

Ważna Informacja przeznaczona dla fachowego personelu ochrony zdrowia dotycząca związku pomiędzy stosowaniem produktu Thalidomide Celgene® (talidomid) i zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych żył i tętnic.

Szanowni Państwo

Firma Celgene pragnie przekazać Państwu nowe, ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Thalidomide Celgene® (talidomidu).

Streszczenie

- U pacjentów leczonych talidomidem, poza znanym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, występuje podwyższone ryzyko wystąpienia tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, włączając w to zawał mięśnia sercowego i zdarzenia naczyniowo-mózgowe.
- U większości pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia zakrzepowo-zatorowe żył i tętnic związane z leczeniem talidomidem, stwierdzono możliwe do zidentyfikowania czynniki ryzyka tych zaburzeń.
- Należy podjąć działania, mające na celu minimalizację wszystkich czynników ryzyka, w przypadku których jest to możliwe (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia).
- Fachowemu personelowi ochrony zdrowia zaleca się, aby rozważyli ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych żył i tętnic oraz zasadność stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej przy podejmowaniu decyzji o leczeniu talidomidem.

Pracownicy ochrony zdrowia powinni również zwrócić uwagę na następujące fakty związane ze zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi:

- Ryzyko to zdaje się być największe w okresie pierwszych 5 miesięcy terapii.
- W okresie co najmniej pierwszych 5 miesięcy terapii, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowych, należy zastosować profilaktykę przeciwzakrzepową. Decyzję o stosowaniu profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po dokonaniu dokładnej oceny czynników ryzyka występujących u danego pacjenta.
- Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie, jak też jednoczesne stosowanie czynników zwiększających krwiotworzenie lub innych czynników, takich jak hormonalna terapia zastępcza, mogą także zwiększyć ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u tych pacjentów. U pacjentów ze szpiczakiem mnogim przyjmujących talidomid jednocześnie z tymi czynnikami należy zachować ostrożność. Szczególnie, jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) należy przerwać leczenie czynnikami krwiotwórczymi.

Treść niniejszego listu oraz uaktualnienia Charakterystyki Produktu Leczniczego Thalidomide Celgene® zostały zatwierdzone przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Dodatkowe informacje o epizodach tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej

Produkt Thalidomide Celgene 50 mg kapsułki twarde uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w całej Unii Europejskiej, do stosowania w połączeniu z melfalanem i prednizolonem, w leczeniu pierwszego rzutu szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.

Najnowszy przegląd danych z badań po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazuje, że około jednej trzeciej wszystkich zgłaszanych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych związanych z talidomidem dotyczyło tętnic, z których większość stanowiły zawały mięśnia sercowego oraz inne incydenty sercowo-naczyniowe (odpowiednio: 54,2% oraz 19,8%). W tych przypadkach mechanizmy patofizjologiczne tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej są nieznanne.

Punkt 4.4. (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) Charakterystyki Produktu Leczniczego Thalidomide Celgene zostały zaktualizowane tak, aby zawierały ostatnio zidentyfikowane ryzyko wystąpienia zdarzeń tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej, włączając w to zawał mięśnia sercowego i inne incydenty sercowo-naczyniowe oraz wskazówki dotyczące minimalizowania czynników ryzyka zakrzepicy, w przypadku których jest to możliwe.

W związku z silnym działaniem teratogennym talidomidu u ludzi oraz istotnym ryzykiem klinicznym, dla talidomidu wprowadzono Plan Zarządzania Ryzykiem, który został uzgodniony z Europejską Agencją Leków (EMA) oraz z Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Plan ten zawiera Program Zapobiegania Cięży, mający na celu uniknięcie jakiegokolwiek ekspozycji na talidomid podczas ciąży, monitorowanie istotnych klinicznie czynników ryzyka związanych ze stosowaniem talidomidu, takich jak neuropatia obwodowa i zdarzenia zakrzepowo-zatorowe oraz dostarczenie materiałów edukacyjnych.

Wezwanie do Raportowania

Pragniemy przypomnieć, że działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Thalidomide Celgene powinny być zgłaszane zgodnie z krajowym systemem zgłaszania spontanicznego.

Zgłoszenia powinny być wysyłane do:

lek. Izabela Sakowska

Celgene Drug Safety Poland Celgene sp. z o.o.

ul. Królowej Marysieńki 4a

02-954 Warszawa

e-mail: drugsafety-poland@celgene.com

tel.: 22 550 37 05

fax: 22 842 12 52

lub

Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych URPLWMIpB

ul. Żąbkowska 41

03-736 Warszawa

tel.: 22 492 13 01

fax: 22 492 13 09

Celgene sp. z o.o.
ul. Królowej Marysieńki 4a
02-954 Warszawa, Polska

tel.: +48 22 550 3700
fax: +48 22 550 3711

NIP: 107-00-10-323

KRS: 0000299642; Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy w Warszawie, XII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego
Kapitał Zakładowy: 100 000 PLN



W celu uzyskania dalszych informacji prosimy kontaktować się z:

Celgene sp. z o.o.
ul. Królowej Marysieńki 4a
02-954 Warszawa
tel.: 22 550 37 00
fax: 22 550 37 10

Z wyrazami szacunku

Izabela Sakowska

Izabela Sakowska

Aneks:

Charakterystyka Produktu Leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid).

Celgene sp. z o.o.
ul. Królowej Marysieńki 4a
02-954 Warszawa, Polska

tel.: +48 22 550 3700
fax: +48 22 550 3711

NIP: 107-00-10-323
KRS: 0000299642; Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy w Warszawie, XII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego
Kapitał Zakładowy: 100 000 PLN

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thalidomide Celgene 50 mg kapsułki twarde.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 50 mg talidomidu.

Substancje pomocnicze:

Każda kapsułka zawiera 257,2 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Białe, nieprzezroczyste kapsułki oznaczone jako „Thalidomide 50 mg Celgene”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem przeznaczony jest do leczenia pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.

Thalidomide Celgene jest przepisywany i wydawany zgodnie z „Programem zapobiegania ciąży Thalidomide Celgene” (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Zalecane dawkowanie dla osób dorosłych

Zalecana dawka doustna wynosi 200 mg na dobę.

Należy zastosować maksymalną ilość 12 sześciotygodniowych cykli.

Thalidomide Celgene należy zastosować w pojedynczej dawce przed snem, aby zmniejszyć jego działanie nasenne. Thalidomide Celgene można zażywać z pożywieniem lub bez.

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

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

W okresie co najmniej pierwszych 5 miesięcy terapii, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowych, należy zastosować profilaktykę przeciwzakrzepową. Zaleca się zastosowanie profilaktycznych leków przeciwzakrzepowych, takich jak heparyna drobnocząsteczkowa lub warfaryna, w szczególności u pacjentów obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka występowania zakrzepów. Decyzję o stosowaniu profilaktyki przeciwzakrzepowej

należy podjąć po dokonaniu dokładnej oceny czynników ryzyka dotyczących danego pacjenta (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.8).

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

Neuropatie obwodowe

Modyfikacje dawek ze względu na neuropatie obwodowe opisano w Tabeli 1.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawek Thalidomide Celgene w związku z występującą neuropatią w leczeniu pierwszego rzutu szpiczaka mnogiego.

Ciężkość neuropatii	Modyfikacja dawki i trybu leczenia
Stopień 1 (parestezja, osłabienie lub utrata odruchów) bez występowania utraty funkcji	Należy w dalszym ciągu kontrolować pacjenta przeprowadzając badanie podmiotowe i przedmiotowe. W przypadku nasilenia objawów należy rozważyć zmniejszenie dawki. Jakkolwiek zmniejszenie dawki nie zawsze przynosi złagodzenie objawów.
Stopień 2 (wpływający na funkcję, lecz nie na codzienne czynności)	Zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie i w dalszym ciągu kontrolować stan pacjenta przeprowadzając badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz badanie neurologiczne. W razie braku poprawy lub pogłębiania się neuropatii należy przerwać terapię. Jeśli nastąpi redukcja neuropatii do stopnia 1 lub w jeszcze większym stopniu, terapię można wznowić rozpoczynając , jeśli wskazuje na to korzystny wynik analizy korzyść/ryzyko.
Stopień 3 (zakłócający codzienne czynności)	Należy przerwać terapię.
Stopień 4 (neuropatia powodująca niepełnosprawność)	Należy przerwać terapię.

