

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Thalidomide BMS 50 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 50 mg θαλιδομίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Λευκά αδιαφανή καψάκια που φέρουν την επισήμανση "Thalidomide BMS 50 mg".

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Thalidomide BMS, σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη ενδείκνυται ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς που πάσχουν από πολλαπλό μυέλωμα για το οποίο δεν έχουν λάβει θεραπεία, ηλικίας ≥ 65 ετών ή στους οποίους δεν ενδείκνυται υψηλή δόση χημειοθεραπείας.

Το Thalidomide BMS συνταγογραφείται και διανέμεται σύμφωνα με το Πρόγραμμα Πρόληψης Κύησης του Thalidomide BMS (βλ. παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται υπό την επίβλεψη ιατρών ειδικευμένων στη διαχείριση ανοσορρυθμιστικών ή χημειοθεραπευτικών παραγόντων, με πλήρη κατανόηση των κινδύνων που ενέχει η θεραπεία με θαλιδομίδα και τηρώντας τις απαιτήσεις παρακολούθησης (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση θαλιδομίδης είναι 200 mg από του στόματος ημερησίως.

Πρέπει να εφαρμοστεί ένας μέγιστος αριθμός 12 κύκλων των 6 εβδομάδων (42 ημερών).

Πίνακας 1: Αρχικές δόσεις θαλιδομίδης σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη

Ηλικία (έτη)	ANC* (/μl)		Αριθμός αιμοπεταλίων (/μl)	Θαλιδομίδα ^{α,β}	Μελφαλάνη ^{γ,δ,ε}	Πρεδνιζόνη ^{στ}
≤ 75	≥ 1.500	ΚΑΙ	≥ 100.000	200 mg ημερησίως	0,25 mg/kg ημερησίως	2 mg/kg ημερησίως
≤ 75	< 1.500 αλλά ≥ 1.000	Ή	< 100.000 αλλά ≥ 50.000	200 mg ημερησίως	0,125 mg/kg ημερησίως	2 mg/kg ημερησίως
> 75	≥ 1.500	ΚΑΙ	≥ 100.000	100 mg ημερησίως	0,20 mg/kg ημερησίως	2 mg/kg ημερησίως
> 75	< 1.500 αλλά ≥ 1.000	Ή	< 100.000 αλλά ≥ 50.000	100 mg ημερησίως	0,10 mg/kg ημερησίως	2 mg/kg ημερησίως

* ANC: Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων

^a Η θαλιδομίδη χορηγείται άπαξ ημερησίως κατά την κατάκλιση τις Ημέρες 1 ως 42 κάθε κύκλου 42-ημερών.

^β Λόγω της κατασταλτικής επίδρασης που σχετίζεται με την θαλιδομίδη, η χορήγησή της κατά την κατάκλιση είναι γνωστό ότι βελτιώνει γενικά την ανοχή.

^γ Η μελφαλάνη χορηγείται άπαξ ημερησίως τις Ημέρες 1 ως 4 κάθε κύκλου 42-ημερών.

^δ Χορήγηση της δόσης μελφαλάνης: μείωση κατά 50 % για μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης: ≥ 30 αλλά < 50 ml/λεπτό) ή σοβαρή (CrCl: < 30 ml/λεπτό) νεφρική ανεπάρκεια

^ε Μέγιστη ημερήσια δόση μελφαλάνης: 24 mg (άτομα ηλικίας ≤ 75 ετών) ή 20 mg (άτομα ηλικίας > 75 ετών).

^{στ} Η πρεδνιζόνη χορηγείται άπαξ ημερησίως τις Ημέρες 1 ως 4 κάθε κύκλου 42 ημερών.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τα εξής: θρομβοεμβολικά επεισόδια, περιφερική νευροπάθεια, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, βραδυκαρδία, συγκοπή, υπνηλία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Ενδέχεται να απαιτείται καθυστέρηση στη λήψη κάποιας δόσης, μείωση ή διακοπή της δόσολογίας, ανάλογα με το βαθμό NCI CTC (Κοινά κριτήρια τοξικότητας Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο).

Εάν έχουν παρέλθει λιγότερες από 12 ώρες από την παράλειψη μιας δόσης, ο ασθενής μπορεί να λάβει τη δόση. Εάν έχουν παρέλθει περισσότερες από 12 ώρες από την παράλειψη μιας δόσης στην κανονική της ώρα, ο ασθενής δε θα πρέπει να λάβει τη δόση, αλλά να λάβει την επόμενη δόση την κανονική ώρα, την επόμενη ημέρα.

Θρομβοεμβολικά επεισόδια

Προληπτική αντιθρομβωτική αγωγή θα πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον τους πρώτους 5 μήνες της θεραπείας, ειδικά σε ασθενείς με πρόσθετους παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης. Θα πρέπει να συνιστάται η χορήγηση προληπτικών αντιθρομβωτικών φαρμακευτικών προϊόντων, όπως ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους ή βαρφαρίνη. Η απόφαση χορήγησης αντιθρομβωτικής προληπτικής αγωγής θα πρέπει να λαμβάνεται μετά από προσεκτική αξιολόγηση των υποκείμενων παραγόντων κινδύνου σε κάθε ασθενή (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8).

Εάν ο ασθενής παρουσιάσει θρομβοεμβολικά επεισόδια, θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία και να ξεκινήσει τυπική αντιπηκτική θεραπεία. Μετά τη σταθεροποίηση του ασθενή που υποβλήθηκε σε αντιπηκτική αγωγή και την αντιμετώπιση τυχόν επιπλοκών του θρομβοεμβολικού επεισοδίου, η θεραπεία με θαλιδομίδη μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου με την αρχική δόσολογία ανάλογα με την αξιολόγηση της σχέσης του οφέλους προς τους πιθανούς κινδύνους. Ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει να λαμβάνει αντιπηκτική αγωγή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θαλιδομίδη.

Ουδετεροπενία

Ο αριθμός και ο διαφορικός τύπος των λευκοκυττάρων του αίματος θα πρέπει να παρακολουθούνται σε συνεχή βάση, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της ογκολογίας, ειδικά σε ασθενείς που μπορεί να είναι περισσότερο επιρρεπείς σε ουδετεροπενία. Ενδέχεται να απαιτείται καθυστέρηση στη λήψη κάποιας δόσης, μείωση ή διακοπή της δόσολογίας, ανάλογα με το βαθμό NCI CTC.

Θρομβοπενία

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθείται σε συνεχή βάση, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της ογκολογίας. Ενδέχεται να απαιτείται καθυστέρηση στη λήψη κάποιας δόσης, μείωση ή διακοπή της δόσολογίας, ανάλογα με το βαθμό NCI CTC.

Περιφερική νευροπάθεια

Οι τροποποιήσεις της δόσολογίας λόγω περιφερικής νευροπάθειας περιγράφονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης σε περιπτώσεις νευροπάθειας σχετιζόμενης με θαλιδομίδη κατά τη θεραπεία πρώτης γραμμής για πολλαπλό μυέλωμα

Σοβαρότητα νευροπάθειας	Τροποποίηση δόσης και σχήμα
Βαθμός 1 (παραίσθησία, αδυναμία και/ή απώλεια αντανακλαστικών) χωρίς απώλεια λειτουργικότητας	Συνεχίστε την παρακολούθηση του ασθενή με κλινική εξέταση. Εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης εάν επιδεινωθούν τα συμπτώματα. Ωστόσο, η μείωση της δόσης δεν ακολουθείται απαραίτητα από βελτίωση των συμπτωμάτων.

Σοβαρότητα νευροπάθειας	Τροποποίηση δόσης και σχήμα
Βαθμός 2 (επίπτωση στη λειτουργικότητα αλλά όχι στις καθημερινές δραστηριότητες)	Μειώστε τη δόση ή διακόψτε τη θεραπεία και συνεχίστε να παρακολουθείτε τον ασθενή με κλινική και νευρολογική εξέταση. Σε περίπτωση μη βελτίωσης ή συνεχούς επιδείνωσης της νευροπάθειας, διακόψτε τη θεραπεία. Σε περίπτωση αποκατάστασης της νευροπάθειας σε βαθμού 1 ή καλύτερου, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου, εφόσον η σχέση οφέλους/κινδύνου είναι ευνοϊκή.
Βαθμός 3 (επίπτωση στις καθημερινές δραστηριότητες)	Διακόψτε τη θεραπεία.
Βαθμός 4 (νευροπάθεια, η οποία προκαλεί αναπηρία)	Διακόψτε τη θεραπεία.

Αλλεργικές αντιδράσεις και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής ή οριστικής διακοπής της θαλιδομίδης σε περίπτωση δερματικού εξανθήματος βαθμού 2-3. Η θαλιδομίδη πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση αγγειοιδήματος, αναφυλακτικής αντίδρασης, εξανθήματος βαθμού 4, αποφολιδωτικού ή πομφολυγώδους εξανθήματος, ή εάν υπάρχει υποψία για σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) ή αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), και δεν θα πρέπει να ξεκινάει εκ νέου η χρήση της μετά την οριστική διακοπή λόγω αυτών των αντιδράσεων.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν συνιστώνται συγκεκριμένες προσαρμογές της δοσολογίας για τους ηλικιωμένους ηλικίας ≤ 75 ετών. Για ασθενείς ηλικίας > 75 ετών, η συνιστώμενη δόση έναρξης θαλιδομίδης είναι 100 mg την ημέρα. Η αρχική δόση μελφαλάνης μειώνεται για ηλικιωμένα άτομα > 75 ετών λαμβάνοντας υπόψη το αρχικό απόθεμα μυελού των οστών και τη νεφρική λειτουργία. Η συνιστώμενη δόση έναρξης της μελφαλάνης είναι 0,1 έως 0,2 mg/kg ημερησίως ανάλογα με το απόθεμα μυελού των οστών και με μια επιπλέον μείωση της δόσης 50 % στην περίπτωση μέτριας (κάθαρση κρεατινίνης: ≥ 30 αλλά < 50 ml/λεπτό) ή σοβαρής (CrCl: < 30 ml/λεπτό) νεφρικής ανεπάρκειας. Η μέγιστη ημερήσια δόση μελφαλάνης είναι 20 mg σε ασθενείς ηλικίας > 75 ετών (βλ. Πίνακα 1).

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Το Thalidomide BMS δεν έχει μελετηθεί επισήμως σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία. Δεν διατίθενται συγκεκριμένες συστάσεις δοσολογίας για τους εν λόγω πληθυσμούς ασθενών. Ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια οργάνων θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Thalidomide BMS στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη πολλαπλού μυελώματος.

Τρόπος χορήγησης

Το Thalidomide BMS θα πρέπει να λαμβάνεται εφάπαξ πριν από την κατάκλιση, προκειμένου να περιοριστεί η επίδραση υπνηλίας. Τα καψάκια δεν θα πρέπει να ανοίγονται ή να θρυμματίζονται (βλ. παράγραφο 6.6).

Για την αφαίρεση του καψακίου από την κυψέλη συνιστάται να πιέζεται μόνο στο ένα άκρο του, μειώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τον κίνδυνο παραμόρφωσης ή θραύσης του καψακίου.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη θαλιδομίδη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Γυναίκες που είναι έγκυες (βλ. παράγραφο 4.6).

- Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης, εκτός εάν ικανοποιούνται όλες οι προϋποθέσεις του Προγράμματος Πρόληψης Κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Άνδρες ασθενείς που αδυνατούν να τηρήσουν ή να συμμορφωθούν με τα απαιτούμενα μέτρα αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τερατογόνες επιδράσεις

Η θαλιδομίδη είναι μία ισχυρή τερατογόνος ουσία για τον άνθρωπο, η οποία προκαλεί σε μεγάλη συχνότητα σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή συγγενείς ανωμαλίες. Η θαλιδομίδη δεν πρέπει να λαμβάνεται ποτέ από εγκυμονούσες γυναίκες ή από γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης εκτός αν πληρούνται όλες οι προϋποθέσεις του Προγράμματος Πρόληψης Κύησης. Οι προϋποθέσεις του Προγράμματος Πρόληψης Κύησης πρέπει να ικανοποιούνται από όλους και όλες τους/τις ασθενείς (άνδρες και γυναίκες).

Κριτήρια για γυναίκες χωρίς δυνατότητα τεκνοποίησης

Μια γυναίκα ασθενής ή σύντροφος ενός άνδρα ασθενή θεωρείται ότι έχει δυνατότητα τεκνοποίησης, εκτός εάν ικανοποιείται τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια:

- Ηλικία ≥ 50 ετών και φυσιολογικά αμηνorroϊκή για ≥ 1 έτος (Η αμηνόρροια μετά από αντικαρκινική θεραπεία ή κατά τη διάρκεια θηλασμού δεν αποκλείει τη δυνατότητα τεκνοποίησης).
- Πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια που έχει επιβεβαιωθεί από ειδικό γυναικολόγο.
- Προηγηθείσα αμφοτερόπλευρη σαλπινγγοθηκτομή ή υστερεκτομή.
- ΧΥ γονότυπος, σύνδρομο Turner, αγενεσία της μήτρας.

Ενημέρωση

Σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης, η θαλιδομίδη αντενδείκνυται εκτός εάν ικανοποιούνται όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

- Η ασθενής κατανοεί τον κίνδυνο τερατογόνου δράσης στο έμβρυο
- Η ασθενής κατανοεί την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη, αδιάλειπτα, για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας
- Ακόμη και στην περίπτωση που μια γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης έχει αμηνόρροια πρέπει να ακολουθεί όλες τις συστάσεις σχετικά με την αποτελεσματική αντισύλληψη
- Η ασθενής θα πρέπει να είναι σε θέση να συμμορφώνεται με αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης
- Η ασθενής έχει ενημερωθεί και κατανοεί τις ενδεχόμενες συνέπειες της κύησης και την ανάγκη άμεσης ενημέρωσης του ιατρού της σε περίπτωση που υπάρχει πιθανότητα εγκυμοσύνης
- Η ασθενής κατανοεί την ανάγκη έναρξης της θεραπείας αμέσως μετά τη συνταγογράφηση της θαλιδομίδης κατόπιν αρνητικού τεστ εγκυμοσύνης
- Η ασθενής κατανοεί την ανάγκη και δέχεται να υποβάλλεται σε τεστ εγκυμοσύνης κάθε 4 εβδομάδες, εκτός από την περίπτωση επιβεβαιωμένης σαλπινγικής στείρωσης
- Η ασθενής βεβαιώνει ότι κατανοεί πλήρως τους κινδύνους και τις απαραίτητες προφυλάξεις που σχετίζονται με τη χρήση θαλιδομίδης.

Η θαλιδομίδη ανιχνεύεται στο ανθρώπινο σπέρμα και επομένως, για λόγους προφύλαξης, όλοι οι άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν θαλιδομίδη πρέπει να ικανοποιούν τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- Κατανοούν τον κίνδυνο τερατογόνου δράσης σε περίπτωση σεξουαλικής επαφής με εγκυμονούσα γυναίκα ή με μία γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης.
- Κατανοούν την ανάγκη χρήσης προφυλακτικού σε περίπτωση σεξουαλικής επαφής με εγκυμονούσα γυναίκα ή γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης που δεν χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη (ακόμα και αν ο άνδρας έχει υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου), κατά τη διάρκεια της θεραπείας, κατά τη διάρκεια διακοπής της δόσης και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά από τη διακοπή της θεραπείας.
- Κατανοούν ότι εάν η γυναίκα σύντροφός τους μείνει έγκυος ενώ εκείνοι λαμβάνουν θαλιδομίδη ή 7 ημέρες μετά τη διακοπή λήψης της θαλιδομίδης, θα πρέπει να ενημερώσουν τον θεράποντα

ιατρό τους αμέσως, καθώς και ότι συνιστάται να παραπέμψουν τη γυναίκα σύντροφο σε γιατρό ειδικευμένο ή πεπειραμένο στις διαμαρτίες διάπλασης για αξιολόγηση και καθοδήγηση.

