

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Thalidomide Celgene 50 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 50 mg thalidomide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Witte opake capsules met de markering “Thalidomide Celgene 50 mg”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Thalidomide Celgene in combinatie met melfalan en prednison als eerste behandelingsoptie van patiënten met onbehandelde multipel myeloom van ≥ 65 jaar of van patiënten die niet in aanmerking komen voor chemotherapie in hoge doseringen.

Thalidomide Celgene wordt voorgeschreven en verstrekt in overeenstemming met het Thalidomide Celgene programma voor zwangerschapspreventie (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandelingen met thalidomide mogen alleen worden geïnitieerd en gecontroleerd onder supervisie van artsen met expertise in het management van immuno-modulantia en chemotherapeutica en die een volledig inzicht hebben in de risico's van thalidomide-therapie en de eisen die aan het monitoren gesteld worden (zie rubriek 4.4.).

Dosering

Aanbevolen dosis

De aanbevolen orale dosis bedraagt 200 mg per dag.

Er kan een maximaal aantal van 12 cycli van 6 weken gebruikt worden.

Patiënten dienen gecontroleerd te worden op: trombo-embolieën, perifere neuropathie, uitslag/huidreacties, bradycardie, syncope, somnolentie, neutropenie en trombocytopenie (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Uitstel, reductie of staking van de dosis - afhankelijk van de NCI CTC-graad (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) - kan noodzakelijk zijn.

Trombo-embolieën

Trombose-profylaxe dient op zijn minst gedurende de eerste vijf maanden van de behandeling toegediend te worden, met name voor patiënten met aanvullende risicofactoren wanneer het om trombose gaat. Profylactische antitrombotica, zoals heparines met een laag moleculair gewicht of warfarine, dienen te worden aanbevolen. De beslissing om profylactische maatregelen te nemen in de vorm van antitrombotica, dient genomen te worden na een zorgvuldige analyse van de onderliggende risicofactoren bij individuele patiënten (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8).

Wanneer zich bij de patiënt trombo-embolieën voordoen, dient de behandeling gestaakt te worden en

een standaard antistollingstherapie gestart te worden. Zodra de patiënt gestabiliseerd is met de antistollingstherapie en eventuele complicaties van de trombo-embolie onder controle zijn gebracht, kan de behandeling met thalidomide in de oorspronkelijke dosis hervat worden onder voorbehoud van een analyse van de voordelen en risico's. De patiënt dient gedurende de behandeling met thalidomide ook de antistollingstherapie voort te zetten.

Neutropenie

Het aantal witte bloedcellen en de differentiële telling dienen voortdurend te worden gecontroleerd, in overeenstemming met oncologierichtlijnen, met name bij patiënten die meer aanleg hebben voor neutropenie. Uitstel, reductie of staking van de dosis - afhankelijk van de NCI CTC-graad - kan noodzakelijk zijn.

Trombocytopenie

Het aantal trombocyten dient voortdurend te worden gecontroleerd, in overeenstemming met oncologierichtlijnen. Uitstel, reductie of staking van de dosis - afhankelijk van de NCI CTC-graad - kan noodzakelijk zijn.

Perifere neuropathie

Dosisaanpassingen op grond van perifere neuropathie staan vermeld in Tabel 1.

Tabel 1: Aanbevolen dosisaanpassingen bij neuropathie veroorzaakt door Thalidomide Celgene als eerste behandelingsoptie voor multipel myeloom

Ernst van de Neuropathie	Modificatie van Dosis en Behandeling
Graad 1 (paresthesie, zwakte en/of verlies van reflexen) zonder verlies van functies	Blijf de patiënt monitoren door middel van klinische onderzoeken. Overweeg de dosis te verminderen als de verschijnselen verergeren. Dosisreductie leidt echter niet noodzakelijkerwijs tot verbetering van de symptomen.
Graad 2 (belemmert functies maar niet de dagelijkse activiteiten)	Reduceer de dosis of onderbreek de behandeling en blijf de patiënt monitoren met klinische en neurologische onderzoeken. De behandeling staken wanneer geen verbetering intreedt of de neuropathie blijft verergeren. Indien de neuropathie verandert in Graad 1 of beter, kan de behandeling hervat worden indien de analyse van de voordelen/risico's gunstig uitvalt.
Graad 3 (belemmert de activiteiten van het dagelijkse leven)	Behandeling staken.
Graad 4 (neuropathie die normaal functioneren onmogelijk maakt)	Behandeling staken.

Oudere patiënten

Er worden geen specifieke dosisaanpassingen aanbevolen voor ouderen.

Patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen

Thalidomide Celgene werd niet formeel onderzocht bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen. Er zijn geen specifieke aanbevolen doses voor deze patiëntenpopulaties. Patiënten met ernstige orgaanaandoeningen moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op bijwerkingen.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Thalidomide Celgene bij pediatrische patiënten voor de indicatie multipel myeloom.

Wijze van toediening

Thalidomide Celgene dient in één enkele dosis ingenomen te worden voordat men gaat slapen om het effect van eventueel optredende slaperigheid te beperken. Dit geneesmiddel kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor thalidomide of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangere vrouwen (zie rubriek 4.6).
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij aan alle voorwaarden van het Thalidomide Celgene programma voor zwangerschapspreventie voldaan wordt (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Patiënten die niet in staat zijn om de vereiste maatregelen voor de zwangerschapspreventie toe te passen of na te leven (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Teratogene effecten

De teratogene effecten van thalidomide bij de mens zijn krachtig en leiden tot een hoge frequentie van ernstige en levensbedreigende geboortefwijkingen. Thalidomide mag nooit gebruikt worden door vrouwen die zwanger zijn of door vrouwen die zwanger zouden kunnen worden tenzij is voldaan aan alle voorwaarden van het Thalidomide Celgene programma voor zwangerschapspreventie. Alle mannelijke en vrouwelijke patiënten dienen te voldoen aan de voorwaarden van het Thalidomide Celgene programma voor zwangerschapspreventie.

Criteria voor vrouwen die niet zwanger kunnen worden

Bij een vrouwelijke patiënt of een vrouwelijke partner van een mannelijke patiënt wordt ervan uitgegaan dat zij zwanger kan worden, tenzij zij op zijn minst aan één van de volgende criteria voldoet:

- Leeftijd \geq 50 jaar en op natuurlijke wijze vrij van menstruatie gedurende \geq 1 jaar*.
- Premature menopauze bevestigd door een gespecialiseerd gynaecoloog.
- Eerdere bilaterale salpingo-oöforectomie of hysterectomie.
- XY genotype, syndroom van Turner, onvolledige ontwikkeling van de baarmoeder.

*Amenorroe na een kankertherapie sluit de mogelijkheid van een zwangerschap niet uit.

Voorlichting

Wanneer een vrouw zwanger kan worden, geldt dat als contra-indicatie, tenzij aan alle onderstaande voorwaarden voldaan is:

- Zij begrijpt het teratogene risico voor het ongeboren kind.
- Zij begrijpt de noodzaak van een effectieve anticonceptie, zonder onderbreking, gedurende de laatste vier weken voor het begin van de behandeling, tijdens de gehele duur van de behandeling en vier weken na het einde van de behandeling.
- Zelfs wanneer een vrouw die zwanger kan worden, niet menstrueert (amenorroe), moet zij alle adviezen voor een effectieve anticonceptie opvolgen.
- Zij dient in staat te zijn om de aangegeven effectieve anticonceptiemaatregelen na te leven.
- Zij is geïnformeerd over en begrijpt de potentiële gevolgen van een zwangerschap en de noodzaak om snel een arts te raadplegen, indien er een kans op een zwangerschap bestaat.
- Zij begrijpt de noodzaak om met de behandeling te beginnen, zodra thalidomide verstrekt is, na een negatieve zwangerschapstest.
- Zij accepteert en begrijpt dat het noodzakelijk is om eens per vier weken een zwangerschapstest te ondergaan.
- Zij bevestigt dat zij de risico's en de noodzakelijke voorzorgsmaatregelen in verband met het gebruik van thalidomide begrijpt.

Omdat thalidomide aangetroffen wordt in sperma, dienen mannelijke patiënten die thalidomide innemen, aan de volgende voorwaarden te voldoen:

- Hij begrijpt het teratogene risico van seksuele activiteiten met een zwangere vrouw.

- Hij begrijpt de noodzaak van het gebruik van een condoom bij seksuele activiteiten met een zwangere vrouw of met een vrouw die zwanger kan worden, maar geen effectieve anticonceptie gebruikt.

De voorschrijvend arts moet zeker stellen dat:

- De patiënt voldoet aan de voorwaarden van het Thalidomide Celgene programma voor zwangerschapspreventie.
- De patiënt bevestigt dat hij/zij de bovengenoemde voorwaarden begrepen heeft.

Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een effectieve anticonceptiemethode gebruiken in de laatste vier weken voorafgaand aan de therapie, gedurende de therapie en gedurende vier weken na de thalidomidetherapie en zelfs in gevallen van dosisonderbrekingen, tenzij de patiënte te kennen geeft dat zij zich aan een absolute en continue abstinentie zal houden, hetgeen op maandelijks basis bevestigd moet worden. Indien de patiënte nog geen effectieve anticonceptie toepast, moet zij bij voorkeur verwezen worden naar een daarvoor opgeleide professional in de gezondheidszorg die haar kan adviseren bij de anticonceptie en de anticonceptie kan initiëren.

De onderstaande voorbeelden kunnen worden beschouwd als effectieve methodes om een zwangerschap te voorkomen:

- Subcutaan hormonaal implantaat
- Levonorgestrel afgevend Intra-Uterine Device (IUD)
- Depotinjectie met medroxyprogesteronacetaat
- Sterilisatie door afsluiting van de eileiders
- Geslachtsgemeenschap uitsluitend met een mannelijke partner die een vasectomie ondergaan heeft. De vasectomie moet bevestigd zijn door twee negatieve sperma-analyses
- Ovulatie voorkomende pil met alleen progesteron (d.w.z. desogestrel)

Vanwege het verhoogde risico van veneuze trombo-embolie bij patiënten met multipel myeloom wordt een orale combinatiepil niet aanbevolen als anticonceptie (zie rubriek 4.5). Indien een patiënte op dit moment als anticonceptie een orale combinatiepil gebruikt, dient zij over te stappen op een van de effectieve bovengenoemde methodes. Het risico van een veneuze trombo-embolie blijft gedurende 4-6 weken na beëindiging van de anticonceptie met een orale combinatiepil bestaan.

Zwangerschapstests

Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen onder medische supervisie zwangerschapstests te worden verricht met een minimale gevoeligheid van 25 mIE/ml hCG, zoals onderstaand toegelicht. Deze vereiste heeft betrekking op vrouwen die zwanger kunnen worden en die zich aan een absolute en continue abstinentie houden.

Alvorens met de behandeling te beginnen

Tijdens de consultatie dient onder medische supervisie een zwangerschapstest verricht te worden, wanneer thalidomide wordt voorgeschreven of in de laatste 3 dagen voorafgaand aan het bezoek aan de voorschrijvend arts, wanneer de patiënte minimaal 4 weken lang een effectieve anticonceptie heeft toegepast. De test dient te bevestigen dat de patiënte niet zwanger is op het moment waarop de behandeling met thalidomide gestart wordt.

