

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Thalidomide Lipomed 100 mg επικαλυμμένα δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 100 mg θαλιδομίδης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Λακτόζη μονοϋδρική (100 mg ανά επικαλυμμένο δισκίο), σακχαρόζη (81 mg ανά επικαλυμμένο δισκίο)

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο δισκίο

Λευκά, στρογγυλά, κυρτά επικαλυμμένα με ζάχαρη δισκία με διάμετρο περίπου 10,2 mm και πάχος περίπου 5,5 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

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

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

#### Δοσολογία

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

Κάθε επικαλυμμένο δισκίο Thalidomide Lipomed περιέχει 100 mg θαλιδομίδης, ενώ άλλα διαθέσιμα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν θαλιδομίδα συνήθως περιέχουν 50 mg θαλιδομίδης. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και ο ασθενής να ενημερώνεται αναλόγως.

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

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

| Ηλικία (έτη) | ANC* (/ $\mu$ l)            |     | Αριθμός αιμοπεταλίων (/ $\mu$ l) | Θαλιδομίδα <sup>α,β</sup> | Μελφαλάνη <sup>γ,δ,ε</sup> | Πρεδνιζόνη <sup>στ</sup> |
|--------------|-----------------------------|-----|----------------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|
| $\leq 75$    | $\geq 1.500$                | KAI | $\geq 100.000$                   | 200 mg ημερησίως          | 0,25 mg/kg ημερησίως       | 2 mg/kg ημερησίως        |
| $\leq 75$    | $< 1.500$ αλλά $\geq 1.000$ | Ή   | $< 100.000$ αλλά $\geq 50.000$   | 200 mg ημερησίως          | 0,125 mg/kg ημερησίως      | 2 mg/kg ημερησίως        |
| $> 75$       | $\geq 1.500$                | KAI | $\geq 100.000$                   | 100 mg ημερησίως          | 0,20 mg/kg ημερησίως       | 2 mg/kg ημερησίως        |
| $> 75$       | $< 1.500$ αλλά $\geq 1.000$ | Ή   | $< 100.000$ αλλά $\geq 50.000$   | 100 mg ημερησίως          | 0,10 mg/kg ημερησίως       | 2 mg/kg ημερησίως        |

\* ANC: Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων

<sup>α</sup> Η θαλιδομίδα χορηγείται άπαξ ημερησίως κατά την κατάκλιση τις Ημέρες 1 ως 42 κάθε κύκλου 42-ημερών.

<sup>β</sup> Λόγω της κατασταλτικής επίδρασης που σχετίζεται με την θαλιδομίδα, η χορήγησή της κατά την κατάκλιση είναι γνωστό ότι βελτιώνει γενικά την ανοχή.

<sup>γ</sup> Η μελφαλάνη χορηγείται άπαξ ημερησίως την Ημέρα 1 ως 4 κάθε κύκλου 42-ημερών.

<sup>δ</sup> Χορήγηση της δόσης μελφαλάνης: μείωση κατά 50 % για μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης:  $\geq 30$  αλλά  $< 50$  ml/λεπτό) ή σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης:  $< 30$  ml/λεπτό) νεφρική ανεπάρκεια

<sup>ε</sup> Μέγιστη ημερήσια δόση μελφαλάνης: 24 mg (άτομα ηλικίας  $\leq 75$  ετών) ή 20 mg (άτομα ηλικίας  $> 75$  ετών).

<sup>στ</sup> Η πρεδνιζόνη χορηγείται άπαξ ημερησίως τις Ημέρες 1 ως 4 κάθε κύκλου 42 ημερών.

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

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

#### *Θρομβοεμβολικά επεισόδια*

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

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

#### *Ουδετεροπενία*

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

### Θρομβοπενία

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

### Περιφερική νευροπάθεια

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

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

| Σοβαρότητα νευροπάθειας                                                                       | Τροποποίηση δόσης και σχήμα                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Βαθμός 1 (παραισθησία, αδυναμία και/ή απώλεια αντανακλαστικών) χωρίς απώλεια λειτουργικότητας | Συνεχίστε την παρακολούθηση του ασθενή με κλινική εξέταση. Εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης εάν επιδεινωθούν τα συμπτώματα. Ωστόσο, η μείωση της δόσης δεν ακολουθείται απαραίτητα από βελτίωση των συμπτωμάτων.                                                                                                                                                   |
| Βαθμός 2 (επίπτωση στη λειτουργικότητα αλλά όχι στις καθημερινές δραστηριότητες)              | Μειώστε τη δόση ή διακόψτε τη θεραπεία και συνεχίστε να παρακολουθείτε τον ασθενή με κλινική και νευρολογική εξέταση. Σε περίπτωση μη βελτίωσης ή συνεχούς επιδείνωσης της νευροπάθειας, διακόψτε τη θεραπεία. Σε περίπτωση αποκατάστασης της νευροπάθειας σε βαθμού 1 ή καλύτερου, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου, εφόσον η σχέση οφέλους/κινδύνου είναι ευνοϊκή. |
| Βαθμός 3 (επίπτωση στις καθημερινές δραστηριότητες)                                           | Διακόψτε τη θεραπεία.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Βαθμός 4 (νευροπάθεια, η οποία προκαλεί αναπηρία)                                             | Διακόψτε τη θεραπεία.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

Το Thalidomide Lipomed διατίθεται αποκλειστικά ως επικαλυμμένα δισκία των 100 mg. Ως εκ τούτου, δεν είναι δυνατή η χορήγηση του Thalidomide Lipomed σε ασθενείς που χρειάζονται δόση μικρότερη από την πλήρη δόση των 100 mg. Αν απαιτείται εναλλακτική δόση, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλα προϊόντα θαλιδομίδης που παρέχουν μια τέτοια δυνατότητα.

### Αλλεργικές αντιδράσεις και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

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

### Ηλικιωμένος πληθυσμός

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

#### Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

#### Τρόπος χορήγησης

Το Thalidomide Lipomed θα πρέπει να λαμβάνεται εφάπαξ πριν από την κατάκλιση, προκειμένου να περιοριστεί η επίδραση υπνηλίας. Τα επικαλυμμένα δισκία δεν θα πρέπει να θρυμματίζονται. Εάν κόνις από θαλιδομίδη έρθει σε επαφή με το δέρμα, το δέρμα θα πρέπει να πλένεται αμέσως και σχολαστικά με νερό και σαπούνι. Εάν η θαλιδομίδη έρθει σε επαφή με τις βλεννογόνους μεμβράνες, αυτές θα πρέπει να ξεπλένονται σχολαστικά με νερό (βλ. παράγραφο 6.6).