Osoby w podeszłym wieku

W odniesieniu do osób w podeszłym wieku nie są zalecane żadne modyfikacje dawek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

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

Dzieci i młodzież

Stosowania Thalidomide Celgene nie zaleca się u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności leku u takich pacjentów.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na talidomid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Kobiety w ciąży (patrz punkt 4.6)
- Kobiety zdolne do zajścia w ciążę, chyba że spełnione są warunki „Programu zapobiegania ciąży Thalidomide Celgene” (patrz punkty 4.4 i 4.6)

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania teratogenne

Talidomid jest środkiem o znanym działaniu teratogennym obejmującym często występujące, poważne i zagrażające życiu wady wrodzone. Talidomid nie może być stosowany przez kobiety w ciąży lub przez kobiety, które mogą zajść w ciążę, chyba że spełnione są wszystkie wymagania „Programu zapobiegania ciąży Thalidomide Celgene”. Wszyscy pacjenci, zarówno kobiety jak i mężczyźni, muszą spełniać wymagania „Programu zapobiegania ciąży Thalidomide Celgene”.

Kryteria dotyczące kobiet niezdolnych do zajścia w ciążę

Pacjentka lub partnerka pacjenta płci męskiej jest uznawana za osobę zdolną do zajścia w ciążę, chyba że spełnia co najmniej jeden z poniższych kryteriów:

- Wiek ≥ 50 lat i naturalny brak miesiączki przez okres ≥ 1 roku*.
- Przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa.
- Uprzednie obustronne wycięcie przydatków macicy lub macicy.
- Genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

*Brak miesiączki występujący w wyniku terapii przeciwnowotworowej nie wyklucza możliwości zajścia w ciążę.

Poradnictwo

Stosowanie talidomidu jest przeciwwskazane u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę, o ile nie zostaną spełnione wszystkie poniższe warunki:

- Kobieta rozumie ryzyko powstania wad wrodzonych u nienarodzonego dziecka.
- Kobieta rozumie konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji, kontynuowanej nieprzerwanie przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem terapii, przez cały okres terapii oraz przez 4 tygodnie po jej zakończeniu.
- Nawet jeśli u kobiety zdolnej do zajścia w ciążę wystąpi zanik menstruacji, musi ona postępować zgodnie ze wszystkimi zaleceniami dotyczącymi skutecznej antykoncepcji.
- Kobieta powinna być zdolna do przestrzegania zasad skutecznej antykoncepcji.
- Kobieta została poinformowana i rozumie możliwe konsekwencje zajścia w ciążę oraz konieczność natychmiastowego skonsultowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia ryzyka ciąży.
- Kobieta rozumie konieczność podjęcia terapii niezwłocznie po wydaniu jej talidomidu, po uzyskaniu ujemnego wyniku testu ciążowego.
- Kobieta rozumie konieczność i zgadza się na poddawanie badaniom na obecność ciąży co 4 tygodnie.
- Kobieta potwierdza, że rozumie zagrożenia i konieczne środki ostrożności związane ze stosowaniem talidomidu.

Ponieważ talidomid występuje w nasieniu, mężczyźni zażywający talidomid muszą spełniać następujące warunki

- Rozumie ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u dziecka w przypadku podjęcia stosunków seksualnych z kobietą w ciąży.
- Rozumie konieczność stosowania prezerwatywy w przypadku podjęcia stosunków seksualnych z kobietą w ciąży lub kobietą zdolną do zajścia w ciążę, która nie stosuje skutecznej antykoncepcji.

Lekarz przepisujący lek musi się upewnić, że

- Pacjent postępuje zgodnie z warunkami „Programu zapobiegania ciąży Thalidomide Celgene”.
- Pacjent potwierdza, że zrozumiał/-a wymienione powyżej warunki.

Antykoncepcja

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę muszą stosować jedną skuteczną metodę antykoncepcyjną w okresie 4 tygodni poprzedzających terapię talidomidem, podczas trwania terapii oraz przez 4 tygodnie po zakończeniu terapii, a także w przypadku przerwania terapii, chyba że pacjentka zobowiąże się do całkowitej wstrzeźliwości potwierdzonej co miesiąc. Jeśli kobieta nie stosuje skutecznej metody antykoncepcji, musi zwrócić się najlepiej do odpowiednio przeszkolonego specjalisty w celu uzyskania porady, aby możliwe było rozpoczęcie stosowania skutecznej metody antykoncepcyjnej.

Poniżej wymieniono przykłady skutecznych metod antykoncepcyjnych:

- Podskórny implant hormonalny
- System wewnątrzmaciczny uwalniający lewonorgestrel
- Octan medroksyprogesteronu
- Sterylizacja jajowodowa
- Stosunki seksualne wyłącznie z partnerem poddanym wazektomii; wazektomia musi być potwierdzona dwoma ujemnymi wynikami analizy nasienia
- Pigułki hamujące owulację zawierające wyłącznie progesteron (np. dezogestrel)

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

Testy ciążowe

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

Przed rozpoczęciem terapii

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

Okres kontrolny i zakończenie terapii

Test ciążowy pod kontrolą personelu medycznego powinien być powtarzany co 4 tygodnie, wyłącznie z okresem 4 tygodni po zakończeniu terapii. Test ciążowy powinien zostać wykonany w dniu wizyty, podczas której zostanie przepisany lek lub w ciągu 3 dni przed tą wizytą.

Mężczyźni

Ponieważ stwierdzono obecność talidomidu w nasieniu, pacjenci płci męskiej muszą stosować prezerwatywę w całym okresie terapii oraz w okresie 1 tygodnia po jej przerwaniu lub zaniechaniu, jeśli utrzymują stosunki seksualne z kobietą w ciąży lub kobietą zdolną do zajścia w ciążę, która nie stosuje skutecznej antykoncepcji.

Restrykcje dotyczące przepisywania i wydawania leku

W przypadku kobiet zdolnych do zajścia w ciążę wystawianie recept na Thalidomide Celgene powinno być ograniczone do 4 tygodni leczenia i kontynuacja leczenia wymaga wystawienia nowej recepty. Najlepiej, aby badanie ciążowe, wystawienie recepty i wydanie leku odbyły się tego samego dnia. Wydanie talidomidu powinno nastąpić w okresie nie dłuższym niż 7 dni od przepisania leku.

Dla wszystkich innych pacjentów wystawianie recept na Thalidomide Celgene powinno być ograniczone do 12 tygodni i kontynuacja leczenia wymaga wystawienia nowej recepty.

Dodatkowe środki ostrożności

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

Podczas trwania terapii oraz w okresie 1 tygodnia po jej zakończeniu pacjenci nie powinni być krwiodawcą ani dawcą nasienia.