Ο συνταγογράφων γιατρός πρέπει να διασφαλίσει τα ακόλουθα:

- Οι ασθενείς συμμορφώνονται με τις προϋποθέσεις του Προγράμματος Πρόληψης Κύησης, συμπεριλαμβανομένης της επιβεβαίωσης επαρκούς επιπέδου κατανόησης της ασθενούς.
- Οι ασθενείς επιβεβαίωσαν τις προαναφερθείσες προϋποθέσεις.

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως και τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με θαλιδομίδη, ακόμη και σε περίπτωση διακοπής της δόσης, εκτός εάν η ασθενής δεσμευτεί για απόλυτη και συνεχή αποχή που θα επιβεβαιώνεται σε μηνιαία βάση. Εάν δεν χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη, η ασθενής πρέπει να παραπεμφθεί κατά προτίμηση σε κατάλληλα εκπαιδευμένο επαγγελματία υγείας για σχετικές συμβουλές, έτσι ώστε να ξεκινήσει η αντισύλληψη.

Τα ακόλουθα μπορούν να θεωρηθούν παραδείγματα κατάλληλων μεθόδων αντισύλληψης:

- Εμφύτευμα
- Ενδομήτριο σύστημα (IUS) απελευθέρωσης λεβονοργεστρέλης
- Οξική μεδροξυπρογεστερόνη βραδείας αποδέσμευσης
- Σαλπινγική στείρωση
- Σεξουαλική επαφή μόνο με άνδρα που έχει υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου. Η εκτομή του σπερματικού πόρου πρέπει να επιβεβαιωθεί με δύο αρνητικές αναλύσεις σπέρματος
- Χάπια αναστολής της ωορρηξίας που περιέχουν μόνο προγεστερόνη (δηλ. δεσογεστρέλη)

Λόγω του αυξημένου κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα (ΠΜ), δεν συνιστάται η λήψη από του στόματος συνδυασμένων αντισυλληπτικών χαπιών (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν μια ασθενής λαμβάνει από του στόματος συνδυασμένα αντισυλληπτικά χάπια, αυτή η μέθοδος θα πρέπει να αντικατασταθεί με μία από τις αποτελεσματικές μεθόδους που αναφέρονται παραπάνω. Ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής συνεχίζει να υφίσταται για 4-6 εβδομάδες μετά τη διακοπή των από του στόματος συνδυασμένων αντισυλληπτικών χαπιών.

Δοκιμασίες Κύησης

Πρέπει να πραγματοποιούνται δοκιμασίες κύησης υπό ιατρική επίβλεψη με ελάχιστη ευαισθησία 25 mIU/ml για γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης, όπως αναφέρεται παρακάτω. Αυτή η απαίτηση συμπεριλαμβάνει γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης οι οποίες εφαρμόζουν απόλυτη και συνεχή αποχή.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας

Όταν συνταγογραφείται η θαλιδομίδη, θα πρέπει να πραγματοποιείται μία δοκιμασία κύησης υπό ιατρική επίβλεψη κατά τη διάρκεια της ενημέρωσης ή σε διάστημα των 3 ή στο διάστημα των 3 ημερών πριν την επίσκεψη στο συνταγογράφοντα γιατρό, εφόσον η ασθενής έχει χρησιμοποιήσει αποτελεσματική αντισύλληψη για τουλάχιστον 4 εβδομάδες.

Η δοκιμασία πρέπει να επιβεβαιώνει ότι η ασθενής δεν είναι έγκυος όταν αρχίζει τη θεραπεία με θαλιδομίδη.

Παρακολούθηση και ολοκλήρωση της θεραπείας

Μία δοκιμασία κύησης υπό ιατρική επίβλεψη πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε 4 εβδομάδες, συμπεριλαμβανομένων των 4 εβδομάδων μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, εκτός από την περίπτωση επιβεβαιωμένης σαλπινγικής στείρωσης. Αυτές οι δοκιμασίες κύησης πρέπει να πραγματοποιούνται κατά την ημέρα της επίσκεψης συνταγογράφησης ή εντός 3 ημερών πριν από την επίσκεψη στο συνταγογράφοντα γιατρό.

Άνδρες

Η θαλιδομίδη ανιχνεύεται στο σπέρμα και επομένως, για λόγους προφύλαξης, όλοι οι άνδρες ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, κατά τη διάρκεια

διακοπής της δόσης και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας, εάν η σύντροφός τους είναι έγκυος ή έχει δυνατότητα τεκνοποίησης και δεν χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη.

Οι άνδρες ασθενείς δεν πρέπει να δώσουν σπέρμα ή σπερματοζωάρια κατά τη διάρκεια της θεραπείας (καθώς και κατά τη διάρκεια διακοπών της δόσης) και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της θαλιδομίδης.

Περιορισμοί συνταγογράφησης και χορήγησης

Για γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης, οι συνταγογραφήσεις θαλιδομίδης μπορούν να είναι για μέγιστη διάρκεια θεραπείας 4 εβδομάδων σύμφωνα με τα εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα των ενδείξεων (βλ. παράγραφο 4.2), και η συνέχιση της θεραπείας απαιτεί νέα συνταγογράφηση. Ιδανικά, η δοκιμασία κύησης η συνταγογράφηση και η χορήγηση θα πρέπει να πραγματοποιούνται την ίδια ημέρα. Η χορήγηση της θαλιδομίδης θα πρέπει να γίνεται εντός 7 ημερών το μέγιστο από τη συνταγογράφηση.

Για όλους τους άλλους ασθενείς, οι συνταγογραφήσεις θαλιδομίδης μπορούν να είναι για μέγιστη διάρκεια θεραπείας 12 εβδομάδων και η συνέχιση της θεραπείας απαιτεί νέα συνταγογράφηση.

Πρόσθετες προφυλάξεις

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται να μη δίνουν ποτέ αυτό το φαρμακευτικό προϊόν σε άλλο άτομο και να επιστρέφουν τυχόν μη χρησιμοποιημένα καψάκια στο φαρμακοποιό τους στο τέλος της θεραπείας.

Οι ασθενείς δεν πρέπει να δώσουν αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (καθώς και κατά τη διάρκεια διακοπών της δόσης) και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της θαλιδομίδης.

Οι επαγγελματίες υγείας και τα άτομα που φροντίζουν ασθενείς θα πρέπει να φορούν γάντια μίας χρήσεως όταν χειρίζονται την κυψέλη ή το καψάκιο. Οι γυναίκες που είναι έγκυες ή πιθανολογούν ότι μπορεί να είναι έγκυες δεν πρέπει να χειρίζονται την κυψέλη ή το καψάκιο (βλ. Παράγραφο 6.6).

Εκπαιδευτικά υλικά

Προκειμένου να βοηθήσει τους ασθενείς να αποφύγουν την έκθεση εμβρύων στη θαλιδομίδη, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας θα παράσχει εκπαιδευτικό υλικό σε επαγγελματίες υγείας, προκειμένου να τονίσει τις προειδοποιήσεις σχετικά με την τερατογόνο δράση της θαλιδομίδης, να προσφέρει συμβουλές σχετικά με την αντισύλληψη πριν την έναρξη της θεραπείας και να παρέχει καθοδήγηση σχετικά με την ανάγκη για δοκιμασίες κύησης.

Ο συνταγογράφων γιατρός πρέπει να ενημερώνει τους άνδρες και τις γυναίκες ασθενείς σχετικά με τον αναμενόμενο κίνδυνο τερατογόνου δράσης και τα αυστηρά μέτρα πρόληψης κύησης, όπως καθορίζονται στο Πρόγραμμα Πρόληψης Κύησης, και να παρέχει στους ασθενείς το κατάλληλο εκπαιδευτικό φυλλάδιο για τους ασθενείς, την κάρτα ασθενούς και/ή ισοδύναμο εργαλείο, σύμφωνα με το εφαρμοζόμενο εθνικό σύστημα κάρτας ασθενούς. Ένα ελεγχόμενο σύστημα διανομής σε εθνικό επίπεδο έχει εφαρμοστεί σε συνεργασία με κάθε Αρχή Εθνική Αρχή. Το ελεγχόμενο σύστημα διανομής περιλαμβάνει τη χρήση μιας κάρτας ασθενούς και/ή ισοδύναμου εργαλείου για έλεγχο της συνταγογράφησης και/ή της διανομής, καθώς και τη συλλογή λεπτομερών στοιχείων σχετικά με την ένδειξη, προκειμένου να παρακολουθείται στενά η εκτός ένδειξης χρήση εντός της χώρας. Ιδανικά, η δοκιμασία κύησης, η συνταγογράφηση και η χορήγηση θα πρέπει να πραγματοποιηθούν την ίδια ημέρα. Η χορήγηση της θαλιδομίδης σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να γίνεται εντός 7 ημερών από τη συνταγογράφηση και μετά από μια αρνητική δοκιμασία κύησης υπό ιατρική επίβλεψη.

Αμηνόρροια

Η χρήση της θαλιδομίδης θα μπορούσε να σχετίζεται με διαταραχές της εμμήνου ρύσης συμπεριλαμβανομένης της αμηνόρροιας. Η αμηνόρροια κατά τη θεραπεία με θαλιδομίδη θα πρέπει να θεωρείται ως αποτέλεσμα εγκυμοσύνης, έως ότου επιβεβαιωθεί ιατρικώς ότι η ασθενής δεν είναι έγκυος. Δεν διευκρινίζεται ένας σαφής μηχανισμός μέσω του οποίου η θαλιδομίδη μπορεί να επάγει την αμηνόρροια. Τα αναφερθέντα συμβάντα που προέκυψαν σε νέες (προεμμηνόπαυσιακές) γυναίκες (διάμεσης ηλικίας 36 ετών) που έλαβαν θαλιδομίδη για ενδείξεις διαφορετικές από το πολλαπλό

μυέλωμα εκδηλώθηκαν εντός 6 μηνών από την έναρξη της θεραπείας και ανεστράφησαν με τη διακοπή της θαλιδομίδης. Σε τεκμηριωμένες αναφορές περιστατικών με ορμονική εκτίμηση, το συμβάν αμηνόρροιας σχετίστηκε με μειωμένα επίπεδα οιστραδιόλης και αυξημένα επίπεδα ωοθυλακιοτρόπου/ωχρινότροπου ορμόνης (FSH/LH). Στις περιπτώσεις που παρέχονται, τα αντιωθηκικά αντισώματα ήταν αρνητικά και το επίπεδο προλακτίνης ήταν εντός του φυσιολογικού εύρους.

Καρδιαγγειακές διαταραχές

Έμφραγμα του μυοκαρδίου

Έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θαλιδομίδη, ιδιαιτέρως σε εκείνους με γνωστούς παράγοντες κινδύνου. Οι ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για MI, συμπεριλαμβανομένης προηγούμενης θρόμβωσης, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και θα πρέπει να ληφθούν μέτρα για την προσπάθεια ελαχιστοποίησης όλων των παραγόντων κινδύνου που δύνανται να τροποποιηθούν (π.χ. κάπνισμα, υπέρταση και υπερλιπιδαιμία).

Φλεβικά και αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με θαλιδομίδη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (όπως εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής) και αρτηριακής θρομβοεμβολής (όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο) (βλ. παράγραφο 4.8). Ο κίνδυνος φαίνεται να είναι υψηλότερος κατά τους πρώτους 5 μήνες της θεραπείας. Συστάσεις για προληπτική αντιθρομβωτική αγωγή και δοσολογία/αντιπηκτική θεραπεία δίνονται στην παράγραφο 4.2.

Προηγούμενο ιστορικό θρομβοεμβολικών επεισοδίων ή ταυτόχρονη χορήγηση ερυθροποιητικών ή άλλων παραγόντων, όπως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο θρομβοεμβολής σε αυτούς τους ασθενείς. Επομένως, οι παράγοντες αυτοί θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που λαμβάνουν θαλιδομίδη με πρεδνιζόνη και μελφαλάνη. Ιδιαίτερα, συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης άνω των 12g/dl θα πρέπει να οδηγεί σε διακοπή χορήγησης ερυθροποιητικών παραγόντων. Θα πρέπει να ληφθούν μέτρα για την προσπάθεια ελαχιστοποίησης όλων των παραγόντων κινδύνου που δύνανται να τροποποιηθούν (π.χ. κάπνισμα, υπέρταση και υπερλιπιδαιμία).

Συνιστάται στους ασθενείς και τους ιατρούς να είναι προσεκτικοί για τυχόν ενδείξεις και συμπτώματα θρομβοεμβολής. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι πρέπει να ζητήσουν ιατρική βοήθεια σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων, όπως δυσκολία στην αναπνοή, πόνος στο στήθος, οίδημα στα χέρια ή στα πόδια.

Διαταραχές του θυρεοειδούς

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού. Συνιστάται βέλτιστος έλεγχος συννοσηρών καταστάσεων που επηρεάζουν τη λειτουργία του θυρεοειδούς πριν από την έναρξη της θεραπείας. Συνιστάται αρχική και συνεχιζόμενη παρακολούθηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς.

Περιφερική νευροπάθεια

Η περιφερική νευροπάθεια είναι μια πολύ συνήθης, δυνητικά σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση στη θεραπεία με θαλιδομίδη, η οποία μπορεί να προκαλέσει μη αναστρέψιμη βλάβη (βλ. παράγραφο 4.8). Σε μια μελέτη φάσης 3, ο μέσος χρόνος πρώτου επεισοδίου νευροπάθειας ήταν 42,3 εβδομάδες.

Εάν ο ασθενής παρουσιάσει περιφερική νευροπάθεια, ακολουθήστε τις οδηγίες τροποποίησης της δοσολογίας και του χρονοδιαγράμματος που παρέχονται στην παράγραφο 4.2.

Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση ασθενών για συμπτώματα νευροπάθειας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν παραισθησία, δυσαισθησία, δυσφορία, μη φυσιολογικό συντονισμό ή αδυναμία.

Συνιστάται οι ασθενείς να υποβάλλονται σε κλινικές και νευρολογικές εξετάσεις πριν από την έναρξη της θεραπείας με θαλιδομίδη και να παρακολουθούνται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με τη νευροπάθεια πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν θαλιδομίδη (βλ. παράγραφο 4.5).

Η θαλιδομίδη ενδέχεται να επιδεινώσει μια υπάρχουσα νευροπάθεια και συνεπώς δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κλινικές ενδείξεις ή συμπτώματα περιφερικής νευροπάθειας, εκτός εάν τα κλινικά οφέλη υπερισχύουν των κινδύνων.

Συγκοπή, βραδυκαρδία και κολποκοιλιακός αποκλεισμός

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν εμφάνιση συγκοπής, βραδυκαρδίας και κολποκοιλιακού αποκλεισμού. Στην περίπτωση αυτή, ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας.

Πνευμονική υπέρταση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονικής υπέρτασης, ορισμένες θανατηφόρες, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με θαλιδομίδη. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για σημεία και συμπτώματα υποκείμενης καρδιοπνευμονικής νόσου πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θαλιδομίδη.