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη θαλιδομίδη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Γυναίκες που είναι έγκυες (βλ. παράγραφο 4.6).
- Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός εάν ικανοποιούνται όλες οι προϋποθέσεις του Προγράμματος Πρόληψης Εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Άνδρες ασθενείς που αδυνατούν να τηρήσουν ή να συμμορφωθούν με τα απαιτούμενα μέτρα αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.4).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Τερατογόνες επιδράσεις

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

#### Κριτήρια για γυναίκες μη αναπαραγωγικής ηλικίας

Μια γυναίκα ασθενής ή σύντροφος ενός άνδρα ασθενή θεωρείται ότι είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός εάν ικανοποιείται τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια:

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

#### Ενημέρωση

Σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, η θαλιδομίδη αντενδείκνυται εκτός εάν ικανοποιούνται όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

- Η ασθενής κατανοεί τον κίνδυνο τερατογόνου δράσης στο έμβρυο.
- Η ασθενής κατανοεί την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη, αδιάλειπτα, για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

- Ακόμη και στην περίπτωση που μια γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία έχει αμηνόρροια πρέπει να ακολουθεί όλες τις συστάσεις σχετικά με την αποτελεσματική αντισύλληψη.
- Η ασθενής θα πρέπει να είναι σε θέση να συμμορφώνεται με αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης.
- Η ασθενής έχει ενημερωθεί και κατανοεί τις ενδεχόμενες συνέπειες της εγκυμοσύνης και την ανάγκη άμεσης ενημέρωσης του ιατρού της σε περίπτωση που υπάρχει πιθανότητα εγκυμοσύνης.
- Η ασθενής κατανοεί την ανάγκη έναρξης της θεραπείας αμέσως μετά τη συνταγογράφηση της θαλιδομίδης κατόπιν αρνητικού τεστ εγκυμοσύνης.
- Η ασθενής κατανοεί την ανάγκη και δέχεται να υποβάλλεται σε τεστ εγκυμοσύνης κάθε 4 εβδομάδες, εκτός από την περίπτωση επιβεβαιωμένης σαλπιγγικής στείρωσης.
- Η ασθενής βεβαιώνει ότι κατανοεί πλήρως τους κινδύνους και τις απαραίτητες προφυλάξεις που σχετίζονται με τη χρήση θαλιδομίδης.

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

- Κατανοούν τον κίνδυνο τερατογόνου δράσης σε περίπτωση σεξουαλικής επαφής με εγκυμονούσα γυναίκα ή με μία γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία.
- Κατανοούν την ανάγκη χρήσης προφυλακτικού σε περίπτωση σεξουαλικής επαφής με εγκυμονούσα γυναίκα ή γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη (ακόμα και αν ο άνδρας έχει υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου), κατά τη διάρκεια της θεραπείας, κατά τη διάρκεια διακοπής της δόσης και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά από τη διακοπή της θεραπείας.
- Κατανοούν ότι εάν η γυναίκα σύντροφός τους μείνει έγκυος ενώ εκείνοι λαμβάνουν θαλιδομίδα ή 7 ημέρες μετά τη διακοπή λήψης της θαλιδομίδης, θα πρέπει να ενημερώσουν τον θεράποντα ιατρό τους αμέσως, καθώς και ότι συνιστάται να παραπέμπουν τη γυναίκα σύντροφο σε γιατρό ειδικευμένο ή πεπειραμένο στις διαμαρτίες διάπλασης για αξιολόγηση και καθοδήγηση.

Ο συνταγογράφων γιατρός πρέπει να διασφαλίσει τα ακόλουθα:

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

### Αντισύλληψη

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

Τα ακόλουθα μπορούν να θεωρηθούν παραδείγματα κατάλληλων μεθόδων αντισύλληψης:

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

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

#### Τεστ εγκυμοσύνης

Πρέπει να πραγματοποιούνται τεστ εγκυμοσύνης υπό ιατρική επίβλεψη με ελάχιστη ευαισθησία 25 mIU/ml για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, όπως αναφέρεται παρακάτω. Αυτή η απαίτηση συμπεριλαμβάνει γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες εφαρμόζουν απόλυτη και συνεχή αποχή.

#### Πριν από την έναρξη της θεραπείας

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

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

#### Παρακολούθηση και ολοκλήρωση της θεραπείας

Το τεστ εγκυμοσύνης υπό ιατρική επίβλεψη πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε 4 εβδομάδες, συμπεριλαμβανομένων των 4 εβδομάδων μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, εκτός από την περίπτωση επιβεβαιωμένης σαλπινγικής στείρωσης. Αυτά τα τεστ εγκυμοσύνης πρέπει να πραγματοποιούνται κατά την ημέρα της επίσκεψης συνταγογράφησης ή εντός 3 ημερών πριν από την επίσκεψη στο συνταγογράφωντα γιατρό.

#### Άνδρες

Η θαλιδομίδη ανιχνεύεται στο σπέρμα και επομένως, για λόγους προφύλαξης, όλοι οι άνδρες ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, κατά τη διάρκεια διακοπής της δόσης και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας, εάν η σύντροφός τους είναι έγκυος ή είναι σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη.

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

#### Πρόσθετες προφυλάξεις

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

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

Οι επαγγελματίες υγείας και τα άτομα που φροντίζουν ασθενείς θα πρέπει να φορούν γάντια μίας χρήσεως όταν χειρίζονται τις κυψέλες ή τα επικαλυμμένα δισκία. Οι γυναίκες που είναι έγκυες ή πιθανολογούν ότι μπορεί να είναι έγκυες δεν πρέπει να χειρίζονται τις κυψέλες ή τα επικαλυμμένα δισκία (βλ. παράγραφο 6.6).

## Εκπαιδευτικά υλικά, περιορισμοί συνταγογράφησης και χορήγησης

Προκειμένου να βοηθήσει τους ασθενείς να αποφύγουν την έκθεση εμβρύων στη θαλιδομίδη, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας θα παράσχει εκπαιδευτικό υλικό σε επαγγελματίες υγείας, προκειμένου να τονίσει τις προειδοποιήσεις σχετικά με την τερατογόνο δράση της θαλιδομίδης, να προσφέρει συμβουλές σχετικά με την αντισύλληψη πριν την έναρξη της θεραπείας και να παρέχει καθοδήγηση σχετικά με την ανάγκη για τεστ εγκυμοσύνης. Ο συνταγογράφων ιατρός πρέπει να ενημερώνει τον ασθενή σχετικά με τον αναμενόμενο κίνδυνο τερατογόνου δράσης και τα αυστηρά μέτρα πρόληψης εγκυμοσύνης, όπως καθορίζονται στο Πρόγραμμα Πρόληψης Εγκυμοσύνης, και να παρέχει στους ασθενείς το κατάλληλο εκπαιδευτικό φυλλάδιο ασθενούς, την κάρτα ασθενούς και/ή ισοδύναμο εργαλείο όπως έχει συμφωνηθεί με κάθε Εθνική Αρμόδια Αρχή. Σε συνεργασία με κάθε Εθνική Αρμόδια Αρχή έχει υλοποιηθεί ένα πρόγραμμα ελεγχόμενης πρόσβασης το οποίο περιλαμβάνει τη χρήση μιας κάρτας ασθενούς και/ή ισοδύναμου εργαλείου για ελέγχους της συνταγογράφησης και/ή της διανομής, καθώς και τη συλλογή πληροφοριών σχετικά με την ένδειξη, προκειμένου να παρακολουθείται η εκτός ένδειξης χρήση εντός της χώρας. Ιδανικά, το τεστ εγκυμοσύνης, η συνταγογράφηση και η χορήγηση θα πρέπει να πραγματοποιηθούν την ίδια ημέρα. Η χορήγηση της θαλιδομίδης σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να γίνεται εντός 7 ημερών από τη συνταγογράφηση και μετά από ένα αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης υπό ιατρική επίβλεψη. Οι συνταγογραφήσεις για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία μπορεί να έχουν μέγιστη διάρκεια θεραπείας 4 εβδομάδων σύμφωνα με τα εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα των ενδείξεων (βλ. παράγραφο 4.2), και οι συνταγογραφήσεις για όλους του άλλους ασθενείς μπορεί να έχουν μέγιστη διάρκεια 12 εβδομάδων.

