

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Thalidomide Celgene 50 mg, kova kapseli

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 50 mg talidomidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Valkoinen himmeä kapseli, jossa merkintä ”Thalidomide Celgene 50 mg”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Thalidomide Celgene yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi sellaisille potilaille, joilla on hoitamaton multippeli myelooma, jotka ovat iältään  $\geq 65$ -vuotiaita tai joille ei voida antaa suuria annoksia kemoterapiaa.

Thalidomide Celgeneä määrätään ja annetaan Thalidomide Celgenen raskauden ehkäisyohjelman mukaisesti (ks. kohta 4.4).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Talidomidihoido on aloitettava ja sitä on seurattava sellaisten lääkärien valvonnassa, joilla on asiantuntemus immunomodulatoristen lääkeaineiden tai solunsalpaajien käytöstä ja jotka ymmärtävät täysin talidomidihoidoon liittyvät vaaratekijät ja seurantavaatimukset (ks. kohta 4.4).

#### Annostus

##### Suosittelava annos

Suosittelava oraaliannos on 200 mg/vrk.

Maksimimäärä eli 12 kuuden viikon mittaista sykliä pitää käyttää.

Potilaita pitää seurata seuraavien oireiden varalta: tromboemboliset tapahtumat, perifeerinen neuropatia, ihottuma/ihoreaktiot, bradykardia, synkopee, uneliaisuus, [neutropenia ja trombositopenia](#) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Annoksen siirtäminen myöhäisemmäksi, pienentäminen tai lääkityksen keskeyttäminen NCI CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) -asteesta riippuen voi olla tarpeen.

##### *Tromboemboliset tapahtumat*

Tromboosin estolääkitystä pitää antaa vähintään viiden ensimmäisen hoitokuukauden ajan erityisesti niille potilaille, joilla on ylimääräisiä tromboosin riskitekijöitä. Profylaktista tromboosia estäviä lääkevalmisteita, kuten pienen molekyyllipainon hepariinit tai varfariinit, pitää suositella. Päätös profylaktisen tromboosin estolääkityksen käytöstä pitää tehdä sen jälkeen, kun potilaan riskitekijät on huolella arvioitu (katso 4.4, 4.5 ja 4.8).

Jos potilaalla esiintyy mikä tahansa tromboembolinen tapahtuma, hoito täytyy keskeyttää ja tavallinen antikoagulanttihoito aloittaa. Kun potilaan tila on stabiloitunut antikoagulanttihoitolla, ja mahdolliset

tromboemبولisen tapahtuman aiheuttamat komplikaatiot on hoidettu, talidomidihoidon voidaan aloittaa uudelleen alkuperäisellä annoksella haitta-hyötysuhteen arvioinnin tuloksen mukaan. Potilaan antikoagulanttihoitoa pitää jatkaa talidomidihoidon aikana.

#### Neutropenia

Veren valkosolun määrää ja erittelyä pitää seurata jatkuvasti syöpäsairauksia koskevien ohjeistojen mukaisesti erityisesti, jos potilas saattaa olla tavanomaista alttiimpi neutropenialle. Annoksen siirtäminen myöhäisemmäksi, pienentäminen tai lääkityksen keskeyttäminen NCI CTC -asteesta riippuen voi olla tarpeen.

#### Trombosytopenia

Verihiutalemäärää pitää seurata jatkuvasti syöpäsairauksia koskevien ohjeistojen mukaisesti. Annoksen siirtäminen myöhäisemmäksi, pienentäminen tai lääkityksen keskeyttäminen NCI CTC -asteesta riippuen voi olla tarpeen.

#### *Perifeerinen neuropatia*

Perifeerisestä neuropatiasta johtuvat annosmuutokset on selitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Suositeltavat annosmuutokset Thalidomide Celgeneen liittyvässä neuropatiassa multippelin myelooman ensilinjan hoitona.

<b>Neuropatian vaikeusaste</b>	<b>Annoksen ja hoidon muutos</b>
Aste 1 (parestesia, heikkous ja/tai refleksien heikkeneminen) ilman toimintakyvyn heikkenemistä	Potilaan seuranta jatketaan kliinisillä tutkimuksilla. Annoksen pienentämistä pitää harkita, jos oireet pahenevat. Annoksen pienentäminen ei kuitenkaan välttämättä johda oireiden lievittämiseen.
Aste 2 (häiritsee toimintaa, mutta ei päivittäisiä askareita)	Annosta vähennetään tai hoito keskeytetään, ja potilaan seuranta jatketaan kliinisillä ja neurologisilla tutkimuksilla. Jos potilaan tila ei parane tai neuropatia pahenee, hoito keskeytetään. Jos neuropatia lievenee asteeseen 1 tai parempaan tilaan, hoito voidaan aloittaa uudelleen, jos haitta-hyötysuhde on lupaava.
Aste 3 (häiritsee päivittäisiä askareita)	Hoito keskeytetään.
Aste 4 (invalidisoiva neuropatia)	Hoito keskeytetään.

#### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäille potilaille ei ole erityisiä annossuosituksia.

#### *Potilaat, joiden munuais- tai maksatoiminta on heikentynyt*

Thalidomide Celgeneä ei ole virallisesti tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Näille potilaille ei ole erityisiä annossuosituksia. Voimakkaasta elinten vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten varalta.

#### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää Thalidomide Celgeneä pediatrialle potilaille multippelin myelooman hoidossa.

#### Antotapa

Thalidomide Celgene pitää ottaa kerta-annoksena juuri ennen nukkumaanmenoa uneliaisuutta aiheuttavan vaikutuksen vuoksi.

Tämä lääkevalmiste voidaan ottaa joko ruoan kera tai tyhjään mahaan.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys talidomidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaana olevat naiset (ks. kohta 4.6).
- Hedelmällisessä iässä olevat naiset, elleivät kaikki Thalidomide Celgenen raskauden ehkäisyohjelman ehdot täyty (ks. kohdat 4.4 ja 4.6.).
- Potilaat, jotka eivät pysty noudattamaan vaadittuja ehkäisytoimenpiteitä (ks. kohta 4.4.).

### 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Teratogeeniset vaikutukset

Talidomidi on voimakas teratogeeni ihmisellä, ja se aiheuttaa usein vakavia ja hengenvaarallisia sikiövaurioita. Talidomidia ei saa koskaan antaa naisille, jotka ovat raskaana eikä naisille, jotka saattavat tulla raskaaksi elleivät Thalidomide Celgenen raskauden ehkäisyohjelman kaikki ehdot täyty. Kaikkien mies- ja naispuolisten potilaiden täytyy täyttää Thalidomide Celgenen raskauden ehkäisyohjelman ehdot.

#### Kriteerit naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi

Naispuolisen potilaan tai miespuolisen potilaan naispuolisen partnerin voidaan olettaa tulevan raskaaksi, ellei vähintään yksi seuraavista kriteereistä täyty:

- ikä  $\geq 50$  vuotta ja kuukautiset luonnollisesti poissa vähintään 1 vuoden ajan\*
- erikoistuneen gynekologin vahvistama ennenaikainen munasarjojen toimintahäiriö
- aikaisempi molemminpuolinen munanjohtimen ja munasarjan poisto tai kohdunpoisto
- XY-genotyyppi, Turnerin oireyhtymä, kohdun synnynnäinen puuttuminen.

\*Syöpähoitoa seuraava amenorrea ei poissulje raskaaksi tulon mahdollisuutta.

#### Neuvonta

Talidomidi on kontraindisoitu hedelmällisessä iässä oleville naisille, elleivät kaikki seuraavista ehdoista täyty:

- nainen ymmärtää sikiölle aiheutuvan teratogeenisen riskin
- nainen ymmärtää tehokkaan ehkäisyn tarpeen ilman keskeytyksiä 4 viikkoa ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja 4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen
- vaikka hedelmällisessä iässä oleva nainen olisi amenorreeinen, hänen täytyy noudattaa tehokkaasta ehkäisystä annettuja ohjeita
- naisen pitää pystyä noudattamaan tehokasta ehkäisyä
- naiselle on kerrottu raskauden mahdollisista seurauksista sekä tarpeesta ottaa nopeasti yhteyttä lääkäriin, mikäli raskautta on syytä epäillä, ja hän myös ymmärtää nämä
- nainen ymmärtää tarpeen aloittaa hoito heti kun talidomidia annetaan negatiivisen raskaustestin jälkeen
- nainen ymmärtää 4 viikon välein tehtävän raskaustestin tarpeen ja suostuu siihen
- nainen ilmoittaa ymmärtävänsä talidomidin käyttöön liittyvät vaarat ja tarpeelliset varotoimenpiteet.

Koska talidomidia esiintyy spermassa, talidomidia käyttävien miespotilaiden on täytettävä seuraavat kriteerit:

- ymmärtää teratogeeninen riski, mikäli hän on seksuaalisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen kanssa
- ymmärtää kondomin käytön tarpeellisuus, mikäli hän on seksuaalisessa kanssakäymisessä raskaana olevan tai mahdollisesti raskaaksi tulevan naisen kanssa, joka ei käytä tehokasta ehkäisyä.

Lääkkeen määrääjän täytyy varmistaa, että:

- potilas noudattaa Thalidomide Celgenen raskauden ehkäisyohjelmaa
- potilas vahvistaa ymmärtävänsä edellä mainitut ehdot.

