiavať
- Keď trpíte nervovým poškodením, ako napríklad zníženou citlivosťou, štipaním alebo bolesťou v rukách alebo nohách

#### **Pre ženy užívajúce Thalidomide Celgene**

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

Ak môžete otehotnieť:

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

Váš lekár vám povie, akú antikoncepčnú metódu máte používať.

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

#### **Pre mužov užívajúcich Thalidomide Celgene**

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

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

#### **Darovanie krvi:**

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

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

#### **Užívanie iných liekov:**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, pretože liek by mohol rušiť účinok talidomidu. Platí to aj o liekoch, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, vrátane rastlinných liekov.

Nezabudnite lekára upovedomiť, ak beriete iné lieky, ktoré spôsobujú ospalivosť, pretože talidomid môže znásobiť ich účinky.

#### **Užívanie Thalidomide Celgene s jedlom a nápojmi:**

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

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

#### **Tehotenstvo:**

Talidomid spôsobuje vážne vrodené defekty alebo úmrtie nenarodeného dieťaťa.

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

Ak ste tehotná, Thalidomide Celgene nesmiete užívať. Počas liečby Thalidomide Celgene nesmiete otehotnieť.

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte používať jednu účinnú antikoncepčnú metódu (pozri časť 2, „Buďte zvlášť opatrní pri užívaní Thalidomide Celgene“).

#### **Liečbu musíte ukončiť a hneď informovať svojho lekára:**

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

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

Ak ste muž užívajúci Thalidomide Celgene a máte partnerku, ktorá môže otehotnieť, prosím, pozrite si časť 2 „Buďte zvlášť opatrní pri užívaní Thalidomide Celgene“. Ak vaša partnerka otehotnie v čase, keď užívate talidomid, okamžite informujte svojho lekára.

#### **Dojčenie:**

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

#### **Vedenie vozidla a obsluha strojov:**

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

#### **Dôležité informácie o niektorých zložkách Thalidomide Celgene:**

Thalidomide Celgene obsahuje laktózu (druh cukru). Ak vám váš lekár povedal, že máte neznášanlivosť na niektoré cukry, kontaktujte ho skôr, ako začnete tento liek užívať.

### **3. AKO UŽÍVAŤ THALIDOMIDE CELGENE**

Vždy užívajte Thalidomide Celgene presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istí, overte si to u svojho lekára.

Thalidomide Celgene je nevhodný pre osoby vo veku pod 18 rokov.

#### **Koľko lieku užiť:**

Zvyčajná dávka je 200 mg (4 kapsuly) denne. Vašu dávku však pre vás zvolí lekár, ktorý vás bude monitorovať a môže vašu dávku upraviť. Váš lekár vám povie, ako užívať Thalidomide Celgene a ako dlho ho budete musieť užívať.

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

#### **Užívanie tohto lieku:**

- Tento liek užívajte ústami
- Prehltajte celé kapsuly a zapite ich pohárom vody
- Kapsuly nedrvtite ani nežuňte
- Kapsuly užite ako jednu dávku pred spaním. Takto sa zníži pravdepodobnosť, že budete v iných častiach dňa pociťovať ospalosť.

#### **Ak užijete viac Thalidomide Celgene, ako máte:**

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

#### **Ak zabudnete užiť Thalidomide Celgene:**

Ak zabudnete užiť Thalidomide Celgene v pravidelnom čase a

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

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

## **4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY**

Tak ako všetky lieky, Thalidomide Celgene môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého. Časť výskytu vedľajších účinkov je klasifikovaná do nasledujúcich kategórií:

veľmi časté	u viac než 1 z 10 pacientov
časté	u viac než 1 zo 100 pacientov, no menej než 1 z 10
menej časté	u viac než 1 z 1000 pacientov, no menej než 1 zo 100
zriedkavé	u viac než 1 z 10000 pacientov, no menej než 1 z 1000 pacientov
veľmi zriedkavé	u menej než 1 z 10000 pacientov

Pri tomto lieku sa môžu prejavovať nasledovné vedľajšie účinky:

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

- Prudké kožné reakcie vrátane vyrážok, čo je častý vedľajší účinok, a pľuzgierovitost' pokožky a slizníc (Stevens-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza, čo sú zriedkavé vedľajšie účinky. Zároveň môžete mať vysokú teplotu (horúčku).

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

- Znížená citlivosť, trpnutie, abnormálna koordinácia alebo bolesť dlaní a chodidiel.