### Αμηνόρροια

Η χρήση της θαλιδομίδης θα μπορούσε να σχετίζεται με διαταραχές της εμμήνου ρύσης συμπεριλαμβανομένης της αμηνόρροιας. Η αμηνόρροια κατά τη θεραπεία με θαλιδομίδη θα πρέπει να θεωρείται ως αποτέλεσμα εγκυμοσύνης, έως ότου επιβεβαιωθεί ιατρικώς ότι η ασθενής δεν είναι έγκυος. Δεν διευκρινίζεται ένας σαφής μηχανισμός μέσω του οποίου η θαλιδομίδη μπορεί να επάγει την αμηνόρροια. Τα αναφερθέντα συμβάντα που προέκυψαν σε νέες (προεμμηνοπαυσιακές) γυναίκες (διάμεσης ηλικίας 36 ετών) που έλαβαν θαλιδομίδη για ενδείξεις διαφορετικές από το πολλαπλό μυέλωμα εκδηλώθηκαν εντός 6 μηνών από την έναρξη της θεραπείας και ανεστράφησαν με τη διακοπή της θαλιδομίδης. Σε τεκμηριωμένες αναφορές περιστατικών με ορμονική εκτίμηση, το σπινθήρι αμηνόρροιας σχετίστηκε με μειωμένα επίπεδα οιστραδιόλης και αυξημένα επίπεδα ωοθυλακιοτρόπου/ωχρινότροπου ορμόνης (FSH/LH). Στις περιπτώσεις που παρέχονται, τα αντιωθητικά αντισώματα ήταν αρνητικά και το επίπεδο προλακτίνης ήταν εντός του φυσιολογικού εύρους.

### Καρδιαγγειακές διαταραχές

#### *Έμφραγμα του μυοκαρδίου*

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

#### *Φλεβικά και αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια*

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



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

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

#### Διαταραχές του θυρεοειδούς

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

#### Περιφερική νευροπάθεια

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

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

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

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

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

#### Συγκοπή, βραδυκαρδία και κολποκοιλιακός αποκλεισμός

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

## Πνευμονική υπέρταση

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

## Αιματολογικές διαταραχές

### *Ουδετεροπενία*

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

### *Θρομβοπενία*

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

## Ηπατικές διαταραχές

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

## Αλλεργικές αντιδράσεις και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί, με τη χρήση της θαλιδομίδης, περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων συμπεριλαμβανομένων αγγειοοιδήματος, αναφυλακτικής αντίδρασης και σοβαρών δερματικών αντιδράσεων, όπως σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) και αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα αυτών των αντιδράσεων από τους συνταγογραφούντες γιατρούς και θα πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία να ζητούν αμέσως ιατρική βοήθεια εάν αναπτύξουν αυτά τα συμπτώματα. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής ή οριστικής διακοπής της θαλιδομίδης σε περίπτωση δερματικού εξανθήματος βαθμού 2-3. Η θαλιδομίδη πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση αγγειοοιδήματος, αναφυλακτικής αντίδρασης, εξανθήματος βαθμού 4, αποφολιδωτικού ή πομφολυγώδους εξανθήματος, ή εάν υπάρχει υποψία για SJS, TEN ή DRESS, και δεν θα πρέπει να ξεκινάει εκ νέου η χρήση της μετά την οριστική διακοπή λόγω αυτών των αντιδράσεων (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

## Υπνηλία

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

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

## Σύνδρομο λύσης όγκου

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

## Λοιμώξεις

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

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

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

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

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

## Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ)

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

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

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

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

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

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

#### Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

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

#### Έκδοχα με γνωστές δράσεις

##### *Λακτόζη*

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

##### *Σακχαρόζη*

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σακχαρόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σακχαράσης-ισομαλτάσης δεν θα πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

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

#### Αύξηση της κατασταλτικής δράσης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η θαλιδομίδα έχει κατασταλτικές ιδιότητες και, συνεπώς, μπορεί να αυξήσει την καταστολή που προκαλούν τα αγχολυτικά, υπνωτικά, αντιψυχωσικά, H<sub>1</sub> αντιϊσταμινικά, οπιούχα, βαρβιτουρικά και το οινόπνευμα. Προσοχή απαιτείται όταν η θαλιδομίδα χορηγείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν νωθρότητα.

## Βραδυκαρδία

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

## Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν περιφερική νευροπάθεια

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

## Ορμονικά αντισυλληπτικά

Η θαλιδομίδη δεν αλληλεπιδρά με ορμονικά αντισυλληπτικά. Σε 10 υγιείς γυναίκες μελετήθηκαν τα φαρμακοκινητικά προφίλ της νορεθινδρόνης και της αιθινυλ-οιστραδιόλης μετά τη χορήγηση μίας δόσης που περιείχε 1,0 mg οξικής νορεθινδρόνης και 0,75 mg αιθινυλ-οιστραδιόλης. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με ή χωρίς συγχορήγηση θαλιδομίδης 200 mg/ημέρα σε σταθερά επίπεδα. Ωστόσο, τα συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά δεν συνιστώνται λόγω του αυξημένου κινδύνου φλεβικών θρομβοεμβολών.

## Βαρφαρίνη

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

## Διγοξίνη

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

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία /Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

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

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

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

### Κύηση

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

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

### Θηλασμός

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

### Γονιμότητα

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

## **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Thalidomide Lipomed στη συνιστώμενη δοσολογία έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Η θαλιδομίδη ενδέχεται να προκαλεί κόπωση (πολύ συχνή), ζάλη (πολύ συχνή), υπνηλία (πολύ συχνή) και θαμπή όραση (συχνή) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ώστε να μην οδηγούν, να μη χρησιμοποιούν μηχανήματα και να μην εκτελούν επικίνδυνες εργασίες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θαλιδομίδη εάν αισθάνονται κόπωση, ζάλη, υπνηλία ή εμφανίσουν θαμπή όραση.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

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

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

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

#### Πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων

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

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

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

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα                                                                     | Συχνότητα          | Ανεπιθύμητη αντίδραση                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>                                                              | <u>Συχνές</u>      | Πνευμονία                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                | <u>Μη γνωστές</u>  | Σοβαρές λοιμώξεις (π.χ. θανατηφόρος σηψαιμία, συμπεριλαμβανομένης της σηπτικής καταπληξίας) <sup>α</sup> , ιογενείς λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της επανενεργοποίησης του ιού έρπητα ζωστήρα και της ηπατίτιδας Β <sup>α</sup> |
| <b>Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</b> | <u>Συχνές</u>      | Οξεία μυελογενής λευχαιμία <sup>β,γ</sup>                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                | <u>Όχι συχνές</u>  | Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο <sup>β,γ</sup>                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                | <u>Μη γνωστές</u>  | Σύνδρομο λύσης όγκου <sup>α</sup>                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>                                | <u>Πολύ συχνές</u> | Ουδετεροπενία, λευκοπενία, αναιμία, λεμφοπενία, θρομβοπενία                                                                                                                                                                       |
|                                                                                                | <u>Συχνές</u>      | Εμψύρετη ουδετεροπενία <sup>α</sup> , πανκυτταροπενία <sup>α</sup>                                                                                                                                                                |
| <b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>                                                | <u>Μη γνωστές</u>  | Αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία, αγγειοοίδημα, αναφυλακτική αντίδραση, κνίδωση) <sup>α</sup>                                                                                                                               |
| <b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>                                                  | <u>Μη γνωστές</u>  | Υποθυρεοειδισμός <sup>α</sup>                                                                                                                                                                                                     |