## Ehkäisy

Hedelmällisessä iässä olevien naisten täytyy käyttää yhtä tehokasta ehkäisymenetelmää 4 viikkoa ennen talidomidihoidon aloittamista, hoidon aikana sekä 4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen, vaikka annos keskeytettäisiin, ellei potilas pidättäydy sukupuoliyhdyntästä täysin ja jatkuvasti, mikä vahvistetaan joka kuukausi. Jos potilas ei käytä tehokasta ehkäisymenetelmää, hänet täytyy ohjata asianmukaisesti pätevälle terveydenhuollon ammattilaiselle ehkäisyneuvontaa varten, jotta ehkäisy voidaan aloittaa.

Seuraavat ovat esimerkkejä tehokkaista ehkäisymenetelmistä:

- ihonalainen hormoni-implantti
- levonorgestreeliä vapauttava kohdunsisäinen ehkäisin (IUD)
- medroksiprogesteroniasetaattidepotinjektio
- sterilisaatio (munanjohtimet)
- seksuaalinen kanssakäyminen vain sellaisen miespuolisen partnerin kanssa, jolle on tehty vasktomia, mikä täytyy vahvistaa kahdella negatiivisella sperma-analysillä
- ovulaation estävät progestiinitabletit (esim. desogestreeli).

Oraalisten yhdistelmäehkäisytablettien käyttö ei ole suositeltavaa, koska laskimoperäinen veritulppariski on suurentunut multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.5). Jos potilas tällä hetkellä käyttää oraalisia yhdistelmäehkäisytabletteja, hänen pitää vaihtaa ne johonkin edellä mainituista tehokkaista menetelmistä. Laskimoperäisen veritulpan vaara jatkuu 4–6 viikkoa oraalisten yhdistelmäehkäisytablettien lopettamisen jälkeen.

## Raskaustestit

Hedelmällisessä iässä oleville naisille on tehtävä lääkärin valvonnan alaisuudessa raskaustestit, joiden minimiherkkyys on 25 mIU/ml, kuten seuraavassa on esitetty. Tämä vaatimus koskee myös niitä hedelmällisessä iässä olevia naisia, jotka noudattavat täydellistä ja jatkuvaa pidättyvyyttä.

### Ennen hoidon aloittamista

Raskaustesti on tehtävä lääkärin valvonnassa konsultaation yhteydessä, kun talidomidia määrätään tai 3 vuorokauden aikana ennen lääketta määrävän lääkärin luona käyntiä, kun potilas on käyttänyt tehokasta ehkäisyä vähintään 4 viikkoa. Testin pitää varmistaa, että potilas ei ole raskaana, kun hän aloittaa talidomidihoidon.

### Seuranta ja hoidon päättäminen

Raskaustesti on toistettava lääkärin valvonnassa 4 viikon välein mukaan lukien 4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen. Nämä raskaustestit tehdään niillä käyntikerroilla, kun lääke määrätään tai 3 vuorokauden aikana ennen lääketta määrävän lääkärin luona käyntiä.

## Miehet

Koska talidomidia esiintyy spermassa, miespuolisten potilaiden täytyy käyttää kondomia hoidon aikana ja 1 viikon ajan annoksen keskeytyksen ja/tai hoidon lopettamisen jälkeen, jos heidän kumppaninsa on raskaana tai hedelmällisessä iässä oleva nainen, joka ei käytä tehokasta ehkäisyä.

### Lääkkeen määräämiseen ja jakeluun liittyvät rajoitukset

Thalidomide Celgenen määrääminen pitää rajoittaa neljän viikon hoitoon hedelmällisessä iässä oleville naisille. Hoidon jatkamiseen vaaditaan uusi lääkemääräys. On suositeltavaa, että raskaustesti, reseptin määrääminen ja lääkkeen luovutus tapahtuvat samana päivänä. Talidomidilääke pitää luovuttaa viimeistään 7 päivän kuluttua lääkkeen määräämisestä.

Thalidomide Celgenen määrääminen kaikille muille potilaille olisi rajoitettava 12 viikkoon ja hoidon jatkamiseen vaaditaan uusi lääkemääräys.

### Muut varotoimenpiteet

Potilaille täytyy kertoa, ettei tätä lääketta saa koskaan antaa muille, ja että heidän pitää palauttaa kaikki käyttämättömät kapselit apteekkiin hoidon päätyttyä.

Potilaiden ei tule luovuttaa verta tai spermaa hoidon aikana tai 1 viikkoon talidomidihoidon päättymisen jälkeen.

### Koulutusmateriaali

Auttaakseen potilaita välttämään sikiön altistumista talidomidille ja saamaan tärkeää turvallisuuteen liittyvää lisätietoa myyntiluvan haltija toimittaa terveydenhuollon ammattilaisille koulutusmateriaalipaketin. Thalidomide Celgenen käyttöön liittyvä raskauden ehkäisyohjelma painottaa talidomidin teratogeenisuuteen liittyviä varoituksia, antaa neuvoja raskauden ehkäisystä ennen hoidon aloittamista sekä ohjeita raskaustestin tarpeellisuudesta. Lääkärin pitää antaa hedelmällisessä iässä oleville naisille sekä tarvittaessa miespuolisille potilaille täydellinen potilastiedote koskien teratogeenistä riskiä ja Thalidomide Celgenen käyttöön liittyvän raskauden ehkäisyohjelman raskauden ehkäisymenetelmiä.

### Amenorrea

Talidomidin käyttöön saattaa liittyä kuukautishäiriöitä, amenorrea mukaan lukien. Talidomidihoidon aikana esiintyvän amenorran on oletettava johtuvan raskaudesta kunnes on lääketieteellisesti vahvistettu, että potilas ei ole raskaana. Tarkkaa mekanismia, jolla talidomidi voi aiheuttaa amenorreaa, ei ole selvitetty. Ilmoitetut tapaukset esiintyivät nuorilla (keskimäärin 36-vuotiailla) naisilla (ennen vaihdevuotiaita), jotka saivat talidomidia muissa kuin multippeliin myeloomaan liittyvissä käyttöaiheissa, ja joilla kuukautiset loppuivat 6 kk kuluessa hoidon aloittamisesta ja alkoivat kun talidomidihoidon lopetettiin. Hormoneja arvioivissa dokumentoiduissa tapausraporteissa amenorran tapahtuma liitettiin estradiolin pienentyneisiin tasoihin ja kohonneisiin FSH/LH-hormonitasoihin. Tutkittaessa munasarjavasta-aineet olivat negatiiviset ja prolaktiinitason raja-arvot olivat normaalit.

### Sydän ja verisuonisto

#### Sydäninfarkti

Sydäninfarkteja on raportoitu talidomidia saavilla potilailla, erityisesti niillä, joilla tiedetään olevan riskitekijöitä. Potilaita, joilla tiedetään olevan sydäninfarktin riskitekijöitä, aikaisemmin esiintynyt tromboosi mukaan lukien, täytyy tarkkailla huolellisesti ja ryhtyä toimenpiteisiin pyrkimyksenä minimoida kaikki riskitekijät, joihin voidaan vaikuttaa (esim. tupakointi, hypertensio ja hyperlipidemia).

#### Laskimon ja valtimon tromboemboliset tapahtumat

Talidomidihoidon saavilla potilailla on laskimotromboemolian (kuten syvän laskimotukoksen ja keuhkoveritulpan) ja valtimotromboemolian (kuten sydäninfarktin ja aivoverisuonitapahtumien) lisääntynyt riski (ks. kohta 4.8). Riski vaikuttaa olevan suurin 5 ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Tromboosin estolääkityksen ja annostuksen/antikoagulanttihoidon suositukset annetaan kohdassa 4.2.

Aiemmat tromboemboliset tapahtumat tai samanaikainen erytropoieettisten tai muiden aineiden, kuten hormonikorvauslääkkeiden, käyttäminen voi myös lisätä näiden potilaiden tromboemolian vaaraa. Sen vuoksi näitä aineita pitää antaa varoen multippelia myeloomaa sairastaville potilaille, jotka saavat talidomidia prednisonin ja melfalaanin kanssa. Erityisesti hemoglobiinipitoisuuden nousun yli 12 g/dl pitää johtaa erytropoieettisten lääkeaineiden annon keskeytykseen. Toimenpiteisiin pitää ryhtyä pyrkimyksenä minimoida kaikki riskitekijät, joihin voidaan vaikuttaa (esim. tupakointi, hypertensio ja hyperlipidemia).

Potilaita ja lääkäreitä neuvotaan tarkkaavaisuuteen tromboemolian merkkien ja oireiden suhteen. Potilaita pitää kehottaa hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy sellaisia oireita, kuten hengästyminen, rintakipu, turvotus käsivarsissa tai säärissä.

### Perifeerinen neuropatia

Perifeerinen neuropatia on hyvin yleinen, mahdollisesti vakava talidomidihoidon haittavaikutus, joka voi johtaa pysyviin vaurioihin (ks. kohta 4.8). Vaiheen 3 tutkimuksessa mediaaniaika ensimmäiseen neuropatiatapaukseen oli 42,3 viikkoa.

Jos potilaalla ilmenee perifeeristä neuropatiaa, on noudatettava kohdassa 4.2 annettuja annoksen ja

aikataulun muuttamista koskevia ohjeita.