Materiały szkoleniowe

Aby pomóc pacjentom w uniknięciu narażenia płodu na działanie talidomidu oraz w celu dostarczenia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa podczas leczenia, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zapewni pracownikom służby zdrowia materiały szkoleniowe. „Program zapobiegania ciąży Thalidomide Celgene” wzmacnia ostrzeżenia dotyczące teratogennego działania talidomidu, zapewnia porady w zakresie antykoncepcji przed rozpoczęciem terapii oraz udziela wskazówek dotyczących konieczności przeprowadzania badań ciążyowych. Lekarz jest zobowiązany do przekazania pacjentkom zdolnym do zajścia w ciążę oraz pacjentom płci męskiej odpowiedniej, pełnej informacji dotyczącej ryzyka powstania wad wrodzonych oraz ścisłych zasad zapobiegania ciąży, określonych w „Programie zapobiegania ciąży Thalidomide Celgene”.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Zawał mięśnia sercowego:

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

Incydenty choroby zakrzepowo-zatorowej żył i tętnic:

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

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

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

Neuropatia obwodowa

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

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

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

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

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

Omdlenia i bradykardia

Pacjentów należy kontrolować w kierunku występowania omdleń i bradykardii. W pewnych przypadkach konieczne może być zmniejszenie dawki leku lub przerwanie terapii.

Reakcje skórne

Jeśli w dowolnym momencie terapii u pacjenta wystąpią toksyczne reakcje skórne, np. zespół Stevensa-Johnsona, terapię należy przerwać na stałe.

Senność

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

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

Zespół lizy guza:

Pacjenci, u których zmiany nowotworowe są rozległe przed rozpoczęciem leczenia, należą do grupy ryzyka zespołu lizy guza. Pacjenci ci powinni zostać poddani ścisłej obserwacji. Należy zastosować odpowiednie środki ostrożności.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby:

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

Nietolerancja laktozy

Kapsułki zawierają laktozę. Pacjenci z rzadkimi, dziedzicznymi zaburzeniami tolerancji galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub nieprawidłowym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ talidomid jest słabym substratem dla izoenzymów cytochromu P450 (CYP), wystąpienie klinicznie istotnych interakcji z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez ten enzym jest mało prawdopodobne. Mechanizm hydrolizy nieenzymatycznej sugeruje, że możliwość wystąpienia interakcji talidomidu z innymi lekami jest niewielka.

Wzmocnienie działania uspokajającego innych produktów leczniczych

Talidomid wykazuje działanie uspokajające, może więc wzmacniać działanie leków uspokajających, nasennych, antypsychotycznych, przeciwhistaminowych H1, pochodnych opioidowych, barbituranów i alkoholu. Należy zachować ostrożność podając talidomid w połączeniu z produktami leczniczymi wywołującymi senność.

Bradykardia

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

Produkty lecznicze o potwierdzonym działaniu wywołującym neuropatię obwodową

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

Hormonalne środki antykoncepcyjne

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

Warfaryna

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

Digoksyna:

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie leku Thalidomide Celgene jest przeciwwskazane w okresie ciąży oraz u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę, o ile nie są spełnione wszystkie warunki „Programu zapobiegania ciąży Thalidomide Celgene” (patrz punkt 4.3).

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

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę muszą stosować jedną, skuteczną metodę antykoncepcyjną w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem terapii, podczas terapii, oraz w okresie 4 tygodni po zakończeniu terapii talidomidem (patrz punkt 4.4). Jeśli kobieta leczona talidomidem zajdzie w ciążę, terapia musi zostać **natychmiast** przerwana, a pacjentka powinna zostać skierowana do lekarza specjalisty lub lekarza z doświadczeniem w teratologii w celu przeprowadzenia badań i uzyskania porady.

Pacjenci płci męskiej, których partnerki są zdolne do zajścia w ciążę

Ponieważ stwierdzono obecność talidomidu w nasieniu, pacjenci płci męskiej muszą stosować prezerwatywę przez cały okres terapii oraz przez tydzień po jej przerwaniu lub zaniechaniu, jeśli utrzymują stosunki seksualne z kobietą w ciąży lub zdolną do zajścia w ciążę niestosującą skuteczną antykoncepcji.

Jeżeli partnerka mężczyzny przyjmującego talidomid zajdzie w ciążę, musi ona zostać skierowana do teratologa lub lekarza mającego doświadczenie w dziedzinie teratologii w celu przeprowadzenia oceny i uzyskania porady.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy talidomid jest wydzielany z ludzkim mlekiem. W badaniach przeprowadzanych na zwierzętach wykazano obecność talidomidu w mleku. Z tego względu podczas terapii talidomidem należy przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jednakże talidomid może powodować senność i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia takiego działania należy pouczyć pacjentów, aby w trakcie terapii z zastosowaniem talidomidu nie prowadzili pojazdów, nie obsługiwali maszyn i nie wykonywali czynności o podwyższonym stopniu ryzyka.

4.8 Działania niepożądane

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

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

W Tabeli 2 zawarto jedynie te działania niepożądane, w stosunku do których można było ustalić zależność przyczynowo-skutkową z terapią z zastosowaniem produktu leczniczego. Podane w niej częstości występowania oparte są na obserwacjach uzyskanych w toku kluczowych porównawczych badań klinicznych nad wpływem talidomidu w terapii skojarzonej z melfalanem i prednizonem u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Poza działaniami niepożądanymi stwierdzonymi w badaniu kluczowym, w Tabeli 2 zaprezentowano działania niepożądane związane z talidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, a także określone na podstawie doświadczeń uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

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

Tabela 2: Częstość działań niepożądanych - talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem

Klasa narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia serca		Niewydolność serca Bradykardia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia Leukopenia Anemia Limfopenia Trombocytopenia	
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa* Drżenie Zawroty głowy Parestezja Zaburzenie czucia Senność	Zaburzenia koordynacji
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zator tętnicy płucnej* Śródmiąższowa choroba płuc Bronchopneumopatia Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie	Wymioty Suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Toksyczne wykwity skórne Wysypka Suchość skóry
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie płuc
Zaburzenia naczyniowe		Zakrzepica żył głębokich*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy	Gorączka Astenia Złe samopoczucie
Zaburzenia psychiczne		Stan splątania Depresja

* Patrz szczegóły podane poniżej

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

Dodatkowe reakcje niepożądane stwierdzone po dopuszczeniu talidomidu do obrotu, a niestwierdzone w badaniu kluczowym, obejmują: toksyczno-rozplywną martwicę naskórka, niedrożność jelit, niedoczynność tarczycy, zaburzenia czynności płciowych, zespół lizy guza, perforację żołądka i jelit, nadwrażliwość, osłabienie słuchu lub głuchotę, niewydolność nerek, zawał mięśnia sercowego oraz pogorszenie się objawów choroby Parkinsona.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Działania niepożądane obejmujące zaburzenia hematologiczne przedstawiono w zestawieniu z produktem porównawczym, ponieważ ma on znaczący wpływ na występowanie tych zaburzeń (Tabela 3).

Tabela 3: Porównanie zaburzeń hematologicznych wywoływanych przez terapie skojarzone melfalan, prednizon (MP) oraz melfalan, prednizon, talidomid (MPT) w ramach badania IFM 99-06 (patrz punkt 5.1).

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

* Kryteria WHO

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

Teratogenność

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

Incydenty choroby zakrzepowo-zatorowej żył i tętnic:

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

Neuropatia obwodowa:

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

4.9 Przedawkowanie

W literaturze opisano osiemnaście przypadków przedawkowania, dotyczyły one dawek do 14,4 g. Nie donoszono o przypadkach śmierci, a wszyscy pacjenci, którzy przedawkowali, wrócili do zdrowia bez następstw. Nie ma specyficznego antidotum na przedawkowanie talidomidu. W przypadku przedawkowania należy kontrolować czynności życiowe pacjenta i zapewnić mu odpowiednią opiekę, aby utrzymać odpowiednie ciśnienie krwi i wydolność oddechową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środek immunosupresyjny, kod ATC: L04AX 02.