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα                                               | Συχνότητα          | Ανεπιθύμητη αντίδραση                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ψυχιατρικές διαταραχές                                                   | <u>Συχνές</u>      | Συγγλυτική κατάσταση, κατάθλιψη                                                                                                                                                                                      |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                                       | <u>Πολύ συχνές</u> | Περιφερική νευροπάθεια <sup>β</sup> , τρόμος, ζάλη, παραισθησία, δυσαισθησία, υπνηλία                                                                                                                                |
|                                                                          | <u>Συχνές</u>      | Σπασμοί <sup>α</sup> , μη φυσιολογικός συντονισμός                                                                                                                                                                   |
|                                                                          | <u>Μη γνωστές</u>  | Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES) <sup>α,β</sup> , επιδείνωση των συμπτωμάτων της νόσου του Parkinson <sup>α</sup>                                                                               |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου                                   | <u>Συχνές</u>      | Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας ή κώφωση <sup>α</sup>                                                                                                                                                                |
| Καρδιακές διαταραχές                                                     | <u>Συχνές</u>      | Καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυκαρδία                                                                                                                                                                                     |
|                                                                          | <u>Όχι συχνές</u>  | Έμφραγμα του μυοκαρδίου <sup>α</sup> , κοιλική μαρμαρυγή <sup>α</sup> , κολλοκοιλιακός αποκλεισμός <sup>α</sup>                                                                                                      |
| Αγγειακές διαταραχές                                                     | <u>Συχνές</u>      | Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση <sup>β</sup>                                                                                                                                                                            |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | <u>Συχνές</u>      | Πνευμονική εμβολή <sup>β</sup> , διάμεση πνευμονοπάθεια, βρογχοπνευμονοπάθεια, δύσπνοια                                                                                                                              |
|                                                                          | <u>Μη γνωστές</u>  | Πνευμονική υπέρταση <sup>α</sup>                                                                                                                                                                                     |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού                                            | <u>Πολύ συχνές</u> | Δυσκοιλιότητα                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                          | <u>Συχνές</u>      | Εμετός, ξηροστομία                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                          | <u>Όχι συχνές</u>  | Εντερική απόφραξη <sup>α</sup>                                                                                                                                                                                       |
|                                                                          | <u>Μη γνωστές</u>  | Γαστρεντερική διάτρηση <sup>α</sup> , παγκρεατίτιδα <sup>α</sup> , αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα <sup>α</sup>                                                                                                 |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων                                  | <u>Μη γνωστές</u>  | Ηπατικές διαταραχές <sup>α</sup>                                                                                                                                                                                     |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                          | <u>Συχνές</u>      | Τοξικό εξάνθημα δέρματος, εξάνθημα, ξηροδερμία                                                                                                                                                                       |
|                                                                          | <u>Μη γνωστές</u>  | Σύνδρομο Stevens-Johnson <sup>α,β</sup> , τοξική επιδερμική νεκρόλυση <sup>α,β</sup> , αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα <sup>α,β</sup> , λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα <sup>α</sup> |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών                             | <u>Συχνές</u>      | Νεφρική ανεπάρκεια <sup>α</sup>                                                                                                                                                                                      |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού                  | <u>Μη γνωστές</u>  | Σεξουαλική δυσλειτουργία <sup>α</sup> , διαταραχές της εμμήνου ρύσης συμπεριλαμβανομένης της αμηνόρροιας <sup>α</sup>                                                                                                |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης                    | <u>Πολύ συχνές</u> | Περιφερικό οίδημα                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                          | <u>Συχνές</u>      | Πυρεξία, εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας                                                                                                                                                                               |

<sup>α</sup> Ταυτοποιήθηκαν από δεδομένα που προέκυψαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

<sup>β</sup> Βλ. παράγραφο 4.8 «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων».

<sup>γ</sup> Οξεία μυελογενής λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο αναφέρθηκαν σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, οι οποίοι έλαβαν το συνδυασμό μελφάλης, πρεδνιζόνης και θαλιδομίδης (MPT).

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

##### Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

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



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

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

\* Κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO)

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

#### *Τερατογόνος δράση*

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

#### *Φλεβικά και αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια*

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

#### *Περιφερική νευροπάθεια*

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

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

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

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

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

#### *Αλλεργικές αντιδράσεις και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις*

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

#### Ηλικιωμένος πληθυσμός

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

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

### **4.9 Υπερδοσολογία**

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

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

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

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

## Μηχανισμός δράσης

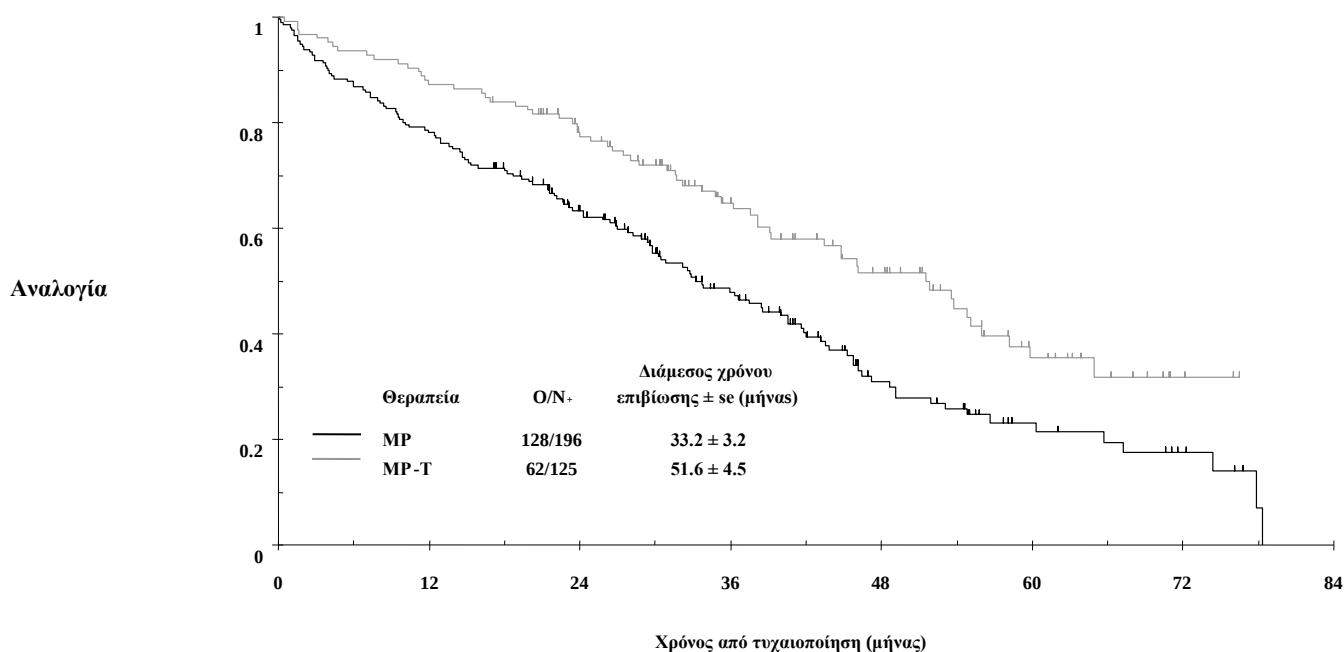
Η θαλιδομίδη παρουσιάζει ανοσορρυθμιστικές, αντιφλεγμονώδεις και πιθανώς αντι-νεοπλασματικές ιδιότητες. Σύμφωνα με δεδομένα από *in vitro* μελέτες και κλινικές δοκιμές, οι ανοσορρυθμιστικές, αντιφλεγμονώδεις και αντι-νεοπλασματικές ιδιότητες της θαλιδομίδης μπορεί να συνδέονται με την καταστολή της υπερβολικής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