Potilaita on suositeltavaa tarkkailla neuropatian oireiden varalta. Oireita ovat parestesia, dysestesia, kivut, epänormaali koordinaatio tai heikkous.

On suositeltavaa, että potilaille tehdään kliiniset ja neurologiset tutkimukset ennen talidomidihoidon aloittamista ja että rutiininomainen seuranta on säännöllistä koko hoidon ajan.

Neuropatiaan tunnetusti liittyviä lääkevalmisteita pitää käyttää varoen talidomidihoidon saavien potilaiden kohdalla (ks. kohta 4.5).

Talidomidi saattaa myös pahentaa olemassa olevaa neuropatiaa, eikä sitä tästä syystä pidä käyttää potilailla, joilla on perifeerisen neuropatian kliinisiä löydöksiä tai oireita, elleivät kliiniset hyödyt ole haittoja suuremmat.

#### Synkopee, bradykardia ja eteis-kammiokatkos

Potilaita pitää seurata synkopen, bradykardian ja eteis-kammiokatkoksen varalta; annoksen pienentäminen tai lääkityksen lopettaminen voi olla tarpeen.

#### Hematologiset sairaudet

##### Neutropenia

Haittavaikutuksena raportoitu asteen 3 tai 4 neutropenia oli yleisempää multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat melfalaanin, prednisonin ja talidomidin yhdistelmää (MPT), kuin potilailla, jotka saivat melfalaanin ja prednisonin (MP) yhdistelmää: 42,7 % vs. 29,5 % (IFM 99-06 -tutkimus). Talidomidin käytön yhteydessä raportoitiin markkinoille tulon jälkeen haittavaikutuksina mm. kuumeista neutropeniaa ja pansytopeniaa. Potilaita pitää tarkkailla, ja annoksen siirtäminen myöhäisemmäksi, pienentäminen tai lääkityksen keskeyttäminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

##### Trombosytopenia

Trombosytopeniaa, mukaan luettuna asteiden 3 tai 4 haittavaikutuksia, on raportoitu multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat melfalaanin, prednisonin ja talidomidin (MPT) yhdistelmää. Potilaita pitää tarkkailla, ja annoksen siirtäminen myöhäisemmäksi, pienentäminen tai lääkityksen keskeyttäminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.2). Potilaita ja lääkäreitä kehoitetaan tarkkailemaan verenvuodon merkkejä ja oireita, petekiat, nenäverenvuoto ja ruoansulatuselimistön verenvuoto mukaan lukien, erityisesti silloin, kun käytetään samanaikaista, helposti verenvuotoa aiheuttavaa lääkitystä (ks. kohta 4.8).

#### Maksasairaudet

Maksahäiriöitä, pääasiassa poikkeavia maksakokeiden tuloksia, raportoitiin.

Hepatosellulaariset ja kolestaattiset poikkeavuudet eivät noudattaneet erityistä kaavaa, ja joissakin tapauksissa niitä esiintyi yhdessä. Suurin osa reaktioista esiintyi kahden ensimmäisten hoitokuukauden aikana ja hävisi itsestään ilman hoitoa, kun talidomidin käyttö lopetettiin. Potilaan maksan toimintaa pitää seurata, etenkin jos potilaalla on ennestään maksasairaus tai hän käyttää samanaikaisesti maksan toimintahäiriöille altistavaa lääkitystä (ks. kohta 4.8).

#### Iho-oireet

Jos potilaalla missään vaiheessa esiintyy toksinen ihoreaktio, esim. Stevens–Johnsonin oireyhtymä, on hoito keskeytettävä pysyvästi.

#### Uneliaisuus

Talidomidi aiheuttaa usein uneliaisuutta. Potilaita pitää kehottaa välttämään tilanteita, missä uneliaisuus voi aiheuttaa ongelmia, ja kysymään lääkärin neuvoa ennen muiden tunnetusti uneliaisuutta aiheuttavien lääkevalmisteiden ottamista. Potilaita pitää seurata ja annosta on mahdollisesti pienennettävä.

Potilaille pitää kertoa vaarallisiin tehtäviin tarvittavien henkisten ja/tai fyysisten kykyjen mahdollisesta

heikkenemisestä (ks. kohta 4.7).

#### Tuumorilyysioireyhtymä

Tuumorilyysioireyhtymän riski on suuri potilailla, joilla tuumorikuorma ennen hoitoa on korkea. Tällaisia potilaita on tarkkailtava huolellisesti ja noudattaa asianmukaisia varotoimenpiteitä.

#### Vaikeat infektiot

Potilaita pitää tarkkailla vaikeiden infektioiden varalta, sepsis ja septinen sokki mukaan lukien.

#### Akuutti myeloinen leukemia (AML) ja myelodysplastiset oireyhtymät (MDS)

Akuutin myelooisen leukemian ja myelodysplastisen oireyhtymän tilastollisesti merkitsevää lisääntymistä on havaittu käynnissä olevassa kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joiden multipplia myeloomaa ei ole aikaisemmin hoidettu ja jotka saavat melfalaanin, prednisonin ja talidomidin (MPT) yhdistelmää. Riski lisääntyy ajan myötä ja oli kahden vuoden kuluttua noin 2 % ja kolmen vuoden kuluttua noin 4 %. Uusien primaarikasvainten lisääntymistä havaittiin potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu multipplia myelooma ja jotka saivat lenalidomidia. Invasiivisten uusien primaarikasvainten joukossa havaittiin myelodysplastisia oireyhtymiä/akuuttia myelooista leukemiaa potilailla, jotka saivat lenalidomidia yhdistelmänä melfalaanin kanssa tai välittömästi suuren melfalaaniannoksen ja autologisen kantasolusiirron jälkeen.

Sekä talidomidihoidon hyödyt että akuutin myelooisen leukemian ja myelodysplastisen oireyhtymän riski on otettava huomioon ennen kuin talidomidin, prednisonin ja melfalaanin yhdistelmähoito aloitetaan. Lääkärien on arvioitava potilaat huolellisesti ennen hoitoa ja hoidon aikana käyttämällä tavanomaista syöpäseulontaa ja potilaille on aloitettava hoito, jos se todetaan aiheelliseksi.

#### Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Terveillä vapaaehtoisilla ja multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla tehtyjen tutkimusten mukaan munuaisten tai maksan toiminnalla ei ole merkitsevää vaikutusta talidomidiin (ks. kohta 5.2). Tätä ei kuitenkaan ole muodollisesti tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, ja siksi vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita pitää seurata tarkasti kaikkien mahdollisten haittavaikutusten varalta.

#### Allergiset reaktiot

Allergiareaktio-/angioedeematapauksia on raportoitu. Talidomidin käyttö on keskeytettävä, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, ja sitä voidaan jatkaa vasta asianmukaisen kliinisen arvioinnin jälkeen. Jos potilaalla ilmenee angioedeemaa, talidomidin käyttöä ei saa aloittaa uudestaan.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Talidomidi on heikko sytokromi P450 -isoentsyymien substraatti ja näin ollen kliinisesti merkittävät interaktiot sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka estävät ja/tai indusoivat tätä entsyymijärjestelmää, ovat epätodennäköisiä. Talidomidin ei-entsyymaattisesta hydrolyysista, joka on sen ensisijainen puhdistumamekanismi, voidaan päätellä, että talidomidin ja muiden lääkkeiden välisten vaikutusten riski on vähäinen.

#### Muiden lääkeaineiden lisääntynyt sedatiivinen vaikutus

Talidomidilla on sedatiivinen vaikutus, mikä voi voimistaa anksiolyyttien, hypnoottien, antipsykoottien, H<sub>1</sub>-antihistamiinien, opiaattijohdannaisten, barbituraattien ja alkoholin aiheuttamaa sedatiivista vaikutusta. Varovaisuutta pitää noudattaa, kun talidomidia annetaan yhdessä uneliaisuutta aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa.

#### Bradykardiset vaikutukset

Koska talidomidi saattaa aiheuttaa bradykardiaa, varovaisuutta pitää noudattaa sellaisten lääkevalmisteiden kohdalla, joilla on sama farmakodynaaminen vaikutus, esimerkiksi lääkeaineet, joiden tiedetään aiheuttavan kääntyvien kärkien takykardiaa, beetasalpaajat tai antikoliiniesteraasit.



### Lääkevalmisteet, joiden tiedetään aiheuttavan perifeeristä neuropatiaa

Lääkevalmisteita, joiden tiedetään liittyvän perifeeriseen neuropatiaan (esim. vinkristiini ja bortetsomibi), pitää käyttää varoen potilailla, jotka saavat talidomidia.

### Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Talidomidi ei vaikuta hormonaalisiin ehkäisyvalmisteisiin. Noretindronin ja etinyyliestradiolin farmakokineettiset profiilit 1,0 mg noretindronia sisältävän ja 0,75 mg etinyyliestradiolia sisältävän yhden annoksen antamisen jälkeen tutkittiin 10 terveen naisen kohdalla. Tulokset olivat samankaltaiset ilman talidomidia tai samanaikaisesti annetun 200 mg/vrk talidomidiannoksen kanssa kuin vakaan tilan tasossa. Hormonaalisten yhdistelmäehkäisytablettien käyttö ei kuitenkaan ole suositeltavaa lisääntyneen laskimoveritulpan vaaran vuoksi.