Follow-up en einde van de behandeling

De onder medische supervisie uitgevoerde zwangerschapstests moeten eens per 4 weken herhaald worden en er dient ook 4 weken na het einde van de behandeling een test plaats te vinden. Deze zwangerschapstest dient verricht te worden op de dag waarop het geneesmiddel voorgeschreven wordt, of in de 3 dagen die voorafgaan aan het bezoek aan de voorschrijvend arts.

Mannen

Omdat thalidomide wordt aangetroffen in sperma, moeten mannelijke patiënten tijdens de behandeling en gedurende een week na onderbreking en/of beëindiging van de behandeling condooms gebruiken, in gevallen waarin zij geslachtsgemeenschap hebben met een zwangere vrouw of met een vrouw die

zwanger kan worden en die geen effectieve anticonceptie gebruikt.

Beperkingen bij voorschrijven en toedienen

Voor vrouwen die zwanger kunnen worden, moet het voorschrijven van Thalidomide Celgene voor behandelingen beperkt worden tot 4 weken en voor de voortzetting van de behandeling is een nieuw voorschrift vereist. In het ideale geval zouden de zwangerschapstest, het uitschrijven van een voorschrift en de verstrekking van het geneesmiddel op dezelfde dag moeten gebeuren. De verstrekking van thalidomide dient binnen maximaal 7 dagen na het voorschrijven van het geneesmiddel plaats te vinden.

Voor alle andere patiënten moet het voorschrijven van Thalidomide Celgene beperkt worden tot 12 weken en voor voortzetting van de behandeling is een nieuw voorschrift nodig.

Aanvullende voorzorgsmaatregelen

De patiënten moeten geïnstrueerd worden om dit geneesmiddel nooit aan iemand anders te geven en om ongebruikte capsules aan het einde van de behandeling in te leveren bij hun apotheek.

Tijdens de therapie of gedurende een week na beëindiging van de behandeling met thalidomide mogen patiënten geen bloed of sperma doneren.

Educatieve materialen

Om patiënten te assisteren bij het voorkomen van blootstelling van ongeboren kinderen aan thalidomide en om aanvullende belangrijke veiligheidsinformatie te leveren, zal de vergunninghouder educatieve materialen ter beschikking stellen van artsen en apothekers. Het Thalidomide Celgene programma bevat waarschuwingen over de teratogene effecten van thalidomide, biedt advies over anticonceptie voordat de therapie wordt gestart en biedt informatie over de noodzaak van zwangerschapstests. De arts dient aan vrouwen die zwanger kunnen worden volledige patiënteninformatie te verstrekken over de teratogene risico's en de maatregelen ter voorkoming van zwangerschappen - zoals gespecificeerd in het Thalidomide Celgene programma voor zwangerschapspreventie - en, naar behoefte, dient de arts ook mannelijke patiënten voor te lichten.

Amenorroe

Het gebruik van thalidomide zou in verband kunnen worden gebracht met menstruatiestoornissen, inclusief amenorroe. Men dient ervan uit te gaan dat amenorroe tijdens behandeling met thalidomide het resultaat kan zijn van een zwangerschap, tot medisch is bevestigd dat de patiënte niet zwanger is. Een duidelijk mechanisme waardoor thalidomide amenorroe kan induceren is niet opgehelderd. De gerapporteerde gevallen zijn opgetreden bij jonge (premenopauzale) vrouwen (mediane leeftijd 36 jaar) die thalidomide hebben gekregen voor andere indicaties dan multipel myeloom, begonnen binnen 6 maanden na aanvang van de behandeling en waren reversibel na het stoppen met thalidomide. In gedocumenteerde gevallen met evaluatie van de hormoonspiegels ging het optreden van amenorroe gepaard met verlaagde estradiolspiegels en verhoogde FSH/LH-spiegels. Indien bepaald, waren anti-ovarium antilichamen negatief en was de prolactinespiegel binnen de normale waarden.

Cardiovasculaire aandoeningen

Myocardinfarct

Myocardinfarct (MI) is gerapporteerd bij patiënten die thalidomide kregen, voornamelijk bij patiënten met bekende risicofactoren. Patiënten met bekende risicofactoren voor MI - inclusief eerdere trombose - dienen nauwlettend te worden gevolgd en er moeten stappen worden genomen om te proberen alle beïnvloedbare risicofactoren (bijv. roken, hypertensie en hyperlipidemie) tot een minimum te beperken.

Veneuze en arteriële trombo-embolische voorvallen

Patiënten die met thalidomide worden behandeld hebben een verhoogd risico van veneuze trombo-embolie zoals diepveeneuze trombose en longembolie) en arteriële trombo-embolie (zoals myocardinfarct en cerebrovasculair voorval) (zie rubriek 4.8). Dit risico lijkt het grootst te zijn tijdens de eerste vijf maanden van de therapie. Aanbevelingen voor trombose-profylaxe en dosering/antistollingsbehandeling worden gegeven in rubriek 4.2.

Voorgeschiedenis van trombo-embolieën of gelijktijdige toediening van erytropoëtische middelen of andere middelen, zoals hormoonsubstitutie therapie, kunnen ook het risico van trombo-embolie bij deze patiënten verhogen. Daarom moeten deze middelen met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met multipel myeloom die thalidomide met prednison en melfalan toegediend krijgen. Vooral een hemoglobineconcentratie van meer dan 12 g/dl zou moeten leiden tot het stopzetten van erytropoëtische middelen. Men dient stappen te ondernemen om te proberen alle beïnvloedbare risicofactoren (bijv. roken, hypertensie en hyperlipidemie) tot een minimum te beperken.

Patiënten en artsen wordt aanbevolen te letten op tekenen en symptomen van trombo-embolie. Patiënten moet geïnstrueerd worden om medisch advies te vragen als ze symptomen krijgen, zoals kortademigheid, pijn op de borst, zwelling van arm of been.

Perifere neuropathie

Perifere neuropathie is een vaak voorkomende, potentieel ernstige bijwerking van de behandeling met thalidomide en kan resulteren in onomkeerbare schade (zie rubriek 4.8). In een fase-3 studie bedroeg de gemiddelde tijd tot het eerste neuropathische voorval 42,3 weken.

Indien er bij de patiënt sprake is van perifere neuropathie, moeten de instructies met betrekking tot de modificatie van de dosis en de toediening in rubriek 4.2 opgevolgd worden.

Het wordt aanbevolen patiënten met neuropathieverschijnselen zorgvuldig te controleren. Verschijnselen omvatten paresthesie, dysesthesie, ongemak, abnormale coördinatie of slapheid.

Het wordt aanbevolen om klinische en neurologische onderzoeken te verrichten bij de patiënten, voordat begonnen wordt met de thalidomidetherapie. Tijdens de behandeling dient regelmatige en routinematige monitoring plaats te vinden. Geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze neuropathie kunnen veroorzaken, dienen voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten die ook thalidomide ontvangen (zie rubriek 4.5).

Thalidomide kan mogelijk ook bestaande neuropathie verergeren en zou daarom niet gebruikt moeten worden bij patiënten met klinische tekenen of symptomen van perifere neuropathie, tenzij de klinische voordelen zwaarder wegen dan de risico's.

Syncope, bradycardie en atrioventriculair blok

Patiënten dienen gemonitord te worden op syncope, bradycardie en atrioventriculair blok; dosisreductie of beëindiging van de behandeling kan noodzakelijk zijn.

Hematologische aandoeningen

Neutropenie

De incidentie van neutropenie Graad 3 of 4, gerapporteerd als bijwerkingen, was hoger bij patiënten met multipel myeloom die MPT (melfalan, prednison, thalidomide) kregen dan bij patiënten die MP (melfalan, prednison) kregen: respectievelijk 42,7 % versus 29,5 % (onderzoek IFM 99-06). Bijwerkingen uit ervaring met het geneesmiddel na het in de handel brengen zoals febriële neutropenie en pancytopenie werden gerapporteerd met thalidomide. Patiënten dienen gecontroleerd te worden en uitstel, reductie of staking van de dosis kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2).

Trombocytopenie

Trombocytopenie, inclusief Graad 3 of 4 bijwerkingen, is gerapporteerd bij patiënten met multipel myeloom die MPT kregen. Patiënten dienen gecontroleerd te worden en uitstel, reductie of staking van de dosis kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2). Patiënten en artsen wordt aangeraden goed te letten op tekenen en symptomen van bloedingen, met inbegrip van petechieën, epistaxis en maagdarmbloeding, voornamelijk in geval van gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die bloeding kunnen induceren (zie rubriek 4.8).

Leveraandoeningen

Er werden leveraandoeningen, voornamelijk abnormale levertestresultaten, gerapporteerd. Er werd

geen specifiek patroon geïdentificeerd tussen hepatocellulaire en cholestatische afwijkingen, waarbij sommige gevallen een gemengde presentatie hadden. De meeste reacties deden zich binnen de eerste 2 maanden van de behandeling voor en verdwenen spontaan zonder behandeling na het stoppen met thalidomide. De leverfunctie van patiënten dient te worden bewaakt, met name in geval van een reeds bestaande leveraandoening of gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die mogelijk een leverfunctiestoornis kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.8).

Huidreacties

Indien de patiënt op enig moment een toxische huidreactie te zien geeft - bijv. syndroom van Stevens-Johnson - dient de behandeling definitief beëindigd te worden.

Slaperigheid

Thalidomide veroorzaakt frequent slaperigheid. Patiënten zouden geïnstrueerd moeten worden om situaties te vermijden waarin slaperigheid problemen kan opleveren en om medisch advies te vragen, voordat er andere geneesmiddelen genomen worden waarvan bekend is dat deze slaperigheid veroorzaken. Patiënten moeten gecontroleerd worden en het kan nodig zijn de dosis te verlagen.

Patiënten zouden geïnformeerd moeten worden over de mogelijke achteruitgang van de geestelijke en/of fysieke vaardigheden die nodig zijn voor de uitvoering van gevaarlijke taken (zie rubriek 4.7).

Tumorlysisyndroom

Risicopatiënten zijn diegenen die vóór de behandeling een hoge tumorlast hebben. Deze patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden en gepaste maatregelen dienen genomen te worden.

Ernstige infecties

Patiënten dienen gemonitord te worden op ernstige infecties, inclusief sepsis en septische shock.

Acute myeloïde leukemie (AML) en myelodysplastische syndromen (MDS)

Tijdens een lopend klinisch onderzoek met patiënten met eerder onbehandeld MM die de combinatie van melfalan, prednison en thalidomide (MPT) kregen, is een statistisch significante verhoging van AML en MDS waargenomen. Het risico neemt toe met de tijd en bedroeg na twee jaar ongeveer 2 % en na drie jaar ongeveer 4 %. Een verhoogde incidentie van tweede primaire kwaadaardige tumoren (SPM) werd ook waargenomen bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd MM die lenalidomide kregen. Onder invasieve SPM's werden gevallen van MDS/AML waargenomen bij patiënten die lenalidomide kregen in combinatie met melfalan of onmiddellijk na hoge doses melfalan en autologe stamceltransplantatie.

Alvorens te beginnen met de behandeling met thalidomide in combinatie met melfalan en prednison, dienen het voordeel dat wordt bereikt met thalidomide en het risico op AML en MDS te worden afgewogen. Artsen dienen patiënten zorgvuldig te evalueren vóór en tijdens de behandeling met behulp van standaard kankerscreening en behandeling in te stellen conform de indicatie.

Patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen

Onderzoeken die zijn uitgevoerd bij gezonde proefpersonen en patiënten met multipel myeloom suggereren dat thalidomide niet in enige significante mate wordt beïnvloedt door de nier- of leverfunctie (zie rubriek 5.2). Dit is echter niet formeel onderzocht bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis; daarom moeten patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen zorgvuldig gecontroleerd worden op mogelijke bijwerkingen.

Allergische reacties

Er zijn gevallen van allergische reacties/angio-oedeem gerapporteerd. Indien huiduitslag ontstaat, dient de behandeling met thalidomide te worden gestaakt en mag deze pas worden hervat na een gepaste klinische beoordeling. Indien angio-oedeem ontstaat, mag de behandeling met thalidomide niet worden hervat.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Thalidomide is een slecht substraat voor cytochroom P450 iso-enzymen en daarom zijn klinisch belangrijke interacties met geneesmiddelen die remmers en/of inductoren zijn van dit enzymstelsel onwaarschijnlijk. Niet-enzymatische hydrolyse van thalidomide, als belangrijkste klaringmechanisme, suggereert dat de mogelijkheid van geneesmiddelinteracties met thalidomide gering is.

Versterking van de sedatieve effecten van andere geneesmiddelen

Thalidomide heeft sedatieve eigenschappen en kan de sedatieve effecten van anxiolytica, hypnotica, antipsychotica, H₁-antihistaminica, opiaten, barbituraten en alcohol versterken. Men dient voorzichtig te zijn wanneer thalidomide tegelijkertijd voorgeschreven wordt met geneesmiddelen die slaperigheid veroorzaken.

Bradycardie

Omdat bij thalidomide een mogelijk risico op bradycardie bestaat, dient men voorzichtig te zijn met geneesmiddelen die dezelfde farmacodynamische uitwerkingen hebben, zoals werkzame bestanddelen voor het opwekken van torsade de pointes, bèta-blokkers of cholinesteraseremmers.

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze perifere neuropathie kunnen veroorzaken

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze een rol kunnen spelen in perifere neuropathie (bijv. vincristine en bortezomib) dienen omzichtig te worden gebruikt bij patiënten die thalidomide gebruiken.

Hormonale anticonceptiva

Er is geen interactie tussen thalidomide en hormonale anticonceptiva. Bij 10 gezonde vrouwen werden de farmacokinetische profielen van norethindron en ethinylestradiol bestudeerd na toediening van een enkele dosis van 1,0 mg norethindronacetaat en 0,75 mg ethinylestradiol. De resultaten met en zonder gelijktijdige toediening van 200 mg thalidomide per dag waren vergelijkbaar op steady-state niveaus. Hormonale combinatiemiddelen worden echter niet aanbevolen als anticonceptiva vanwege het verhoogde risico van veneuze trombo-embolie.

Warfarine

Meervoudige dosistoedieningen van 200 mg thalidomide per dag gedurende 4 dagen hadden geen effect op de International Normalized Ratio (INR) bij gezonde vrijwilligers. Vanwege het verhoogde risico op trombose bij kankerpatiënten en een potentieel versneld metabolisme van warfarine bij gebruik van corticosteroiden wordt een nauwgezet monitoren van de INR-waarden aanbevolen tijdens een thalidomide-prednison behandeling en gedurende de eerste weken na beëindiging van deze behandelingen.

Digoxine

Er is geen interactie tussen thalidomide en digoxine. Bij 18 gezonde mannelijke vrijwilligers had een meervoudige toediening van 200 mg doses thalidomide geen merkbare uitwerking op de farmacokinetiek van enkelvoudige doses digoxine. Bovendien had de toediening van een enkele dosis van 0,5 mg digoxine geen merkbare uitwerking op de farmacokinetiek van thalidomide. Het is onbekend of het effect afwijkt bij patiënten met multipel myeloom.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een effectieve anticonceptiemethode gebruiken in de vier weken voorafgaand aan de behandeling, tijdens de behandeling en gedurende vier weken na de thalidomidebehandeling (zie rubriek 4.4). Als een vrouw tijdens de behandeling met thalidomide zwanger wordt, moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt. De patiënte dient verwezen te worden naar een in teratologie gespecialiseerde of ervaren arts voor nader onderzoek en advies.

Omdat thalidomide wordt aangetroffen in sperma, moeten mannelijke patiënten tijdens de behandeling

en gedurende een week na onderbreking en/of beëindiging van de behandeling condooms gebruiken wanneer zij geslachtsgemeenschap hebben met een zwangere vrouw of met een vrouw die zwanger kan worden en die geen effectieve anticonceptie gebruikt. Als de partner van een mannelijke patiënt die thalidomide inneemt zwanger wordt, moet de vrouwelijke partner voor onderzoek en advies worden verwezen naar een arts die gespecialiseerd is in of ervaring heeft met teratologie.

Zwangerschap

Zwangerschap en zwanger kunnen worden gelden als contra-indicatie voor Thalidomide Celgene, tenzij voldaan is aan alle voorwaarden van het Thalidomide Celgene programma voor zwangerschapspreventie (zie rubriek 4.3).

De teratogene effecten van thalidomide bij de mens zijn krachtig en leiden tot een hoge frequentie (circa 30%) van ernstige en levensbedreigende geboortefwijkingen zoals: ectromelie (amelie, focomelie, hemimelie) van de bovenste en/of onderste ledematen, microtie met afwijkingen van de meatus acusticus externus (blind of afwezig), laesies van midden- en binnenoor (minder frequent), ooglaesies (anofthalmie, microftalmie), congenitale hartaandoeningen, renale afwijkingen. Andere minder frequente afwijkingen zijn ook beschreven.

Borstvoeding

Het is niet bekend of thalidomide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Onderzoek bij dieren heeft aangetoond dat thalidomide in de moedermelk werd uitgescheiden. Om die reden zou gedurende de therapie met thalidomide gestopt moeten worden met borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Onderzoek bij konijnen gaf geen gevolgen te zien op fertiliteitsindices bij mannelijke of vrouwelijke dieren, hoewel bij mannetjes testikeldegeneratie werd geobserveerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Thalidomide Celgene heeft een kleine of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Thalidomide kan vermoeidheid, duizeligheid, slaperigheid en verslechterd zicht tot gevolg hebben (zie rubriek 4.8). Indien dat het geval is, dienen patiënten geïnstrueerd te worden om tijdens de behandeling met thalidomide geen auto te rijden, geen machines te bedienen en geen gevaarlijke taken te verrichten.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het is te verwachten dat bij de meeste patiënten die thalidomide gebruiken, bijwerkingen zullen optreden. De meest gangbare geobserveerde bijwerkingen van het gebruik van thalidomide in combinatie met melfalan en prednison zijn: neutropenie, leukopenie, constipatie, slaperigheid, paresthesie, perifere neuropathie, anemie, lymfopenie, trombocytopenie, duizeligheid, dysesthesie, tremor en perifeer oedeem.

Naast de bovengenoemde bijwerkingen leidde de combinatie van thalidomide en dexamethason in andere klinische onderzoeken tot de zeer vaak voorkomende bijwerking van vermoeidheid, vaak voorkomende bijwerkingen in de vorm van transiënte ischemische aanvallen, syncope, vertigo, hypotensie, veranderde stemming, angstgevoelens, verslechterd zicht, misselijkheid en dyspepsie en soms voorkomende bijwerkingen in de vorm van cerebrovasculair accident, diverticulaire perforatie, peritonitis, orthostatische hypotensie en bronchitis.

De klinisch belangrijke bijwerkingen van het gebruik van thalidomide in combinatie met melfalan en prednison of dexamethason zijn: diep-veneuze trombose en longembolie, perifere neuropathie, ernstige huidreacties waaronder syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse, syncope, bradycardie en duizeligheid (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.5).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 2 bevat slechts de bijwerkingen waarvoor met redelijke zekerheid een causaal verband met de

behandeling met het geneesmiddel vastgesteld kon worden. De vermelde frequenties zijn gebaseerd op de observaties tijdens een vergelijkend klinisch Fase-III (pivotal study) onderzoek waarin de werking van thalidomide in combinatie met melfalan en prednison onderzocht werd bij onbehandelde patiënten met multipel myeloom. Naast de bijwerkingen die in dit onderzoek vastgesteld werden, worden bijwerkingen die gebaseerd zijn op ervaringen met het geneesmiddel na het in de handel brengen na Tabel 2 gegeven.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$; $1/10$); soms ($\geq 1/1000$; $1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$; $1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2: Frequentie van bijwerkingen bij thalidomide in combinatie met melfalan en prednison

Stelsel/Orgaan	Alle bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	<u>Vaak</u> Pneumonie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Neutropenie Leukopenie Anemie Lymfopenie Trombocytopenie
Psychische stoornissen	<u>Vaak</u> Verwarde toestand Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Perifere neuropathie* Tremor Duizeligheid Paresthesie Dysesthesie Somnolentie <u>Vaak</u> Abnormale coördinatie
Hartaandoeningen	<u>Vaak</u> Hartfalen Bradycardie
Bloedvataandoeningen	<u>Vaak</u> Diepe veneuze trombose*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<u>Vaak</u> Longembolie* Interstitiële longziekte Bronchopneumopathie Dyspnoe
Maagdarmsstelselaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Constipatie <u>Vaak</u> Braken Droge mond
Huid- en onderhuidaandoeningen	<u>Vaak</u> Toxische huidruptie Rash Droge huid
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<u>Zeer vaak</u> Perifeer oedeem

	Vaak Pyrexie Asthenie Malaise
--	--

* zie rubriek 4.8 beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Aanvullende bijwerkingen die gerelateerd zijn aan ervaringen met thalidomide na de marktintroductie en die niet vastgesteld werden in de fase-III studie omvatten: toxische epidermale necrolyse (zie rubriek 4.4), intestinale obstructie, hypothyreoïdie, seksuele disfunctie, tumorlysisyndroom (zie rubriek 4.4), maagdarmporoties, allergische reacties (overgevoeligheid, angio-oedeem/urticaria) (zie rubriek 4.4), gehoorstoornis of doofheid, nierfalen, myocardinfarct (zie rubriek 4.4), verslechtering van symptomen van de ziekte van Parkinson, ernstige infecties (bijv. fatale sepsis inclusief septische shock) (zie rubriek 4.4), convulsies, atriumfibrillatie, atrioventriculair blok (zie rubriek 4.4), menstruatiestoornissen, inclusief amenorroe (zie rubriek 4.4), pancreatitis, maagdarmlaeding (zie rubriek 4.4), leveraandoeningen (zie rubriek 4.4) en posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Bijwerkingen bij hematologische aandoeningen worden vermeld in vergelijking met de onderzoekstak voor het product waarmee thalidomide vergeleken werd, omdat dit andere product significante uitwerkingen heeft op deze aandoeningen (Tabel 3).