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

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

**Εικόνα 1: Συνολικός χρόνος επιβίωσης σύμφωνα με τη θεραπεία**



### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

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

### Κατανομή

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

## Βιομετασχηματισμός

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

## Αποβολή

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

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

## Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

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

## Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

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

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

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

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

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

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

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

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

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

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνες δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική  
Κοποβιδόνη (E 1208)  
Τάλκης (E 553b)  
Μαγνήσιο στεατικό (E 470b)  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη [E 460(i)]

#### Επικάλυψη

Βαρύς καολίνης (E 559)  
Σακχαρόζη  
Αραβικό κόμμι (E 414)  
Ασβέστιο ανθρακικό (E 170)  
Τάλκης (E 553b)  
Τιτανίου διοξείδιο (E 171)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλη PVC/αλουμινίου που περιέχει 10 επικαλυμμένα δισκία.

Μέγεθος συσκευασίας: 30 επικαλυμμένα δισκία (τρεις κυψέλες).

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

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

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

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

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
79576 Weil am Rhein  
Γερμανία

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/22/1676/001

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Σεπτεμβρίου 2022

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

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

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II**

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



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

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

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
79576 Weil am Rhein  
Γερμανία

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

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

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

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

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

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.
  - Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**
1. Ο ΚΑΚ θα συμφωνήσει τις λεπτομέρειες ενός προγράμματος ελεγχόμενης πρόσβασης με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές σε κάθε Κράτος Μέλος στην αγορά του οποίου διατίθεται το Thalidomide Lipomed και πρέπει να υλοποιήσει αυτό το πρόγραμμα σε εθνικό επίπεδο ώστε να διασφαλιστεί ότι:
    - Πριν από τη συνταγογράφηση (όπου απαιτείται, και σε συμφωνία με την Εθνική Αρμόδια Αρχή), όλοι οι επαγγελματίες υγείας που πρόκειται να συνταγογραφήσουν (και να διανείμουν) το Thalidomide Lipomed θα λάβουν ένα Εκπαιδευτικό Πακέτο του Επαγγελματία Υγείας, το οποίο θα περιέχει τα ακόλουθα:
      - ο Εκπαιδευτικό φυλλάδιο του Επαγγελματία Υγείας
      - ο Εκπαιδευτικά φυλλάδια για ασθενείς

- ο Κάρτα ασθενούς
  - ο Έντυπα ενημέρωσης για κινδύνους
  - ο Πληροφορίες για το πού μπορεί να βρει κανείς την πιο πρόσφατη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ)
2. Ο ΚΑΚ θα υλοποιήσει ένα πρόγραμμα πρόληψης κύησης (pregnancy prevention programme, PPP) σε κάθε Κράτος Μέλος. Οι λεπτομέρειες του PPP θα πρέπει να συμφωνηθούν με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές σε κάθε Κράτος Μέλος και να τεθούν σε ισχύ πριν από την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος.
  3. Ο ΚΑΚ θα πρέπει να συμφωνήσει το περιεχόμενο του Εκπαιδευτικού Πακέτου του Επαγγελματία Υγείας με την Εθνική Αρμόδια Αρχή σε κάθε Κράτος Μέλος, πριν από την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος, και να διασφαλίσει ότι τα υλικά περιέχουν τα κύρια στοιχεία, όπως περιγράφονται παρακάτω.
  4. Ο ΚΑΚ θα πρέπει να συμφωνήσει όσον αφορά την υλοποίηση του προγράμματος ελεγχόμενης πρόσβασης σε κάθε Κράτος Μέλος.
  5. Πριν από την έγκριση της Εθνικής Αρμόδιας Αρχής και την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος σε χώρες στις οποίες το προϊόν αναφοράς δεν είναι εγκεκριμένο ούτε διατίθεται στην αγορά, ο ΚΑΚ πρέπει να εξασφαλίσει ότι τα εκπαιδευτικά υλικά παρέχονται και ελέγχονται από τους εθνικούς οργανισμούς των ασθενών ή εάν δεν υπάρχουν τέτοιοι οργανισμοί ή δεν μπορούν να εμπλακούν σ' αυτή τη διαδικασία, από σχετική ομάδα ασθενών. Οι ασθενείς που εμπλέκονται θα πρέπει κατά προτίμηση να μην έχουν ιστορικό προηγούμενης θεραπείας με θαλιδομίδη. Τα αποτελέσματα των δοκιμών σε χρήστες θα πρέπει να παρέχονται στην Εθνική Αρμόδια Αρχή και τα τελικά υλικά να πιστοποιούνται σε εθνικό επίπεδο.
  6. Ο ΚΑΚ θα πρέπει επίσης να συμφωνήσει με κάθε Κράτος Μέλος πριν από την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος:
    - Τις πιο κατάλληλες στρατηγικές για την παρακολούθηση της εκτός ενδείξεων χρήσης του προϊόντος στη χώρα
    - Τη συλλογή λεπτομερών στοιχείων για την κατανόηση των δημογραφικών στοιχείων του πληθυσμού-στόχου, την ένδειξη χορήγησης και τον αριθμό των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία, προκειμένου να παρακολουθείται η εκτός ενδείξεων χρήση του προϊόντος στη χώρα.
  7. Ο ΚΑΚ θα ειδοποιήσει τον EMA και τους κατάλληλους εθνικούς εκπροσώπους ασθενών και θυμάτων για την προτεινόμενη ημερομηνία κυκλοφορίας πριν την κυκλοφορία σε κάθε Κράτος Μέλος.

### **Κύρια στοιχεία που πρέπει να συμπεριληφθούν**

#### **Εκπαιδευτικό Πακέτο του Επαγγελματία Υγείας**

Το Εκπαιδευτικό Πακέτο του Επαγγελματία Υγείας θα περιέχει τα ακόλουθα στοιχεία:

#### **Εκπαιδευτικό φυλλάδιο του Επαγγελματία Υγείας**

- Ιστορία και ιστορικό της θαλιδομίδης
- Μέγιστη διάρκεια της συνταγογραφούμενης θεραπείας
  - ο 4 εβδομάδες για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία
  - ο 12 εβδομάδες για άνδρες και γυναίκες μη αναπαραγωγικής ηλικίας
- Τερατογόνος δράση και η ανάγκη να αποφευχθεί η έκθεση εμβρύων
- Καθοδήγηση σχετικά με τον χειρισμό της κυψέλης ή του επικαλυμμένου δισκίου του Thalidomide Lipomed για τους επαγγελματίες υγείας και τα άτομα που φροντίζουν ασθενείς
- Υποχρεώσεις των επαγγελματιών υγείας που πρόκειται να συνταγογραφήσουν ή να διανείμουν το Thalidomide Lipomed
  - ο Ανάγκη παροχής αναλυτικών οδηγιών και ενημέρωσης στους ασθενείς
  - ο Αναγκαιότητα συμμόρφωσης των ασθενών με τις απαιτήσεις για την ασφαλή χρήση του Thalidomide Lipomed