### Varfariini

Kun talidomidia annettiin toistuvana annoksena 200 mg kerran vuorokaudessa 4 vuorokauden ajan, sillä ei ollut mitään vaikutusta INR (international normalized ratio) -arvoihin terveissä vapaaehtoisissa. Mutta, koska syöpäpotilailla laskimotukosriski on suurentunut ja koska varfariinin metaboloituminen kiihtyy kortikosteroidien kanssa, INR-arvoja pitää seurata huolellisesti talidomidi-prednisoni - yhdistelmähoidon aikana sekä ensimmäisten viikkojen ajan näiden hoitojen päättymisen jälkeen.

### Digoksiini

Talidomidilla ei ole yhteisvaikutusta digoksiinin kanssa. Talidomidin 200 mg:n toistuvilla annoksilla ei ollut mitään näkyvää vaikutusta digoksiinin kerta-annoksen farmakokinetiikkaan 18 terveen miespuolisen vapaaehtoisen kohdalla. Lisäksi yksittäisellä 0,5 mg digoksiiniannoksella ei ollut mitään näkyvää vaikutusta talidomidin farmakokinetiikkaan. Ei tiedetä, onko vaikutus erilainen multipelaa myeloomaa sairastavilla potilailla.

## **4.6. Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

### Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten täytyy käyttää yhtä tehokasta ehkäisymenetelmää 4 viikkoa ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana ja 4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4). Jos talidomidihoidoa saava nainen tulee raskaaksi, hoito täytyy lopettaa välittömästi, ja potilas pitää ohjata arviointia ja neuvoja varten lääkäriin luokse, joka on erikoistunut teratologiaan tai jolla on kokemusta teratologiasta.

Koska talidomidia esiintyy spermassa, miespuolisten potilaiden on käytettävä kondomia hoidon aikana ja viikon ajan lääkityksen keskeytyksen ja/tai hoidon lopettamisen jälkeen, jos hän on seksuaalisessa kanssakäymisessä raskaana olevan tai hedelmällisessä iässä olevan naisen kanssa, joka ei käytä tehokasta ehkäisyä. Jos mies raskauden alkaessa käyttää talidomidia, naispuolisen kumppanin pitää mennä arviointia ja neuvoja varten lääkäriin, joka on erikoistunut teratologiaan tai jolla on siitä kokemusta.

### Raskaus

Talidomidi on kontraindisoitu raskauden aikana ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät kaikki Thalidomide Celgenen raskauden ehkäisyohjelman ehdot täyty (ks. kohta 4.3).

Talidomidi on voimakas teratogeeni ihmisellä, ja se aiheuttaa usein (noin 30 %) vakavia ja hengenvaarallisia sikiövaurioita, kuten ylä- ja/tai alaraajojen epämuodostumaa (amelia, fokomelia, hemimelia), mikrotiaa sekä ulomman korvakäytävän poikkeavuutta (aukoton tai puuttuva), keski- ja sisäkorvan leesioita (harvinaisempia), okulaarisia leesioita (anoftalmia, mikroftalmia), synnynnäistä sydänsairautta sekä munuaisvaurioita. Myös muita harvoin esiintyviä poikkeavuuksia on esiintynyt.

### Imetys

Talidomidin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että talidomidia erittyy äidinmaitoon. Tästä syystä imetys pitää lopettaa talidomidihoidon ajaksi.

## Hedelmällisyys

Kaniineilla tehty tutkimus ei osoittanut minkäänlaista vaikutusta hedelmällisyyslukuihin uroksissa tai naaraissa. Uroksissa havaittiin kuitenkin kivesten rappeutumista.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Thalidomide Celgenellä on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Talidomidi saattaa aiheuttaa väsymystä, huimausta, uneliaisuutta ja näön hämärtymistä (ks. kohta 4.8). Jos oireita esiintyy, potilaita pitää kehottaa olemaan ajamatta autoa, käyttämättä koneita tai tekemättä vaarallisia tehtäviä talidomidihoidon aikana.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useimpien talidomidia käyttävien potilaiden voidaan olettaa kokevan haittavaikutuksia. Talidomidin sekä melfalaanin ja prednisonin yhteiskäyttöön liittyviä yleisimmin esiintyviä haittavaikutuksia ovat: neutropenia, leukopenia, ummetus, uneliaisuus, parestesia, perifeerinen neuropatia, anemia, lymfopenia, trombosytopenia, huimaus, dysestesia, vapina ja perifeerinen edeema.

Edellä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi talidomidin ja deksametasonin yhteiskäyttö muissa kliinisissä tutkimuksissa aiheutti hyvin yleisenä haittavaikutuksena väsymystä, yleisinä haittavaikutuksina ohimeneviä iskeemisiä tapahtumia, synkopeeta, kiertohuimausta (vertigo), hypotensiota, mielialan vaihtelua, ahdistusta, näön hämärtymistä, pahoinvointia ja dyspepsiaa sekä melko harvinaisina haittavaikutuksina aivohalvauksia, divertikkelin perforaatioita, peritoniittia, ortostaattista hypotensiota ja bronkiittia.

Talidomidin sekä melfalaanin ja prednisonin tai deksametasonin yhteiskäyttöön liittyviä kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia ovat mm: syvä laskimotukos ja keuhkoveritulppa, perifeerinen neuropatia, vaikeat ihoreaktiot, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, synkopee, bradykardia ja huimaus (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

### Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 on lueteltu vain ne haittavaikutukset, joiden syy-yhteys lääkevalmisteeseen voidaan kohtuullisesti osoittaa. Ilmoitetut esiintymistiheydet perustuvat havaintoihin keskeisestä komparatiivisesta kliinisestä tutkimuksesta, jossa tutkittiin talidomidin vaikutusta yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa potilaisiin, joiden multippelia myeloomaa ei aikaisemmin ollut hoidettu. Keskeisessä tutkimuksessa havaittujen haittavaikutusten lisäksi lääkevalmisteen markkinoille tulon jälkeisiin kokemuksiin perustuvat haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 2.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Talidomidin haittavaikutusten yleisyys yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b><u>Kaikki haittavaikutukset</u></b>
Infektiot	<u>Yleinen</u> <u>Keuhkokuume</u>
Veri ja imukudos	<u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia Leukopenia Anemia Lymfopenia Trombosytopenia
Psyykkiset häiriöt	<u>Yleinen</u> <u>Sekavuus</u>

	<a href="#">Masennus</a>
Hermosto	<a href="#">Hyvin yleinen</a> Perifeerinen neuropatia* Vapina Huimaus Parestesiat Dysestesia Uneliaisuus <a href="#">Yleinen</a> <a href="#">Epänormaali koordinaatio</a>
Sydän	<a href="#">Yleinen</a> <a href="#">Sydämen vajaatoiminta</a> <a href="#">Bradykardia</a>
Verisuonisto	<a href="#">Yleinen</a> <a href="#">Syvä laskimotukos*</a>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<a href="#">Yleinen</a> <a href="#">Keuhkoveritulppa*</a> <a href="#">Interstitiaalinen keuhkosairaus</a> <a href="#">Bronkopneumopatia</a> <a href="#">Dyspnea</a>
Ruoansulatuselimistö	<a href="#">Hyvin yleinen</a> Ummetus <a href="#">Yleinen</a> <a href="#">Oksentelu</a> <a href="#">Suun kuivuminen</a>
Iho ja ihonalainen kudos	<a href="#">Yleinen</a> <a href="#">Toksisten iho-oireiden puhkeaminen</a> <a href="#">Ihottuma</a> <a href="#">Kuiva iho</a>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<a href="#">Hyvin yleinen</a> Perifeerinen edeema <a href="#">Yleinen</a> <a href="#">Kuume</a> <a href="#">Voimattomuus</a> <a href="#">Huonovointisuus</a>

\* ks. kohta 4.8 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Muita markkinoille tulon jälkeisiin kokemuksiin liittyviä talidomidia koskevia haittavaikutuksia, joita ei havaittu keskeisessä tutkimuksessa, ovat mm. toksinen epidermaalinen nekrolyysi (ks. kohta 4.4), suolitukos, hypotyreoosi, seksuaalinen toimintahäiriö, tuumorilyysioireyhtymä (ks. kohta 4.4), maha-suolikanavan perforaatiot, allergiset reaktiot (yliherkkyys, angioedeema/urtikaria) (ks. kohta 4.4), kuulon heikkeneminen tai kuurous, munuaisten vajaatoiminta, sydäninfarkti (ks. kohta 4.4), Parkinsonin taudin oireiden paheneminen, vaikeat infektiot (esim. kuolemaan johtava sepsis, mukaan lukien septinen sokki) (ks. kohta 4.4), kouristukset, eteisvärinä, eteiskammiokatkos (ks. kohta 4.4), kuukautishäiriöt, mukaan lukien amenorrea (ks. kohta 4.4), pankreatiitti, [ruoansulatuselimistön verenvuoto \(ks. kohta 4.4\) ja maksasairaudet \(ks. kohta 4.4\)](#).

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

##### Veri ja imukudos

Hematologisten häiriöiden haittavaikutukset ilmoitetaan vertailuryhmään verrattuna, sillä vertaimella on merkittävä vaikutus näihin haittavaikutuksiin (taulukko 3).