Αιματολογικές διαταραχές

Ουδετεροπενία

Η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας βαθμού 3 ή 4 που αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη αντίδραση ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν MPT (Μελφαλάνη, Πρεδνιζόνη, Θαλιδομίδη) απ' ό,τι σε εκείνους που έλαβαν MP (Μελφαλάνη, Πρεδνιζόνη): 42,7 % έναντι 29,5 %, αντίστοιχα (μελέτη IFM 99-06). Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που προκύπτουν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, όπως εμπύρετη ουδετεροπενία και πανκυτταροπενία, έχουν αναφερθεί με τη θαλιδομίδη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και ενδέχεται να απαιτείται καθυστέρηση στη λήψη κάποιας δόσης, μείωση ή διακοπή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Θρομβοπενία

Έχει αναφερθεί θρομβοπενία, συμπεριλαμβανομένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων βαθμού 3 ή 4, σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν MPT. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και ενδέχεται να απαιτείται καθυστέρηση στη λήψη κάποιας δόσης, μείωση ή διακοπή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.2). Συνιστάται στους ασθενείς και τους ιατρούς να βρίσκονται σε εγρήγορση για την αναγνώριση σημείων και συμπτωμάτων αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων πετεχειών, επιστάξεων και αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα ιδιαίτερα σε περίπτωση συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος επιρρεπούς στην πρόκληση αιμορραγίας (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Ηπατικές διαταραχές

Αναφέρθηκαν ηπατικές διαταραχές, κυρίως μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας. Δεν παρατηρήθηκε συγκεκριμένο πλαίσιο κατανομής μεταξύ ηπατοκυτταρικών και χολοστατικών ανωμαλιών, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις είχαν μικτή εμφάνιση. Η πλειοψηφία των αντιδράσεων εμφανίστηκε εντός των πρώτων 2 μηνών της θεραπείας και υποχώρησε αυτόματα, χωρίς θεραπεία μετά τη διακοπή της θαλιδομίδης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται ως προς την ηπατική λειτουργία, ιδιαίτερα σε περίπτωση προϋπάρχουσας ηπατικής διαταραχής ή συγχορήγησης φαρμακευτικού προϊόντος ευαίσθητου στην πρόκληση ηπατικών δυσλειτουργιών (βλ. παράγραφο 4.8).

Αλλεργικές αντιδράσεις και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί, με τη χρήση της θαλιδομίδης, περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος, αναφυλακτικής αντίδρασης και σοβαρών δερματικών αντιδράσεων, όπως σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) και αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα αυτών των αντιδράσεων από τους συνταγογραφούντες γιατρούς και θα πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία να ζητούν άμεσα ιατρική βοήθεια εάν αναπτύξουν αυτά τα συμπτώματα. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής ή οριστικής διακοπής της θαλιδομίδης σε περίπτωση δερματικού εξανθήματος βαθμού 2-3. Η θαλιδομίδη πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση αγγειοοιδήματος, αναφυλακτικής αντίδρασης, εξανθήματος βαθμού 4, αποφολιωτικού ή πομφολυγώδους εξανθήματος, ή εάν υπάρχει

υποψία για SJS, TEN ή DRESS, και δεν θα πρέπει να ξεκινάει εκ νέου η χρήση της μετά την οριστική διακοπή λόγω αυτών των αντιδράσεων (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Υπνηλία

Πολύ συχνά η θαλιδομίδη προκαλεί υπνηλία. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι πρέπει να αποφεύγουν καταστάσεις στις οποίες η υπνηλία μπορεί να αποτελέσει πρόβλημα και να ζητούν ιατρική συμβουλή πριν από τη λήψη άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν υπνηλία. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται και μπορεί να απαιτείται μείωση της δόσης.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανή εξασθένιση των νοητικών και/ή σωματικών τους ικανοτήτων που απαιτούνται για την εκτέλεση επικίνδυνων εργασιών (βλ. Παράγραφο 4.7).

Σύνδρομο λύσης όγκου

Κίνδυνο συνδρόμου λύσης όγκου διατρέχουν οι ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου πριν από τη θεραπεία. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις.

Λοιμώξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σοβαρές λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης σηψαιμίας και σηπτικής καταπληξίας.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ιικής επανενεργοποίησης σε ασθενείς που λαμβάνουν θαλιδομίδη, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών περιπτώσεων επανενεργοποίησης του ιού έρπητα ζωστήρα ή της ηπατίτιδας Β (HBV).

Μερικές από τις περιπτώσεις επανενεργοποίησης του έρπητα ζωστήρα οδήγησαν σε διάχυτο έρπητα ζωστήρα, απαιτώντας προσωρινή παύση της θεραπείας με θαλιδομίδη και επαρκή αντι-ϊκή θεραπεία.

Μερικές από τις περιπτώσεις επανενεργοποίησης του HBV εξελίχθηκαν σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια και οδήγησαν σε διακοπή της θαλιδομίδης. Η κατάσταση ως προς τον ιό της ηπατίτιδας Β θα πρέπει να καθορίζεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με θαλιδομίδη. Για ασθενείς με θετική δοκιμή για λοίμωξη από HBV, συνιστάται η συμβουλή γιατρού με εξειδίκευση στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β.

Οι ασθενείς με προηγούμενη λοίμωξη πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ιικής επανενεργοποίησης, συμπεριλαμβανομένης ενεργού λοίμωξης από HBV καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ)

Με τη θαλιδομίδη έχουν αναφερθεί περιστατικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας, μεταξύ των οποίων και θανατηφόρα. Η ΠΠΛ αναφέρθηκε αρκετούς μήνες έως και αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με θαλιδομίδη. Τα περιστατικά αφορούσαν γενικά ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα δεξαμεθαζόνη ή είχαν λάβει προηγουμένως άλλη ανοσοκατασταλτική χημειοθεραπεία. Οι γιατροί πρέπει να παρακολουθούν τους ασθενείς ανά τακτά χρονικά διαστήματα και να εξετάζουν το ενδεχόμενο ύπαρξης ΠΠΛ στο πλαίσιο διαφορικής διάγνωσης σε ασθενείς με νέες ή επιδεινούμενες νευρολογικές, γνωστικές ή συμπεριφορικές ενδείξεις ή συμπτώματα. Πρέπει επίσης να συνιστάται στους ασθενείς να ενημερώνουν τους συντρόφους ή τα άτομα που τους φροντίζουν σχετικά με τη θεραπεία τους, διότι τα άτομα αυτά θα μπορούσαν να παρατηρήσουν συμπτώματα τα οποία δεν αντιλαμβάνονται οι ίδιοι οι ασθενείς.

Η αξιολόγηση της ΠΠΛ πρέπει να βασίζεται σε νευρολογική γνωμάτευση, απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού εγκεφάλου και ανάλυση εγκεφαλονωτιαίου υγρού για το DNA του ιού John Cunningham (JC) μέσω αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) ή σε βιοψία εγκεφάλου με εξέταση για τον ιό JC. Το αρνητικό αποτέλεσμα στην αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης του ιού JC δεν αποκλείει την ύπαρξη ΠΠΛ. Ελλείψει εναλλακτικής διάγνωσης, μπορεί να απαιτείται πρόσθετη παρακολούθηση και αξιολόγηση.

Σε περίπτωση υποψίας ΠΠΛ, πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση του φαρμάκου έως ότου αποκλεισθεί το ενδεχόμενο ύπαρξης ΠΠΛ. Εάν επιβεβαιωθεί η ΠΠΛ, η χορήγηση θαλιδομίδης πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Οξεία μυελογενής λευχαιμία (AML) και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS)

Μια στατιστικά σημαντική αύξηση της AML και των MDS παρατηρήθηκε σε μία κλινική μελέτη, σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, οι οποίοι έλαβαν το συνδυασμό μελφαλάνης, πρεδνιζόνης και θαλιδομίδης (MPT). Ο κίνδυνος αυξήθηκε με την πάροδο του χρόνου και ήταν περίπου 2 % μετά από δύο χρόνια και περίπου 4 % μετά από τρία χρόνια. Σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν λεναλιδομίδη έχει επίσης παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα εμφάνισης δεύτερων πρωτοπαθών κακοηθειών (SPM). Μεταξύ των διηθητικών SPMs, παρατηρήθηκαν περιπτώσεις MDS/AML σε ασθενείς που έλαβαν λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με μελφαλάνη ή αμέσως μετά από υψηλές δόσεις μελφαλάνης και αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων.

Τόσο το όφελος που επετεύχθη με τη θαλιδομίδη όσο και ο κίνδυνος εμφάνισης AML και MDS πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με θαλιδομίδη σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη. Οι ιατροί θα πρέπει να αξιολογούν προσεκτικά τους ασθενείς πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας χρησιμοποιώντας πρότυπη εξέταση καρκίνου και να ξεκινούν θεραπεία, σύμφωνα με την εγκεκριμένη ένδειξη.

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Μελέτες που διενεργήθηκαν σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα υποδεικνύουν ότι η θαλιδομίδη δεν επηρεάζεται σε οποιοδήποτε σημαντικό βαθμό από τη νεφρική ή την ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, αυτό δεν έχει μελετηθεί επίσημα σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία και ως εκ τούτου οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η θαλιδομίδη αποτελεί ασθενές υπόστρωμα για τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 και συνεπώς δεν είναι πιθανό να προκαλέσει κλινικώς σημαντικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς ή/και επαγωγείς αυτού του συστήματος ενζύμων. Η μη-ενζυματική υδρόλυση της θαλιδομίδης, που είναι ο κύριος μηχανισμός κάθαρσης υποδεικνύει ότι η πιθανότητα αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου με τη θαλιδομίδη είναι χαμηλή.

Αύξηση της κατασταλτικής δράσης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η θαλιδομίδη έχει κατασταλτικές ιδιότητες και, συνεπώς, μπορεί να αυξήσει την καταστολή που προκαλούν τα αγχολυτικά, υπνωτικά, αντιψυχωσικά, H₁ αντιϊσταμινικά, οπιούχα, βαρβιτουρικά και το οινόπνευμα. Προσοχή απαιτείται όταν η θαλιδομίδη χορηγείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν νωθρότητα.

Βραδυκαρδία

Η θαλιδομίδη ενδέχεται να προκαλέσει βραδυκαρδία και επομένως απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων με την ίδια φαρμακοδυναμική επίδραση, όπως δραστικές ουσίες που είναι γνωστό ότι προκαλούν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsade de pointes), β-αναστολείς ή παράγοντες αντιχολινεστεράσης.

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν περιφερική νευροπάθεια

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την περιφερική νευροπάθεια (π.χ. βινκριστίνη και βορτεζομίμη) πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν θαλιδομίδη.

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Η θαλιδομίδη δεν αλληλεπιδρά με ορμονικά αντισυλληπτικά. Σε 10 υγιείς γυναίκες μελετήθηκαν τα φαρμακοκινητικά προφίλ της νορεθινδρόνης και της αιθυνυλ-οιστραδιόλης μετά τη χορήγηση μίας δόσης που περιείχε 1,0 mg οξικής νορεθινδρόνης και 0,75 mg αιθυνυλ-οιστραδιόλης. Τα

αποτελέσματα ήταν παρόμοια με ή χωρίς συγχορήγηση θαλιδομίδης 200 mg/ημέρα σε σταθερά επίπεδα. Ωστόσο, τα συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά δεν συνιστώνται λόγω του αυξημένου κινδύνου φλεβικών θρομβοεμβολών.

Βαρφαρίνη

Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων 200 mg θαλιδομίδης ημερησίως για διάστημα 4 ημερών δεν είχε καμία επίδραση στη διεθνή ομαλοποιημένη σχέση (INR) σε υγιείς εθελοντές. Ωστόσο, λόγω του αυξημένου κινδύνου θρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο και του πιθανώς επιταχυνόμενου μεταβολισμού της βαρφαρίνης κατά τη συγχορήγηση με κορτικοστεροειδή, συνιστάται η στενή παρακολούθηση των τιμών των διεθνών ομαλοποιημένων σχέσεων (INR) κατά τη θεραπεία με συνδυασμό θαλιδομίδης και πρεδνιζόνης καθώς και κατά τις πρώτες εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση των θεραπειών αυτών.

Διγοξίνη

Η θαλιδομίδη δεν αλληλεπιδρά με τη διγοξίνη. Σε 18 υγιείς άνδρες εθελοντές, η χορήγηση πολλαπλών δόσεων 200 mg θαλιδομίδης δεν είχε εμφανή επίδραση στη φαρμακοκινητική μίας δόσης διγοξίνης. Επιπλέον, η χορήγηση μίας δόσης 0,5 mg διγοξίνης δεν είχε εμφανή επίδραση στη φαρμακοκινητική της θαλιδομίδης. Δεν είναι γνωστό εάν η επίδραση θα είναι διαφορετική σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και κατά τη διάρκεια διακοπών της δόσης, και για έως και τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με θαλιδομίδη (βλ. παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση εγκυμοσύνης σε γυναίκα που έχει υποβληθεί σε θεραπεία με θαλιδομίδη, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί αμέσως και η ασθενής πρέπει να παραπεμφθεί σε γιατρό ειδικευμένο ή πεπειραμένο στις διαμαρτίες διάπλασης για αξιολόγηση και καθοδήγηση.

Η θαλιδομίδη ανιχνεύεται στο σπέρμα και επομένως, για λόγους προφύλαξης, όλοι οι άνδρες ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, κατά τη διάρκεια διακοπής της δόσης και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας, όταν έχουν σεξουαλική επαφή με έγκυο γυναίκα ή γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης που δεν χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη. Αυτό ισχύει ακόμα και αν ο άνδρας έχει υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου.

Σε περίπτωση εγκυμοσύνης της συντρόφου ενός άνδρα ασθενή που λαμβάνει θαλιδομίδη, η σύντροφος πρέπει να παραπεμφθεί σε γιατρό ειδικευμένο ή πεπειραμένο στις διαμαρτίες διάπλασης για αξιολόγηση και καθοδήγηση.

Κύηση

Η θαλιδομίδη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης εκτός εάν ικανοποιούνται όλες οι προϋποθέσεις του Προγράμματος Πρόληψης Κύησης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Η θαλιδομίδη είναι μία ισχυρή τερατογόνος ουσία για τον άνθρωπο, η οποία προκαλεί σε μεγάλη συχνότητα (περίπου 30 %) σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή συγγενείς ανωμαλίες, όπως: εκτρομέλεια (λιπομέλεια, φωκομέλεια, ημιμέλεια) των άνω και/ή κάτω άκρων, μικρωτία με ανωμαλία του έξω ακουστικού πόρου (τυφλός ή ανύπαρκτος), βλάβες του μέσου ή έσω ωτός (σπανιότερα), οφθαλμικές βλάβες (ανοφθαλμία, μικροφθαλμία), συγγενείς καρδιοπάθειες, νεφρικές ανωμαλίες. Επίσης έχουν περιγραφεί άλλες σπανιότερες ανωμαλίες.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η θαλιδομίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η θαλιδομίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θαλιδομίδη.

Γονιμότητα

Μια μελέτη σε κουνέλια δεν κατέδειξε καμία επίδραση στους δείκτες γονιμότητας ανδρών και γυναικών αν και παρατηρήθηκε εκφύλιση των όρχεων στα αρσενικά.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Thalidomide BMS στη συνιστώμενη δοσολογία έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η θαλιδομίδη ενδέχεται να προκαλεί κόπωση (πολύ συχνή), ζάλη (πολύ συχνή), υπνηλία (πολύ συχνή) και θαμπή όραση (συχνή) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ώστε να μην οδηγούν, να μη χρησιμοποιούν μηχανήματα και να μην εκτελούν επικίνδυνες εργασίες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θαλιδομίδη εάν αισθάνονται κόπωση, ζάλη, υπνηλία ή εμφανίσουν θαμπή όραση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι περισσότεροι ασθενείς που λαμβάνουν θαλιδομίδη αναμένεται να εμφανίσουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με τη λήψη θαλιδομίδης σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη είναι οι εξής: ουδετεροπενία, λευκοπενία, δυσκοιλιότητα, υπνηλία, παραισθησία, περιφερική νευροπάθεια, αναιμία, λεμφοπενία, θρομβοπενία, ζάλη, δυσαισθησία, τρόμο και περιφερικό οίδημα.

Εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται παραπάνω, η θαλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη σε άλλες κλινικές μελέτες είχε σαν αποτέλεσμα την πολύ συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση της κόπωσης· συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, συγκοπή, ίλιγγο, υπόταση, μεταβολή της διάθεσης, άγχος, θαμπή όραση, ναυτία και δυσπεψία, και όχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, διάτρηση εκκολπώματος, περιτονίτιδα, ορθοστατική υπόταση και βρογχίτιδα.