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

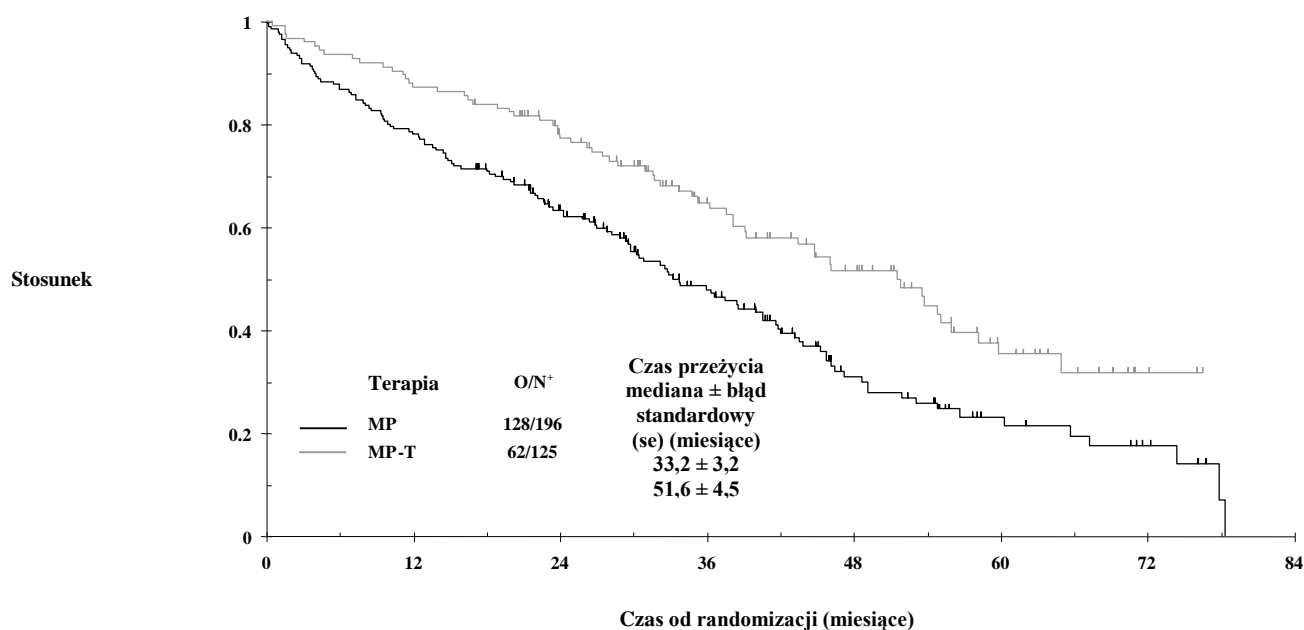
Talidomid wykazuje działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i potencjalnie przeciwnowotworowe. Dane uzyskane w badaniach *in vitro* oraz w badaniach klinicznych sugerują, że działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i przeciwnowotworowe talidomidu może być związane z hamowaniem nadmiernej produkcji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

Skuteczność kliniczna

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

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

Rysunek 1: Całkowity czas przeżycia (OS) w zależności od terapii



5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Stwierdzono, że wiązanie enancjomerów (+)-(R) i (-)-(S) przez białka osocza wynosi odpowiednio 55% i 65%. Talidomid jest obecny w nasieniu pacjentów w stężeniu zbliżonym do stężenia leku w osoczu. Z tego względu w związku ze stwierdzonym teratogennym działaniem leku, podczas terapii z zastosowaniem talidomidu oraz w okresie 1 tygodnia po jej zakończeniu, pacjenci płci męskiej muszą stosować prezerwatywy, jeżeli partnerka jest w ciąży lub może rodzić dzieci i nie stosuje skutecznych środków zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.4).

Metabolizm

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

Wydalenie

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

Istnieje liniowa zależność pomiędzy masą ciała a szacunkowym klirensiem talidomidu. U pacjentów ze szpiczakiem mnogim o masie ciała 47-133 kg, klirens talidomidu wyniósł około 6-12 l/h.

Zaobserwowano przyrost klirensu o 0,621 l/h przy wzroście masy ciała o 10 kg. Jednakże, wiek, płeć, czynność nerek lub skład krwi nie mają istotnego wpływu na dystrybucję talidomidu.

Niewydolność wątroby i nerek

Udział cytochromu P450 w wątrobie w metabolizmie talidomidu jest niewielki, a talidomid w niezmienionej postaci nie jest wydalany przez nerki. Oznaczenia czynności nerek (Cl_k) oraz czynności wątroby (skład krwi) wskazują na niewielki udział czynności nerek i wątroby na farmakokinetykę talidomidu. W związku z tym, oczekuje się, że niewydolność wątroby lub nerek nie będzie miała wpływu na metabolizm talidomidu. Dane od pacjentów w końcowej fazie choroby nerek sugerują, że czynność nerek nie ma wpływu na farmakokinetykę talidomidu. Jednakże, jako że czynne farmakologicznie metabolity są wydalane z moczem, zaleca się, aby pacjentów z ciężką niewydolnością nerek poddać ścisłej obserwacji w kierunku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skład kapsułki:

Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon (Typu A)
Powidon
Kwas stearynowy
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka kapsułki:

Żelatyna
Dwutlenek tytanu (E171)

Tusz drukarski:

Szelak
Czarny tlenek żelaza (E172)
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PCW/PE/Aclar/aluminium zawierający 14 kapsulek

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

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Po zakończeniu leczenia wszystkie nieużyte kapsułki trzeba oddać do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Celgene Europe Ltd
Riverside House
Riverside Walk
Windsor
SL4 1NA
Wielka Brytania
Tel: +44 (0)1753 240600
Faks: +44 (0)1753 240899

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/443/001

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

16/04/2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Penn Pharmaceutical Services Limited
Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
Wielka Brytania

Celgene Europe Limited
Riverside House
Riverside Walk
Windsor
SL4 1NA
Wielka Brytania

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy wydawany wyłącznie z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks 1: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2.).

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. Podmiot Odpowiedzialny (PO) powinien uzgodnić szczegóły kontrolowanego systemu dystrybucji z odnośnymi władzami i musi wdrożyć taki program w skali krajowej, aby zapewnić, że:
 - Przed zwolnieniem produktu do obrotu wszyscy lekarze i farmaceuci, którzy będą mogli zapisywać lub wydawać Thalidomide Celgene, otrzymają list przewodni do pracowników służby zdrowia przedstawiony poniżej.
 - Przed przepisaniem leku wszyscy pracownicy służby zdrowia, którzy zamierzają przepisywać (a także wydawać, w porozumieniu z odnośnymi władzami) Thalidomide Celgene, otrzymają zestaw edukacyjny dla pracownika służby zdrowia, zawierający następujące elementy:
 - Ulotka dla pracownika służby zdrowia
 - Ulotka edukacyjna dla pacjenta
 - Karty pacjenta
 - Charakterystykę produktu leczniczego, ulotkę dołączoną do opakowania oraz etykiety
2. PO powinien wdrożyć program zapobiegania ciąży (PZC) w każdym kraju członkowskim. Szczegóły PZC powinny być uzgodnione z odnośnymi władzami krajowymi w każdym kraju członkowskim i wdrożone przed rozpoczęciem obrotu produktem leczniczym.
3. PO powinien uzgodnić ostateczny tekst listu przewodniego do pracowników służby zdrowia oraz zawartość zestawu edukacyjnego dla pracownika służby zdrowia z odnośnymi władzami krajowymi w każdym kraju członkowskim przed rozpoczęciem obrotu produktem i upewnić się, że materiały te zawierają kluczowe elementy określone poniżej.