Taulukko 3: Melfalaanin, prednisonin (MP) sekä melfalaanin, prednisonin ja talidomidin (MPT) yhdistelmien hematologisten haittavaikutusten vertailu tutkimuksessa IFM 99-06 (ks. kohta 5.1)

	n (% potilaista)	
	MP (n = 193)	MPT (n = 124)
	Asteet 3 ja 4*	
<b>Neutropenia</b>	57 (29,5)	53 (42,7)
<b>Leukopenia</b>	32 (16,6)	32 (25,8)
<b>Anemia</b>	28 (14,5)	17 (13,7)
<b>Lymfopenia</b>	14 (7,3)	15 (12,1)
<b>Trombosytopenia</b>	19 (9,8)	14 (11,3)

\* WHO:n kriteeri

Kuumeinen neutropenia ja pansytopenia ovat talidomidin markkinoille tulon jälkeisiin kokemuksiin liittyviä haittavaikutuksia, joita ei esiintynyt keskeisessä tutkimuksessa.

#### Teratogeenisyys

Kohdunsisäisen kuoleman ja vaikeiden synnynnäisten vaurioiden, etenkin fokomelian, riski on erittäin suuri. Talidomidia ei saa käyttää missään vaiheessa raskauden aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

#### Laskimon ja valtimon tromboemboliset tapahtumat

Laskimotromboemolian (kuten syvän laskimotromboosin ja keuhkoemolian) ja valtimotromboemolian (esim. sydäninfarkti ja aivoverisuonitapahtuma) suurentunutta riskiä on raportoitu talidomidihoidon saavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

#### Perifeerinen neuropatia

Perifeerinen neuropatia on hyvin yleinen, mahdollisesti vakava talidomidihoidon haittavaikutus, joka voi johtaa pysyviin vaurioihin (ks. kohta 4.4). Perifeeristä neuropatiaa esiintyy yleensä pitkäaikaisen, kuukausia kestäneen käytön jälkeen. Sitä on kuitenkin esiintynyt myös suhteellisen lyhytaikaisenkin käytön jälkeen. Hoidon lopettamiseen, keskeyttämiseen tai annoksen pienentämiseen johtavien neuropatiatapausten esiintyminen lisääntyy kumulatiivisen annoksen ja hoidon keston myötä. Oireet saattavat puhjeta vasta jonkin ajan kuluttua talidomidihoidon päättymisen jälkeen, ja ne saattavat hävitä hitaasti tai ei ollenkaan.

#### Akuutti myeloinen leukemia (AML) ja myelodysplastiset oireyhtymät (MDS)

Akuuttia myelooista leukemiaa ja myelodysplastista oireyhtymää on raportoitu käynnissä olevassa kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joiden multippelia myeloomaa ei ole aikaisemmin hoidettu ja jotka saavat melfalaanin, prednisonin ja talidomidin yhdistelmää (ks. kohta 4.4).

## 4.9 Yliannostus

Julkaisuissa on raportoitu 18:sta yliannostustapauksesta, joissa annokset ovat olleet jopa 14,4 g. Kuolemantapauksista ei ole tullut ilmoituksia ja kaikki yliannostuksen saaneet potilaat selvisivät ilman jälkiseurauksia. Talidomidin yliannostukseen ei ole erityistä vastalääkettä. Yliannostustapauksessa potilaan vitaalitoimintoja pitää seurata ja verenpaine ja hengitystoiminta pitää ylläpitää sopivalla oireenmukaisella hoidolla.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, muut immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AX02.

Talidomidi sisältää kiraalisen keskuksen ja sitä käytetään kliinisesti (+)-(R)- ja (-)-(S)-talidomidin raseemisena seoksena. Talidomidin vaikutuskirjoa ei ole täysin määritelty.

### Vaikutusmekanismi

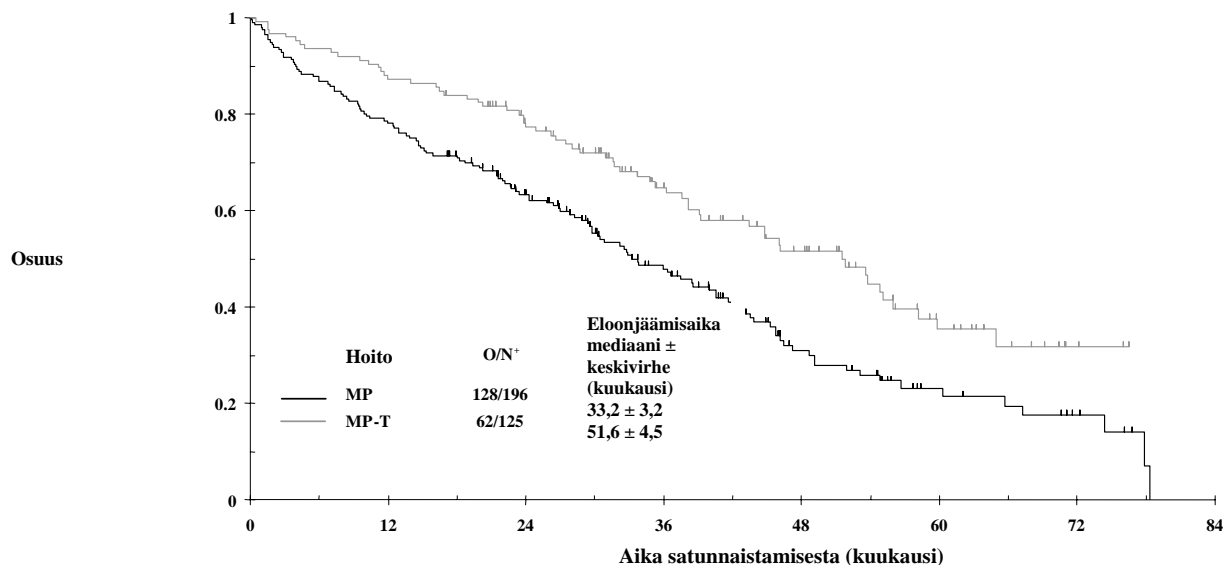
Talidomidilla on immunomodulatorista anti-inflammatorista ja mahdollista antineoplastista vaikutusta. Tiedot *in vitro*- ja kliinisistä tutkimuksista viittaavat siihen, että talidomidin immunomodulatorinen, anti-inflammatorinen ja antineoplastinen vaikutus saattaa liittyä tuumorinekroositekijä-alfan (TNF- $\alpha$ ) liialliseen tuotannon voimakkaaseen estoon sekä leukosyyttien migraatioon ja antiangiogeeniseen vaikutukseen liittyvien tiettyjen solupinnan adheesiomolekyylien säätelyyn sekä antiangiogeeniseen vaikutukseen. Talidomidi on myös sentraalisesti vaikuttava hypnoottinen sedatiivi (ei-barbituraatti). Sillä ei ole minkäänlaista antibakteerista vaikutusta.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Tulokset vaiheen 3 satunnaistetusta, avoimesta, rinnakkaisryhmillä tehdystä monikeskustutkimuksesta IFM 99-06 ovat osoittaneet eloonjäämisetua, kun talidomidia käytetään yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa 12 kuuden viikon sykliä vastadiagnosoidun multipplein myelooman hoidossa. Tässä tutkimuksessa potilaiden ikä oli 65–75 vuotta, joista 41 % (183/447) oli 70-vuotiaita tai vanhempia. Talidomidin annoksen mediaani oli 217 mg ja > 40 % potilaista sai 9 sykliä. Melfalaanin annos oli 0,25 mg/kg/vrk ja prednisonin 2 mg/kg/vrk päivinä 1–4 jokaisessa 6 viikon syklissä.

Protokollan mukaisen analyysin lisäksi tehtiin myös päivitys IFM 99-06 -tutkimusta varten, mistä saatiin ylimääräisen 15 kuukauden seurantatiedot. Kokonaiseloonjäämisen (OS) mediaani oli MPT-ryhmissä  $51,6 \pm 4,5$  ja MP-ryhmissä  $33,2 \pm 3,2$  kuukautta (97,5 % CI 0,42–0,84). Tämä 18 kuukauden ero oli tilastollisesti merkittävä. Kuolemanriskin pienenemisen riskisuhde MPT-haarassa on 0,59, 97,5 % luottamusvälillä 0,42–0,84 ja p-arvo < 0,001 (ks. kuva 1).

Kuva 1: Kokonaiseloonjääminen hoidon mukaan



### Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset talidomidin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa multippleissa myeloomassa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Talidomidi absorboituu hitaasti oraalisen annon jälkeen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–5 tunnin kuluttua annosta. Samanaikainen ruokailu hidasti imeytymistä, mutta ei muuttanut sen kokonaismäärää.

### Jakautuminen

Plasmassa (+)-(R)- ja (-)-(S)-enantiomeerit olivat 55 %:sti ja 65 %:sti proteiineihin sitoutuneena. Talidomidia esiintyy miespuolisten potilaiden spermassa samantasoissa pitoisuuksissa kuin plasmassa. Näin ollen, koska valmisteella tiedetään olevan vakavia teratogeenisiä vaikutuksia, miespuolisten potilaiden on käytettävä kondomia talidomidihoidon aikana ja 1 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen, jos heidän kumppaninsa on raskaana tai hedelmällisessä iässä, mutta ei käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.4). Ikä, sukupuoli, munuaisten toiminta ja veren kemialliset muuttujat eivät vaikuta merkittävästi talidomidin jakaantumiseen.