Οι κλινικά πιο σημαντικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με τη λήψη θαλιδομίδης σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη ή δεξαμεθαζόνη περιλαμβάνουν: εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή, περιφερική νευροπάθεια, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, συγκοπή, βραδυκαρδία και ζάλη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

Πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Ο Πίνακας 3 περιέχει μόνο τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις για τις οποίες διαπιστώθηκε τεκμηριωμένη αιτιολογική σχέση με τη θεραπεία με το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν και οι οποίες παρατηρήθηκαν στη βασική μελέτη και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Οι συχνότητες που παρέχονται βασίζονται σε παρατηρήσεις που πραγματοποιήθηκαν στο πλαίσιο μιας βασικής συγκριτικής κλινικής μελέτης με σκοπό τη διερεύνηση της επίδρασης της θαλιδομίδης κατά τη συγχρηγήγηση με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, για το οποίο δεν έχουν λάβει θεραπεία.

Οι συχνότητες εμφάνισης καθορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) που αναφέρθηκαν στη βασική κλινική μελέτη με θαλιδομίδη σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη και από τη χρήση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη αντίδραση
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	<u>Συχνές</u>	Πνευμονία
	<u>Μη γνωστές</u>	Σοβαρές λοιμώξεις (π.χ. θανατηφόρος σηπαιμία, συμπεριλαμβανομένης της σηπτικής καταπληξίας) [†] , ιογενείς λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της επανενεργοποίησης του ιού έρπητα ζωστήρα και της ηπατίτιδας B [†]
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	<u>Συχνές</u>	Οξεία μυελογενής λευχαιμία* [^]
	<u>Όχι συχνές</u>	Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο* [^]
	<u>Μη γνωστές</u>	Σύνδρομο λύσης όγκου [†]
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<u>Πολύ συχνές</u>	Ουδετεροπενία, λευκοπενία, αναιμία, λεμφοπενία, θρομβοπενία
	<u>Συχνές</u>	Εμπύρετη ουδετεροπενία [†] , πανκυτταροπενία [†]
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<u>Μη γνωστές</u>	Αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία, αγγειοοίδημα, αναφυλακτική αντίδραση, κνίδωση) [†]
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	<u>Μη γνωστές</u>	Υποθυρεοειδισμός [†]
Ψυχιατρικές διαταραχές	<u>Συχνές</u>	Συγχυτική κατάσταση, κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<u>Πολύ συχνές</u>	Περιφερική νευροπάθεια *, τρόμος, ζάλη, παραισθησία, δυσαισθησία, υπνηλία
	<u>Συχνές</u>	Σπασμοί [†] , μη φυσιολογικός συντονισμός
	<u>Μη γνωστές</u>	Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES)* [†] , επιδείνωση των συμπτωμάτων της νόσου του Parkinson [†]
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	<u>Συχνές</u>	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας ή κώφωση [†]
Καρδιακές διαταραχές	<u>Συχνές</u>	Καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυκαρδία
	<u>Όχι συχνές</u>	Έμφραγμα του μυοκαρδίου [†] , κολπική μαρμαρυγή [†] , κολποκοιλιακός αποκλεισμός [†]
Αγγειακές διαταραχές	<u>Συχνές</u>	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση*
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	<u>Συχνές</u>	Πνευμονική εμβολή*, διάμεση πνευμονοπάθεια, βρογχοπνευμονοπάθεια, δύσπνοια
	<u>Μη γνωστές</u>	Πνευμονική υπέρταση [†]
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<u>Πολύ συχνές</u>	Δυσκοιλιότητα
	<u>Συχνές</u>	Εμετός, ξηροστομία
	<u>Όχι συχνές</u>	Εντερική απόφραξη [†]
	<u>Μη γνωστές</u>	Γαστρεντερική διάτρηση [†] , παγκρεατίτιδα [†] , αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα [†]
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	<u>Μη γνωστές</u>	Ηπατικές διαταραχές [†]
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<u>Συχνές</u>	Τοξικό εξάνθημα δέρματος, εξάνθημα, ξηροδερμία

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη αντίδραση
		Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια†
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Μη γνωστές	Σεξουαλική δυσλειτουργία†, διαταραχές της εμμήνου ρύσης συμπεριλαμβανομένης της αμηνόρροιας†
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Περιφερικό οίδημα
	Συχνές	Πυρεξία, εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας

* βλ. παράγραφο 4.8 περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

† ταυτοποιήθηκαν από δεδομένα που προέκυψαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά

^ Οξεία μυελογενής λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο αναφέρθηκαν σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, οι οποίοι έλαβαν το συνδυασμό μελφαλάνης, πρεδνιζόνης και θαλιδομίδης (MPT)

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με αιματολογικές διαταραχές παρέχονται συγκριτικά με το συγκρινόμενο φάρμακο, καθώς το συγκρινόμενο φάρμακο επηρεάζει σημαντικά τις διαταραχές αυτές (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: Σύγκριση αιματολογικών διαταραχών για τους συνδυασμούς μελφαλάνης, πρεδνιζόνης (MP) και μελφαλάνης, πρεδνιζόνης, θαλιδομίδης (MPT) στη μελέτη IFM 99-06 (βλ. παράγραφο 5.1)

	n (% ασθενών)	
	MP (n=193)	MPT (n=124)
	Βαθμοί 3 και 4*	
Ουδετεροπενία	57 (29,5)	53 (42,7)
Λευκοπενία	32 (16,6)	32 (25,8)
Αναιμία	28 (14,5)	17 (13,7)
Λεμφοπενία	14 (7,3)	15 (12,1)
Θρομβοπενία	19 (9,8)	14 (11,3)

* Κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO)

Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες αντιδράσεις από την εμπειρία που προκύπτει μετά την κυκλοφορία της θαλιδομίδης στην αγορά και οι οποίες δεν διαφαίνονται στη βασική μελέτη περιλαμβάνουν εμπύρετη ουδετεροπενία και πανκυτταροπενία.

Τερατογόνος δράση

Ο κίνδυνος ενδομήτριου θανάτου ή σοβαρών συγγενών ανωμαλιών, κυρίως φωκομέλειας, είναι εξαιρετικά υψηλός. Η θαλιδομίδη δεν πρέπει να χορηγείται σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

Φλεβικά και αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια

Έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής (όπως εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής) και αρτηριακής θρομβοεμβολής (όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με θαλιδομίδη (βλ. παράγραφο 4.4).

Περιφερική νευροπάθεια

Η περιφερική νευροπάθεια είναι μια πολύ συνήθης, δυνητικά σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση στη θεραπεία με θαλιδομίδη, η οποία μπορεί να προκαλέσει μη αναστρέψιμη βλάβη (βλ. παράγραφο 4.4). Η περιφερική νευροπάθεια εμφανίζεται γενικά έπειτα από χρόνια λήψη του φαρμάκου για χρονικό διάστημα μηνών. Ωστόσο έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις εμφάνισής της έπειτα από σχετικά βραχυχρόνια χορήγηση. Η συχνότητα εμφάνισης των επεισοδίων νευροπάθειας που οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας ή μείωση της δόσης αυξάνει ανάλογα με την αθροιστική δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν λίγο μετά τη διακοπή της θεραπείας με θαλιδομίδη και να υποχωρήσουν αργά ή και καθόλου.

Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES)/ Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας (RPLS)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά PRES/RPLS. Στα σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνονταν οπτική διαταραχή, κεφαλαλγία, σπασμοί και αλλαγή της νοητικής κατάστασης, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση του PRES/RPLS απαιτεί επιβεβαίωση με απεικόνιση του εγκεφάλου. Η πλειοψηφία των αναφερόμενων περιστατικών είχε αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για PRES/RPLS, συμπεριλαμβανομένων της υπέρτασης, νεφρικής δυσλειτουργίας και ταυτόχρονης χρήσης υψηλής δόσης κορτικοστεροειδών και/ή χημειοθεραπείας.

Οξεία μυελογενής λευχαιμία (AML) και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS)

Αναφέρθηκαν AML και MDS σε μία κλινική μελέτη, σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, οι οποίοι έλαβαν το συνδυασμό μελφαλάνης, πρεδνιζόνης και θαλιδομίδης (βλ. παράγραφο 4.4).

Αλλεργικές αντιδράσεις και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος, αναφυλακτικής αντίδρασης και σοβαρών δερματικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, των TEN και DRESS με τη λήψη θεραπείας με θαλιδομίδη. Εάν υπάρχει υποψία αγγειοοιδήματος, αναφυλακτικής αντίδρασης, συνδρόμου Stevens-Johnson, TEN ή DRESS, δεν θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου η χρήση της θαλιδομίδης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκε σε ασθενείς ηλικίας > 75 ετών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπευτική αγωγή με θαλιδομίδη 100 mg άπαξ ημερησίως ήταν παρόμοιο με το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκε σε ασθενείς ηλικίας ≤ 75 ετών στους οποίους χορηγήθηκε θαλιδομίδη 200 mg άπαξ ημερησίως (βλ. Πίνακα 3). Ωστόσο, ασθενείς ηλικίας > 75 ετών διατρέχουν δυνητικά κίνδυνο για υψηλότερη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται δεκαοκτώ περιπτώσεις υπερδοσολογίας, οι οποίες σχετίζονται με δόσεις έως 14,4 γραμμαρίων. Σε δεκατρείς από αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς έλαβαν μόνο θαλιδομίδη. Οι ποσότητες κυμαίνονταν από 350 mg έως 4000 mg. Αυτοί οι ασθενείς είτε δεν παρουσίασαν συμπτώματα είτε παρουσίασαν συμπτώματα νωθρότητας, ευερεθιστότητας, μικρής «αδιαθεσίας» ή/και κεφαλαλγίας. Σε ένα παιδί 2 ετών που έλαβε 700 mg, παρατηρήθηκε μη φυσιολογικό πελματιαίο αντανακλαστικό, εκτός από νωθρότητα και ευερεθιστότητα. Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θανάτου και όλοι οι ασθενείς που έλαβαν υπερβολική δόση ανάρρωσαν χωρίς επακόλουθα. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για υπερδοσολογία θαλιδομίδης. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να παρακολουθούνται τα ζωτικά σημεία του ασθενή και να χορηγείται υποστηρικτική αγωγή για τη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης και της αναπνευστικής λειτουργίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, άλλοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AX02.

Η θαλιδομίδη έχει χειρικό κέντρο και χρησιμοποιείται κλινικά ως ρακεμική ένωση της (+)-(R)- και (-)-(S)-θαλιδομίδης. Το φάσμα δράσης της θαλιδομίδης δεν έχει χαρακτηριστεί πλήρως.

Μηχανισμός δράσης

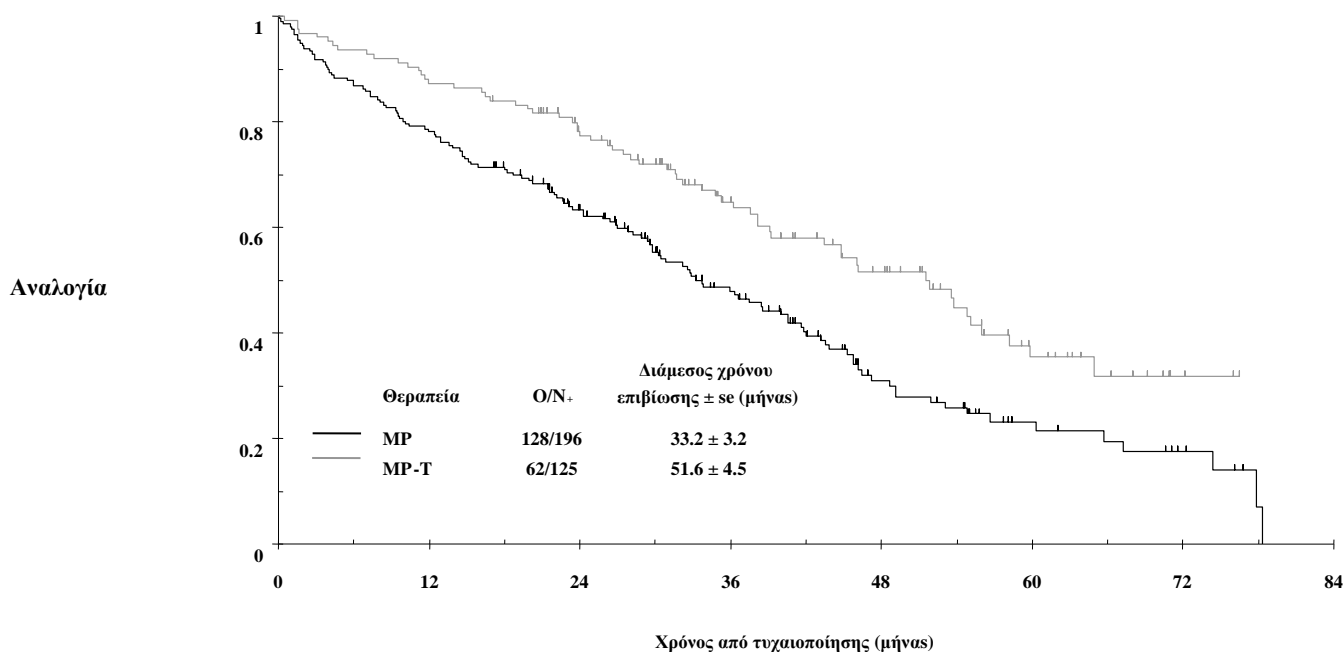
Η θαλιδομίδη παρουσιάζει ανοσορρυθμιστικές, αντιφλεγμονώδεις και πιθανώς αντι-νεοπλασματικές ιδιότητες. Σύμφωνα με δεδομένα από *in vitro* μελέτες και κλινικές δοκιμές, οι ανοσορρυθμιστικές, αντιφλεγμονώδεις και αντι-νεοπλασματικές ιδιότητες της θαλιδομίδης μπορεί να συνδέονται με την καταστολή της υπερβολικής παραγωγής παράγοντα νέκρωσης όγκου-άλφα (TNF- α), την καταστολή της έκφρασης συγκεκριμένων μορίων προσκόλλησης κυτταρικής επιφάνειας, τα οποία συμμετέχουν στη μετανάστευση λευκοκυττάρων, καθώς και με αντι-αγγειογόνες ιδιότητες. Η θαλιδομίδη είναι επίσης ένα μη-βαρβιτουρικό υπνωτικό ηρεμιστικό κεντρικής δράσης. Δεν έχει αντιβακτηριακές ιδιότητες.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Τα αποτελέσματα της μελέτης IFM 99-06, μιας τυχαιοποιημένης, ανοικτής, σε παράλληλες ομάδες, πολυκεντρικής μελέτης φάσης 3, κατέδειξαν ένα πλεονέκτημα επιβίωσης όταν η θαλιδομίδη χορηγείται σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη για 12 κύκλους των 6 εβδομάδων στη θεραπεία ασθενών με προσφάτως διαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα. Στη μελέτη αυτή το εύρος ηλικίας των ασθενών ήταν 65-75 ετών, ενώ το 41 % (183/447) των ασθενών ήταν ηλικίας 70 ετών ή μεγαλύτεροι. Η μέση δόση θαλιδομίδης ήταν 217 mg και > 40 % των ασθενών υποβλήθηκαν σε 9 κύκλους χορήγησης. Η μελφαλάνη και η πρεδνιζόνη χορηγήθηκαν σε δόσεις των 0,25 mg/kg/ημέρα και 2 mg/kg/ημέρα αντίστοιχα κατά τις ημέρες 1 έως 4 κάθε κύκλου διάρκειας 6 εβδομάδων.

Εκτός από την ανάλυση σύμφωνα με το πρωτόκολλο, πραγματοποιήθηκε ενημέρωση του συνολικού χρόνου επιβίωσης για τη μελέτη IFM 99-06 παρέχοντας δεδομένα που προέκυψαν από 15 επιπλέον μήνες παρακολούθησης. Ο μέσος συνολικός χρόνος επιβίωσης (OS) ήταν $51,6 \pm 4,5$ και $33,2 \pm 3,2$ μήνες στις ομάδες MPT και MP αντίστοιχα (97,5 % ΔΕ 0,42 έως 0,84). Αυτή η διαφορά 18 μηνών ήταν στατιστικά σημαντική με λόγο επικινδυνότητας μείωσης του κινδύνου θανάτου για το συνδυασμό MPT της τάξης του 0,59, με διάστημα εμπιστοσύνης 97,5 % τιμής 0,42-0,84 και τιμή $p < 0,001$ (βλ. Εικόνα 1).