4. PO powinien uzgodnić sposób wdrażania systemu kart pacjenta w każdym kraju członkowskim.
5. PO powinien upewnić się, że materiały edukacyjne zostały dostarczone krajowym organizacjom pacjentów do wglądu lub, jeśli takowe nie istnieją lub nie mogą włączyć się w ten proces, przez odpowiednią grupę pacjentów nieznaną historii talidomidu. Wyniki testowania przez użytkowników powinny zostać dostarczone upoważnionemu organowi władz krajowych, a wersja ostateczna materiałów powinna uzyskać zatwierdzenie na szczeblu narodowym.
6. Przed zwolnieniem produktu do obrotu PO powinien także uzgodnić następujące kwestie w każdym kraju członkowskim:
 - Najwłaściwsze strategie monitorowania wykorzystania leku poza wskazaniami (off-label) na terenie poszczególnych krajów
 - Zbieranie szczegółowych danych zawierających co najmniej dane demograficzne pacjentów oraz dane dotyczące wskazań w celu ścisłego monitorowania użytkownika leku poza wskazaniami na obszarze kraju
 - Ustanowienie krajowych środków oceny skuteczności i przestrzegania PZC.
7. PO poinformuje EMA oraz odpowiednich pacjentów w kraju i przedstawicieli ofiar o proponowanej dacie wprowadzenia do obrotu przed wprowadzeniem do obrotu w poszczególnych krajach członkowskich.

Kluczowe elementy, które należy załączyć

List do pracowników służby zdrowia

List do pracowników służby zdrowia składa się z dwóch części:

- Zasadniczy tekst uzgodniony z CHMP
- Odębne krajowe wymagania uzgodnione z odnośnymi władzami, dotyczące:
 - Dystrybucji produktu
 - Procedury zapewnienia, że przed wydaniem talidomidu powzięto wszelkie odpowiednie kroki

Zestaw edukacyjny dla pracownika służby zdrowia

W zestawie edukacyjnym dla pracownika służby zdrowia znajdują się następujące elementy:

- Broszura dla pracownika służby zdrowia
 - Historia działania talidomidu, Thalidomide Celgene wskazania zatwierdzone pozwoleniem
 - Dawkowanie
 - Maksymalny okres ważności recepty:
 - 4 tygodnie dla kobiet zdolnych do zajścia w ciążę
 - 12 dla mężczyzn i kobiet niezdolnych do zajścia w ciążę
 - Tetragenność i konieczność unikania narażenia płodu na działanie leku
 - Obowiązki pracowników służby zdrowia, którzy chcą przepisywać lub wydawać Thalidomide Celgene, takie jak:
 - Potrzeba udzielenia pacjentom pełnej porady i poradnictwa
 - Upewnienie się, że pacjenci są w stanie przestrzegać wymagań bezpiecznego stosowania talidomidu
 - Potrzeba zapewnienia pacjentom odpowiednich materiałów edukacyjnych
 - Konieczność zgłaszania przypadków ciąży, neuropatii i innych działań niepożądanych do Celgene i miejscowych władz służby zdrowia (o ile to dotyczy danego kraju członkowskiego) za pomocą formularzy zawartych w zestawie edukacyjnym dla pracownika służby zdrowia
 - Porady dotyczące bezpieczeństwa odnoszące się do wszystkich pacjentów
 - Opis i sposób postępowania w przypadku wystąpienia incydentów żyłnej i tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej, chorób układu sercowo-naczyniowego i neuropatii obwodowej

- Sposób usuwania niepotrzebnego leku
 - Zakaz bycia krwiodawcą w okresie terapii oraz przez jeden tydzień po jej zakończeniu
 - Wdrożenie algorytmu *Planu zapobiegania ciąży*
 - Pomoże to w kategoryzacji pacjentów i ustaleniu wymaganych metod zapobiegania ciąży oraz metod testowania.
 - Informacje na temat programu zapobiegania ciąży
 - Definicja kobiety zdolnej do zajścia w ciążę (KZZC) i opis działań, które osoba wystawiająca receptę powinna powziąć, jeśli nie jest pewna, czy pacjentka może rodzić dzieci
 - Informacje na temat skutecznych metod antykoncepcyjnych
 - Porady dotyczące bezpieczeństwa dla KZZC
 - Konieczność unikania narażenia płodu na działanie leku
 - Wymagania dotyczące zapobiegania ciąży oraz określenie potrzeby stosowania odpowiednich metod antykoncepcyjnych
 - W razie potrzeby zmiany lub zaprzestania stosowania antykoncepcji:
 - kobieta musi zawiadomić lekarza, który zapisał środek antykoncepcyjny, że przyjmuje talidomid
 - kobieta musi zawiadomić lekarza, który przepisał talidomid, że przestała stosować lub zmieniła metodę antykoncepcji.
 - Wymagania dotyczące testów ciążowych
 - Porady dotyczące odpowiednich testów ciążowych
 - Częstość przeprowadzania testów (przed podjęciem terapii, miesięcznie podczas jej trwania i po jej zakończeniu)
 - Konieczność niezwłocznego przerwania terapii Thalidomide Celgene w przypadku podejrzenia ciąży
 - Konieczność niezwłocznego poinformowania lekarza w przypadku podejrzenia ciąży
 - Porady dotyczące bezpieczeństwa dla mężczyzn
 - Konieczność unikania narażenia płodu na działanie leku
 - Informacja, że talidomid przedostaje się do nasienia i konieczność używania prezerwatywy, jeśli partnerka jest w ciąży lub jest kobietą zdolną do zajścia w ciążę, niestosującą skutecznych metod antykoncepcyjnych
 - Konieczność niezwłocznego poinformowania lekarza w przypadku, gdy partnerka pacjenta stosującego Thalidomide Celgene zajdzie w ciążę i konieczność używania prezerwatywy zawsze podczas stosunku
 - Poinformowanie, że pacjent nie powinien oddawać nasienia w trakcie leczenia i przez jeden tydzień po odstawieniu talidomidu.
 - Wymagania sprawozdawcze dotyczące ciąży
 - Niezwłoczne przerwanie terapii Thalidomide Celgene w przypadku podejrzenia ciąży
 - Skierowanie pacjentki do lekarza specjalisty lub lekarza z doświadczeniem w zakresie teratologii w celu udzielenia porad i dokonania oceny
 - Wypełnienie sprawozdania o ciąży, które znajduje się w zestawie edukacyjnym dla pracownika służby zdrowia
 - Lokalne dane kontaktowe w celu zgłaszania przypadków podejrzenia ciąży
- Formularze do zgłaszania zajścia w ciążę i jej wyniku
 - Ocena leku dopuszczonego do sprzedaży i audyt zgodności (zgodnie z przepisami danego kraju członkowskiego)
 - Formularze informujące o wystąpieniu działania niepożądanego