Môže to byť spôsobené poškodením nervov (tzv. „periférna neuropatia“), čo je veľmi častý vedľajší účinok. Môže byť veľmi ťažký, bolestivý a ochromujúci. Ak utrpíte takéto príznaky, okamžite sa porozprávajte so svojim lekárom, ktorý môže znížiť dávku alebo vysadiť liečbu. K tomuto vedľajšiemu účinku zvyčajne dochádza, ak sa liek užíva niekoľko mesiacov, no môže sa objaviť aj skôr. Môže sa objaviť aj určitý čas po ukončení liečby. Ochorenie nemusí ustúpiť, prípadne ustúpi len pomaly.

- **Náhla bolesť v hrudi alebo sťažené dýchanie.**

Môže to byť spôsobené krvnými zrazeninami v tepne vedúcej do pľúc (tzv. „pľúcna embólia“), čo je častý vedľajší účinok. K tomuto stavu môže dôjsť počas liečby alebo po jej skončení.

- **Bolesť alebo opuchanie nôh, najmä ich dolnej časti alebo lýtok.**

Môže to byť spôsobené krvnými zrazeninami v žilách nohy (hlboká žilová trombóza), čo je častý vedľajší účinok. K tomuto stavu môže dôjsť počas liečby alebo po jej skončení.

Medzi ďalšie vedľajšie účinky patria:

**Veľmi časté**

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

**Časté**

- Zlé trávenie, nutkanie na vracanie (nauzea), vracanie, sucho v ústach.
- Vyrážka, suchá pokožka.
- Pocit slabosti, pocit na odpadnutie alebo pocit nestability, nedostatok energie alebo sily, nízky krvný tlak.
- Horúčka, celkový nezdravý pocit.
- Točenie hlavy, problémy so vstávaním a normálnym pohybom.
- Problémy s videním alebo hovorením, ktoré netrvajú dlho. Môže to byť spôsobené zrazeninou v mozgovej tepne.
- Rozmazané videnie.
- Krátky dych, sťažené dýchanie.
- Hrudná infekcia (pneumónia), ochorenie pľúc.
- Pomalý tep, zlyhanie srdca.
- Depresia, zmätenosť, zmeny nálady, úzkosť.

**Menej časté**

- Problémy s videním alebo hovorením spôsobené krvácaním z mozgovej tepny.
- Závrat pri vstávaní.
- Zápal a opuch trubíc v pľúcach (bronchitída).
- Zápal bunkovej výstelky steny žalúdka.
- Prederavenie časti hrubého čreva (kolón), ktoré môže spôsobiť infekciu.

Po uvedení tohto lieku do obehu boli hlásené ďalšie vedľajšie účinky. Medzi ne patrí:

- veľmi závažná reakcia kože (toxická epidermálna nekrolýza)
- nedostatočná činnosť štítnej žľazy (hypotyroidizmus)
- črevná obštrukcia
- sexuálna dysfunkcia, napríklad impotencia.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

## 5. AKO UCHOVÁVAŤ THALIDOMIDE CELGENE

Uchovávajú mimo dosahu a dohľadu detí a všetkých ostatných osôb, ktoré nie sú priamo zapojené do liečby.

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

Tento liek si nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky pre uchovávanie.

Po skončení liečby by ste mali všetky nepoužité kapsuly vrátiť lekárnikovi alebo lekárovi. Tieto opatrenia zabránia zneužitiu.

## 6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

### Čo Thalidomide Celgene obsahuje:

- Liečivo je talidomid. Každá kapsula obsahuje 50 mg talidomidu.
- Ďalšie zložky sú bezvodá laktóza, mikrokryštalická celulóza, povidón (K90), kyselina stearová, koloidná bezvodá silica a krosповidón (typ A). Obal kapsuly obsahuje želatínu a oxid titaničitý (E171). Tlačové farbivo sa skladá zo šelaku, čierneho oxidu železitého (E172) a propylénglykolu.

### Ako vyzerá Thalidomide Celgene a obsah balenia:

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

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Celgene Europe Ltd, Riverside House, Riverside Walk, Windsor, SL4 1NA, Veľká Británia.

### Výrobca:

Penn Pharmaceuticals Ltd, Tafarnaubach Industrial Estate, Tredegar, Gwent, NP22 3AA, Veľká Británia.

**Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená {MM/RRRR}.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA): <http://www.emea.europa.eu>. Nachádzajú sa tam aj odkazy na iné internetové stránky o zriedkavých ochoreniach a spôsoboch liečby.