Εικόνα 1: Συνολικός χρόνος επιβίωσης σύμφωνα με τη θεραπεία



Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη θαλιδομίδη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για το πολλαπλό μυέλωμα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η θαλιδομίδη απορροφάται αργά μετά από τη χορήγηση από του στόματος. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα εμφανίζονται 1-5 ώρες μετά τη χορήγηση. Η λήψη μαζί με τροφή καθυστερεί την απορρόφηση αλλά δεν μεταβάλλει τη συνολική έκταση της απορρόφησης.

Κατανομή

Η δέσμευση των εναντιομερών (+)-(R) και (-)-(S) στις πρωτεΐνες πλάσματος ήταν 55 % και 65 % αντίστοιχα. Η θαλιδομίδη εντοπίζεται στο σπέρμα ανδρών ασθενών σε επίπεδα παρόμοια με τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4). Η κατανομή της θαλιδομίδης δεν επηρεάζεται σε οποιοδήποτε σημαντικό βαθμό από την ηλικία, το φύλο, τη νεφρική λειτουργία και τις χημικές μεταβλητές του αίματος.

Βιομετασχηματισμός

Η θαλιδομίδη μεταβολίζεται σχεδόν αποκλειστικά μέσω μη-ενζυματικής υδρόλυσης. Στο πλάσμα, η αμετάβλητη θαλιδομίδη αντιπροσωπεύει το 80 % των συνιστωσών στην κυκλοφορία. Η αμετάβλητη θαλιδομίδη ήταν μια ελάχισονα συνιστώσα (< 3 % της δόσης) στα ούρα. Επιπρόσθετα με τη θαλιδομίδη, προϊόντα υδρόλυσης N-(ο-καρβοξυβενζοϋλ) γλουταμιμίδη και φθαλοϋλ ισογλουταμίνη που σχηματίζονται μέσω μη-ενζυματικών διαδικασιών, είναι επίσης παρόντα στο πλάσμα και κυρίως στα ούρα. Ο οξειδωτικός μεταβολισμός δεν συμβάλλει σημαντικά στο συνολικό μεταβολισμό της θαλιδομίδης. Ο βαθμός ηπατικού μεταβολισμού της θαλιδομίδης μέσω του κυτοχρώματος P450 είναι ελάχιστος. Υπάρχουν δεδομένα *in vitro* που υποδηλώνουν ότι η πρεδνιζόνη μπορεί να προκαλέσει αύξηση της επαγωγής ενζύμων που θα μπορούσε να μειώσει τη συστηματική έκθεση σε συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα. Ο *in vivo* συσχετισμός αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστος.

Αποβολή

Ο μέσος χρόνος ημιζωής αποβολής της θαλιδομίδης στο πλάσμα μετά από μεμονωμένες από του στόματος δόσεις μεταξύ 50 mg και 400 mg ήταν 5,5 έως 7,3 ώρες. Μετά από εφάπαξ χορήγηση 400 mg από του στόματος ραδιοσημασμένης θαλιδομίδης, η συνολική μέση ανάκτηση ήταν 93,6 % της χορηγηθείσας δόσης μέχρι την Ημέρα 8. Το μεγαλύτερο μέρος της ραδιενεργού δόσης απεκκρίθηκε εντός 48 ωρών κατόπιν χορήγησης της δόσης. Η κύρια οδός απέκκρισης ήταν μέσω των ούρων (> 90 %) ενώ η αποβολή μέσω των κοπράνων ήταν ελάσσονος σημασίας.

Υπάρχει μια γραμμική σχέση ανάμεσα στο σωματικό βάρος και την εκτιμώμενη κάθαρση της θαλιδομίδης. Σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα σωματικού βάρους από 47-133 kg, η κάθαρση της θαλιδομίδης κυμάνθηκε από περίπου 6 L/h -12 L/h, αντιπροσωπεύοντας μια αύξηση στην κάθαρση της θαλιδομίδης της τάξεως του 0,621 L/h ανά 10 kg αύξησης σωματικού βάρους.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η συνολική συστηματική έκθεση (AUC) είναι ανάλογη της δόσης σε συνθήκες μεμονωμένων δόσεων. Δεν έχει παρατηρηθεί εξάρτηση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων από το χρόνο.

Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Ο βαθμός μεταβολισμού της θαλιδομίδης από το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 είναι ελάχιστος και η ακέραιη θαλιδομίδα δεν εκκρίνεται από τους νεφρούς. Μετρήσεις νεφρικής λειτουργίας (CrCl) και ηπατικής λειτουργίας (χημείας αίματος) υποδεικνύουν ελάχιστη επίδραση της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της θαλιδομίδης. Ως εκ τούτου ο μεταβολισμός της θαλιδομίδης δεν αναμένεται να επηρεάζεται από ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Δεδομένα από ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει επίδραση της νεφρικής λειτουργίας στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της θαλιδομίδης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Παρατηρήθηκαν αναστρέψιμες χολικές επιπωματώσεις σε αρσενικό σκύλο μετά από ένα χρόνο χορήγησης, σε εκθέσεις μεγαλύτερες κατά 1,9 φορές από την έκθεση στον άνθρωπο.

Σημειώθηκε μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων σε μελέτες σε ποντίκια και αρουραίους. Το τελευταίο φαίνεται να σχετίζεται με τη θαλιδομίδα και έλαβε χώρα σε εκθέσεις μεγαλύτερες κατά 2,4 φορές από την έκθεση στον άνθρωπο. Αυτή η μείωση δεν οδήγησε σε κλινικές ενδείξεις.

Σε μια μελέτη σε σκύλους διάρκειας ενός έτους, παρατηρήθηκαν διογκωμένοι ή και αποχρωματισμένοι σε χρώμα μπλε μαστικοί αδένες και παρατεταμένος οίστρος σε θηλυκούς σκύλους σε εκθέσεις ίσες με 1,8 ή υψηλότερες από 3,6 φορές την έκθεση στον άνθρωπο, αντίστοιχα. Η σχέση αυτού στην περίπτωση των ανθρώπων είναι άγνωστη.

Η επίδραση της θαλιδομίδης στη λειτουργία του θυρεοειδούς αξιολογήθηκε σε αρουραίους και σκύλους. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις σε σκύλους. Ωστόσο, σε αρουραίους παρατηρήθηκε εμφανής μείωση του ολικού και ελεύθερου T4 που εξαρτάται από τη δόση και παρουσιάζει μεγαλύτερη συνέπεια στα θηλυκά.

Δεν αποκαλύφθηκε μεταλλαξιογόνος ή γονοτοξική δράση κατά την αξιολόγηση της θαλιδομίδης σε τυπική σειρά ελέγχων γονοτοξικότητας. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις καρκινογόνου δράσης σε επίπεδα έκθεσης περίπου 15, 13 και 39 φορές της εκτιμώμενης κλινικής AUC με τη συνιστώμενη αρχική δόση σε ποντικούς, αρσενικούς αρουραίους και θηλυκούς αρουραίους αντίστοιχα.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν διαφορές στην ευαισθησία των ειδών στην τερατογόνο δράση της θαλιδομίδης. Σε ανθρώπους, έχει αποδειχθεί ότι η θαλιδομίδα είναι τερατογόνος ουσία.

Μια μελέτη σε κουνέλια δεν κατέδειξε καμία επίδραση στους δείκτες γονιμότητας ανδρών και γυναικών αν και παρατηρήθηκε εκφύλιση των όρχεων στα αρσενικά.

Μια περιγεννητική και μεταγεννητική μελέτη τοξικότητας σε κουνέλια με θαλιδομίδη που χορηγήθηκε σε δόσεις έως και 500 mg/kg/ημέρα είχε σαν αποτέλεσμα εκτρώσεις, αυξημένους τοκετούς νεκρών εμβρύων και μείωση βιωσιμότητας νεογνών κατά το θηλασμό. Τα νεογνά από μητέρες που έλαβαν θαλιδομίδη παρουσίασαν αυξημένο ποσοστό εκτρώσεων, μειωμένη αύξηση σωματικού βάρους, ανωμαλίες στη μάθηση και μνήμη, μειωμένη γονιμότητα και μειωμένο δείκτη κυήσεων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενα καψακίου

Άμυλο, προζελατινοποιημένο
Στεατικό μαγνήσιο

Περίβλημα καψακίου

Ζελατίνη
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας
Μαύρο οξειδίο του σιδήρου (E172)
Προπυλενογλυκόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη PVC/PCTFE/αλουμινίου που περιέχει 14 καψάκια.

Μεγέθη συσκευασίας: 28 καψάκια (δύο κυψέλες) σε καρτέλα.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα καψάκια δεν θα πρέπει να ανοίγονται ή να θρυμματίζονται. Εάν κόνις από θαλιδομίδη έρθει σε επαφή με το δέρμα, το δέρμα θα πρέπει να πλένεται αμέσως και σχολαστικά με νερό και σαπούνι. Εάν η θαλιδομίδη έρθει σε επαφή με τις βλεννογόνους μεμβράνες, αυτές θα πρέπει να ξεπλένονται σχολαστικά με νερό.

Οι επαγγελματίες υγείας και τα άτομα που φροντίζουν ασθενείς θα πρέπει να φορούν γάντια μίας χρήσεως όταν χειρίζονται την κυψέλη ή το καψάκιο. Στη συνέχεια τα γάντια θα πρέπει να αφαιρούνται προσεκτικά έτσι ώστε να αποφεύγεται τυχόν έκθεση του δέρματος, να τοποθετούνται σε σφραγισμένη πλαστική σακούλα από πολυαιθυλένιο και να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Στη συνέχεια τα χέρια θα πρέπει να πλένονται σχολαστικά με σαπούνι και νερό. Οι γυναίκες που είναι έγκυες ή πιθανολογούν ότι μπορεί να είναι έγκυες δεν πρέπει να χειρίζονται την κυψέλη ή το καψάκιο (βλ. παράγραφο 4.4).

Όλα τα μη χρησιμοποιημένα καψάκια θα πρέπει να επιστρέφονται στο φαρμακοποιό στο τέλος της θεραπείας.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/443/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Απριλίου 2008
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 08 Φεβρουαρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**
 1. Ο ΚΑΚ θα συμφωνήσει τις λεπτομέρειες ενός ελεγχόμενου συστήματος διανομής με τις Αρμόδιες Εθνικές Αρχές και θα πρέπει να υλοποιήσει ένα τέτοιο πρόγραμμα σε εθνικό επίπεδο ώστε να διασφαλίσει τα παρακάτω:
 - Πριν από τη διάθεση, όλοι οι γιατροί και φαρμακοποιοί που πρόκειται να συνταγογραφήσουν ή να διανέμουν το Thalidomide BMS θα λάβουν μια επιστολή προς τους Επαγγελματίες Υγείας, όπως περιγράφεται παρακάτω.
 - Πριν από τη συνταγογράφηση, όλοι οι επαγγελματίες υγείας που πρόκειται να συνταγογραφήσουν (και σε συμφωνία με την Αρμόδια Εθνική Αρχή να διανείμουν) το Thalidomide BMS θα εφοδιαστούν με ένα Εκπαιδευτικό Πακέτο για Επαγγελματίες Υγείας, το οποίο θα περιέχει τα ακόλουθα:
 - Εκπαιδευτικό εγχειρίδιο για επαγγελματίες υγείας

- Εκπαιδευτικά φυλλάδια για ασθενείς
 - Κάρτες ασθενών
 - Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, φύλλο οδηγιών χρήσης και επισήμανση
2. Ο ΚΑΚ θα πρέπει να υλοποιήσει ένα Πρόγραμμα Πρόληψης Κύησης (PPP) σε κάθε Κράτος Μέλος. Οι λεπτομέρειες του PPP θα πρέπει να έχουν συμφωνηθεί με τις Αρμόδιες Εθνικές Αρχές σε κάθε Κράτος Μέλος και να τεθούν σε ισχύ πριν από την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος.
 3. Ο ΚΑΚ θα πρέπει να συμφωνήσει για το τελικό κείμενο της επιστολής προς τους Επαγγελματίες Υγείας και το περιεχόμενο του Εκπαιδευτικού Πακέτου για Επαγγελματίες Υγείας με την αρμόδια εθνική αρχή σε κάθε Κράτος Μέλος πριν την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος και να διασφαλίσει ότι τα υλικά περιέχουν τα βασικά στοιχεία, όπως περιγράφονται παρακάτω.
 4. Ο ΚΑΚ θα πρέπει να συμφωνήσει όσον αφορά την υλοποίηση του συστήματος κάρτας ασθενή σε κάθε Κράτος Μέλος.
 5. Πριν από την έγκριση της Αρμόδιας Εθνικής Αρχής και την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος, ο ΚΑΚ πρέπει να εξασφαλίσει ότι τα εκπαιδευτικά υλικά παρέχονται και ελέγχονται από τους εθνικούς οργανισμούς των ασθενών ή εάν δεν υπάρχουν τέτοιοι οργανισμοί ή δεν μπορούν να εμπλακούν σ' αυτή τη διαδικασία, από σχετική ομάδα ασθενών. Οι ασθενείς που εμπλέκονται θα πρέπει κατά προτίμηση να μην έχουν ιστορικό προηγούμενης θεραπείας με θαλιδομίδη. Τα αποτελέσματα της εξέτασης χρήστη θα πρέπει να παρέχονται στην αρμόδια εθνική αρχή και τα τελικά υλικά θα πιστοποιούνται σε εθνικό επίπεδο.
 6. Ο ΚΑΚ θα πρέπει επίσης να συμφωνήσει με κάθε Κράτος Μέλος πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος:
 - Τις πιο κατάλληλες στρατηγικές για την παρακολούθηση της εκτός ενδείξεων χρήσης του προϊόντος στη χώρα
 - Τη συλλογή λεπτομερών στοιχείων για την κατανόηση των δημογραφικών στοιχείων του πληθυσμού-στόχου, την ένδειξη χορήγησης και τον αριθμό των γυναικών με δυνατότητα τεκνοποίησης, προκειμένου να παρακολουθείται στενά η εκτός ενδείξεων χρήση του προϊόντος στη χώρα
 7. Ο ΚΑΚ θα ειδοποιήσει τον EMA και τους κατάλληλους εθνικούς εκπροσώπους ασθενών και θυμάτων για την προτεινόμενη ημερομηνία κυκλοφορίας πριν την κυκλοφορία σε κάθε Κράτος Μέλος.

Κύρια στοιχεία που πρέπει να συμπεριληφθούν

Επιστολή προς τους Επαγγελματίες Υγείας

Η επιστολή προς τους Επαγγελματίες Υγείας πρέπει να αποτελείται από δύο μέρη:

- Βασικό κείμενο, όπως έχει συμφωνηθεί από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)
- Ειδικές εθνικές απαιτήσεις οι οποίες έχουν συμφωνηθεί με την Αρμόδια Εθνική Αρχή, σχετικά με:
 - Τη διανομή του προϊόντος
 - Τις διαδικασίες για την εξασφάλιση του ότι έχουν ληφθεί όλα τα κατάλληλα μέτρα πριν τη χορήγηση της θαλιδομίδης.