### Biotransformaatio

Talidomidi metaboloituu lähes yksinomaan ei-entsymaattisen hydrolyysin kautta. 80 % verenkiertoon päätyneestä talidomidista on plasmassa muuttumattomana. Virtsaan muuttumatonta talidomidia erittyy vain vähän (< 3 % annoksesta). Plasmassa ja erityisesti virtsassa on talidomidin lisäksi siitä ei-entsymaattisten, hydrolyyttisten prosessien tuloksena syntyneitä N-(o-karboksibentsooyli)-glutarimidia ja ftalyyli-isoglutamiinia. Oksidatiivinen metabolia ei vaikuta merkittävästi talidomidin kokonaismetaboliaan. Talidomidi metaboloituu sytokromi P450:n katalysoimana hyvin vähäisessä määrin maksassa. *In vitro* -tiedot osoittavat, että prednisoni saattaa aiheuttaa entsyymi-induktiota, mikä voisi alentaa muiden lääkeaineiden samanaikaisen käytön aiheuttamaa systeemistä altistumista. Näiden tutkimustulosten merkitystä *in vivo* ei tunneta.

### Eliminaatio

Talidomidin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa oraalisen 50–400 mg kerta-annoksen jälkeen oli 5,5–7,3 tuntia. Suun kautta annettavan, radioaktiivisesti merkityn talidomidin 400 mg:n kerta-annoksen keskimääräinen kokonaistalteenotto oli 93,6 % annetusta annoksesta päivään 8 mennessä. Suurin osa radioaktiivisesti merkitystä annoksesta erittyi 48 tunnin kuluessa annostelusta. Tärkein eritysreitti oli virtsa (> 90 %), kun taas erittyminen ulosteen kautta oli vähäistä.

Kehon painon ja talidomidin arvioidun puhdistuman välinen suhde on lineaarinen. Multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, joiden paino oli 47–133 kg, talidomidin puhdistuma vaihteli välillä noin 6–12 l/h, joka osoitti talidomidin lisääntyneitä puhdistumaa 0,0621 l/h kehon painon 10 kg:n nousua kohden.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Systeeminen kokonaistalteenotto (AUC) on verrannollinen annokseen kerta-annoksilla. Farmakokinetiikan aikariippuvuudesta ei ole havaintoja.

### Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Talidomidin metabolia maksan sytokromi P450 -järjestelmän kautta on vähäistä eikä muuttumatonta talidomidia erityisesti munuaisten kautta. Munuaisten ( $CL_{cr}$ ) ja maksan toiminnan (veren kemia) mittaukset osoittavat munuaisten ja maksan toiminnan vaikuttavan vain vähäisesti talidomidin farmakokinetiikkaan. Näin ollen maksan tai munuaisten vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan talidomidin metaboliaan. Tiedot potilaista, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, eivät osoita mitään munuaisten vaikutusta talidomidin farmakokinetiikkaan. Koska farmakologisesti aktiiviset metaboliitit kuitenkin eliminoituvat virtsan kautta, on suositeltavaa, että vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita tarkkaillaan huolellisesti kaikkien mahdollisten haittavaikutusten varalta.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Uroskoiralla havaittiin yhden vuoden lääkityksen jälkeen korjautuvia sappitukoksia tiehyissä altistuksen ollessa yli 1,9 kertaa ihmisen altistus.

Hiiri- ja rottatutkimuksissa havaittiin pienentynyt trombosyyttimäärä. Rottatutkimus näyttää liittyvän talidomidiin ja tutkimuksessa altistus oli yli 2,4 kertaa ihmisen altistus. Tämä trombosyyttimäärän pieneneminen ei aiheuttanut kliinisiä oireita.

Vuoden kestäneessä koiratutkimuksessa naaraskoirilla havaittiin laajentuneet ja/tai siniseksi värjäytyneet maitorauhaset ja pidentynyt kiima altistuksen ollessa vastaavasti 1,8-kertainen ja yli 3,6-kertainen ihmisen altistukseen verrattuna. Tutkimustulosten merkitystä ihmisten suhteen ei tunneta.

Talidomidin vaikutusta kilpirauhasen toimintaan arvioitiin sekä rotilla että koirilla. Koirissa ei havaittu mitään vaikutusta, mutta rotilla oli näkyvää annosriippuvaista laskua kokonais- ja vapaassa T4:ssä, mikä oli yhdenmukaisempaa naaraspuolisilla rotilla.

Mutageenisia tai geenitoksisia vaikutuksia ei ole ilmennyt, kun talidomidia on analysoitu tavanomaisessa geenitoksisuustestisarjassa. Karsinogeenisuudesta ei havaittu viitteitä, kun altistus oli noin 15-kertainen (hiirillä), 13-kertainen (urosrotilla) ja 39-kertainen (naarasrotilla) suositellun aloitusannoksen arvioituun kliiniseen AUC-arvoon nähden.

Eläinkokeet ovat osoittaneet lajien välisiä eroavaisuuksia alttiudessa talidomidin teratogeenisille vaikutuksille. Ihmisillä talidomidi on todistetusti teratogeeninen.

Kaniineilla tehty tutkimus ei osoittanut minkäänlaista vaikutusta hedelmällisyyslukuihin uroksissa tai naaraissa. Uroksissa havaittiin kuitenkin kivesten rappeutumista.

Kaniineilla tehty peri- ja postnataalin tutkimus, jossa talidomidia annettiin enintään 500 mg/kg/päivä, aiheutti keskenmenoja, lisäsi kuolleena syntyneiden poikasten määrää ja laski poikasten elinkykyisyyttä imetysaikana. Poikasilla, joiden emoja oli hoidettu talidomidilla, oli enemmän keskenmenoja, vähäisempi painonnousu, muutoksia oppimiskyvyssä ja muistissa, vähentynyt hedelmällisyys ja pienentynyt raskausindeksi.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Kapselin sisältö  
esigelatinoitu tärkkelys  
magnesiumstearaatti

Kapselin kuori  
gelatiini  
titaanidioksidi (E171)

Painomuste  
sellakka  
musta rautaoksidi (E172)  
propyleeniglykoli

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

5 vuotta.

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

PVC/PCTFE/alumiininen läpipainopakkaus, jossa on 14 kapselia.

Pakkauskoot: 28 kapselia (kahdessa läpipainopakkauksessa) taitettavassa levyssä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Kaikki käyttämättömät kapselit on palautettava hoidon päätyttyä apteekkiin.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Iso-Britannia

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/08/443/001

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. huhtikuuta 2008  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: [16. huhtikuuta 2013](#)

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu>.



## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Thalidomide Celgene 50 mg kova kapseli thalidomidi

#### VAROITUS

**Talidomidi aiheuttaa synnynnäisiä vaurioita ja sikiökuolemia. Älä ota talidomidia, jos olet raskaana tai voit tulla raskaaksi. Sinun on noudatettava lääkärin antamaa ehkäisyneuvontaa.**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Thalidomide Celgene on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Thalidomide Celgeneä
3. Miten Thalidomide Celgeneä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Thalidomide Celgenen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Thalidomide Celgene on ja mihin sitä käytetään**

#### **Mitä Thalidomide Celgene on**

Thalidomide Celgene sisältää vaikuttavaa ainetta, jonka nimi on talidomidi. Se kuuluu sellaisten lääkkeiden ryhmään, jotka vaikuttavat immuunijärjestelmän toimintaan.

#### **Mihin Thalidomide Celgeneä käytetään**

Thalidomide Celgeneä käytetään yhdessä kahden muun lääkkeen, melfalaanin ja prednisonin, kanssa 65-vuotiaille tai sitä vanhemmille aikuisille, joilla on multippeleksi myeloomaksi kutsuttu syöpä. Sitä käytetään äskettäin diagnosoiduille potilaille, joiden multippeleksi myelooman hoitoon ei ole aikaisemmin määrätty muuta lääkettä tai joita ei voida hoitaa suurilla solunsalpaaja-annoksilla, joista aiheutuu elimistölle hyvin voimakas rasitus.

#### **Mikä multippleksi myelooma on**

Multippleksi myelooma on syöpätyyppi, joka vaikuttaa tietyntyyppisiin veren valkosoluihin, joita kutsutaan plasmasoluksi. Nämä solut kerääntyvät luuytimeen ja jakautuvat hallitsemattomasti. Tämä voi vaurioittaa luustoa ja munuaisia. Multippleksi myeloomaa ei yleensä voida parantaa. Sen oireita ja löydöksiä voidaan kuitenkin vähentää huomattavasti tai saada ne häviämään joksikin aikaa. Tätä kutsutaan remissioksi.

#### **Miten Thalidomide Celgene vaikuttaa**

Thalidomide Celgene toimii auttamalla elimistön immuunijärjestelmää ja vaikuttamalla suoraan syöpään. Se vaikuttaa monin tavoin:

- estämällä syöpäsolujen kehittymisen
- estämällä verisuonten kasvun syöpäkasvaimessa
- stimuloimalla immuunijärjestelmää taistelemaan syöpäsoluja vastaan.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Thalidomide Celgeneä

Lääkärisi on antanut sinulle erityisohjeet koskien erityisesti talidomidin vaikutuksia sikiöön (selitetty Thalidomide Celgenen raskauden ehkäisyohjelmassa).