Tabel 3: Vergelijking van de hematologische aandoeningen bij de combinaties van melfalan en prednison (MP) en van melfalan, prednison en thalidomide (MPT) in onderzoek IFM 99-06 (zie rubriek 5.1)

	n (% patiënten)	
	MP (n=193)	MPT (n=124)
	Graad 3 en 4*	
Neutropenie	57 (29,5)	53 (42,7)
Leukopenie	32 (16,6)	32 (25,8)
Anemie	28 (14,5)	17 (13,7)
Lymfopenie	14 (7,3)	15 (12,1)
Trombocytopenie	19 (9,8)	14 (11,3)

* WHO criteria

Aanvullende bijwerkingen vastgesteld op basis van ervaring met thalidomide na het op de markt brengen die niet bleken uit de fase-III studie zijn febrile neutropenie en pancytopenie.

Teratogeniciteit

Het risico van intra-uterien overlijden of ernstige geboortefwijkingen, primair focomelie, is extreem hoog. Thalidomide mag op geen enkel moment tijdens de zwangerschap gebruikt worden (zie rubriek 4.4 en 4.6).

Veneuze en arteriële trombo-embolische voorvallen

Er is een verhoogd risico van veneuze trombo-embolie (zoals diep-veneuze trombose en longembolie) en arteriële trombo-embolie (zoals myocardinfarct en cerebrovasculair voorval) gerapporteerd bij patiënten die met thalidomide behandeld werden (zie rubriek 4.4).

Perifere neuropathie

Perifere neuropathie is een zeer vaak voorkomende, potentieel ernstige bijwerking van de behandeling met thalidomide en kan resulteren in onomkeerbare schade (zie rubriek 4.4). Perifere neuropathie doet zich over het algemeen voor na chronisch gebruik over een periode van maanden. Er zijn echter ook meldingen van perifere neuropathie na een relatief kortdurend gebruik. Incidentie van neuropathieën die leiden tot een stopzetting, vermindering van de dosis of onderbreking van de therapie, nemen toe met de cumulatieve dosis en duur van de therapie. Symptomen kunnen zich enige tijd na het einde van

de behandeling met thalidomide voordoen en kunnen langzaam of helemaal niet verdwijnen.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)/Reversibel posterieur leuko- encefalopathiesyndroom (RPLS)

Er zijn gevallen van PRES/RPLS gemeld. Tekenen en symptomen omvatten onder meer visusstoornissen, hoofdpijn, insulten en een gewijzigde mentale toestand, met of zonder gerelateerde hypertensie. Een diagnose van PRES/RPLS moet bevestigd worden door middel van beelden van de hersenen. Bij de meeste gemelde gevallen werden erkende risicofactoren van PRES/RPLS waargenomen zoals hypertensie, nierfunctiestoornis en gelijktijdig gebruik van corticosteroiden in hoge dosering en/of chemotherapie.

Acute myeloïde leukemie (AML) en myelodysplastische syndromen (MDS)

AML en MDS zijn gerapporteerd in een lopend klinisch onderzoek bij patiënten met eerder onbehandeld multipel myeloom die de combinatie van melfalan, prednison en thalidomide kregen (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

In de literatuur zijn 18 gevallen van overdosering gerapporteerd met doses tot maximaal 14,4 g. Er zijn geen gevallen van overlijden gemeld en alle patiënten die een overdosis genomen hadden, herstelden zonder complicaties. Er is geen specifiek antidotum voor een overdosis thalidomide. In geval van een overdosering moeten de ademhaling, pols en temperatuur van de patiënt gemonitord worden en dient de noodzakelijke zorg gegeven te worden om de bloeddruk en de ademhaling te ondersteunen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, andere immunosuppressiva, ATC-code: L04AX02.

Thalidomide heeft een chiraal centrum en wordt klinisch gebruikt als een racemaat van (+)-(R)- en (-)-(S)-thalidomide. Het werkingsspectrum van thalidomide is niet volledig gekarakteriseerd.

Werkingsmechanisme

Thalidomide vertoont immunomodatoire, anti-inflammatoire en potentieel anti-neoplastische werkingen. Gegevens uit *in vitro* onderzoeken en klinische trials suggereren dat de immunomodatoire, anti-inflammatoire en anti-neoplastische effecten van thalidomide verband zouden kunnen houden met de onderdrukking van de excessieve productie van tumornecrosefactor-alfa (TNF- α), down-modulatie van geselecteerde moleculen voor de celoppervlakadhesie die betrokken zijn bij de migratie van leukocyten en anti-angiogene activiteit. Thalidomide is als non-barbituraat eveneens een centraal werkend, hypnotisch sedatief middel. Het heeft geen antibacteriële eigenschappen.

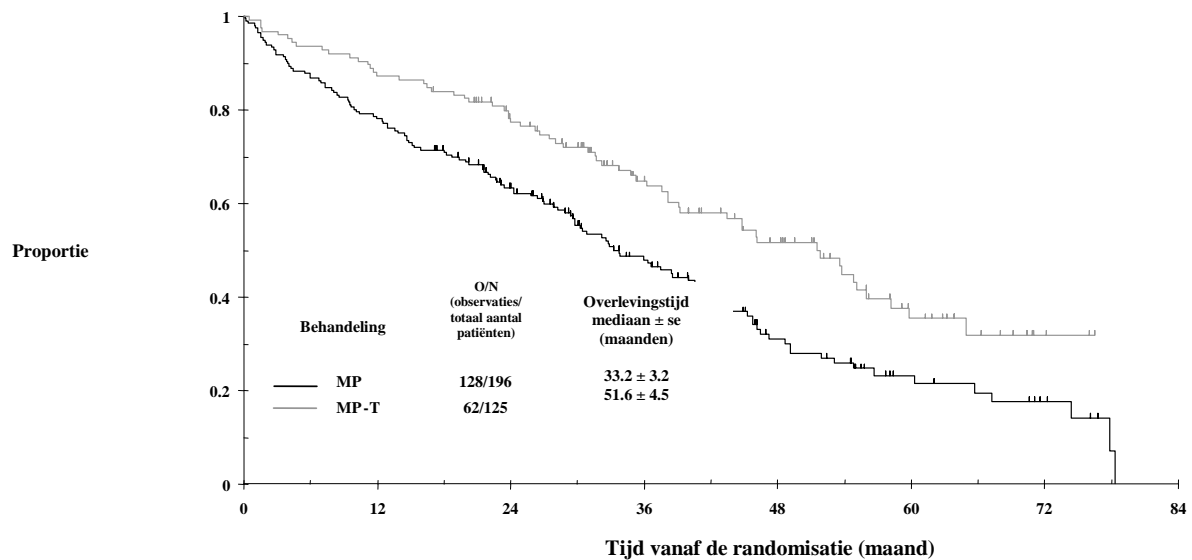
Klinische werkzaamheid en veiligheid

De resultaten van IFM 99-06, een fase-3, gerandomiseerde, open-label studie met parallelle groepen in meerdere centra geven een overlevingsvoordeel aan, wanneer thalidomide in combinatie met melfalan en prednison wordt gebruikt gedurende 12 cycli van 6 weken bij de behandeling van nieuw gediagnosticeerde patiënten met multipel myeloom. Bij deze studie lag het leeftijdsbereik van de patiënten tussen 65 en 75 jaar waarbij 41% (183/447) van de patiënten 70 jaar of ouder was. De mediane dosis thalidomide bedroeg 217 mg en >40% van de patiënten ontving 9 cycli. Melfalan en prednison werden respectievelijk gedoseerd met 0,25 mg/kg/dag en 2 mg/kg/dag op de dagen 1 t/m 4 van elke 6-weekse cyclus.

Naast de protocolanalyse werd een update afgeleid van de IFM 99-06 studie aan de hand van de aanvullende gegevens van een vervolgfase van 15 maanden. De mediane algemene overleving

bedroeg $51,6 \pm 4,5$ en $33,2 \pm 3,2$ maanden in de MPT- en MP-groepen, respectievelijk (97,5% CI 0,42 tot 0,84). Dit verschil van 18 maanden is van statistisch belang met een relatieve kans op reductie van het overlijdensrisico in de MPT-arm van 0,59, bij een betrouwbaarheidsinterval van 97,5% tussen 0,42-0,84 en een p-waarde van $<0,001$ (zie afbeelding 1).

Afbeelding 1: Algehele overleving per behandeling



Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met thalidomide in alle subgroepen van pediatrische patiënten met multipel myeloom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrich gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt thalidomide langzaam opgenomen in het lichaam. De maximale plasmaconcentraties worden 1 tot 5 uur na toediening bereikt. Gelijktijdige inname van voedsel vertraagde de opname, maar veranderde niets aan de algehele mate van opname.

Distributie

De plasmaproteïnebinding van de (+)-(R) en (-)-(S) enantiomeren werd bepaald op resp. 55% en 65%. Thalidomide is in het sperma van mannelijke patiënten aanwezig in een concentratie die vergelijkbaar is met de plasmaconcentraties. Vanwege de bekende ernstige teratogene effecten van het product dienen mannelijke patiënten tijdens de behandeling met thalidomide en gedurende 1 week na het einde van de behandeling daarom een condoom gebruiken als hun partner zwanger is of zwanger kan worden en geen effectieve anticonceptie gebruikt (zie rubriek 4.4). De distributie van thalidomide wordt niet significant beïnvloed door leeftijd, geslacht, nierfunctie en bloedchemievariabelen.

Biotransformatie

Thalidomide wordt bijna uitsluitend gemetaboliseerd door niet-enzymatische hydrolyse. In plasma vertegenwoordigt onveranderd thalidomide 80% van de circulerende componenten. Onveranderd thalidomide was een geringe component ($<3\%$ van de dosis) in urine. Naast thalidomide zijn hydrolytische producten N-(o-carboxybenzoyl) glutarimide en ftaloylisoglutamine, gevormd via niet-enzymatische processen, ook aanwezig in plasma en overwegend in urine. Oxidatief metabolisme draagt niet in aanzienlijke mate bij tot het totale metabolisme van thalidomide. Er is een minimaal door cytochroom P450 gekatalyseerd hepatisch metabolisme van thalidomide. Er zijn *in vitro*

gegevens die aantonen dat prednison een stijging kan veroorzaken in de enzymeninductie waardoor de systematische blootstelling van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen verminderd kan worden. De *in vivo* relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd voor de eliminatie van thalidomide in plasma na enkelvoudige orale doses tussen 50 en 400 mg lag tussen 5,5 en 7,3 uur. Na een enkele orale dosis van 400 mg radioactief gemerkt thalidomide bedroeg tegen dag 8 de totale gemiddelde teruggevonden hoeveelheid 93,6% van de toegediende dosis. Het grootste deel van de radioactieve dosis werd binnen 48 uur na toediening van de dosis uitgescheiden. De belangrijkste uitscheidingsroute was via de urine (>90%) terwijl de fecale uitscheiding gering was.

Er is een lineaire relatie tussen lichaamsgewicht en de geschatte thalidomide-klaring; bij patiënten met multipel myeloom met een lichaamsgewicht van 47-133 kg liep de thalidomide-klaring uiteen tussen ongeveer 6 en 12 l/u, hetgeen overeenkomt met een verhoging van de thalidomide-klaring van 0,621 l/u per 10 kg toename in lichaamsgewicht..

Lineariteit/non-lineariteit

De totale systemische blootstelling (AUC) is proportioneel aan de dosis onder omstandigheden waarin enkelvoudige doses toegediend werden. Er is geen tijdsafhankelijkheid van de farmacokinetiek waargenomen.