Εκπαιδευτικό Πακέτο για Επαγγελματίες Υγείας

Το Εκπαιδευτικό Πακέτο για Επαγγελματίες Υγείας θα περιέχει τα ακόλουθα στοιχεία:

- Εγχειρίδιο για επαγγελματίες υγείας

- Ιστορικό της θαλιδομίδης, ιστορικό του Thalidomide BMS και την εγκεκριμένη ένδειξη της θαλιδομίδης
- Δοσολογία
- Μέγιστη διάρκεια συνταγογραφημένης θεραπείας σύμφωνα με τα εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα της ένδειξης
 - 4 εβδομάδες θεραπείας για γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης
 - 12 εβδομάδες θεραπείας για άνδρες και γυναίκες χωρίς δυνατότητα τεκνοποίησης
- Τερατογένεση και ανάγκη αποφυγής έκθεσης εμβρύων
- Καθοδήγηση σχετικά με τον χειρισμό της κυψέλης ή του καψακίου του Thalidomide BMS για τους επαγγελματίες υγείας και τα άτομα που φροντίζουν ασθενείς
- Υποχρεώσεις επαγγελματιών υγείας που σκοπεύουν να συνταγογραφήσουν ή να χορηγήσουν το Thalidomide BMS, συμπεριλαμβανομένης:
 - Της ανάγκης παροχής περιεκτικών πληροφοριών και συμβουλών σε ασθενείς
 - Της αναγκαιότητας συμμόρφωσης των ασθενών με τις απαιτήσεις ασφαλούς χρήσης της θαλιδομίδης
 - Της ανάγκης παροχής στους ασθενείς των κατάλληλων εκπαιδευτικών υλικών
 - Της αναφοράς οποιουδήποτε περιστατικού εγκυμοσύνης ή ανεπιθύμητων ενεργειών στη Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG και τις τοπικές υγειονομικές αρχές (εάν ισχύουν σε ένα Κράτος Μέλος) με τη χρήση των εντύπων που παρέχονται στο «Εκπαιδευτικό Πακέτο για Επαγγελματίες Υγείας».
- Υποδείξεις ασφαλείας προς όλους τους ασθενείς
 - Περιγραφή και διαχείριση της ισχαιμικής καρδιοπάθειας (συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου)
 - Απόρριψη αχρησιμοποίητου φαρμακευτικού προϊόντος
 - Να μη δίνουν αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (καθώς και κατά τη διάρκεια διακοπών της δόσης) και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της θαλιδομίδης
- Αλγόριθμος για την εφαρμογή του Προγράμματος Πρόληψης Κύησης
 - Θα βοηθήσει στην κατηγοριοποίηση των ασθενών και τον καθορισμό της απαιτούμενης πρόληψης κύησης και των μέτρων εξέτασης.
- Πληροφορίες Προγράμματος Πρόληψης Κύησης
 - Καθορισμός γυναικών με δυνατότητα τεκνοποίησης και ενέργειες στις οποίες πρέπει να προβεί ο συνταγογράφων γιατρός εάν δεν είναι σίγουρος
 - Πληροφορίες σχετικά με το τι θεωρείται αποτελεσματική αντισύλληψη
 - Υποδείξεις ασφαλείας για γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης
 - Ανάγκη αποφυγής έκθεσης εμβρύων
 - Απαιτήση πρόληψης κύησης, ορισμός και ανάγκη λήψης επαρκών μεθόδων αντισύλληψης
 - Σε περίπτωση που η ασθενής πρέπει να αλλάξει ή να διακόψει τη μέθοδο αντισύλληψης που χρησιμοποιεί, θα πρέπει να ενημερώσει:
 - Τον γιατρό που συνταγογράφησε τη μέθοδο αντισύλληψης ότι υποβάλλεται σε θεραπεία με θαλιδομίδα
 - Τον γιατρό που συνταγογράφησε τη θαλιδομίδα ότι διέκοψε ή άλλαξε τη μέθοδο αντισύλληψης που χρησιμοποιεί
 - Απαιτήσεις τεστ εγκυμοσύνης
 - Υποδείξεις για τα κατάλληλα τεστ
 - Συχνότητα (πριν από την έναρξη της θεραπείας, μηνιαίως κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας)
 - Ανάγκη άμεσης διακοπής της θαλιδομίδης σε περίπτωση υποψίας κύησης
 - Ανάγκη άμεσης ενημέρωσης του θεράποντος ιατρού σε περίπτωση υποψίας κύησης
 - Υποδείξεις ασφαλείας για άνδρες
 - Την ανάγκη αποφυγής έκθεσης εμβρύων

- Ότι η θαλιδομίδη βρίσκεται στο σπέρμα και την ανάγκη χρήσης προφυλακτικών εάν η σεξουαλική σύντροφος είναι έγκυος ή είναι γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης που δεν χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη
 - Ότι εάν η σύντροφός του μείνει έγκυος θα πρέπει να ενημερώσει αμέσως το θεράποντα γιατρό του και να χρησιμοποιεί πάντα προφυλακτικό κατά τη συνουσία
 - Ότι δεν πρέπει να δώσει σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (καθώς και κατά τη διάρκεια διακοπών της δόσης) και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή χορήγησης της θαλιδομίδης
- Απαιτήσεις αναφοράς κύησης
 - Οδηγία για άμεση διακοπή της θαλιδομίδης σε περίπτωση υποψίας κύησης, σε περίπτωση γυναικών ασθενών
 - Ανάγκη παραπομπής του/της ασθενούς σε γιατρό ειδικευμένο ή πεπειραμένο στις διαμαρτίες διάπλασης για αξιολόγηση και καθοδήγηση
 - Συμπλήρωση εντύπου αναφοράς κύησης όπως παρέχεται στο «Εκπαιδευτικό Πακέτο για Επαγγελματίες Υγείας».
 - Τοπικά στοιχεία επικοινωνίας για την αναφορά κάθε υποψίας κύησης
 - Έντυπα αναφοράς αρχικής κατάστασης και αποτελεσμάτων εγκυμοσύνης
 - Αξιολόγηση φαρμάκου μετά την κυκλοφορία και αξιολόγηση συμμόρφωσης (όπως ισχύει στο Κράτος Μέλος)
 - Έντυπα αναφοράς ανεπιθύμητων αντιδράσεων
 - Έντυπα έναρξης θεραπείας ή/και ισοδύναμο εργαλείο
 - Θα πρέπει να διατίθενται 3 τύποι εντύπων έναρξης θεραπείας ή/και ισοδύναμου εργαλείου:
 - Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης
 - Γυναίκες χωρίς δυνατότητα τεκνοποίησης
 - Άνδρας ασθενής
 - Όλα τα έντυπα έναρξης θεραπείας ή/και το ισοδύναμο εργαλείο θα πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα στοιχεία:
 - Προειδοποίηση τερατογόνου δράσης
 - Οι ασθενείς λαμβάνουν καταλληλή συμβουλευτική καθοδήγηση πριν από την έναρξη της θεραπείας
 - Ημερομηνία συμβουλευτικής συνάντησης
 - Βεβαιώσεις ότι ο/η ασθενής κατανοεί τους κινδύνους που ενέχει η λήψη θαλιδομίδης και τα μέτρα PPP
 - Στοιχεία ασθενή, υπογραφή και ημερομηνία
 - Όνομα ιατρού, υπογραφή και ημερομηνία
 - Σκοπός του εντύπου, δηλ. όπως καθορίζεται στο PPP: "Σκοπός του εντύπου έναρξης θεραπείας είναι η προστασία των ασθενών και τυχόν εμβρύων, διασφαλίζοντας ότι οι ασθενείς έχουν ενημερωθεί πλήρως και έχουν κατανοήσει ότι υπάρχει κίνδυνος τερατογόνου δράσης και άλλων ανεπιθύμητων αντιδράσεων που σχετίζονται με τη χρήση θαλιδομίδης. Δεν αποτελεί σύμβαση και δεν απαλλάσσει κανέναν από τις ευθύνες που τον/τη βαρύνουν σχετικά με την ασφαλή χρήση του προϊόντος και την πρόληψη έκθεσης του εμβρύου".
 - Τα έντυπα έναρξης θεραπείας ή/και το ισοδύναμο εργαλείο για γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνουν:
 - Επιβεβαίωση ότι ο γιατρός έχει ενημερώσει για τα παρακάτω:
 - Την ανάγκη αποφυγής έκθεσης εμβρύων
 - Ότι σε περίπτωση εγκυμοσύνης ή επιθυμίας εγκυμοσύνης, δεν πρέπει να λάβει θαλιδομίδη

- Την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη, αδιάλειπτα, για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας
 - Ότι σε περίπτωση που η ασθενής πρέπει να αλλάξει ή να διακόψει τη μέθοδο αντισύλληψης που χρησιμοποιεί, θα πρέπει να ενημερώσει:
 - Τον γιατρό που συνταγογράφησε τη μέθοδο αντισύλληψης ότι υποβάλλεται σε θεραπεία με θαλιδομίδη
 - Τον γιατρό που συνταγογράφησε τη θαλιδομίδη ότι διέκοψε ή άλλαξε τη μέθοδο αντισύλληψης που χρησιμοποιεί
 - Την ανάγκη πραγματοποίησης τεστ εγκυμοσύνης, δηλ. πριν από τη θεραπεία, τουλάχιστον κάθε 4 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά τη θεραπεία
 - Την ανάγκη άμεσης διακοπής χορήγησης της θαλιδομίδης εάν υπάρξει υποψία κύησης
 - Την ανάγκη άμεσης επικοινωνίας με τον γιατρό εάν υπάρχει υποψία κύησης
 - Ότι δεν πρέπει να επιτρέπει τη χρήση της θεραπείας από οποιοδήποτε άλλο άτομο
 - Ότι δεν πρέπει να δώσει αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (καθώς και κατά τη διάρκεια διακοπών της δόσης) και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή χορήγησης της θαλιδομίδης
 - Ότι θα πρέπει να επιστρέψει στο φαρμακοποιό τα καψάκια στο τέλος της θεραπείας
- Τα έντυπα έναρξης θεραπείας ή/και το ισοδύναμο εργαλείο για γυναίκες χωρίς δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνουν:
 - Επιβεβαίωση ότι ο γιατρός έχει ενημερώσει για τα παρακάτω:
 - Ότι δεν πρέπει να επιτρέπει τη χρήση της θεραπείας από οποιοδήποτε άλλο άτομο
 - Ότι δεν πρέπει να δώσει αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (καθώς και κατά τη διάρκεια διακοπών της δόσης) και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή χορήγησης της θαλιδομίδης
 - Ότι θα πρέπει να επιστρέψει στο φαρμακοποιό τα καψάκια στο τέλος της θεραπείας
- Τα έντυπα έναρξης θεραπείας ή/και το ισοδύναμο εργαλείο για άνδρες ασθενείς θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνουν:
 - Επιβεβαίωση ότι ο γιατρός έχει ενημερώσει για τα παρακάτω:
 - Την ανάγκη αποφυγής έκθεσης εμβρύων
 - Ότι η θαλιδομίδη βρίσκεται στο σπέρμα και την ανάγκη χρήσης προφυλακτικών εάν η σεξουαλική σύντροφος είναι έγκυος ή είναι γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης που δεν χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη
 - Ότι εάν η σύντροφός του μείνει έγκυος, πρέπει να ενημερώσει αμέσως το θεράποντα γιατρό και πρέπει να χρησιμοποιεί πάντα προφυλακτικό
 - Ότι δεν πρέπει να δώσει αίμα ή σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (καθώς και κατά τη διάρκεια διακοπών της δόσης) και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή χορήγησης της θαλιδομίδης
 - Ότι δεν πρέπει να επιτρέπει τη χρήση της θεραπείας από οποιοδήποτε άλλο άτομο
 - Ότι θα πρέπει να επιστρέψει στο φαρμακοποιό τα καψάκια στο τέλος της θεραπείας
- Κάρτες ασθενών και/ή σχετικά εργαλεία:
 - επιβεβαίωση ότι έχει διεξαχθεί κατάλληλη συμβουλευτική
 - τεκμηρίωση της κατάστασης δυνατότητας τεκνοποίησης

- πλαίσιο ελέγχου (check box) (ή παρόμοιο στοιχείο) που σημειώνει ο γιατρός για να επιβεβαιώσει ότι ο ασθενής χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη (εάν πρόκειται για γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης)
- επιβεβαίωση αρχικού αρνητικού τεστ εγκυμοσύνης πριν την έναρξη της θεραπείας (εάν πρόκειται για γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης)
- ημερομηνίες και αποτελέσματα τεστ εγκυμοσύνης
- Εκπαιδευτικά φυλλάδια για ασθενείς:
 - Τα εκπαιδευτικά φυλλάδια για ασθενείς θα πρέπει να είναι 3 τύπων
 - Φυλλάδιο για γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης
 - Φυλλάδιο για γυναίκες ασθενείς που δεν έχουν δυνατότητα τεκνοποίησης
 - Φυλλάδιο για άνδρες ασθενείς
- Όλα τα εκπαιδευτικά φυλλάδια για ασθενείς πρέπει να περιέχουν τις κάτωθι πληροφορίες
 - Ότι η θαλιδομίδη έχει τερατογόνο δράση
 - Ότι η θαλιδομίδη μπορεί να προκαλέσει ισχαιμική καρδιοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου εμφράγματος του μυοκαρδίου)
 - Περιγραφή της κάρτας ασθενούς και της χρήσης της στο κάθε Κράτος Μέλος
 - Καθοδήγηση σχετικά με τον χειρισμό της Thalidomide BMS για τους ασθενείς, τα άτομα που τους φροντίζουν και τα μέλη της οικογένειας
 - Εθνικές ή άλλες ισχύουσες ειδικές ρυθμίσεις για συνταγογράφηση της θαλιδομίδης που πρόκειται να χορηγηθεί
 - Ότι η θαλιδομίδη δεν πρέπει να χορηγηθεί σε οποιοδήποτε άλλο άτομο
 - Ότι ο ασθενής δεν πρέπει να δώσει αίμα
 - Ότι ο ασθενής πρέπει να ενημερώσει αμέσως τον γιατρό του για οποιοδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες
 - Ότι όλα τα μη χρησιμοποιημένα καψάκια θα πρέπει να επιστρέφονται στο φαρμακοποιό στο τέλος της θεραπείας
- Οι παρακάτω πληροφορίες θα πρέπει επίσης να παρέχονται στο αντίστοιχο εκπαιδευτικό φυλλάδιο για ασθενείς:
 - Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης
 - Η ανάγκη αποφυγής έκθεσης εμβρύων
 - Η ανάγκη αποτελεσματικής αντισύλληψης
 - Σε περίπτωση που η ασθενής πρέπει να αλλάξει ή να διακόψει τη μέθοδο αντισύλληψης που χρησιμοποιεί, θα πρέπει να ενημερώσει:
 - Τον γιατρό που συνταγογράφησε τη μέθοδο αντισύλληψης ότι υποβάλλεται σε θεραπεία με θαλιδομίδη
 - Τον γιατρό που συνταγογράφησε τη θαλιδομίδη ότι διέκοψε ή άλλαξε τη μέθοδο αντισύλληψης που χρησιμοποιεί
 - Η ανάγκη για διενέργεια τεστ εγκυμοσύνης, δηλ. πριν τη θεραπεία, τουλάχιστον κάθε 4 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη θεραπεία
 - Η ανάγκη άμεσης διακοπής χορήγησης της θαλιδομίδης εάν υπάρξει υποψία κύησης
 - Η ανάγκη άμεσης επικοινωνίας με τον γιατρό εάν υπάρχει υποψία κύησης
 - Άνδρες ασθενείς
 - Η ανάγκη αποφυγής έκθεσης εμβρύων
 - Ότι η θαλιδομίδη βρίσκεται στο σπέρμα και την ανάγκη χρήσης προφυλακτικών εάν η σεξουαλική σύντροφος είναι έγκυος ή είναι γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης που δεν χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη
 - Ότι εάν η σύντροφός τους μείνει έγκυος, πρέπει να ενημερώσει αμέσως το θεράποντα γιατρό και πρέπει να χρησιμοποιεί πάντα προφυλακτικό

- Ότι δεν πρέπει να δώσει σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (καθώς και κατά τη διάρκεια διακοπών της δόσης) και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή χορήγησης της θαλιδομίδης

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΑΡΤΕΛΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Thalidomide BMS 50 mg σκληρά καψάκια
θαλιδομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 50 mg θαλιδομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Να χρησιμοποιείται αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: Η θαλιδομίδη προκαλεί συγγενείς ανωμαλίες και θάνατο του εμβρύου.