Lääkärisi antaa sinulle potilaskortin tai muun vastaavan dokumentin. Lue se huolellisesti ja noudata asiaankuuluvia ohjeita.

Jos et täysin ymmärrä näitä ohjeita, pyydä lääkäriäsi selittämään ne uudelleen ennen kuin otat talidomidia. Katso myös lisätietoja tämän kappaleen kohdista ”Varoitukset ja varotoimet” ja ”Raskaus ja imetys”.

### Älä ota Thalidomide Celgeneä

- jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta, **sillä Thalidomide Celgene aiheuttaa synnynnäisiä vaurioita ja sikiökuolemia**
- jos voit tulla raskaaksi, et käytä tarvittavia raskaudenehkäisymenetelmiä (ks. kohta 2 ”Varoitukset ja varotoimet” ja ”Raskaus ja imetys”)-
- jos voit tulla raskaaksi, lääkäri tekee kunkin lääkemääräyksen yhteydessä merkinnän siitä, että tarvittavia toimenpiteitä on noudatettu ja antaa sinulle siitä vahvistuksen.
- jos olet allerginen talidomidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6. ”Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa”.)

Älä ota Thalidomide Celgeneä, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen Thalidomide Celgenen ottamista.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkikihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä seuraavissa tilanteissa:

#### **Naiset**, jotka ottavat Thalidomide Celgeneä

Ennen hoidon aloittamista, sinun pitää kysyä lääkäriltäsi, onko mahdollista, että voit tulla raskaaksi, vaikka luulet, että se on epätodennäköistä. Jos on mahdollista, että tulet raskaaksi:

- Lääkärisi varmistaa, että sinulle tehdään raskaustesti
  - ennen hoidon aloittamista
  - 4 viikon välein hoidon aikana
  - 4 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen
- Sinun täytyy käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää
  - 4 viikkoa ennen hoidon aloittamista
  - hoidon aikana
  - siihen asti, kunnes hoidon lopettamisesta on kulunut 4 viikkoa

Lääkärisi kertoo, mitä ehkäisymenetelmää sinun pitää käyttää.

Jos voit tulla raskaaksi, lääkärisi kirjaa jokaisen reseptin yhteydessä, että edellä kuvatut tarvittavat toimenpiteet on tehty ja kirjaa tämän potilaskorttiisi tai muuhun vastaavaan dokumenttiin.

#### **Miehet**, jotka ottavat Thalidomide Celgeneä

Talidomidia erittyy spermaan. Sen vuoksi et saa olla suojaamattomassa yhdynnässä.

- Raskautta ja kaikkea raskaudenaikaista altistamista on vältettävä. Käytä aina kondomia:
  - hoidon aikana
  - yhden viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen
- Sinä et saa luovuttaa spermaa:
  - hoidon aikana
  - yhteen viikkoon hoidon lopettamisen jälkeen

### **Kaikki potilaat, jotka käyttävät Thalidomide Celgeneä**

Keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin otat tätä lääkettä, jos

- sinulla on suuri riski saada laskimotulppa (syvä laskimotukos), keuhkoveritulppa tai valtimoveritulppa (sydäninfarkti)
- sydämesi rytmi on ollut tai on parhaillaan hidaskardian eli hidaskardian oireita
- sinulla on ollut tai on parhaillaan neuropatiaa eli kihelmöintiä, koordinaation poikkeavuuksia tai kipua käsissä tai jaloissa
- sinulla on ollut unettomuutta
- sinulla on kasvaimia runsaasti koko elimistössäsi, myös luuytimessä. Tämä voi aiheuttaa tilan, jossa kasvaimet hajoavat ja niistä vapautuu elimistöön poikkeavia kemiallisten aineiden pitoisuuksia, mikä voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan (tätä sairautta kutsutaan nimellä tuumorilyysioireyhtymä).
- sinulla on esiintynyt kuumetta, vilunväristyksiä ja voimakasta vapinaa, johon on mahdollisesti liittynyt komplikaatioina matala verenpaine ja sekavuutta (nämä saattavat olla vaikea-asteisten infektioiden oireita)
- sinulla on esiintynyt allerginen reaktio talidomidia otettuasi, esim. ihottumaa, kutinaa, turvotusta, huimausta tai hengitysvaikeuksia
- et ymmärrä lääkärin sinulle antamia neuvoja raskauden ehkäisystä tai jos epäilet, ettet pysty noudattamaan neuvoja.

Verenluovutus on kielletty Thalidomide Celgene -hoidon aikana ja yhden viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Jos et ole varma koskeeko mikään edellä mainituista sinua, keskustele asiasta lääkärisi kanssa ennen Thalidomide Celgenen ottamista.

### **Lapset ja nuoret**

Thalidomide Celgeneä ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Thalidomide Celgene**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä. Tämä käsittää myös ilman reseptiä saatavat lääkkeet mukaan lukien rohdosvalmisteet.

Muista kertoa lääkärille, jos käytät lääkkeitä

- jotka aiheuttavat uneliaisuutta, koska talidomidi saattaa lisätä niiden vaikutusta. Tämä koskee myös rauhoittavia lääkkeitä (kuten anksiolyytit, unilääkkeet, psyykenlääkkeet, H<sub>1</sub>-antihistamiinit, opiaattien johdannaiset ja barbituraatit)
- jotka hidastavat sydämen lyöntinopeutta (aiheuttavat bradykardiaa eli sydämen hidaskardian oireita, esim. antikoliiniesteraasit ja beetasalpaajat)
- joita käytetään sydämen toimintahäiriöihin ja komplikaatioihin (esim. digoksiini) tai veren ohentamiseen (kuten varfariini).
- jotka ovat muita syöpälääkkeitä
- joita käytetään raskauden ehkäisyyn.

### **Thalidomide Celgene ruuan, juoman ja alkoholin kanssa**

Thalidomide Celgene voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai tyhjän mahaan (ks. kohta 3: ”Miten Thalidomide Celgeneä otetaan”).

Älä juo alkoholia, kun käytät Thalidomide Celgeneä. Alkoholi saattaa aiheuttaa väsymystä ja Thalidomide Celgene voimistaa väsymystä entisestään.

## **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### Raskaus

Talidomidi aiheuttaa vakavia sikiövaurioita tai sikiön kuoleman.

- Jopa yksi raskaana olevan naisen ottama kapseli voi aiheuttaa vakavia sikiövaurioita
- Näitä vaurioita voivat olla lyhyet käsivarret tai sääret, epämuodostuneet kädet tai jalat, silmä- tai korvavauriot sekä sisäelinvauriot

Thalidomide Celgenen ottaminen on kielletty, jos olet raskaana. Et myöskään saa tulla raskaaksi Thalidomide Celgenen käytön aikana.

Sinun täytyy käyttää yhtä tehokasta raskauden ehkäisymenetelmää, jos olet nainen, joka saattaa tulla raskaaksi (ks. kohta 2, ”Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Thalidomide Celgeneä”).

### **Sinun täytyy lopettaa hoito ja kertoa lääkärillesi välittömästi, jos:**

- tiedät tai luulet, että kuukautisesi ovat jääneet väliin, tai jos sinulla on poikkeavaa kuukautisvuotoa tai epäilet olevasi raskaana
- olet heteroseksuaalisessa sukupuoliyhteydessä ilman tehokasta ehkäisymenetelmää

Jos tulet raskaaksi talidomidihoidon aikana, sinun on keskeytettävä hoito ja ilmoitettava siitä lääkärillesi välittömästi.

Thalidomide Celgeneä käyttävät miehet, joilla on naispuolinen partneri, joka voi tulla raskaaksi, katso kohtaa 2 ”Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Thalidomide Celgeneä”. Jos kumppanisi tulee raskaaksi, kun käytät talidomidia, sinun on ilmoitettava siitä lääkärillesi välittömästi.

### Imetys

Älä imetä, kun käytät Thalidomide Celgeneä, koska sen erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoja.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos havaitset sivuvaikutuksia, kuten huimausta, väsymystä, uneliaisuutta tai näön hämärtymistä.

## **3. Miten Thalidomide Celgeneä otetaan**

Ota Thalidomide Celgeneä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### **Kuinka paljon lääkettä otetaan**

Suosittelun annos on 200 mg (4 x 50 mg kapseli) päivässä. Lääkärisi kuitenkin valitsee sinulle annoksen, seuraa edistystäsi ja saattaa säätää annostasi. Lääkärisi kertoo sinulle, kuinka Thalidomide Celgene otetaan ja kuinka kauan sinun tarvitsee käyttää sitä (ks. kohta 2 ”Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Thalidomide Celgeneä”).

Thalidomide Celgeneä käytetään päivittäin lääkekuureina, joista jokainen kestää kuusi viikkoa, yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa, joita otetaan päivinä 1–4 jokaisessa kuuden viikon kuurissa.

### **Tämän lääkkeen ottaminen**

- Ota tämä lääke suun kautta
- Niele kapselit kokonaisuutena vesilasillisen kera
- Älä murskaa äläkä pureskele
- Ota kapselit kerta-annoksena juuri ennen nukkumaanmenoa. Tämä vähentää uneliaisuutta muina vuorokauden aikoina.

### **Jos otat enemmän Thalidomide Celgeneä kuin sinun pitäisi**

Jos otat Thalidomide Celgeneä enemmän kuin sinun pitäisi, keskustele lääkärisi kanssa tai mene välittömästi sairaalaan. Mikäli mahdollista, ota lääkepakkaus ja tämä pakkausseloste mukaasi.