- Ανάγκη παροχής στους ασθενείς του κατάλληλου εκπαιδευτικού φυλλαδίου ασθενούς, της κάρτας ασθενούς ή/και ισοδύναμου εργαλείου
- Υποδείξεις ασφαλείας προς όλους τους ασθενείς
  - Καθοδήγηση για την αποφυγή χορήγησης λανθασμένης φαρμακευτικής αγωγής (πιθανή σύγχυση με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς)
  - Περιγραφή και διαχείριση της ισχαιμικής καρδιοπάθειας (συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου)
  - Τοπικές ρυθμίσεις για κάθε χώρα για τη συνταγογράφηση της θαλιδομίδης προς διανομή
  - Ότι όλα τα χρησιμοποιήσιμα επικαλυμμένα δισκία θα πρέπει να επιστραφούν στον φαρμακοποιό στο τέλος της θεραπείας
  - Ότι ο ασθενής δεν πρέπει να δώσει αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (καθώς και κατά τη διάρκεια προσωρινών διακοπών της δόσης) και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή του Thalidomide Lipomed
- Περιγραφή του PPP και κατηγοριοποίηση των ασθενών με βάση το φύλο και την αναπαραγωγική ηλικία
  - Αλγόριθμος για την υλοποίηση του PPP
  - Ορισμός των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία (WCBP) και ενέργειες στις οποίες πρέπει να προβεί ο συνταγογράφων ιατρός εάν δεν είναι σίγουρος
- Υποδείξεις ασφαλείας για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία
  - Η ανάγκη να αποφευχθεί η έκθεση εμβρύων
  - Περιγραφή του PPP
  - Ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη (ακόμα και εάν η γυναίκα έχει αμηνόρροια) και ορισμός της αποτελεσματικής αντισύλληψης
  - Ότι εάν χρειαστεί να αλλάξει ή να σταματήσει να χρησιμοποιεί τη μέθοδο αντισύλληψής της θα πρέπει να ενημερώσει:
    - Τον ιατρό που συνταγογραφεί την αντισύλληψή της ότι είναι σε αγωγή με θαλιδομίδα
    - Τον ιατρό που συνταγογραφεί θαλιδομίδα ότι έχει σταματήσει ή έχει αλλάξει τη μέθοδο αντισύλληψής της
  - Προγραμματισμός τεστ εγκυμοσύνης
    - Υποδείξεις για τα κατάλληλα τεστ
    - Πριν την έναρξη της θεραπείας
    - Κατά τη διάρκεια της θεραπείας ανάλογα με τη μέθοδο αντισύλληψης
    - Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας
  - Ανάγκη άμεσης διακοπής του Thalidomide Lipomed σε περίπτωση υποψίας κύησης
  - Ανάγκη άμεσης ενημέρωσης του θεράποντος ιατρού σε περίπτωση υποψίας κύησης
- Υποδείξεις ασφαλείας για τους άνδρες
  - Η ανάγκη να αποφευχθεί η έκθεση εμβρύων
  - Η ανάγκη χρήσης προφυλακτικών εάν η σεξουαλική σύντροφος είναι έγκυος ή γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη (ακόμα και αν ο άνδρας έχει υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου)
    - Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Thalidomide Lipomed
    - Για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την τελική δόση
  - Ότι δεν πρέπει να δώσει σπέρμα ή σπερματοζώαρια κατά τη διάρκεια της θεραπείας (καθώς και κατά τη διάρκεια προσωρινών διακοπών της δόσης) και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Thalidomide Lipomed
  - Ότι θα ενημερωθεί άμεσα ο θεράπων ιατρός σε περίπτωση που η σύντροφος του ασθενούς μείνει έγκυος ενόσω ο ασθενής λαμβάνει Thalidomide Lipomed ή σε μικρό χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή του Thalidomide Lipomed
- Απαιτήσεις σε περίπτωση κύησης
  - Οδηγίες για άμεση διακοπή του Thalidomide Lipomed σε περίπτωση υποψίας κύησης, σε περίπτωση γυναικών ασθενών
  - Ανάγκη παραπομπής του/της ασθενούς σε ιατρό ειδικευμένο ή πεπειραμένο στις διαμαρτίες διάπλασης και τη διάγνωσή τους για αξιολόγηση και καθοδήγηση

- Ο Τοπικά στοιχεία επικοινωνίας για την άμεση αναφορά κάθε υποψίας κύησης
- Τοπικά στοιχεία επικοινωνίας για την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

### Εκπαιδευτικά φυλλάδια για ασθενείς

Τα εκπαιδευτικά φυλλάδια για ασθενείς θα πρέπει να είναι 3 τύπων:

- Φυλλάδιο για γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία και τον σύντροφό τους
- Φυλλάδιο για γυναίκες ασθενείς μη αναπαραγωγικής ηλικίας
- Φυλλάδιο για άνδρες ασθενείς

Όλα τα εκπαιδευτικά φυλλάδια για ασθενείς πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα στοιχεία:

- Ότι η θαλιδομίδη έχει τερατογόνο δράση
- Ότι η θαλιδομίδη μπορεί να προκαλέσει ισχαιμική καρδιοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου εμφράγματος του μυοκαρδίου)
- Περιγραφή της κάρτας ασθενούς και της αναγκαιότητάς της
- Καθοδήγηση σχετικά με τον χειρισμό του Thalidomide Lipomed για τους ασθενείς, τα άτομα που τους φροντίζουν και τα μέλη της οικογένειας
- Εθνικές ή άλλες ισχύουσες ειδικές ρυθμίσεις για τη συνταγογράφηση του Thalidomide Lipomed που πρόκειται να διανεμηθεί
- Ότι ο ασθενής δεν πρέπει να δώσει το Thalidomide Lipomed σε άλλους
- Ότι ο ασθενής δεν πρέπει να δώσει αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (καθώς και κατά τη διάρκεια προσωρινών διακοπών της δόσης) και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Thalidomide Lipomed
- Ότι ο ασθενής πρέπει να ενημερώσει τον ιατρό του για οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες
- Ότι όλα τα αχρησιμοποίητα επικαλυμμένα δισκία θα πρέπει να επιστραφούν στον φαρμακοποιό στο τέλος της θεραπείας

Οι παρακάτω πληροφορίες θα πρέπει επίσης να παρέχονται στο αντίστοιχο φυλλάδιο:

#### Φυλλάδιο για γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία

- Η ανάγκη να αποφευχθεί η έκθεση εμβρύων
- Περιγραφή του PPP
- Η ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη και ορισμός της αποτελεσματικής αντισύλληψης
- Ότι εάν χρειαστεί να αλλάξει ή να σταματήσει να χρησιμοποιεί τη μέθοδο αντισύλληψής της θα πρέπει να ενημερώσει:
  - ο Τον ιατρό που συνταγογραφεί την αντισύλληψή της ότι είναι σε αγωγή με θαλιδομίδη
  - ο Τον ιατρό που συνταγογραφεί θαλιδομίδη ότι έχει σταματήσει ή έχει αλλάξει τη μέθοδο αντισύλληψής της
- Προγραμματισμός τεστ εγκυμοσύνης
  - ο Πριν την έναρξη της θεραπείας
  - ο Κατά τη διάρκεια της θεραπείας (καθώς και κατά τη διάρκεια προσωρινών διακοπών της δόσης), τουλάχιστον κάθε 4 εβδομάδες, εκτός από την περίπτωση επιβεβαιωμένης σαλπινγικής στείρωσης
  - ο Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας
- Η ανάγκη άμεσης διακοπής του Thalidomide Lipomed σε περίπτωση υποψίας κύησης
- Η ανάγκη άμεσης επικοινωνίας με τον ιατρό σε περίπτωση υποψίας κύησης