Lever- en nierfunctiestoornissen

De mate van thalidomide-metabolisme door het levercytochroom P450-systeem is minimaal en intact thalidomide wordt niet uitgescheiden door de nier. Nierfunctiemetingen (CL_{cr}) en leverfunctiemetingen (bloedchemie) wijzen op een minimaal effect van de nier- en leverfunctie op de farmacokinetiek van thalidomide. Als zodanig wordt niet verwacht dat het thalidomide-metabolisme wordt beïnvloed door nier- of leverfunctiestoornissen. Gegevens van patiënten met nierziekte in het eindstadium suggereren geen invloed van de nierfunctie op de farmacokinetiek van thalidomide. Echter, aangezien farmacologisch werkzame metabolieten worden uitgescheiden via de urine, is het raadzaam patiënten met ernstige nierfunctiestoornis zorgvuldig te controleren op mogelijke bijwerkingen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij mannetjeshonden werden omkeerbare galstenen in de canaliculi geobserveerd bij blootstelling van één jaar aan een dosis die meer dan 1,9 keer hoger was dan die voor mensen.

Bij studies bij muizen en ratten werden verminderde aantallen bloedplaatjes waargenomen. Dit bleek gerelateerd te zijn aan de thalidomide en kwam voor bij blootstellingen aan doses die meer dan 2,4 keer hoger waren dan die voor mensen. Deze daling resulteerde niet in klinische tekenen.

Bij een eenjarige studie bij honden werden vergrote en/of blauwverkleurde melkklieren en verlengde oestrus waargenomen bij vrouwtjes die blootgesteld waren aan doses die gelijk waren aan 1,8 keer of groter waren dan 3,6 keer de dosering voor mensen. De relevantie voor mensen is onbekend.

Het effect van thalidomide op de werking van de schildklier is zowel bij ratten als bij honden onderzocht. Er werden geen effecten geobserveerd in honden, maar bij de ratten was er een waarneembare dosisafhankelijke verlaging in totale en vrije T4 die consistent was bij de vrouwelijke dieren.

Er zijn geen mutagene of genotoxische effecten aan het licht gekomen tijdens een standaard reeks tests met thalidomide om de genotoxiciteit te bepalen. Er werden geen tekenen van carcinogeniteit geobserveerd bij blootstellingen die circa 15, 13 en 39 keer hoger waren dan de geschatte klinische AUC bij de aanbevolen startdosis in respectievelijk muizen, mannelijke ratten en vrouwelijke ratten.

Onderzoek bij dieren heeft aangetoond dat er verschillen zijn in de gevoeligheid van soorten voor de

teratogene effecten van thalidomide. Bij mensen zijn de teratogene effecten van thalidomide aangetoond.

Onderzoek bij konijnen gaf geen gevolgen te zien op fertiliteitsindices bij mannelijke of vrouwelijke dieren, hoewel bij mannetjes testikeldegeneratie werd geobserveerd.

Een peri- en postnataal onderzoek naar de toxiciteit uitgevoerd bij konijnen die thalidomide in doses van maximaal 500 mg/kg/dag toegediend kregen, toonde aan dat dergelijke doses resulteerde in abortus, een toename van doodgeboren foetussen en een afname in de overleving van pups tijdens de lactatie. Bij pups van moeders die met thalidomide behandeld werden, was sprake van een toename van de abortussen, een verminderde toename van het lichaamsgewicht, afwijkingen in leren en geheugen, verlaagde fertiliteit en een verlaagde zwangerschapsindex.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud

Voorgegelatiniseerd zetmeel
Magnesiumstearaat

Capsulehuls

Gelatine
Titaandioxide (E171)

Drukinkt

Schellak
IJzeroxide zwart (E172)
Propyleenglycol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PCTFE/aluminium blisterverpakking met 14 capsules

Verpakkingsgrootte: 28 capsules (twee blisterverpakkingen) in een mapje.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte capsules dienen aan het einde van de behandeling aan de apotheker te worden geretourneerd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/443/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 april 2008
Datum van laatste hernieuwing: 16 april 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Penn Pharmaceutical Services Limited
Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
Verenigd Koninkrijk

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Verenigd Koninkrijk

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)
De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update

samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

1. De vergunninghouder dient de details voor een gecontroleerd distributiesysteem af te stemmen met de bevoegde nationale instanties en moet het desbetreffende programma nationaal implementeren om te bevestigen dat:
 - Alle artsen en apothekers die de intentie hebben om Thalidomide Celgene voor te schrijven of te verstrekken ontvangen voorafgaand aan de lancering een op artsen en apothekers gerichte informatieve brief ontvangen zoals hieronder omschreven.
 - Alle artsen en apothekers die de intentie hebben om Thalidomide Celgene voor te schrijven (en te verstrekken, in overeenstemming met de nationale bevoegde instanties), hebben een informatiepakket ontvangen voor artsen en apothekers, voordat zij het product daadwerkelijk gaan voorschrijven. Dit pakket dient het volgende te bevatten:
 - Boekje voor artsen en apothekers
 - Boekjes voor patiënten
 - Patiëntenkaarten
 - Samenvatting van de productkenmerken, bijsluiters en etikettering
2. De vergunninghouder dient in elke lidstaat een Pregnancy Prevention Programme (PPP: een programma voor zwangerschapspreventie) te implementeren. De details van het PPP moeten overeengekomen worden met de nationale bevoegde instanties in elke lidstaat en het moet gereed zijn, voordat de marketing van het geneesmiddel begint.
3. De vergunninghouder dient in elke lidstaat de inhoud van de informatieve brief voor artsen en apothekers en de inhoud van het informatiepakket voor artsen en apothekers, af te stemmen met de nationale bevoegde instanties voordat de marketing van het product begint, en te bevestigen dat deze materialen de onderstaande kernelementen bevatten.
4. De vergunninghouder dient in elke lidstaat de implementatie van het patiëntenkaartsysteem overeen te komen.
5. De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat de educatieve materialen overhandigd worden aan en gecontroleerd worden door de nationale patiëntorganisaties of indien dergelijke organisaties niet bestaan of niet betrokken kunnen worden, aan een relevante patiëntengroep. De patiënten die hierbij betrokken zijn, zijn bij voorkeur niet bekend met de historie van thalidomide. De resultaten van gebruikerstests moeten worden overhandigd aan de bevoegde nationale autoriteit en de definitieve materialen moeten op een nationaal niveau gevalideerd worden.
6. De vergunninghouder dient voorafgaand aan de lancering van het product het volgende af te stemmen met elke lidstaat:
 - De meest aangewezen strategieën om het afwijkende gebruik binnen nationale gebieden te controleren
 - De inzameling van gedetailleerde gegevens met tenminste de demografie van de patiënten en indicaties om het off-label gebruik (gebruik voor andere dan de op het etiket vermelde doeleinden) binnen het nationale territorium nauwgezet te kunnen volgen
 - Het invoeren van nationale maatregelen om de doeltreffendheid en de naleving van de PPP te kunnen beoordelen.
7. De vergunninghouder zal het Europese Geneesmiddelen Bureau en de betreffende nationale vertegenwoordigers van patiënten en slachtoffers vóór de lancering op de hoogte stellen van de voorgestelde lanceerdatum in elke lidstaat.
8. In overeenstemming met haar communicatieplan dient de vergunninghouder in lidstaten waar Thalidomide Celgene wordt gebruikt een informatieve brief voor artsen en apothekers (Dear Healthcare Professional brief) te verspreiden om medisch personeel te informeren over het risico van tweede primaire kwaadaardige tumoren (SPM) bij patiënten die worden behandeld met Thalidomide Celgene.

Op te nemen kernelementen

Informatieve brief voor artsen en apothekers (Dear Healthcare Professional brief)

De informatieve brief voor artsen en apothekers moet uit twee delen bestaan:

- Kerntekst zoals afgesproken door het CHMP
- Nationale, met de bevoegde nationale instanties overeengekomen vereisten ten aanzien van:
 - Distributie van het product
 - Procedures die garanderen dat alle toepasselijke maatregelen uitgevoerd zijn voordat thalidomide wordt toegepast

Educatief pakket voor artsen en apothekers

Het educatieve pakket voor artsen en apothekers zal de volgende elementen bevatten:

- Een boekje voor artsen en apothekers
 - Historie van thalidomide, achtergrondinfo over Thalidomide Celgene en de voorschrift gebonden verstrekking daarvan
 - Posologie
 - Maximale duur van voorschrift
 - 4 weken voor vrouwen die zwanger kunnen worden
 - 12 weken voor mannen en vrouwen die niet zwanger kunnen worden
 - Teratogeniciteit en de noodzaak om de blootstelling van foetussen aan het product te vermijden
 - Verplichtingen waaraan artsen en apothekers die Thalidomide Celgene willen voorschrijven, moeten voldoen omvatten
 - Het geven van uitgebreid advies en raad aan patiënten
 - De patiënten moeten in staat zijn te voldoen aan de vereisten voor een veilig gebruik van thalidomide
 - Het voorzien van patiënten van de juiste educatieve materialen
 - Zwangerschappen, neuropathie of andere bijwerkingen rapporteren aan Celgene en de lokale gezondheidsautoriteiten (indien van toepassing in een lidstaat) door middel van de formulieren in het informatiepakket voor artsen en apothekers
 - Veiligheidsadviezen die voor alle patiënten gelden
 - Beschrijving en management van veneuze en arteriële trombo-embolische voorvallen, cardiovasculaire voorvallen, en perifere neuropathie
 - Verwijdering/inlevering van ongebruikte geneesmiddelen
 - Afzien van bloeddonatie tijdens de behandeling en gedurende een week na het einde van de behandeling
 - Algoritme voor implementatie van het programma voor zwangerschapspreventie
 - Dit zal bestaan uit patiëntcategorisatie en bepaling van de vereiste zwangerschapspreventie en testmaatregelen
 - Informatie over het programma voor zwangerschapspreventie
 - Definitie van vrouwen die zwanger kunnen worden (women of childbearing potential: WCBP) en acties die de voorschrijver moet nemen indien het niet duidelijk is of de vrouw kan zwanger worden
 - Informatie over wat effectieve anticonceptie is
 - Veiligheidsadviezen voor WCBP
 - Noodzaak om foetale blootstelling te vermijden
 - Eisen aan de zwangerschapspreventie, definitie en noodzaak van adequate anticonceptiemethodes
 - Dat zij, als zij haar anticonceptiemethode moet wijzigen of stopzetten:
 - de arts die haar anticonceptie voorschrijft, op de hoogte moet stellen dat zij thalidomide inneemt
 - de arts die thalidomide voorschrijft, op de hoogte moet stellen dat zij