Οι ασθενείς πρέπει να ακολουθούν το Πρόγραμμα Πρόληψης Κύησης του Thalidomide BMS.

Διατηρείτε τη συσκευασία άθικτη.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Το μη χρησιμοποιηθέν φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να επιστραφεί στο φαρμακοποιό.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/443/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Thalidomide BMS 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

BLISTERS

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Thalidomide BMS 50 mg
θαλιδομίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Thalidomide BMS 50 mg σκληρά καψάκια θαλιδομίδη

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ

Η θαλιδομίδη προκαλεί συγγενείς ανωμαλίες και θάνατο του εμβρύου. Μην λαμβάνετε θαλιδομίδη εάν είστε έγκυος ή μπορεί να μείνετε έγκυος. Πρέπει να ακολουθείτε τις συμβουλές αντισύλληψης που σας έχει δώσει ο γιατρός σας.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Thalidomide BMS και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Thalidomide BMS
3. Πώς να πάρετε το Thalidomide BMS
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Thalidomide BMS
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Thalidomide BMS και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Thalidomide BMS

Το Thalidomide BMS περιέχει μια δραστική ουσία που ονομάζεται θαλιδομίδη. Αυτό το φάρμακο ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που επηρεάζουν τον τρόπο δράσης του ανοσοποιητικού σας συστήματος.

Ποια είναι η χρήση του Thalidomide BMS

Το Thalidomide BMS χρησιμοποιείται με δύο άλλα φάρμακα που ονομάζονται "μελφαλάνη" και "πρεδνιζόνη" για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών, με μια μορφή καρκίνου που ονομάζεται πολλαπλό μυέλωμα. Χρησιμοποιείται σε άτομα που έχουν προσφάτως διαγνωσθεί και στα οποία δεν έχει συνταγογραφηθεί προηγουμένως άλλο φάρμακο για το πολλαπλό μυέλωμα, ηλικίας 65 ετών και άνω ή ηλικίας κάτω των 65 ετών που δεν μπορούν να λάβουν υψηλή δόση χημειοθεραπείας, η οποία μπορεί να είναι πολύ δύσκολα ανεκτή από το σώμα.

Τι είναι το πολλαπλό μυέλωμα

Το πολλαπλό μυέλωμα είναι ένας τύπος καρκίνου που επηρεάζει ένα συγκεκριμένο τύπο λευκών αιμοσφαιρίων, τα οποία ονομάζονται κύτταρα πλάσματος. Αυτά τα κύτταρα συγκεντρώνονται στο μυελό των οστών και διαιρούνται ανεξέλεγκτα. Αυτό μπορεί να βλάψει τα οστά και τους νεφρούς. Γενικά, το πολλαπλό μυέλωμα δεν μπορεί να θεραπευθεί. Ωστόσο, τα σημεία και τα συμπτώματα μπορούν να ελαττωθούν σημαντικά ή να εξαφανιστούν για μια χρονική περίοδο. Αυτό ονομάζεται "ύφεση".

Πώς δρα το Thalidomide BMS

Το Thalidomide BMS δρα βοηθώντας το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος και επιτίθεται απευθείας στον καρκίνο. Δρα με μια σειρά από διαφορετικούς τρόπους:

- σταματώντας την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων
- διακόπτοντας την ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων στον καρκίνο
- ενεργοποιώντας μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος ώστε να επιτεθεί στα καρκινικά κύτταρα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Thalidomide BMS

Θα σας έχουν δοθεί συγκεκριμένες οδηγίες από τον γιατρό σας, ιδιαίτερα σχετικά με τις επιπτώσεις της θαλιδομίδης σε έμβρυα (περιγράφονται στο Πρόγραμμα Πρόληψης Κύησης του Thalidomide BMS).

Ο γιατρός σας θα σας έχει δώσει ένα εκπαιδευτικό φυλλάδιο για ασθενείς. Διαβάστε το προσεκτικά και ακολουθήστε τις σχετικές οδηγίες.

Εάν δεν κατανοείτε πλήρως αυτές τις οδηγίες, ζητήστε από τον γιατρό σας να σας τις εξηγήσει ξανά πριν πάρετε τη θαλιδομίδα. Δείτε επίσης περαιτέρω πληροφορίες στην παράγραφο "Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις" και την παράγραφο "Κύηση και θηλασμός".

Μην πάρετε το Thalidomide BMS

- εάν είστε έγκυος ή πιστεύετε ότι είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος, **καθώς το Thalidomide BMS προκαλεί συγγενείς ανωμαλίες και εμβρυικό θάνατο.**
- εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, εκτός εάν μπορείτε να ακολουθείτε ή να συμμορφώνεστε με τα απαιτούμενα μέτρα αντισύλληψης για να εμποδίσετε μια ενδεχόμενη κύηση (βλ. παράγραφο 2 "Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις" και "Κύηση και θηλασμός").
- εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, ο γιατρός σας θα καταγράψει μαζί με κάθε συνταγή ότι έχουν ληφθεί τα απαραίτητα μέτρα και θα σας χορηγήσει αυτή την επιβεβαίωση.
- σε περίπτωση αλλεργίας στη θαλιδομίδα ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου που αναφέρονται στην παράγραφο 6 "Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες".

Μην πάρετε το Thalidomide BMS εάν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω. Εάν δεν είστε βέβαιοι, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Thalidomide BMS.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο στις παρακάτω περιπτώσεις:

Για γυναίκες που παίρνουν Thalidomide BMS

Προτού ξεκινήσετε τη θεραπεία, θα πρέπει να ρωτήσετε τον γιατρό σας εάν μπορείτε να κυοφορήσετε ακόμα και εάν νομίζετε ότι αυτό είναι απίθανο. Ακόμα και αν δεν έχετε αιμορραγία κατά την έμμηνου ρύση μετά από αντικαρκινική θεραπεία, μπορεί να μείνετε έγκυος.

Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος:

- Ο γιατρός σας θα διασφαλίσει ότι θα υποβάλλεστε σε τεστ εγκυμοσύνης
 - πριν από τη θεραπεία
 - κάθε 4 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της θεραπείας
 - 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας
- Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης:
 - για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας
 - κατά τη διάρκεια της θεραπείας
 - μέχρι τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας

Ο γιατρός σας θα σας πει ποια μέθοδο αντισύλληψης να χρησιμοποιήσετε.

Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, ο γιατρός σας θα καταγράψει μαζί με κάθε συνταγή ότι λαμβάνονται τα απαραίτητα μέτρα, όπως περιγράφονται παραπάνω.

Για άνδρες που παίρνουν Thalidomide BMS

Η θαλιδομίδη περνά στο σπέρμα. Συνεπώς, πρέπει να αποφεύγεται η συνουσία χωρίς προφύλαξη, ακόμα και αν έχετε υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου.

- Η εγκυμοσύνη και οποιαδήποτε έκθεση κατά την εγκυμοσύνη πρέπει να αποφεύγονται. Να χρησιμοποιείτε πάντα προφυλακτικό:
 - κατά τη διάρκεια της θεραπείας
 - για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας
- Δεν πρέπει να κάνετε δωρεά σπέρματος:
 - κατά τη διάρκεια της θεραπείας
 - για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας

Για όλους τους ασθενείς

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Thalidomide BMS εάν

- δεν έχετε κατανοήσει τις συμβουλές αντισύλληψης που σας έδωσε ο γιατρός σας ή εάν αισθάνεστε ότι δεν είστε σε θέση να ακολουθήσετε αυτές τις συμβουλές.
- έχετε υποστεί καρδιακό επεισόδιο, είχατε ποτέ θρόμβο αίματος στο παρελθόν ή εάν καπνίζετε, έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση ή υψηλά επίπεδα χοληστερόλης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Thalidomide BMS διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο να δημιουργηθούν θρομβώσεις στις φλέβες και στις αρτηρίες (βλ. επίσης παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).
- έχετε εμφανίσει ή έχετε υπάρχουσα νευροπάθεια, δηλ. νευρική βλάβη που προκαλεί μυρμηκίαση, μη φυσιολογικό συντονισμό ή πόνο στα χέρια ή τα πόδια σας (βλ. επίσης παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).
- εμφανίσατε ή έχετε υπάρχοντα αργό καρδιακό ρυθμό (αυτό μπορεί να είναι σύμπτωμα βραδυκαρδίας).
- έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση στις αρτηρίες των πνευμόνων (βλ. επίσης παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).
- εμφανίζετε μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία) συνοδευόμενη από πυρετό και λοίμωξη.
- παρουσιάζετε μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Θα είστε πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση αιμορραγίας και μολώπων.
- έχετε ή είχατε βλάβη στο ήπαρ (ηπατικές διαταραχές), συμπεριλαμβανομένων μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων ηπατικών δοκιμασιών.
- έχετε ή είχατε εμφανίσει στο παρελθόν σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που ονομάζονται σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση ή σύνδρομο DRESS (γνωστό και ως DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας σε φάρμακο). (Για περιγραφή των συμπτωμάτων, βλέπε παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).
- είχατε μια αλλεργική αντίδραση ενώ παίρνατε το Thalidomide BMS, όπως εξάνθημα, κνησμό, πρήξιμο, ζάλη ή δυσκολία αναπνοής.
- έχετε εμφανίσει υπνηλία.
- έχετε εμφανίσει πυρετό, ρίγη και έντονο τρέμουλο και πιθανώς επιπλεγμένα από χαμηλή αρτηριακή πίεση και σύγχυση (αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα σοβαρών λοιμώξεων).
- έχετε ή είχατε ποτέ ιογενή λοίμωξη, ιδιαίτερα ανεμοβλογιά-ζωστήρα, λοίμωξη από ηπατίτιδα Β ή HIV. Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό σας. Η θεραπεία με Thalidomide BMS μπορεί να προκαλέσει την επανενεργοποίηση του ιού σε ασθενείς που φέρουν τον ιό, με αποτέλεσμα την επανεμφάνιση της λοίμωξης. Ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγξει εάν είχατε ποτέ λοίμωξη από ηπατίτιδα Β.
- έχετε ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα (βλ. επίσης παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Η λειτουργία του θυρεοειδούς σας ενδέχεται να ελεγχθεί προτού πάρετε θαλιδομίδη και να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας, οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά από αυτήν, σε περίπτωση που παρατηρήσετε θολή όραση, απώλεια όρασης ή διπλωπία, δυσκολία στην ομιλία, αδυναμία στα χέρια ή στα πόδια, αλλαγή στον τρόπο βάδισης ή προβλήματα ισορροπίας, επίμονο μούδιασμα, μειωμένη αίσθηση ή απώλεια αίσθησης, απώλεια μνήμης ή σύγχυση. Όλα αυτά μπορεί να αποτελούν συμπτώματα μιας σοβαρής και δυνητικά θανατηφόρας πάθησης του εγκεφάλου γνωστής ως προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ). Εάν είχατε τα συμπτώματα αυτά πριν από τη θεραπεία με το Thalidomide BMS, ενημερώστε τον γιατρό σας σχετικά με οποιαδήποτε αλλαγή στα συμπτώματα αυτά.

Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει εάν έχετε έναν υψηλό συνολικό αριθμό όγκων σε όλο το σώμα, συμπεριλαμβανομένου του μυελού των οστών σας. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε μια κατάσταση όπου γίνεται λύση των όγκων και προκαλούνται ασυνήθιστα επίπεδα χημικών ουσιών στο αίμα που μπορούν να οδηγήσουν σε νεφρική ανεπάρκεια (αυτή η κατάσταση ονομάζεται Σύνδρομο Λύσης Όγκου) (βλ. επίσης παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Ο γιατρός σας θα πρέπει να αξιολογήσει εάν αναπτύξετε πρόσθετες μορφές αιματολογικών κακοηθειών (ονομάζονται οξεία μυελογενής λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα) κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Thalidomide BMS (βλ. επίσης παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Δεν θα πρέπει να δώσετε αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Thalidomide BMS και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Εάν δεν είστε βέβαιοι ότι όλα τα παραπάνω ισχύουν για εσάς, απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Thalidomide BMS.

Παιδιά και έφηβοι

Το Thalidomide BMS δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Thalidomide BMS

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα. Συμπεριλαμβάνονται και φάρμακα που έχουν ληφθεί χωρίς συνταγή ακόμα και φυτικά φάρμακα.

Βεβαιωθείτε ότι έχετε ενημερώσει τον γιατρό σας ότι λαμβάνετε οποιαδήποτε φάρμακα τα οποία:

- προκαλούν υπνηλία επειδή η θαλιδομίδη μπορεί να ενισχύσει την επίδρασή τους. Συμπεριλαμβάνονται τα ηρεμιστικά (όπως τα αγχολυτικά, τα υπνωτικά, τα αντιψυχωσικά, τα Η1 αντιισταμινικά, τα οπιούχα και τα βαρβιτουρικά).
- επιβραδύνουν τον καρδιακό ρυθμό (επάγουν τη βραδυκαρδία, όπως οι αντιχολινεστεράσες και οι β-αναστολείς).
- χρησιμοποιούνται για καρδιακά προβλήματα και επιπλοκές (όπως η διγοξίνη) ή για την αραιώση του αίματος (όπως η βαρφαρίνη).
- σχετίζονται με νευροπάθεια, όπως άλλες θεραπείες για τον καρκίνο.
- χρησιμοποιούνται για αντισύλληψη.

Το Thalidomide BMS με τροφή, ποτό και οινόπνευματώδη

Μην καταναλώνετε αλκοόλ κατά τη λήψη του Thalidomide BMS. Το αλκοόλ μπορεί να προκαλέσει υπνηλία και το Thalidomide BMS μπορεί να επιδεινώσει αυτήν την κατάσταση.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Η θαλιδομίδη προκαλεί συγγενείς ανωμαλίες στο έμβryo ή θάνατο του εμβρύου.

- Ακόμα και η λήψη ενός καψακίου από μια γυναίκα που εγκυμονεί ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες στο έμβryo.
- Οι ανωμαλίες αυτές ενδέχεται να περιλαμβάνουν μειωμένο μήκος άνω ή κάτω άκρων,

δυσμορφίες χεριών ή ποδιών, ανωμαλίες αυτιών ή ματιών και προβλήματα με τα εσωτερικά όργανα.

Εάν είστε έγκυος, δεν πρέπει να λαμβάνετε Thalidomide BMS. Επιπλέον, δεν πρέπει να μείνετε έγκυος κατά το χρονικό διάστημα που λαμβάνετε Thalidomide BMS.

Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης εάν είστε γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης (βλέπε παράγραφο 2, «Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Thalidomide BMS»).

Θα πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία και να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως εάν:

- Χάσατε ή πιστεύετε ότι χάσατε έναν κύκλο έμμηνου ρύσης ή έχετε ασυνήθιστη αιμορραγία κατά την έμμηνο ρύση ή υποψιάζεστε ότι είστε έγκυος,
 - Έχετε ετεροφυλικές σχέσεις χωρίς να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης.
- Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θαλιδομίδη, πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία και να ενημερώσετε άμεσα τον γιατρό σας.

Για άνδρες που παίρνουν Thalidomide BMS και έχουν σύντροφο με δυνατότητα τεκνοποίησης, ανατρέξτε στην παράγραφο 2 «Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Thalidomide BMS». Εάν η σύντροφός σας μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια λήψης θαλιδομίδης, θα πρέπει να ενημερώσετε άμεσα τον γιατρό σας.

Θηλασμός

Μη θηλάζετε εάν λαμβάνετε το Thalidomide BMS καθώς δεν είναι γνωστό εάν η θαλιδομίδη περνά στο ανθρώπινο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε και μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν παρουσιάζετε ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη, κόπωση, υπνηλία ή θαμπή όραση.