#### Φυλλάδιο για άνδρες ασθενείς

- Η ανάγκη να αποφευχθεί η έκθεση εμβρύων
- Η ανάγκη χρήσης προφυλακτικών εάν η σεξουαλική σύντροφος είναι έγκυος ή γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη (ακόμα και αν ο άνδρας έχει υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου)
  - ο Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Thalidomide Lipomed (καθώς και κατά τη διάρκεια προσωρινών διακοπών της δόσης)
  - ο Για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την τελική δόση
- Ότι εάν η σύντροφός του μείνει έγκυος, πρέπει να ενημερώσει άμεσα τον θεράποντα ιατρό του

- Ότι δεν πρέπει να δώσει σπέρμα ή σπερματοζωάρια κατά τη διάρκεια της θεραπείας (καθώς και κατά τη διάρκεια προσωρινών διακοπών της δόσης) και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Thalidomide Lipomed

### **Κάρτα ασθενούς ή ισοδύναμο εργαλείο**

Η κάρτα ασθενούς πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα στοιχεία:

- Επιβεβαίωση ότι έχει πραγματοποιηθεί κατάλληλη ενημέρωση
- Τεκμηρίωση της κατάστασης αναπαραγωγικής ηλικίας
- Κουτάκι (ή κάτι παρόμοιο) το οποίο ο θεράπων ιατρός σημειώνει για να επιβεβαιώσει ότι ο ασθενής χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη (εάν η γυναίκα είναι σε αναπαραγωγική ηλικία)
- Ημερομηνίες και αποτελέσματα των τεστ εγκυμοσύνης

### **Έντυπα ενημέρωσης για κινδύνους**

Τα έντυπα ενημέρωσης για κινδύνους πρέπει να είναι 3 τύπων:

- Για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία
- Για γυναίκες μη αναπαραγωγικής ηλικίας
- Για άνδρα ασθενή

Όλα τα έντυπα ενημέρωσης για κινδύνους θα πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα στοιχεία:

- προειδοποίηση για τον κίνδυνο τερατογόνου δράσης
- οι ασθενείς λαμβάνουν την κατάλληλη ενημέρωση πριν την έναρξη της θεραπείας
- επιβεβαίωση της κατανόησης του ασθενή σε ότι αφορά τον κίνδυνο με θαλιδομίδη και τα μέτρα PPP
- ημερομηνία ενημέρωσης
- στοιχεία ασθενούς, υπογραφή και ημερομηνία
- όνομα του ιατρού που συνταγογραφεί, υπογραφή και ημερομηνία
- στόχος αυτού του εγγράφου, όπως αναφέρεται στο PPP: «Στόχος του εντύπου ενημέρωσης για κινδύνους είναι η προστασία των ασθενών και των πιθανών εμβρύων διασφαλίζοντας ότι οι ασθενείς είναι πλήρως ενημερωμένοι και κατανοούν τον κίνδυνο τερατογένεσης και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χρήση της θαλιδομίδης. Δεν αποτελεί σύμβαση και δεν απαλλάσσει κανέναν από τις ευθύνες του σχετικά με την ασφαλή χρήση του προϊόντος και την πρόληψη της έκθεσης του εμβρύου.»

Τα έντυπα ενημέρωσης για κινδύνους για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να περιλαμβάνουν επίσης:

- Επιβεβαίωση ότι ο ιατρός έχει συζητήσει τα ακόλουθα:
  - την ανάγκη αποφυγής έκθεσης του εμβρύου
  - ότι εάν είναι έγκυος ή σκοπεύει να μείνει, δεν πρέπει να πάρει θαλιδομίδη
  - ότι κατανοεί την ανάγκη αποφυγής της θαλιδομίδης κατά τη διάρκεια της κύησης και την ανάγκη χρήσης αποτελεσματικών μέτρων αντισύλληψης, αδιάλειπτα, για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας
  - ότι εάν χρειαστεί να αλλάξει ή να σταματήσει να χρησιμοποιεί τη μέθοδο αντισύλληψής της, θα πρέπει να ενημερώσει:
    - τον ιατρό που της συνταγογραφεί την αντισύλληψη ότι η ίδια λαμβάνει το Thalidomide Lipomed
    - τον ιατρό που της συνταγογραφεί το Thalidomide Lipomed ότι η ίδια έχει σταματήσει ή έχει αλλάξει τη μέθοδο αντισύλληψής της
  - την ανάγκη διεξαγωγής τεστ εγκυμοσύνης, δηλαδή πριν από τη θεραπεία, τουλάχιστον κάθε 4 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά τη θεραπεία
  - την ανάγκη άμεσης διακοπής του Thalidomide Lipomed σε περίπτωση υποψίας κύησης

- την ανάγκη άμεσης επικοινωνίας με τον ιατρό τους σε περίπτωση υποψίας κύησης
- ότι δεν πρέπει να μοιράζεται το φαρμακευτικό προϊόν της με άλλους
- ότι δεν πρέπει να δώσει αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (καθώς και κατά τη διάρκεια προσωρινών διακοπών της δόσης) και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Thalidomide Lipomed
- ότι πρέπει να επιστρέψει τα αχρησιμοποίητα επικαλυμμένα δισκία στον φαρμακοποιό στο τέλος της θεραπείας

Τα έντυπα ενημέρωσης για κινδύνους για τις γυναίκες μη αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να περιλαμβάνουν επίσης:

- Επιβεβαίωση ότι ο ιατρός έχει συζητήσει τα ακόλουθα:

- ότι δεν πρέπει να μοιράζεται το φαρμακευτικό προϊόν της με άλλους
- ότι δεν πρέπει να δώσει αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (καθώς και κατά τη διάρκεια προσωρινών διακοπών της δόσης) και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Thalidomide Lipomed
- ότι πρέπει να επιστρέψει τα αχρησιμοποίητα επικαλυμμένα δισκία στον φαρμακοποιό στο τέλος της θεραπείας

Τα έντυπα ενημέρωσης για κινδύνους για άνδρες ασθενείς θα πρέπει να περιλαμβάνουν επίσης:

- Επιβεβαίωση ότι ο ιατρός έχει συζητήσει τα ακόλουθα:

- την ανάγκη αποφυγής έκθεσης του εμβρύου
- ότι η θαλιδομίδη είναι παρούσα στο ανθρώπινο σπέρμα και για την ανάγκη να χρησιμοποιεί προφυλακτικό εάν η σεξουαλική σύντροφός του είναι έγκυος ή γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη (ακόμα και αν ο άνδρας έχει υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου)
- ότι εάν η σύντροφός του μείνει έγκυος, θα πρέπει ο ίδιος να ενημερώσει αμέσως τον θεράποντα ιατρό του και να χρησιμοποιεί πάντα προφυλακτικό
- ότι δεν πρέπει να μοιράζεται το φαρμακευτικό προϊόν με άλλους
- ότι δεν πρέπει να δωρίσει αίμα ή σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (καθώς και κατά τη διάρκεια προσωρινών διακοπών της δόσης) και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Thalidomide Lipomed
- ότι πρέπει να επιστρέψει τα αχρησιμοποίητα επικαλυμμένα δισκία στον φαρμακοποιό στο τέλος της θεραπείας

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Thalidomide Lipomed 100 mg επικαλυμμένα δισκία  
θαλιδομίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 100 mg θαλιδομίδης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική και σακχαρόζη· διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 επικαλυμμένα δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

Να χρησιμοποιείται αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: Η θαλιδομίδη προκαλεί συγγενείς ανωμαλίες και θάνατο του εμβρύου. Μην τη χρησιμοποιείτε ενόσω είστε έγκυος ή θηλάζετε.