- Formularze rozpoczęcia terapii
 - Należy przygotować trzy typy formularzy rozpoczęcia terapii:
 - Dla kobiet zdolnych do zajścia w ciążę
 - Dla kobiet niezdolnych do zajścia w ciążę
 - Dla pacjentów płci męskiej
 - Wszystkie formularze rozpoczęcia terapii powinny zawierać następujące elementy:
 - Ostrzeżenie o działaniu teratogennym
 - Data udzielenia porady
 - Potwierdzenie, że pacjent zrozumiał ryzyko talidomidu i środki PZC
 - Dane pacjenta, podpis i datę
 - Dane osoby przepisującej lek, podpis i datę
 - Cel dokumentu, zgodnie ze wskazaniem PZC: „Formularz rozpoczęcia terapii ma na celu ochronę pacjentów i ewentualnych płodów przez zapewnienie, aby pacjenci byli w pełni uświadomieni co do ryzyka teratogenności i innych niepożądanych reakcji związanych ze stosowaniem talidomidu. Formularz nie jest umową i nie zwalnia nikogo od odpowiedzialności za bezpieczne stosowanie produktu i zapobieżenie narażenia płodu.
 - Formularze rozpoczęcia leczenia dla pacjentek mogących rodzić dzieci powinien także zawierać:
 - Potwierdzenie, że lekarz omówił następujące tematy:
 - Konieczność uniknięcia narażenia płodu
 - To, że jeżeli kobieta jest w ciąży lub zamierza zajść w ciążę, to nie wolno jej przyjmować produktu Thalidomide Celgene
 - Potrzebę stosowania skutecznej antykoncepcji, kontynuowanej nieprzerwanie przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem terapii, przez cały okres terapii oraz przez 4 tygodnie po jej zakończeniu
 - W razie potrzeby zmiany lub zaprzestania stosowania antykoncepcji, kobieta musi zawiadomić:
 - lekarza, który zapisał środek antykoncepcyjny, że przyjmuje talidomid
 - lekarza, który przepisał talidomid, że przestała stosować lub zmieniła metodę antykoncepcji
 - Potrzebę wykonywania testów ciążowych przed rozpoczęciem leczenia, co cztery tygodnie w trakcie leczenia i po zakończeniu
 - Konieczność natychmiastowego zaprzestania stosowania leku Thalidomide Celgene w razie podejrzenia ciąży
 - Konieczność natychmiastowego zawiadomienia lekarza w razie podejrzenia ciąży
 - Zakaz dzielenia się z kimkolwiek produktami leczniczymi
 - Zakaz bycia krwiodawcą w trakcie leczenia i przez jeden tydzień po odstawieniu talidomidu.
 - To że po zakończeniu leczenia wszystkie nieużyte kapsułki trzeba oddać do apteki.
 - Formularze rozpoczęcia leczenia dla pacjentek nie mogących rodzić dzieci powinien także zawierać:
 - Potwierdzenie, że lekarz omówił następujące tematy:
 - Zakaz dzielenia się z kimkolwiek produktami leczniczymi
 - Zakaz bycia krwiodawcą w trakcie leczenia i przez jeden tydzień po odstawieniu talidomidu.
 - To że po zakończeniu leczenia wszystkie nieużyte kapsułki trzeba oddać do apteki.

- Formularze rozpoczęcia terapii dla pacjentów płci męskiej powinny również zawierać:
 - Potwierdzenie, że lekarz omówił następujące tematy:
 - Konieczność uniknięcia narażenia płodu
 - Talidomid znajduje się w nasieniu, dlatego trzeba stosować prezerwatywę, jeżeli partnerka seksualna jest w ciąży lub jeżeli mogąc zająć we ciążę nie stosuje skutecznej metody zapobiegania ciąży
 - Jeżeli partnerka zajdzie w ciążę, pacjent musi natychmiast zawiadomić o tym lekarza leczącego i zawsze stosować prezerwatywy podczas stosunków
 - Nie wolno mu być dawcą krwi ani nasienia w trakcie leczenia i przez jeden tydzień po odstawieniu talidomidu.
 - Zakaz dzielenia się z kimkolwiek produktami leczniczymi
 - To że po zakończeniu leczenia wszystkie nieużyte kapsułki trzeba oddać do apteki.
- Karty pacjenta lub równoważne dokumenty:
 - Dowód zaistniałego poradnictwa
 - Udokumentowanie statusu (nie)zdolności do zajścia w ciążę
 - miejsce, w którym lekarz zaznaczy, że pacjentka (mogąca rodzić dzieci) stosuje skuteczną antykoncepcję
 - potwierdzenie ujemnego wyniku testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia (jeżeli pacjentka może rodzić dzieci)
 - Daty i wyniki przeprowadzenia testu ciążowego
- Ulotki edukacyjne dla pacjentów
 - Można przygotować trzy typy ulotek lub jedną ulotkę edukacyjną dla pacjentów, zawierającą informacje dla wszystkich kategorii pacjentów:
 - Dla kobiet zdolnych do zajścia w ciążę i ich partnerów
 - Dla kobiet niezdolnych do zajścia w ciążę
 - Dla pacjentów płci męskiej
 - Wszystkie broszury dla pacjentów powinny zawierać następujące elementy:
 - Informację, że Thalidomide Celgene ma działanie teratogenne
 - Informację, że Thalidomide Celgene może spowodować wystąpienie zylnej i tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej lub chorób układu sercowo-naczyniowego i neuropatii obwodowej
 - Opis karty pacjenta i wyjaśnienie jej użycia w kraju członkowskim
 - Krajowe i inne zasady dotyczące wydania Thalidomide Celgene na receptę
 - Zakaz dzielenia się z kimkolwiek swoim Thalidomide Celgene z nikim innym
 - Zakaz bycia krwiodawcą
 - Wymóg informowania lekarza o wszelkich zdarzeniach niepożądanych
 - Informację, że po zakończeniu leczenia wszystkie nieużyte kapsułki trzeba oddać do apteki
 - W odpowiednich broszurach powinny zostać przedstawione następujące informacje:
 - Dla kobiet zdolnych do zajścia w ciążę
 - Konieczność unikania narażenia płodu na działanie leku
 - Potrzebę skutecznej antykoncepcji
 - W razie potrzeby zmiany lub zaprzestania stosowania antykoncepcji, kobieta musi zawiadomić:
 - lekarza, który zapisał środek antykoncepcyjny, że przyjmuje talidomid
 - lekarza, który przepisał talidomid, że przestała stosować lub zmieniła metodę antykoncepcji

- Konieczność wykonania testu ciążowego, tj. przed rozpoczęciem leczenia, co 4 tygodnie podczas leczenia i po jego zakończeniu
 - Konieczność niezwłocznego przerwania terapii Thalidomide Celgene w przypadku podejrzenia ciąży
 - Konieczność niezwłocznego poinformowania lekarza w przypadku podejrzenia ciąży
- Dla pacjentów płci męskiej
 - Konieczność unikania narażenia płodu na działanie leku
 - Informacja, że talidomid przedostaje się do nasienia i konieczność używania prezerwatywy, jeśli partnerka jest w ciąży lub jest kobietą zdolną do zajścia w ciążę, niestosującą skutecznych metod antykoncepcyjnych
 - Konieczność niezwłocznego poinformowania lekarza w przypadku, gdy partnerka pacjenta stosującego Thalidomide Celgene zajdzie w ciążę i konieczność używania prezerwatywy zawsze podczas stosunku
 - Poinformowanie, że pacjent nie powinien oddawać nasienia w trakcie leczenia i przez jeden tydzień po odstawieniu talidomidu

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych przedstawiony w Module 1.8.1 pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 10.0 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTA W OPAKOWANIU TEKSTUROWYM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thalidomide Celgene 50 mg twarde kapsułki.
Talidomid.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 50 mg talidomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 twardych kapsulek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

OSTRZEŻENIE: Talidomid powoduje wady wrodzone i śmierć płodu.

Pacjenci muszą przestrzegać zasad „Programu zapobiegania ciąży Thalidomide Celgene”.

Może wywoływać senność, a wówczas nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

PROSZĘ PRZECHOWYWAĆ OPAKOWANIE ZAMKNIĘTE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

Niewykorzystany produkt leczniczy należy zwrócić do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Ltd
Riverside House
Riverside Walk
Windsor
SL4 1NA
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/443/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Thalidomide Celgene 50 mg.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thalidomide Celgene 50 mg

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Thalidomide Celgene 50 mg kapsułki twarde
Talidomid

OTRZEŻENIE

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

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie przekazywać go innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Thalidomide Celgene i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Thalidomide Celgene
3. Jak stosować lek Thalidomide Celgene
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Thalidomide Celgene
6. Inne informacje

1. CO TO JEST THALIDOMIDE CELGENE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Co to jest Thalidomide Celgene

Thalidomide Celgene zawiera substancję aktywną o nazwie talidomid. Należy on do grupy leków nazywanych lekami immunosupresyjnymi. Leki te wpływają na komórki zaangażowane w układ immunologiczny (odpornościowy) organizmu. System immunologiczny odpowiada za obronę organizmu i pomaga zwalczać choroby i zakażenia.