### **Jos unohdat ottaa Thalidomide Celgenen**

Jos unohdat ottaa Thalidomide Celgenen tavanomaiseen aikaan ja tästä on kulunut

- alle 12 tuntia: ota kapselit välittömästi.
- yli 12 tuntia: älä ota kapseleita. Ota seuraavat kapselit tavalliseen aikaan seuraavana päivänä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämä lääke saattaa aiheuttaa seuraavia haittavaikutuksia:

### **Lopeta Thalidomide Celgenen käyttö ja mene välittömästi lääkäriin, jos huomaat seuraavia vakavia haittavaikutuksia. Saatat tarvita äkillistä lääkärinhoitoa:**

- Voimakkaita ihoreaktioita, kuten ihottumaa, joka on yleinen haittavaikutus, ja rakkuloita iholla ja limakalvoilla (Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, jotka ovat harvinaisia haittavaikutuksia). Sinulla saattaa olla samanaikaisesti korkea lämpötila (kuumetta).

### **Kerro lääkärille välittömästi, jos huomaat seuraavia vakavia haittavaikutuksia:**

- **Tunnettomuutta, pistelyä, epänormaalia koordinaatiota tai kipua käsissä tai jaloissa.**  
Tämä saattaa johtua hermovauriosta (perifeerinen neuropatia), joka on hyvin yleinen haittavaikutus. Se voi muodostua hyvin vakavaksi, kivuliaaksi ja invalidisoivaksi. Jos koet tällaisia oireita, ota heti yhteys lääkäriisi, joka voi pienentää annosta tai keskeyttää hoidon. Tämä haittavaikutus ilmaantuu yleensä kun lääkettä on käytetty useita kuukausia, mutta se voi ilmaantua myös aikaisemmin. Se voi ilmaantua myös jonkin aikaa sen jälkeen kun hoito on lopetettu. Saattaa olla, että se ei häviä tai häviää hitaasti.
- **Yhtäkkiä kipua rinnassa tai hengitysvaikeuksia.**  
Tämä saattaa johtua keuhkoihin johtavissa valtimoissa olevista veritulpista (keuhkoveritulppa), joka on yleinen haittavaikutus. Näitä voi esiintyä hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen
- **Kipua tai turvotusta säärissä, etenkin säären alaosassa tai pohkeissa.**  
Tämä saattaa johtua sääreen johtavissa laskimoissa olevista veritulpista (syvä laskimotukos), joka on yleinen haittavaikutus. Näitä voi esiintyä hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen
- **Rintakipua, joka leviää käsivarsiin, kaulaan, leukaan, selkään tai mahaan, hikoilun ja hengästyneisyyden tunne, huonovointisuus tai oksentelu.**  
Tämä voi johtua valtimotukoksista (jotka saattavat olla sydänkohtauksen/sydäninfarktin oireita).
- **[Kuumetta, vilunväreitä, kurkkukipua, yskää, suun haavaumia tai muita infektiön oireita.](#)**
- **[Verenvuotoa tai mustelmia ilman vammaa.](#)**

Muita haittavaikutuksia ovat mm:

[On tärkeää huomata, että pienelle joukolla multippelia myeloomaa sairastavista potilaista voi kehittyä jokin toisentyypinen syöpä, erityisesti pahanlaatuinen veritauti, ja että tämä riski saattaa Thalidomide Celgene -hoidon yhteydessä olla suurentunut. Siksi lääkärisi tulee huolellisesti arvioida hyöty ja riski, kun hän määrää sinulle Thalidomide Celgeneä.](#)

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- ummetus
- huimaus
- uneliaisuus, väsymys

- vapina
- käsien ja jalkojen turvotus
- tunnottomuutta ja pistelyä (perifeerinen neuropatia)
- alhainen verisolujen määrä. Tämä voi viitata siihen, että sinulla on tavallista suurempi taipumus saada infektioita. Lääkärisi saattaa seurata verisolujesi määrää Thalidomide Celgene -hoidon aikana.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- ruuansulatushäiriöt, pahoinvointi, oksentaminen, suun kuivuminen
- ihottuma, ihon kuivuminen
- voimattomuus, pyörrytys tai tasapainovaikeudet, energian tai voiman puute, alhainen verenpaine
- kuume, yleinen huonovointisuus
- huimaava tunne päässä, mikä vaikeuttaa seisomista ja normaalia liikkumista
- näkö- tai puhevaikeudet, jotka eivät kestä pitkään. Tämä voi johtua aivovaltimossa olevasta tukoksesta.
- näön hämärtyminen
- hengästyminen, hengitysvaikeudet (keuhkoveritulppa)
- hengitysteiden infektio (keuhkokuume), keuhkotauti
- hidas syke, sydämen vajaatoiminta
- masennus, sekavuus, mielialan vaihtelut, ahdistus

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)

- keuhkoputkien tulehdus tai turvotus (bronkiitti)
- vatsanpeitteiden solujen tulehdus
- paksusuolella oleva aukko, joka voi aiheuttaa tulehduksen

Muita haittavaikutuksia on raportoitu sen jälkeen kun tämä lääke tuotiin markkinoille. Näitä ovat mm:

- vakava allerginen reaktio (joka saattaa alkaa ihottumana yhdellä alueella, mutta leviää ja aiheuttaa laaja-alaista ihon kesimistä koko keholla (Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja/tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
- kilpirauhasen vajaatoiminta (hypotyreoosi)
- paksusuolen tukos
- seksuaalinen toimintahäiriö, esim. impotenssi
- veren valkosolujen väheneminen (neutropenia), johon liittyy kuume ja infektio
- vaikea verenmyrkytys (sepsis), johon liittyy kuumetta, vilunväireitä ja vaikeaa vapinaa, ja jonka mahdollisia komplikaatioita ovat alentunut verenpaine ja sekavuus (septinen sokki)
- veren puna- ja valkosolujen sekä verihiutaleiden väheneminen samanaikaisesti (pansytopenia)
- tuumorilyysioireyhtymä – mahdollisesti syövän hoidon aikana ja joskus jopa ilman hoitoa esiintyvät metaboliset komplikaatiot. Nämä komplikaatiot ovat kuolevien syöpäsolujen hajoamistuotteiden aiheuttamia ja niitä voivat olla: veren kemian muutokset, kaliumin, fosforin ja virtsahapon korkeat tasot sekä kalsiumin alhainen taso, mistä ovat seurauksena munuaistoiminnan ja sydämen lyöntien muutokset, kouristukset ja joskus kuolema.
- allergiset reaktiot kuten paikallinen tai yleistynyt kutiava ihottuma ja angioedeema (allerginen reaktio, jonka oireena voi olla nokkosihottuma, ihottuma, silmien, suun tai kasvojen turpoaminen, hengitysvaikeudet tai kutina)
- kuulon heikkeneminen tai kuurous
- kouristukset
- munuaissairaus (munuaisten vajaatoiminta)
- [maksavaurio \(maksasairaus\), mukaan lukien poikkeavat maksantoimintakokeiden tulokset](#)
- valtimoissasi kehittyvä verihyytymä (sydäninfarkti)
- [mahan tai suoliston verenvuoto \(maha-suolikanavan verenvuoto\)](#)
- epäsäännölliset sydämen lyönnit (sydämen johtumishäiriö tai eteisvärinä), pyörrytyksen tunne tai pyörtymisen
- Parkinsonin taudin oireiden paheneminen (kuten vapina, masennus tai sekavuus)

- ylävatsa- ja/tai selkäkipu, joka saattaa olla vaikea ja joka jatkuu muutaman päivän ajan, ja johon mahdollisesti liittyy pahoinvointia, oksentelua, kuumetta ja nopeaa sykettä – nämä oireet saattavat johtua haimatulehduksesta (pankreatiitti).

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

## 5. Thalidomide Celgenen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä taitettavassa levyssä ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat pakkauksen vaurioituneen tai siinä on avaamiseen viittaavia merkkejä.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Kaikki käyttämättömät lääkkeet pitää palauttaa apteekkiin tai lääkärille hoidon päätyttyä. Näillä toimenpiteillä estetään väärinkäyttö.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Thalidomide Celgene sisältää

- Vaikuttava aine on talidomidi. Jokainen kapseli sisältää 50 mg talidomidia.
- Muita aineita ovat esigelatinoitu tärkkelys ja magnesiumstearaatti. Kapselin kuori sisältää gelatiinia ja titaanioksidia (E171). Painomuste sisältää sellakkaa, mustaa rautaoksidia (E172) ja propyleeniglykolia.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Thalidomide Celgene -kapselit ovat valkoisia ja kovia, joissa on merkintä ”Thalidomide Celgene 50 mg”. Kapselit ovat taitettavassa levyssä, jossa on 28 kapselia (2 läpipainolevyä, joissa kummassakin on 14 kapselia).

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Iso-Britannia

### Myyntiluvan haltija

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Iso-Britannia

### Valmistaja

Penn Pharmaceutical Services Limited

Tafarnaubach Industrial Estate  
Tredegar  
Gwent  
NP22 3AA  
Iso-Britannia

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Iso-Britannia

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Ota yhteys myyntiluvan haltijaan, jos tarvitset näitä tietoja muussa muodossa.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.