- haar anticonceptiemethode heeft stopgezet of gewijzigd
- Eisen aan zwangerschapstests
 - Advies over geschikte tests
 - Frequentie (voor aanvang van, tijdens de behandeling maandelijks en na afronding van de behandeling)
- Noodzaak om meteen met Thalidomide Celgene te stoppen bij een vermoeden van een zwangerschap
- Noodzaak om meteen de behandelende arts te informeren bij een vermoeden van een zwangerschap
- Veiligheidsadviezen voor mannen
 - De noodzaak om foetale blootstelling te vermijden
 - Thalidomide bevindt zich in sperma en er moet een condoom gebruikt worden indien de sekspartner zwanger is of zwanger kan worden en geen effectieve anticonceptie gebruikt
 - Noodzaak om de behandelende arts per omgaande te informeren, wanneer de partner zwanger raakt en bij seksuele gemeenschap te allen tijde een condoom te gebruiken
 - Er mag geen sperma gedoneerd worden tijdens de behandeling en gedurende een week na het stopzetten van de behandeling met Thalidomide
- Eisen die gesteld worden aan de melding van zwangerschappen
 - Stop meteen met Thalidomide Celgene bij een vermoeden van een zwangerschap
 - Verwijs de patiënt voor adviezen en ter evaluatie naar een arts die gespecialiseerd of ervaren is in de omgang met teratologie
 - Vul het formulier voor het rapporteren van een zwangerschap in dat te vinden is in het informatiepakket voor artsen en apothekers
 - Lokale contactgegevens voor de melding van een vermoedelijke zwangerschap
- Formulieren voor het rapporteren van een initiële zwangerschap en de resultaten ervan
- Analyse van therapietrouw na de marktintroductie (zoals van toepassing voor een lidstaat)
- Formulier voor het rapporteren van neuropathie en andere bijwerkingen
- Formulieren behandelingsinitiatie
 - Er moeten 3 types van formulieren zijn voor het initiëren van de behandeling:
 - Patiënte die zwanger kan worden
 - Patiënte die niet zwanger kan worden
 - Mannelijke patiënt
 - Alle formulieren om een behandeling te initiëren moeten de volgende elementen bevatten:
 - Waarschuwing voor de teratogeniciteit
 - Datum van counseling
 - Bevestiging dat de patiënt het risico van thalidomide en de maatregelen met betrekking tot het PPP begrijpt
 - Patiëntgegevens, handtekening en datum
 - Naam voorschrijvend arts, handtekening en datum
 - Doel van dit document zoals vermeld in het PPP: “Het formulier behandelingsinitiatie is bedoeld om patiënten en mogelijke foetussen te beschermen door te garanderen dat patiënten volledig op de hoogte zijn van het risico van teratogeniciteit en andere bijwerkingen als gevolg van het gebruik van thalidomide, en dat zij dit risico begrijpen. Het is geen contract en ontheft niemand van zijn/haar verantwoordelijkheden met betrekking tot het veilige gebruik van het product en preventie van foetale blootstelling.”

- Formulieren behandelingsinitiatie voor vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten ook het volgende vermelden:
 - Bevestiging dat de arts het volgende heeft besproken:
 - De noodzaak om foetale blootstelling te vermijden
 - Dat zij, als zij zwanger is of van plan is om zwanger te worden, Thalidomide Celgene niet mag innemen
 - De noodzaak van een effectieve anticonceptie, zonder onderbreking, 4 weken vóór het begin van de behandeling, tijdens de gehele duur van de behandeling en 4 weken na het einde van de behandeling
 - Dat zij, als zij haar anticonceptiemethode moet wijzigen of stopzetten, de volgende personen daarvan op de hoogte moet stellen:
 - de arts die haar anticonceptie voorschrijft, moet op de hoogte stellen dat zij thalidomide inneemt
 - de arts die thalidomide voorschrijft, op de hoogte moet stellen dat zij haar anticonceptiemethode heeft stopgezet of gewijzigd
 - De noodzaak van zwangerschapstests, d.w.z. vóór de behandeling, om de 4 weken tijdens de behandeling en na de behandeling
 - De noodzaak om bij het vermoeden van een zwangerschap Thalidomide Celgene meteen stop te zetten
 - De noodzaak om bij het vermoeden van een zwangerschap hun arts meteen te raadplegen
 - Dat zij de behandeling aan niemand anders mag geven
 - Dat zij geen bloed mag doneren tijdens de behandeling en gedurende een week na het stopzetten van de behandeling met Thalidomide
 - Dat zij de capsules aan het einde van de behandeling aan de apotheker moet retourneren

- Formulieren behandelingsinitiatie voor vrouwelijke patiënten die niet zwanger kunnen worden moeten ook het volgende vermelden:
 - Bevestiging dat de arts het volgende heeft besproken:
 - Dat zij de behandeling aan niemand anders mag geven
 - Dat zij geen bloed mag doneren tijdens de behandeling en gedurende een week na het stopzetten van de behandeling met Thalidomide
 - Dat zij de capsules aan het einde van de behandeling aan de apotheker moet retourneren

- Formulieren behandelingsinitiatie voor mannelijke patiënten moeten ook het volgende vermelden:
 - Bevestiging dat de arts het volgende heeft besproken:
 - De noodzaak om foetale blootstelling te vermijden
 - Thalidomide bevindt zich in sperma en er moet een condoom gebruikt worden indien de sekspartner zwanger is of zwanger kan worden en geen effectieve anticonceptie gebruikt
 - Noodzaak om de behandelende arts per omgaande te informeren, wanneer de partner zwanger raakt en te allen tijde een condoom te gebruiken
 - Er mag geen sperma of bloed gedoneerd worden tijdens de behandeling en gedurende een week na het stopzetten van de behandeling met Thalidomide
 - Dat hij de behandeling aan niemand anders mag geven
 - Dat hij de capsules aan het einde van de behandeling aan de apotheker moet retourneren

- Patiëntkaarten en/of gelijksoortige hulpmiddelen:
 - Verificatie dat een adequate voorlichting plaatsgevonden heeft

- Documentatie van de mogelijkheid om zwanger te worden
 - Vakje (of gelijksoortig) dat door de arts moet worden afgevinkt om te bevestigen dat de patiënt een effectieve anticonceptie gebruikt (als de vrouw zwanger kan worden)
 - Verificatie van initiële negatieve zwangerschapstest vóór het begin van de behandeling (als de vrouw zwanger kan worden)
 - Datum en resultaten zwangerschapstests
- Educatieve boekjes voor patiënten:
 - Er zijn 3 types van educatieve boekjes voor patiënten beschikbaar of één enkel boekje dat de informatie voor elke patiëntencategorie bevat:
 - Patiëntes die zwanger kunnen worden en hun partner
 - Patiëntes die niet zwanger kunnen worden
 - Mannelijke patiënten en hun partner
 - Alle boekjes voor patiënten dienen de volgende elementen te bevatten
 - De teratogene eigenschappen van Thalidomide Celgene
 - Thalidomide Celgene kan veneuze en arteriële trombo-embolie, cardiovasculaire voorvallen en neuropathie veroorzaken
 - Beschrijving van de patiëntenkaart en het gebruik ervan in de afzonderlijke lidstaten
 - Nationale en andere toepasselijke regelingen voor de verstrekking van een Thalidomide Celgene voorschrift
 - Het feit dat Thalidomide Celgene niet aan anderen doorgegeven mag worden
 - Het feit dat geen bloed gedoneerd mag worden
 - De noodzaak om de behandelende arts over bijwerkingen te informeren
 - Dat alle ongebruikte capsules aan het einde van de behandeling aan de apotheker dienen te worden geretourneerd
 - De volgende informatie dient eveneens te worden aangereikt via de desbetreffende boekjes:
 - Patiënte die zwanger kan worden
 - Noodzaak foetale blootstelling te vermijden
 - De noodzaak van een effectieve anticonceptie
 - Dat zij, als zij haar anticonceptiemethode moet wijzigen of stopzetten, de volgende personen daarvan op de hoogte moet stellen:
 - de arts die haar anticonceptie voorschrijft, op de hoogte moet stellen dat zij thalidomide inneemt
 - de arts die thalidomide voorschrijft, op de hoogte moet stellen dat zij haar anticonceptiemethode heeft stopgezet of gewijzigd
 - De noodzaak van zwangerschapstests vóór de behandeling, elke 4 weken tijdens de behandeling en na de behandeling
 - Noodzaak om meteen met Thalidomide Celgene te stoppen bij een vermoeden van een zwangerschap
 - De noodzaak om bij het vermoeden van een zwangerschap hun arts meteen te raadplegen
 - Mannelijke patiënten
 - Noodzaak foetale blootstelling te vermijden
 - Thalidomide bevindt zich in sperma en er moet een condoom gebruikt worden indien de sekspartner zwanger is of zwanger kan worden en geen effectieve anticonceptie gebruikt
 - Noodzaak om de behandelende arts per omgaande te informeren, wanneer de partner zwanger raakt en bij seksuele gemeenschap te allen tijde een condoom te gebruiken

- Er mag geen sperma gedoneerd worden tijdens de behandeling en gedurende een week na het stopzetten van de behandeling met Thalidomide

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

MAPJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Thalidomide Celgene 50 mg harde capsules
Thalidomide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke capsule bevat 50 mg thalidomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 harde capsules.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend gebruiken volgens de aanwijzingen van uw arts.

WAARSCHUWING: Thalidomide veroorzaakt geboortefwijkingen en overlijden van de foetus.

Patiënten dienen zich bij gebruik van Thalidomide Celgene te houden aan het daarvoor geldende programma voor zwangerschapspreventie.

DE VERPAKKING MOET INTACT BLIJVEN

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Breng niet gebruikte geneesmiddelen terug naar uw apotheek.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe Ltd
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/443/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Thalidomide Celgene 50 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Thalidomide Celgene 50 mg

Thalidomide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Thalidomide Celgene 50 mg harde capsules Thalidomide

WAARSCHUWING

Thalidomide veroorzaakt geboortefwijkingen en overlijden van het ongeboren kind. Gebruik geen thalidomide indien u zwanger bent of zwanger kunt raken. U moet de anticonceptieve adviezen van uw arts opvolgen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Thalidomide Celgene?

Thalidomide Celgene bevat een werkzaam bestanddeel met de naam thalidomide. Dit geneesmiddel behoort tot een groep geneesmiddelen die de werking van uw immuunsysteem beïnvloeden.

Waarvoor wordt Thalidomide Celgene gebruikt?

Thalidomide Celgene wordt gebruikt in combinatie met twee andere geneesmiddelen, die 'melfalan' en 'prednison' worden genoemd, voor de behandeling van volwassenen van 65 jaar en ouder, met een type kanker dat multipel myeloom wordt genoemd. Het wordt gebruikt bij mensen die recentelijk zijn gediagnosticeerd en die niet eerder een ander geneesmiddel voorgeschreven hebben gekregen voor hun multipel myeloom, of die niet kunnen worden behandeld met hoge doses chemotherapie die zeer moeilijk kunnen worden verdragen door het lichaam.

Wat is multipel myeloom

Multipel myeloom is een type kanker dat een bepaald type witte bloedcel, de plasmacel genoemd, aantast. Deze cellen hopen zich op in het beenmerg en delen zich ongecontroleerd. Hierdoor kunnen bot en nieren worden beschadigd. Multipel myeloom is gewoonlijk ongeneeslijk. De symptomen kunnen echter aanzienlijk worden verminderd of verdwijnen gedurende enige tijd. Dit wordt 'remissie' genoemd.

Hoe werkt Thalidomide Celgene

Thalidomide Celgene werkt door het immuunsysteem van het lichaam te helpen en de kanker rechtstreeks aan te vallen. Het werkt op een aantal verschillende manieren:

- het stopt de ontwikkeling van kankercellen
- het stopt de groei van bloedvaten in de kanker
- het stimuleert een deel van het immuunsysteem om de kankercellen aan te vallen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

U hebt van uw arts specifieke instructies gekregen, vooral over de effecten van thalidomide op ongeboren baby's (zie de toelichting in het Thalidomide Celgene programma voor zwangerschapspreventie).