W jakim celu stosuje się Thalidomide Celgene

Thalidomide Celgene stosuje się do leczenia szpiczaka mnogiego, raka szpiku kostnego. Szpiczak mnogi to rodzaj raka krwi, który atakuje podgrupę białych krwinek, które wytwarzają przeciwciała. Stosuje się go w połączeniu z dwoma innymi lekami, melfalanem i prednizonem, do leczenia pierwszego rzutu szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u takich, którzy nie mogą przyjmować dużych dawek chemioterapii. W głównym badaniu klinicznym takie połączenie wiązało się z dłuższą przeżywalnością wynoszącą około 18 miesięcy.

Dalsze informacje o wymienionych powyżej lekach dostępne są u lekarzy oraz w ulotkach dołączonych do opakowania tych leków.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU THALIDOMIDE CELGENE

Lekarz przekaze pacjentowi konkretne instrukcje dotyczące stosowania leku, w szczególności dotyczące wpływu talidomidu na nienarodzone dzieci (przedstawione w „Programie zapobiegania ciąży Thalidomide Celgene”).

Lekarz przekaze pacjentowi kartę pacjenta oraz wszelkie pozostałe istotne dokumenty. Należy je uważnie przeczytać i postępować zgodnie z zawartymi w nich wskazaniem.

Jeśli pacjent nie rozumie w pełni tych instrukcji, powinien zwrócić się do lekarza o ich wyjaśnienie, zanim zacznie stosować talidomid. Więcej informacji zamieszczono w tym rozdziale pod punktem „Szczególne środki ostrożności podczas stosowania Thalidomide Celgene” oraz „Ciąża”.

Kiedy nie stosować leku Thalidomide Celgene

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, podejrzewa u siebie ciążę lub planuje zajście w ciążę, **ponieważ Thalidomide Celgene powoduje wady wrodzone i śmierć płodu.**
- Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, lecz nie jest w stanie stosować koniecznych środków zapobiegania ciąży (przedstawionych w „Programie zapobiegania ciąży Thalidomide Celgene”)
- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na talidomid lub którykolwiek z innych składników leku Thalidomide Celgene (wymienionych poniżej punkcie 6. „Co zawiera Thalidomide Celgene”).

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

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Thalidomide Celgene

W następujących sytuacjach pacjent powinien porozmawiać z lekarzem zanim zastosuje ten lek:

Wszyscy pacjenci stosujący lek Thalidomide Celgene

Należy skonsultować się z lekarzem przed zastosowaniem tego leku, jeśli:

- U pacjenta występuje podwyższone ryzyko pojawienia się zakrzepów w żyłach (zakrzepica żył głębokich), w płucach (zator tętnicy płucnej) lub w tętnicach (zawał mięśnia sercowego);
- Pacjent nie rozumie porad dotyczących antykoncepcji przekazanych przez lekarza lub nie czuje się zdolny do przestrzegania otrzymanych zaleceń w tym zakresie;
- Pacjent cierpi na uszkodzenia nerwów, np. drętwienie, mrowienie lub ból kończyn.

Dla kobiet stosujących Thalidomide Celgene

Zanim pacjentka zastosuje terapię, powinna skonsultować się z lekarzem w sprawie możliwości zajścia w ciążę, nawet jeśli uważa, że jest to mało prawdopodobne.

Jeśli pacjentka jest zdolna do zajścia w ciążę:

- Lekarz upewni się, że zostały wykonane testy ciążowe
 - przed podjęciem terapii
 - co 4 tygodnie w czasie trwania terapii
 - po upływie 4 tygodni od chwili zakończenia terapii
- Pacjentka musi stosować jedną, skuteczną metodę antykoncepcji:
 - na 4 tygodnie przed rozpoczęciem terapii
 - podczas trwania terapii
 - przez 4 tygodnie od chwili zakończenia terapii

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

Jeśli pacjentka jest zdolna do zajścia w ciążę, przy każdej wizycie dotyczącej przepisania leku lekarz zarejestruje fakt podjęcia określonych powyżej odpowiednich środków ostrożności i przekaze pacjentce odpowiednie zaświadczenie na karcie pacjenta lub też innych dokumentach.

Dla mężczyzn stosujących Thalidomide Celgene

Talidomid przenika do nasienia. Nie wolno więc odbywać stosunku płciowego bez zabezpieczenia.

- Konieczne jest unikanie odbywania stosunków z partnerką, która jest w ciąży lub może zajść w ciążę. Pacjent musi stosować prezerwatywy:
 - podczas trwania terapii
 - przez 1 tydzień od chwili zakończenia terapii
- Pacjent nie może być dawcą nasienia:
 - podczas trwania terapii
 - przez 1 tydzień od chwili zakończenia terapii

Krwiodawstwo

Nie wolno być krwiodawcą podczas terapii z zastosowaniem Thalidomide Celgene oraz w okresie 1 tygodnia po jej zakończeniu.

Jeśli któraś z powyższych informacji nie jest jasna dla pacjenta, powinien zwrócić się o wyjaśnienie do lekarza, zanim zastosuje Thalidomide Celgene.

Stosowanie leku Thalidomide Celgene z innymi lekami

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o fakcie bieżącego lub niedawnego stosowania jakichkolwiek innych leków, gdyż mogłyby one zakłócać działanie talidomidu. Dotyczy to także leków nabywanych bez recepty, w tym pochodzenia roślinnego.

Należy powiedzieć lekarzowi o stosowaniu leków powodujących senność, gdyż talidomid może nasilać ich działanie.

Stosowanie leku Thalidomide Celgene z jedzeniem i pićm

Thalidomide Celgene może być zażywany z pożywieniem lub bez (Patrz punkt 3: „Jak stosować lek Thalidomide Celgene”).

Podczas stosowania Thalidomide Celgene nie należy pić alkoholu, ponieważ alkohol ma działanie nasenne, a Thalidomide Celgene może nasilić ten wpływ.

Ciąża

Talidomid powoduje poważne wady wrodzone, a nawet śmierć nienarodzonych dzieci.

- Już jedna kapsułka leku przyjęta przez kobietę w ciąży może spowodować powstanie poważnych wad wrodzonych u dziecka.
- Wady te mogą obejmować: skrócenie ramion lub nóg, deformacje dłoni lub stóp, uszkodzenia oczu lub uszu oraz problemy dotyczące czynności narządów wewnętrznych.

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

Pacjentka, która może zajść w ciążę, musi zastosować jedną skuteczną metodę antykoncepcyjną (patrz punkt 2: „Szczególne środki ostrożności podczas stosowania Thalidomide Celgene”).

Konieczne jest niezwłoczne przerwanie terapii i poinformowanie lekarza, jeśli:

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

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

Mężczyźni stosujący Thalidomide Celgene posiadający partnerkę zdolną do zajścia w ciążę powinni zapoznać się z treścią punktu 2 „Szczególnych środków ostrożności podczas stosowania Thalidomide Celgene”. Jeżeli partnerka pacjenta zajdzie w ciążę w trakcie leczenia pacjenta talidomidem, pacjent musi natychmiast zawiadomić o tym swojego lekarza.

Karmienie piersią

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

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

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

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Thalidomide Celgene

Thalidomide Celgene zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeśli pacjent został poinformowany przez lekarza, że nie toleruje pewnych cukrów, powinien skontaktować się z lekarzem zanim zastosuje ten lek.

3. JAK STOSOWAĆ LEK THALIDOMIDE CELGENE

Thalidomide Celgene należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem.

Thalidomide Celgene jest nieodpowiedni dla osób w wieku poniżej 18 lat.

Jaką ilość leku należy stosować

Zwykle stosowaną dawką jest 200 mg (4 kapsułki) dziennie. Jednak lekarz dobierze dawkę leku odpowiednią dla danego pacjenta, będzie kontrolował postępy leczenia i w razie konieczności może zmienić wielkość stosowanej dawki. Lekarz poinformuje pacjenta o sposobie i okresie stosowania Thalidomide Celgene.