3. Πώς να πάρετε το Thalidomide BMS

Πάντοτε να παίρνετε το Thalidomide BMS αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο Thalidomide BMS πρέπει να πάρετε

Η συνιστώμενη δόση είναι 200 mg (4 x 50 mg καψάκια) την ημέρα για ενήλικες ηλικίας 75 ετών και κάτω ή 100 mg (2 x 50 mg καψάκια) την ημέρα για ενήλικες ηλικίας 75 ετών και άνω. Ωστόσο, ο γιατρός σας θα επιλέξει τη δόσολογία για σας, θα παρακολουθεί την πρόοδό σας και μπορεί να ρυθμίσει τη δόση σας. Ο γιατρός θα σας πει πώς να πάρετε το Thalidomide BMS και για πόσο καιρό θα χρειαστεί να το λαμβάνετε (βλ. παράγραφο 2, «Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Thalidomide BMS»).

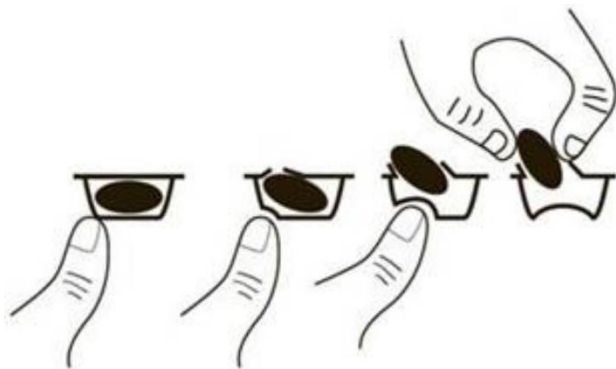
Το Thalidomide BMS λαμβάνεται καθημερινά σε κύκλους θεραπείας με κάθε κύκλο να διαρκεί 6 εβδομάδες, σε συνδυασμό με τη μελφαλάνη και την πρεδνιζόνη που λαμβάνονται στις ημέρες 1 έως 4 σε κάθε κύκλο 6 εβδομάδων.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Μην σπάζετε, ανοίγετε ή μασάτε τα καψάκια. Εάν η σκόνη από ένα σπασμένο καψάκιο Thalidomide BMS έρθει σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε το δέρμα αμέσως και σχολαστικά με νερό και σαπούνι.
- Οι επαγγελματίες υγείας, τα άτομα που φροντίζουν ασθενείς και τα μέλη της οικογένειας θα πρέπει να φορούν γάντια μίας χρήσεως όταν χειρίζονται την κυψέλη ή το καψάκιο. Στη συνέχεια τα γάντια θα πρέπει να αφαιρούνται προσεκτικά έτσι ώστε να αποφεύγεται τυχόν έκθεση του δέρματος, να τοποθετούνται σε σφραγιζόμενη πλαστική σακούλα από πολυαιθυλένιο και να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Στη συνέχεια τα χέρια θα πρέπει να πλένονται σχολαστικά με σαπούνι και νερό. Οι γυναίκες που είναι έγκυες ή πιθανολογούν ότι μπορεί να είναι έγκυες δεν πρέπει να χειρίζονται την κυψέλη ή το καψάκιο.

- Λαμβάνετε αυτό το φάρμακο από το στόμα.
- Καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα, με ένα γεμάτο ποτήρι νερό.
- Μη σπάτε ή μασάτε τα καψάκια.
- Λαμβάνετε τα καψάκια σε μία δόση πριν κοιμηθείτε. Με τον τρόπο αυτό, αποτρέπεται το αίσθημα υπνηλίας κατά τη διάρκεια άλλων ωρών.

Για την αφαίρεση του καψακίου από την κυψέλη, πιέστε μόνο τη μία άκρη του καψακίου ώστε να εξέλθει από το φύλλο αλουμινίου. Μην ασκείτε πίεση στο κέντρο του καψακίου, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει το σπάσιμό του.



Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Thalidomide BMS από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Thalidomide BMS από αυτή που πρέπει, απευθυνθείτε σε έναν γιατρό ή πηγαίστε αμέσως στο νοσοκομείο. Αν είναι δυνατόν, πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου και αυτό το φύλλο οδηγιών.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Thalidomide BMS

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Thalidomide BMS στη συνήθη ώρα λήψης του και

- έχουν περάσει λιγότερες από 12 ώρες: πάρτε αμέσως τα καψάκια.
- έχουν περάσει περισσότερες από 12 ώρες: μην πάρετε τα καψάκια. Πάρτε τα επόμενα καψάκια τη συνηθισμένη ώρα την επόμενη ημέρα.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Με αυτό το φάρμακο, ενδέχεται να εμφανιστούν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Σταματήστε να παίρνετε το Thalidomide BMS και επισκεφτείτε αμέσως έναν γιατρό αν παρατηρήσετε τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες – μπορεί να χρειάζεστε άμεση ιατρική περίθαλψη:

- Πάρα πολύ έντονες και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις. Η ανεπιθύμητη αντίδραση του δέρματος μπορεί να εκδηλωθεί με τη μορφή εξανθημάτων, με ή χωρίς φουσκάλες. Μπορεί να παρουσιαστεί δερματικός ερεθισμός, πληγές ή πρήξιμο στο στόμα, τον λαιμό, τα μάτια, τη μύτη και γύρω από τα γεννητικά όργανα, οίδημα και πυρετός, καθώς και συμπτώματα που μοιάζουν με της γρίπης. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι ενδείξεις των σπάνιων και σοβαρών δερματικών αντιδράσεων που ονομάζονται σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση ή σύνδρομο DRESS.
- Αλλεργικές αντιδράσεις όπως εντοπισμένο ή γενικευμένο κνησμόδες εξάνθημα, αγγειοοίδημα και αναφυλακτική αντίδραση (σοβαροί τύποι αλλεργικής αντίδρασης που ενδέχεται να

εκδηλωθούν ως κνίδωση, εξανθήματα, πρήξιμο ματιών, στόματος ή προσώπου, δυσκολία αναπνοής ή κνησμός).

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Μούδιασμα, μυρμηκίαση, μη φυσιολογικό συντονισμό ή πόνο στα χέρια και τα πόδια.**
Αυτό ενδέχεται να οφείλεται σε νευρική βλάβη (που ονομάζεται "περιφερική νευροπάθεια"), και είναι πολύ κοινή παρενέργεια. Ενδέχεται να καταστεί ιδιαίτερα σοβαρή, επώδυνη και να προκαλέσει αναπηρία. Εάν εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, ο οποίος μπορεί να μειώσει τη δόση ή να διακόψει τη θεραπεία. Αυτή η παρενέργεια συμβαίνει συνήθως έπειτα από τη λήψη αυτού του φαρμάκου για αρκετούς μήνες, αλλά μπορεί να συμβεί και πιο σύντομα. Μπορεί επίσης να συμβεί κάποια στιγμή μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ενδέχεται να μην υποχωρήσει ή να υποχωρήσει αργά.
- **Ξαφνικός πόνος στο στήθος ή δυσκολία στην αναπνοή.**
Αυτό ενδέχεται να οφείλεται σε θρομβώσεις στις αρτηρίες που οδηγούν στους πνεύμονες (ονομάζεται 'πνευμονική εμβολή'), που είναι κοινή παρενέργεια. Οι θρομβώσεις ενδέχεται να προκληθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.
- **Πόνος και οίδημα στα πόδια, ειδικά στο κάτω τμήμα ή στις κνήμες.**
Αυτό ενδέχεται να οφείλεται σε θρομβώσεις στις φλέβες των ποδιών (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση), που είναι κοινή παρενέργεια. Οι θρομβώσεις ενδέχεται να προκληθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.
- **Πόνος στο θώρακα που εξαπλώνεται στους βραχίονες, τον αυχένα, τη γνάθο, την πλάτη ή το στομάχι, με αίσθηση ιδρώτα και δύσπνοιας, αίσθηση ναυτίας ή έμετο.**
Αυτά ενδέχεται να αποτελούν συμπτώματα καρδιακής προσβολής/εμφράγματος του μυοκαρδίου (που μπορεί να οφείλονται σε θρομβώσεις στις αρτηρίες της καρδιάς σας).
- **Δυσκολία όρασης ή ομιλίας, που είναι προσωρινή.**
Αυτά ενδέχεται να αποτελούν συμπτώματα ενός εγκεφαλικού επεισοδίου (που μπορεί να οφείλεται σε θρόμβο σε αρτηρία του εγκεφάλου σας).
- **Πυρετός, ρίγη, πόνος στο λαιμό, βήχας, έλκη στο στόμα ή οποιαδήποτε άλλα συμπτώματα λοίμωξης.**
- **Αιμορραγία ή μώλωπες χωρίς να υπάρχει τραυματισμός.**

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ένας μικρός αριθμός ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα ενδέχεται να αναπτύξει πρόσθετες μορφές καρκίνου, ειδικά αιματολογικές κακοήθειες, και είναι πιθανό ότι αυτός ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί με τη θεραπεία με Thalidomide BMS, συνεπώς ο γιατρός σας θα πρέπει να αξιολογήσει προσεκτικά τα οφέλη και τους κινδύνους όταν σας συνταγογραφεί Thalidomide BMS.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- Δυσκοιλιότητα.
- Αίσθημα ζάλης.
- Υπνηλία, αίσθημα κόπωσης.
- Τρέμουλο (τρόμος).
- Μειωμένη ή μη φυσιολογική αίσθηση (δυσαισθησία).
- Οίδημα χεριών και ποδιών.
- Χαμηλός αριθμός αιμοσφαιρίων. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι έχετε περισσότερη πιθανότητα ανάπτυξης λοιμώξεων. Ο γιατρός σας μπορεί να παρακολουθεί τα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Thalidomide BMS.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 10 ανθρώπους)

- Δυσπενία, αίσθημα ζάλης (ναυτία), έμετος, ξηροστομία.
- Εξάνθημα, ξηροδερμία.
- Μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία) συνοδευόμενη από πυρετό και λοίμωξη.
- Ταυτόχρονη μείωση του αριθμού των ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων

(πανκυτταροπενία).

- Αίσθημα αδυναμίας, λιποθυμίας ή αστάθειας, απώλεια ενέργειας ή δύναμης, υπόταση.
- Πυρετός, γενική αδιαθεσία.
- Σπασμοί.
- Τλιγος που καθιστά δύσκολη τη διατήρηση της ισορροπίας και τη φυσιολογική κίνηση.
- Θαμπή όραση.
- Πνευμονική λοίμωξη (πνευμονία), πνευμονική νόσος.
- Αργός καρδιακός ρυθμός, καρδιακή ανεπάρκεια.
- Κατάθλιψη, σύγχυση, μεταβλητή διάθεση, άγχος.
- Μειωμένη ακοή ή κώφωση.
- Νεφρική νόσος (νεφρική ανεπάρκεια).

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 100 ανθρώπους)

- Φλεγμονή και οίδημα των βρογχικών αγωγών (βρογχίτιδα).
- Φλεγμονή των κυττάρων που επικαλύπτουν το στομαχικό τοίχωμα.
- Οπή σε κάποιο σημείο του παχέος εντέρου (κόλον), η οποία μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη.
- Απόφραξη εντέρου.
- Πτώση της αρτηριακής πίεσης κατά την όρθια θέση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε λιποθυμία.
- Ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού (καρδιακός αποκλεισμός ή κολπική μαρμαρυγή), αίσθηση λιποθυμίας ή λιποθυμία.

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Υπολειτουργία του θυροειδούς (υποθυρεοειδισμός).
- Σεξουαλική δυσλειτουργία, για παράδειγμα ανικανότητα.
- Σοβαρή λοίμωξη του αίματος (σηψαιμία) συνοδευόμενη από πυρετό, ρίγη και έντονο τρέμουλο και πιθανώς επιπλεγμένη από χαμηλή αρτηριακή πίεση και σύγχυση (σηπτική καταπληξία).
- Σύνδρομο Λύσης Όγκου – μεταβολικές επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν κατά τη θεραπεία του καρκίνου και μερικές φορές ακόμη και χωρίς θεραπεία. Αυτές οι επιπλοκές προκαλούνται από τα προϊόντα αποδόμησης των καρκινικών κυττάρων που πεθαίνουν και μπορεί να περιλαμβάνουν τα ακόλουθα: μεταβολές στη χημεία του αίματος, υψηλό κάλιο, φώσφορο, ουρικό οξύ και χαμηλό ασβέστιο, οδηγώντας κατά συνέπεια σε μεταβολές στη νεφρική λειτουργία, τον καρδιακό παλμό, σε σπασμούς και ενίοτε, σε θάνατο.
- Βλάβη στο ήπαρ (ηπατική διαταραχή), συμπεριλαμβανομένων μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων ηπατικών δοκιμασιών.
- Αιμορραγία από το στομάχι ή τα έντερα (γαστρεντερική αιμορραγία).
- Επιδείνωση των συμπτωμάτων της νόσου του Parkinson (όπως τρόμος, κατάθλιψη ή σύγχυση).
- Πόνος στην άνω κοιλία ή και την πλάτη, που ενδέχεται να είναι έντονος και να επιμένει για μερικές ημέρες, πιθανώς συνοδευόμενος από ναυτία, έμετο, πυρετό και ταχύ παλμό – αυτά τα συμπτώματα ενδέχεται να οφείλονται στη φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα).
- Αύξηση στην αρτηριακή πίεση εντός των αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν τους πνεύμονες, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε δύσπνοια, κούραση, ζάλη, πόνο στο στήθος, ταχύτερο καρδιακό παλμό, ή οίδημα στα πόδια ή τους αστραγάλους (πνευμονική υπέρταση).
- Ιογενείς λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένου του έρπητα ζωστήρα (γνωστού επίσης ως «ζωστήρα», μιας ιογενούς νόσου που προκαλεί επώδυνο δερματικό εξάνθημα με φουσκάλες) και επανεμφάνιση της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β (η οποία μπορεί να προκαλέσει κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών, σκουρόχρωμα καφέ ούρα, πόνος στο στομάχι δεξιάς πλευράς, πυρετό και αίσθημα ναυτίας ή αδιαθεσία).
- Μια πάθηση του εγκεφάλου με συμπτώματα στα οποία περιλαμβάνονται αλλαγές στην όραση, κεφαλαλγία, σπασμοί και σύγχυση, με ή χωρίς υψηλή αρτηριακή πίεση (Σύνδρομο Αναστρέψιμης Οπίσθιας Εγκεφαλοπάθειας ή PRES - Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome).
- Μια πάθηση που επηρεάζει το δέρμα, η οποία προκαλείται από τη φλεγμονή των μικρών αιμοφόρων αγγείων συνοδευόμενη από πόνο στις αρθρώσεις και πυρετό (λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Thalidomide BMS

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην καρτέλα και το blister μετά τη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Να μη χρησιμοποιείτε εάν παρατηρήσετε τυχόν φθορά ή ίχνη παραβίασης.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Στο τέλος της θεραπείας σας θα πρέπει να επιστρέψετε όλα τα αχρησιμοποίητα καψάκια στον φαρμακοποιό ή τον γιατρό σας. Αυτό θα αποτρέψει τυχόν ακατάλληλη χρήση.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Thalidomide BMS

- Η δραστική ουσία είναι η θαλιδομίδη. Κάθε καψάκιο περιέχει 50 mg θαλιδομίδης.
- Τα άλλα έκδοχα είναι:
 - Το καψάκιο περιέχει προζελατινοποιημένο άμυλο και στεατικό μαγνήσιο.
 - Το περίβλημα του καψακίου περιέχει ζελατίνη και διοξείδιο του τιτανίου (E171).
 - Το μελάνι εκτύπωσης αποτελείται από κόμμεα λάκκας, μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172) και προπυλενογλυκόλη.

Εμφάνιση του Thalidomide BMS και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Thalidomide BMS περιέχει λευκά σκληρά καψάκια με την επισήμανση "Thalidomide BMS50 mg". Τα καψάκια παρέχονται σε καρτέλες που περιέχουν 28 καψάκια (2 κυψέλες των 14 καψακίων έκαστη).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.