U hebt van uw arts een patiëntenkaart of een ander relevant document gekregen. Lees die zorgvuldig door en volg de daarin beschreven instructies.

Indien u deze instructies niet volledig begrijpt, vraag uw arts dan om die nog eens aan u uit te leggen voordat u begint met het innemen van thalidomide. Lees ook meer informatie in deze rubriek onder 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?' en 'Zwangerschap en borstvoeding'.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent zwanger, denkt zwanger te zijn of wilt zwanger worden. **Thalidomide Celgene veroorzaakt namelijk geboortefwijkingen of overlijden van de foetus.**
- U kunt zwanger worden, tenzij u alle noodzakelijke maatregelen ter voorkoming van een zwangerschap toepast (zie rubriek 2 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?' en 'Zwangerschap en borstvoeding').
- U kunt zwanger worden. Uw arts zal bij elk recept noteren dat de noodzakelijke maatregelen zijn genomen en zal u deze bevestiging geven.
- U bent allergisch voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6 'Inhoud van de verpakking en overige informatie'.

Neem Thalidomide Celgene niet in, als één van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Indien u daarover in onzekerheid verkeert, raadpleeg dan uw arts of apotheker, voordat u Thalidomide Celgene neemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem in de volgende situaties contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

Voor vrouwen die Thalidomide Celgene innemen

Voordat u start met de behandeling, zou u uw arts moeten vragen of u in staat bent om zwanger te raken, zelfs wanneer u van mening bent dat dit onwaarschijnlijk is.

Wanneer de mogelijkheid bestaat dat u zwanger zou raken:

- Uw arts zal zeker stellen dat u een zwangerschapstest ondergaat
 - voorafgaand aan de behandeling.
 - eens per vier weken tijdens de behandeling
 - vier weken na het einde van de behandeling
- U moet gebruikmaken van een effectieve methode voor anticonceptie:
 - gedurende de vier weken die voorafgaan aan het begin van de behandeling
 - tijdens de behandeling
 - tot vier weken na het einde van de behandeling

Uw arts zal u vertellen welke vorm van anticonceptie u dient te gebruiken.

Wanneer de mogelijkheid bestaat dat u zwanger zou raken, zal de arts bij elk voorschrift vastleggen dat de noodzakelijke maatregelen, zoals hierboven beschreven, genomen zijn en hij zal een bewijs daarvan noteren op uw patiëntenkaart of andere relevante documenten.

Voor mannen die Thalidomide Celgene innemen

Thalidomide komt ook in het sperma terecht. Daarom mag u geen onbeschermde geslachtsgemeenschap hebben.

- Zwangerschap en blootstelling tijdens de zwangerschap moet worden voorkomen. Gebruik altijd een condoom:
 - tijdens de behandeling
 - gedurende 1 week na het einde van de behandeling
- U mag geen sperma doneren:
 - tijdens de behandeling
 - gedurende 1 week na het einde van de behandeling

Voor alle patiënten die Thalidomide Celgene innemen

Overleg met uw arts voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken indien:

- u een verhoogd risico hebt om bloedstolsels te krijgen in de aders (diepveneuze trombose) of in uw longen (longembolie) of in uw slagaders (myocardinfarct).
- u een trage hartslag hebt ondervonden of een bestaande trage hartslag hebt (dit kunnen symptomen van bradycardie zijn).
- u neuropathie hebt of hebt ondervonden, d.w.z. tinteling, abnormale coördinatie of pijn in uw handen of voeten.
- u slaperigheid hebt ondervonden.
- u een hoge totale hoeveelheid tumor in het hele lichaam hebt, inclusief uw beenmerg. Dit zou kunnen leiden tot een aandoening waarbij de tumoren afbreken en ongewone chemicaliënspiegels in het lichaam veroorzaken die kunnen leiden tot nierfalen (deze aandoening wordt tumorlyssyndroom genoemd).
- u koorts, koude rillingen en ernstig beven hebt ondervonden wat mogelijk gecompliceerd wordt door lage bloeddruk en verwardheid (dit kunnen symptomen van ernstige infecties zijn).
- u een ernstige allergische reactie hebt gehad tijdens het innemen van thalidomide zoals huiduitslag, jeuk, zwelling, duizeligheid of ademhalingsproblemen.
- u het advies van uw arts over anticonceptie niet begrijpt of het gevoel hebt niet in staat te zijn om dit advies te volgen.

Tijdens de behandeling met Thalidomide Celgene en gedurende 1 week na het einde van de behandeling mag u geen bloed doneren.

Wanneer u niet zeker weet of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, dient u uw arts te raadplegen, voordat u Thalidomide Celgene inneemt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Thalidomide Celgene wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Thalidomide Celgene nog andere geneesmiddelen, of hebt u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig hebt, inclusief kruidenmiddelen.

Informeer uw arts over geneesmiddelen die u inneemt die:

- slaperigheid veroorzaken, omdat thalidomide de effecten ervan kan versterken. Dit omvat sedativa (zoals anxiolytica, hypnotica, antipsychotica, H₁-antihistaminen, opiaatderivaten en barbituraten)
- de hartslag vertragen (bradycardie veroorzaken, zoals anticholinesterasen en bètablokkers)
- worden gebruikt voor hartproblemen en complicaties (zoals digoxine) of voor verdunning van het bloed (zoals warfarine)
- andere behandelingen zijn voor kanker
- worden gebruikt voor anticonceptie.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Thalidomide Celgene kan met of zonder voedsel ingenomen worden (zie rubriek 3 “Hoe gebruikt u dit middel?”).

Drink geen alcohol, wanneer u Thalidomide Celgene gebruikt. Alcohol kan u immers slaperig maken en Thalidomide Celgene maakt u dan nog slaperiger.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Thalidomide veroorzaakt ernstige geboortefwijkingen en zelfs het overlijden van een ongeboren kind.

- Slechts een enkele capsule die door een zwangere vrouw ingenomen wordt, kan ernstige geboortefwijkingen bij een baby veroorzaken.
- Deze afwijkingen kunnen te korte armen of benen, misvormde handen of voeten, oog- of oorafwijkingen en problemen met de interne organen inhouden.

Wanneer u zwanger bent, mag u in geen geval Thalidomide Celgene gebruiken. Bovendien mag u niet zwanger raken in de periode waarin u Thalidomide Celgene gebruikt.

U moet gebruikmaken van effectieve anticonceptie, wanneer u als vrouw in staat bent om zwanger te raken (zie rubriek 2, “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?”).

U moet de behandeling meteen stoppen en uw arts informeren wanneer:

- U een menstruatie overslaat of denkt dat u die overgeslagen hebt, wanneer u een ongebruikelijke menstruele bloeding hebt of wanneer u vermoedt dat u zwanger bent.
- U heteroseksueel geslachtsverkeer gehad hebt zonder gebruik te maken van effectieve anticonceptie.

Als u tijdens de behandeling met thalidomide toch zwanger wordt, moet u de behandeling meteen stopzetten en uw arts informeren.

Mannen die Thalidomide Celgene gebruiken en een vrouwelijke partner hebben die in staat is om zwanger te raken, worden verwezen naar rubriek 2 “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?”. Als uw partner zwanger wordt terwijl u thalidomide inneemt, moet u uw arts meteen informeren.

Borstvoeding

Geef geen borstvoeding als u Thalidomide Celgene inneemt. Het is namelijk niet bekend of thalidomide in de menselijke borstvoeding terecht komt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines of gereedschappen, wanneer u bijwerkingen ondervindt zoals duizeligheid, vermoeidheid, slaperigheid of verminderd zicht.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel moet u innemen?

De gebruikelijke dosis is 200 mg (4 capsules van 50 mg) per dag. Uw arts zal echter uw dosis bepalen, uw vorderingen controleren en eventueel uw dosis aanpassen. Uw arts zal u vertellen hoe u Thalidomide Celgene moet innemen en hoe lang u het dient in te nemen (zie rubriek 2, “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?”).

Thalidomide Celgene wordt dagelijks ingenomen in behandelingscycli, elke cyclus duurt 6 weken, in combinatie met melfalan en prednison die ingenomen worden op dag 1-4 van elke 6-weekse cyclus.

Innemen van dit geneesmiddel

- Neem dit geneesmiddel oraal (via de mond) in.
- Slik de capsule in haar geheel in met een vol glas water.
- Bijt de capsule niet kapot met de tanden en kauw er niet op.
- Neem de capsules in als enkele dosis, voordat u naar bed gaat. Dit maakt het minder waarschijnlijk dat u op andere momenten in slaap valt.

Hebt u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer van Thalidomide Celgene hebt ingenomen dan u zou mogen, moet u dit meteen aan uw arts vertellen of meteen naar een ziekenhuis gaan. Neem indien mogelijk de verpakking van het geneesmiddel en deze bijsluiter mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Wanneer u vergeten bent Thalidomide Celgene op het normale tijdstip in te nemen en

- er niet meer dan 12 uur voorbij zijn: neem uw capsules onmiddellijk in.
- er meer dan 12 uur voorbij zijn: neem uw capsules niet in. Neem uw volgende capsules de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen kunnen zich voordoen bij dit geneesmiddel:

Stop met het innemen van Thalidomide Celgene en ga meteen naar een arts wanneer u de onderstaande ernstige bijwerkingen opmerkt - het kan zijn dat u urgent medische behandeling nodig hebt:

- Ernstige huidreacties waaronder uitslag, een veel voorkomende bijwerking, en blaarvorming van de huid en slijmvliezen (syndroom van Stevens Johnson en toxische epidermale necrolyse; dit zijn zeldzame bijwerkingen). Tegelijkertijd kunt u last hebben van verhoging (koorts).

Informeer uw arts meteen, wanneer u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt:

- **Gevoelloosheid, tintelingen, abnormale coördinatie of pijn in uw handen en voeten.**
Dit kan het gevolg zijn van een zenuwbeschadiging ('perifere neuropathie' genoemd), een zeer vaak voorkomende bijwerking. Het kan zeer ernstig, pijnlijk en invaliderend worden. Als u dergelijke symptomen krijgt, dient u meteen uw arts te raadplegen die de dosis kan verminderen of kan stoppen met de behandeling. Deze bijwerking doet zich gewoonlijk voor nadat u dit geneesmiddel meerdere maanden lang ingenomen hebt, maar het kan zich ook sneller voordoen. Het kan zich ook enige tijd na het einde van de behandeling voordoen. Het is mogelijk dat het niet weggaat of dat het slechts langzaam weggaat.
- **Plotselinge pijn in de borst of moeilijkheden bij het ademen.**
Dit kan het gevolg zijn van bloedstolsels in de aderen die naar uw longen leiden ('longembolie' genoemd), een veel voorkomende bijwerking. Dit kan gebeuren tijdens de behandeling of nadat de behandeling gestopt is.
- **Pijn of zwelling in uw benen, met name in de onderbenen of kuiten.**
Dit kan het gevolg zijn van bloedstolsels in de aderen van uw benen (diep-veneuze trombose), een veel voorkomende bijwerking. Dit kan gebeuren tijdens de behandeling of nadat de behandeling gestopt is.