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

Stosowanie leku Thalidomide Celgene

- Lek należy przyjmować doustnie
- Połykać kapsułki w całości, popijając szklanką wody
- Leku nie należy kruszyć ani rozgryzać
- Kapsułki należy zażyć w postaci pojedynczej dawki przed snem. Dzięki temu zmniejszy się prawdopodobieństwo, że pacjent będzie czuł się senny w innych porach dnia.

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Thalidomide Celgene

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

Pominięcie zażycia leku Thalidomide Celgene:

Jeśli pacjent zapomniał o zażyciu dawki leku o zwykłej porze, i

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

Jeśli pacjent ma dodatkowe pytania dotyczące stosowania tego produktu leczniczego, powinien zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Thalidomide Celgene może powodować działania niepożądane, choć nie u każdego one wystąpią. Częstość działań niepożądanych klasyfikuje się wg następujących kategorii:

Bardzo częste	Występuje u więcej niż 1 użytkownika na 10
Częste	Występuje u 1 do 10 użytkowników na 100
Nieczęste	Występuje u 1 do 10 użytkowników na 1000
Rzadkie	Występuje u 1 do 10 użytkowników na 10000
Bardzo rzadkie	Występuje u mniej niż 1 użytkownika na 10000

Podczas stosowania tego leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

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

- Poważne reakcje skórne, w tym wysypka, która jest często występującym działaniem niepożądanim oraz pęcherze na skórze i błonie śluzowej (zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka, które są rzadko występującymi działaniami niepożadanymi). Równocześnie u pacjenta może wystąpić podwyższona temperatura (gorączka).

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

- **Drętwienie, mrowienie, zaburzenia koordynacji ruchów lub ból dłoni i stóp.**
Objaw ten może być skutkiem uszkodzenia nerwu (tzw. „neuropatia obwodowa”), co stanowi bardzo często występujące działanie niepożądane. Może ono mieć bardzo ciężki przebieg, powodując ból i prowadząc do inwalidztwa. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, który może zmniejszyć dawkę leku lub przerwać leczenie. To działanie niepożądane zdarza się zwykle po dłuższym, kilkumiesięcznym okresie stosowania leku, lecz może także wystąpić wcześniej. Może także wystąpić po pewnym czasie po zakończeniu terapii. Objaw ten może nie ustępować lub ustępować powoli.
- **Nagły ból w piersiach lub trudności z oddychaniem**
Objaw ten może być skutkiem pojawienia się zakrzepu w tętnicach prowadzących do płuc (zator tętnicy płucnej), co stanowi często występujące działanie niepożądane. Objaw ten może wystąpić podczas terapii lub po jej zakończeniu.
- **Ból lub opuchnięcie nóg, szczególnie ich dolnej części lub łydek**
Objaw ten może być skutkiem pojawienia się zakrzepów w żyłach nóg (zakrzepica żył głębokich), co stanowi często występujące działanie niepożądane. Objaw ten może wystąpić podczas leczenia lub po jego zakończeniu.
- **Ból w klatce piersiowej, rozchodzący się do ramion, szyi, szczęki, pleców lub żołądka, uczucie spocenia i braku tchu, złe samopoczucie lub wymioty.**
Objawy te mogą wystąpić na skutek obecności zakrzepów w tętnicach (co może być objawem ataku serca/zawału mięśnia sercowego).

Inne działania niepożądane obejmują:

Bardzo często

- Zaparcie
- Zawroty głowy
- Senność, uczucie zmęczenia
- Drżenie
- Opuchnięcie dłoni i stóp
- Drętwienie i mrowienie
- Obniżona ilość komórek krwi. Może to oznaczać większą podatność na infekcje. Podczas terapii z zastosowaniem Thalidomide Celgene lekarz może kontrolować wyniki analiz krwi.

Często

- Niestrawność, nudności, wymioty, uczucie suchości w ustach

- Wysypka, sucha skóra
- Osłabienie, uczucie słabości i chwiejności, brak energii lub siły, niskie ciśnienie krwi,
- Gorączka, złe ogólne samopoczucie
- Uczucie zawrotów głowy utrudniające wstawanie i normalne poruszanie się
- Krótkotrwałe problemy z widzeniem lub mówieniem. Mogą wynikać z powstania zakrzepów w tętnicy w mózgu.
- Zaburzenia wzroku
- Skrócenie oddechu, trudności w oddychaniu
- Zapalenie płuc, choroby płuc
- Spowolnienie tętna, niewydolność serca
- Depresja, dezorientacja, zmiany nastroju, niepokój

Niezbyt często

- Zaburzenia widzenia lub mowy związane z krwawieniem z tętnicy w mózgu
- Zawroty głowy podczas wstawania
- Stan zapalny i obrzęk oskrzeli w płucach (zapalenie oskrzeli)
- Stan zapalny komórek wyściełających żołądek
- Perforacja (przedziurawienie) odcinka jelita grubego (okreźnicy), mogące powodować infekcję

Dodatkowe działania niepożądane zgłoszone po dopuszczeniu tego leku do obrotu. Są to:

- bardzo poważne reakcje skórne (martwica toksyczno-rozplywna naskórka)
- niedostateczna czynność tarczycy (niedoczynność tarczycy)
- zaparcia jelitowe
- zaburzenia czynności seksualnych, na przykład impotencja
- zmniejszenie liczby białych krwinek (neutropenia) z towarzyszącą gorączką i zakażeniem
- jednoczesne zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi (pancytopenia)
- zespół lizy guza – powikłania metaboliczne, które pojawiają się podczas leczenia raka, a czasem nawet bez leczenia. Powikłania te są wywoływane przez produkty rozpadu umierających komórek rakowych i mogą obejmować: zmiany w składzie chemicznym krwi; duże stężenie potasu, fosforu, kwasu moczowego oraz małe stężenie wapnia, w konsekwencji prowadzące do zaburzeń czynności nerek, zaburzeń rytmu serca, wystąpienia drgawek, a w niektórych przypadkach do zgonu
- reakcje alergiczne, takie jak miejscowa lub uogólniona swędząca wysypka
- osłabienie słuchu lub głuchota
- choroba nerek (niewydolność nerek)
- tworzenie się zakrzepu w tętnicach (zawał mięśnia sercowego)
- pogorszenie się objawów choroby Parkinsona (takie jak drżenia, depresja lub dezorientacja)

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK THALIDOMIDE CELGENE

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci oraz innych osób nie związanych bezpośrednio z leczeniem.

Nie wolno stosować leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu i na blistrze po symbolu „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania tego produktu leczniczego.

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

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Thalidomide Celgene

- Substancją czynną leku jest talidomid. Każda kapsułka zawiera 50 mg talidomidu.
- Ponadto lek zawiera bezwodną laktozę, celulozę mikrokrystaliczną, powidon (K90), kwas stearynowy, krzemionkę koloidalną bezwodną oraz krospowidon (Typ A). Otoczka kapsułki zawiera żelatynę i dwutlenek tytanu (E171). Nadruk zawiera szelak, czarny tlenek żelaza (E172) oraz glikol propylenowy.

Jak wygląda lek Thalidomide Celgene i co zawiera opakowanie

Thalidomide Celgene ma postać białych, twardych kapsułek oznaczonych jako „Thalidomide 50 mg Celgene”. Kapsułki te są dostarczane w kartoniku zawierającym 28 kapsułek (2 blistry po 14 kapsułek każdy).

Podmiot odpowiedzialny

Celgene Europe Ltd, Riverside House, Riverside Walk, Windsor, SL4 1NA, Wielka Brytania

Wytwórca

Penn Pharmaceutical Services Limited, Tafarnaubach Industrial Estate, Tredegar, Gwent, NP22 3AA, Wielka Brytania

Celgene Europe Limited, Riverside House, Riverside Walk, Windsor, Berkshire, SL4 1NA, Wielka Brytania

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Można tam również znaleźć linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.