- **Pijn op de borst die zich uitbreidt naar de armen, hals, kaak, rug of maag, bezweet of benauwd zijn, misselijkheid of braken.**
Dit kan het gevolg zijn van bloedstolsels in de slagaderen (die symptomen kunnen zijn van een hartaanval/myocardinfarct).
- **Koorts, koude rillingen, keelpijn, hoesten, mondzweren of alle andere symptomen van infectie.**
- **Bloeding of bloeduitstorting zonder letsel.**

De overige bijwerkingen omvatten:

Het is belangrijk om op te merken dat een klein aantal patiënten met multipel myeloom bijkomende soorten kanker kan ontwikkelen, met name hematologische kwaadaardige tumoren, en dit risico is mogelijk hoger bij de behandeling met Thalidomide Celgene. Daarom moet uw arts zorgvuldig de voordelen en risico's tegen elkaar afwegen wanneer Thalidomide Celgene aan u wordt voorgeschreven.

Zeer vaak (kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen)

- Constipatie.
- Duizeligheid.
- Slaperigheid, gevoel van vermoeidheid.
- Trillen (tremor).
- Opgezwollen handen en voeten.
- Gevoelloosheid en tintelingen (perifere neuropathie).
- Lage bloedcelltellingen. Dit kan inhouden dat het risico groter wordt dat u infecties ontwikkelt. Uw arts kan uw aantallen bloedcellen controleren tijdens de behandeling met Thalidomide Celgene.

Vaak (kunnen bij minder dan 1 op de 10 mensen voorkomen)

- Indigestie, misselijkheid, overgeven, droge mond.
- Uitslag, droge huid.
- Zich zwak, flauw of instabiel voelen, gebrek aan energie of kracht, lage bloeddruk.
- Koorts, zich algemeen niet lekker voelen.
- Een draaiend gevoel in uw hoofd dat het moeilijk maakt om rechtop te staan en normaal te bewegen.
- Moeite hebben met zien of spreken, hetgeen niet lang aanhoudt. Dit kan het gevolg zijn van een bloedprop in een ader in de hersenen.
- Verminderd, troebel zicht.
- Kortademigheid, moeite met ademen (longembolie).
- Infectie in de borst (longontsteking), longziekte.
- Trage hartslag, hartfalen.
- Depressiviteit, verwarring, stemmingswisselingen, angstgevoelens.

Soms (kunnen bij minder dan 1 op de 100 mensen voorkomen)

- Ontsteking en zwelling van de buisjes in de longen (bronchitis).
- Ontsteking van de cellen aan het oppervlak van uw maagwand.
- Een gat in een deel van uw dikke darm (colon), dat een infectie kan veroorzaken.

Aanvullende bijwerkingen werden gerapporteerd, nadat dit geneesmiddel op de markt gebracht was. Deze omvatten

- Ernstige allergische reactie die kan beginnen als uitslag op één plek, maar zich uitbreidt met aanzienlijk huidverlies over het hele lichaam (Syndroom van Stevens-Johnson en/of toxische epidermale necrolyse).
- Trage schildklier (hypothyreoïdie).
- Verstopping van de darmen.

- Seksuele disfunctie (bijv. impotentie).
- Een afname van het aantal witte bloedcellen (neutropenie) gepaard gaand met koorts en infectie.
- Ernstige infectie van het bloed (sepsis) vergezeld van koorts, koude rillingen en ernstig beven en met als mogelijke complicatie lage bloeddruk en verwardheid (septische shock).
- Een gelijktijdige afname in het aantal rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes (pancytopenie).
- Tumorlyssyndroom – metabole complicaties die zich tijdens een kankerbehandeling kunnen voordoen en soms zelfs zonder behandeling. Deze complicaties worden veroorzaakt door de afbraakproducten van afstervende kankercellen en kunnen zijn: veranderingen in bloedchemie; hoog gehalte aan kalium, fosfor, urinezuur en laag gehalte aan calcium, hetgeen vervolgens leidt tot veranderingen in de nierfunctie, veranderingen in de hartslag, toevallen en soms overlijden.
- Allergische reacties, zoals plaatselijke of algemene jeukende uitslag, en angio-oedeem (een soort allergische reactie die tot uiting kan komen als netelroos, uitslag, zwelling van de ogen, de mond of het gezicht, moeilijkheden bij het ademen of jeuk).
- Gehoorverlies of doofheid.
- Convulsies.
- Nierziekte (nierfalen).
- Leverbeschadiging (leveraandoening) inclusief abnormale levertestresultaten.
- Ontwikkeling van bloedstolsels in uw slagaderen (myocardinfarct).
- Bloeding in de maag of ingewanden (maagdarmbloeding).
- Hartritme stoornissen (hartblok of atriumfibrillatie), flauwtegevoel of flauwvallen
- Verergering van de symptomen van de ziekte van Parkinson (zoals beven, depressie of verwardheid).
- Pijn in de bovenbuik en/of rug, die ernstig kan zijn en een aantal dagen kan aanhouden, mogelijk vergezeld van misselijkheid, braken, koorts en een snelle pols – deze symptomen kunnen het gevolg zijn van ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis).

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het mapje en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gebruik dit geneesmiddel niet bij beschadiging of zichtbare tekenen van geknoei.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Aan het einde van uw behandeling dient u alle ongebruikte capsules in te leveren bij de apotheek of arts. Door deze maatregelen wordt misbruik voorkomen.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is thalidomide. Elke capsule bevat 50 mg thalidomide.
- De andere stoffen in dit middel zijn voorgegelatiniseerd zetmeel en magnesiumstearaat. De capsulehuls bevat gelatine en titaandioxide (E171). De drukinkt is samengesteld uit schellak, ijzeroxide zwart (E172) en propyleenglycol.

Hoe ziet Thalidomide Celgene eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Thalidomide Celgene wordt geleverd in de vorm van harde witte capsules met de opdruk "Thalidomide Celgene 50 mg". De capsules worden geleverd in een mapje met 28 capsules (2 blisterverpakkingen met elk 14 capsules).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Verenigd Koninkrijk

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

Penn Pharmaceutical Services Limited
Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
Verenigd Koninkrijk

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Verenigd Koninkrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**Andere informatiebronnen**

Neem contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen als u deze informatie in een ander formaat nodig hebt.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>). Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Bijlage IV

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de aanbeveling om de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen te wijzigen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) met betrekking tot de periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's) voor Thalidomide Celgene, luiden de wetenschappelijke conclusies van het PRAC als volgt:

Op basis van de beoordeling van de gegevens met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid is het PRAC van mening dat de baten/risicobalans van geneesmiddelen die thalidomide als werkzaam bestanddeel bevatten, gunstig blijft, maar beveelt aan dat de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen als volgt dienen te worden gewijzigd:

- Update van rubriek 4.8 van de Samenvatting van de Productkenmerken door toevoeging van de bijwerking 'Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)'.

In totaal werden 20 meldingen beoordeeld in de context van deze veiligheidsbeoordeling met betrekking tot PRES. De gemelde voorkeurstermen waren: posterieure reversibele encefalopathie (8), leuko-encefalopathie (4), encefalopathie (4), progressieve multifocale leuko-encefalopathie (3) en hypertensieve encefalopathie (1). De meeste van deze patiënten hadden multipel myeloom (17/20).

- Bij 4 gevallen zijn er onvoldoende gegevens om een beoordeling mogelijk te maken;
- Bij 3 gevallen is de diagnose van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) uitvoerig gedocumenteerd;
- Bij 3 gevallen lijkt een causaal verband tussen de gebeurtenis en thalidomide onwaarschijnlijk;
- Wat de overige 10 gevallen betreft:
 - Bij 6 meldingen werden risicofactoren waargenomen, zoals arteriële hypertensie of nierfunctiestoornis/hemodialyse of gelijktijdig gebruik van hoge doses corticosteroïden of neurotoxische chemotherapie, die de beoordeling van een causaal verband kunnen verstoren;
 - Bij 7 meldingen verdwenen de bijwerkingen spontaan na stopzetting van de medicatie ('positieve dechallenge').

De meeste gevallen hadden dus een onderliggende ziekte die bekend staat als risicofactor voor de ontwikkeling van PRES en/of werden verstoord door het gelijktijdig gebruik van andere medicatie. Omwille van de onduidelijke aard van de pathogenese, een temporeel verband en de 'positieve dechallenge' die bij 7 gevallen werd waargenomen, kan de betrokkenheid van Thalidomide hierbij echter niet worden uitgesloten, ten minste als een precipiterende factor. Door het belang van het voorval en de mogelijke omkeerbaarheid van de pathologie werd de vergunninghouder bovendien verzocht om een vermelding van het risico op PRES toe te voegen aan rubriek 4.8 van de Europese Samenvatting van de Productkenmerken van Thalidomide.

De aanbevolen wijzigingen die in de productinformatie van de vergunning voor het in de handel brengen dienen te worden aangebracht, worden toegelicht in Bijlage 1.

De vergunninghouder wordt verzocht om formulieren van de 'Council for International Organizations of Medical Sciences' (CIOMs) met betrekking tot de 362 ernstige, medisch bevestigde meldingen van bloedingsgerelateerde bijwerkingen binnen twee maanden in te dienen. De beoordeling van deze gegevens kan tot een type-II variatie leiden.

In het volgende PSUR dient de vergunninghouder tevens de volgende zaken te behandelen:

- Het verstrekken van een volledige, cumulatieve beoordeling van de gebeurtenissen die onder de standaard MedDRA-zoekterm (SMQ) Torsade de pointes/QT-verlenging vallen (de formulieren van het CIOMs dienen tevens te worden ingediend);
- Het strikt blijven opvolgen van de volgende voorvallen: Overlijden, ventriculaire fibrillatie, geneesmiddeleninteractie, leukopenie/neutropenie, bradycardie/syncope, schildklierfunctie-

stoornissen/hypothyreoïdie, gastro-intestinale obstructie, gevallen van ernstige levertoxiciteit, perifere neuropathie, slaperigheid, convulsies, encefalopathie, verhoogde intracraniale druk, leukocytoclastische vasculitis, pulmonale hypertensie, interstitiële longaandoening, ernstige huidreacties, pancreatitis, amenorroe, trombo-embolische voorvallen en tweede primaire kwaadaardige tumoren. Gebeurtenissen die onder de SMQ Torsade de Pointes/QT-verlenging vallen en gevallen van PRES dienen tevens nauwlettend te worden opgevolgd.

- Met betrekking tot trombo-embolische voorvallen (arteriële trombo-embolische voorvallen, veneuze trombo-embolische voorvallen en gemengde types van trombo-embolische voorvallen) dient de vergunninghouder te beoordelen hoeveel patiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van een trombo-embolisch voorval (TEE) behandeld werden met tromboprofylaxe.

Het volgende PSUR dient de periode van 10 oktober 2012 tot 9 oktober 2013 te beslaan en dient ten laatste 70 dagen na de datum van afsluiting van de gegevensverzameling (data lock point) te worden ingediend.

Het CHMP is het eens met de wetenschappelijke conclusies van het PRAC.

Redenen voor de aanbeveling om de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen te wijzigen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies met betrekking tot Thalidomide Celgene, is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans van het geneesmiddel dat thalidomide als werkzaam bestanddeel bevat, gunstig is mits de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden opgenomen.

Het CHMP beveelt aan dat de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen dienen te worden gewijzigd.