Πρέπει να ακολουθείτε το Πρόγραμμα Πρόληψης Εγκυμοσύνης.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

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

Το μη χρησιμοποιηθέν φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να επιστραφεί στο φαρμακοποιό.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
79576 Weil am Rhein  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/22/1676/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Thalidomide Lipomed 100 mg

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

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

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

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

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Thalidomide Lipomed 100 mg δισκία  
θαλιδομίδη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Lipomed

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Thalidomide Lipomed 100 mg επικαλυμμένα δισκία θαλιδομίδη

#### ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ

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

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

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

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

#### 1. Τι είναι το Thalidomide Lipomed και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το Thalidomide Lipomed

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

##### Ποια είναι η χρήση του Thalidomide Lipomed

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

##### Τι είναι το πολλαπλό μυέλωμα

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

##### Πώς δρα το Thalidomide Lipomed

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

- σταματώντας την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων

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

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Thalidomide Lipomed

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

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

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

### Μην πάρετε το Thalidomide Lipomed

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

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

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

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

#### Για γυναίκες που παίρνουν Thalidomide Lipomed

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

Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος:

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

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

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

### **Για άνδρες που παίρνουν Thalidomide Lipomed**

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

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

### **Για όλους τους ασθενείς**

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Thalidomide Lipomed εάν ισχύει οποιοδήποτε από τα παρακάτω για εσάς:

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

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

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

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

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

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

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

### **Παιδιά και έφηβοι**

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

### **Άλλα φάρμακα και Thalidomide Lipomed**

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

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

Φάρμακα τα οποία:

- προκαλούν υπνηλία επειδή η θαλιδομίδη μπορεί να ενισχύσει την επίδρασή τους. Συμπεριλαμβάνονται τα ηρεμιστικά (όπως τα αγχολυτικά, τα υπνωτικά, τα αντιψυχωσικά, τα H1 αντιισταμινικά, τα οπιούχα και τα βαρβιτουρικά).
- Φάρμακα τα οποία επιβραδύνουν τον καρδιακό ρυθμό (επάγουν τη βραδυκαρδία, όπως οι αντιχολινεστεράσες και οι β-αναστολείς).
- Φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για καρδιακά προβλήματα και επιπλοκές (όπως η διγοξίνη) ή για την αραιώση του αίματος (όπως η βαρφαρίνη).
- Φάρμακα τα οποία σχετίζονται με νευροπάθεια, όπως άλλες θεραπείες για τον καρκίνο.
- Φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για αντισύλληψη.

### **Το Thalidomide Lipomed με τροφή, ποτό και οινόπνευμα**

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

### **Κύηση και θηλασμός**

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

### **Κύηση**

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



- Ακόμα και η λήψη ενός επικαλυμμένου δισκίου από μια γυναίκα που εγκυμονεί ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες στο έμβρυο.
- Οι ανωμαλίες αυτές ενδέχεται να περιλαμβάνουν μειωμένο μήκος άνω ή κάτω άκρων, δυσμορφίες χεριών ή ποδιών, ανωμαλίες αυτιών ή ματιών και προβλήματα με τα εσωτερικά όργανα.

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

Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία (βλέπε παράγραφο 2, «Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Thalidomide Lipomed»).

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

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

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

#### **Θηλασμός**

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

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

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

#### **Τα επικαλυμμένα δισκία Thalidomide Lipomed περιέχουν λακτόζη και σακχαρόζη**

Αν έχετε ενημερωθεί από τον γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε μαζί του πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **3. Πώς να πάρετε το Thalidomide Lipomed**

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

#### **Πόσο Thalidomide Lipomed πρέπει να πάρετε**

Η συνιστώμενη δόση είναι 200 mg (2 x100 mg επικαλυμμένα δισκία) την ημέρα για ενήλικες ηλικίας 75 ετών και κάτω ή 100 mg (1 x100 mg επικαλυμμένα δισκία) την ημέρα για ενήλικες ηλικίας 75 ετών και άνω. Ωστόσο, ο γιατρός σας θα επιλέξει τη δόση για σας, θα παρακολουθεί την πρόοδό σας και μπορεί να ρυθμίσει τη δόση σας. Ο γιατρός θα σας πει πώς να πάρετε το Thalidomide Lipomed και για πόσο καιρό θα χρειαστεί να το λαμβάνετε (βλ. παράγραφο 2, «Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Thalidomide Lipomed»).

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

#### **Λήψη αυτού του φαρμάκου**

- Μην σπάζετε ή μην μασάτε τα επικαλυμμένα δισκία. Εάν η σκόνη από ένα σπασμένο επικαλυμμένο δισκίο Thalidomide Lipomed έρθει σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε το δέρμα αμέσως και σχολαστικά με νερό και σαπούνι.

- Οι επαγγελματίες υγείας, τα άτομα που φροντίζουν ασθενείς και τα μέλη της οικογένειας θα πρέπει να φορούν γάντια μίας χρήσεως όταν χειρίζονται τις κυψέλες ή τα επικαλυμμένα δισκία. Στη συνέχεια τα γάντια θα πρέπει να αφαιρούνται προσεκτικά έτσι ώστε να αποφεύγεται τυχόν έκθεση του δέρματος, να τοποθετούνται σε σφραγιζόμενη πλαστική σακούλα από πολυαιθυλένιο και να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Στη συνέχεια τα χέρια θα πρέπει να πλένονται σχολαστικά με σαπούνι και νερό. Οι γυναίκες που είναι έγκυες ή πιθανολογούν ότι μπορεί να είναι έγκυες δεν πρέπει να χειρίζονται τις κυψέλες ή τα επικαλυμμένα δισκία.
- Λαμβάνετε αυτό το φάρμακο από το στόμα.
- Καταπίνετε τα επικαλυμμένα δισκία ολόκληρα, με ένα γεμάτο ποτήρι νερό.
- Μη σπάτε ή μη μασάτε τα επικαλυμμένα δισκία.
- Λαμβάνετε τα επικαλυμμένα δισκία σε μία δόση πριν κοιμηθείτε. Με τον τρόπο αυτό, αποτρέπεται το αίσθημα υπνηλίας κατά τη διάρκεια άλλων ωρών.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Thalidomide Lipomed από την κανονική**

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

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Thalidomide Lipomed**

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

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

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

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

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

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

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

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

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

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

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:**

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

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

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

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

- Δυσπεψία, αίσθημα ζάλης (ναυτία), έμετος, ξηροστομία.
- Εξάνθημα, ξηροδερμία.
- Μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία) συνοδευόμενη από πυρετό και λοίμωξη.
- Ταυτόχρονη μείωση του αριθμού των ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων (πανκυτταροπενία).
- Αίσθημα αδυναμίας, λιποθυμίας ή αστάθειας, απώλεια ενέργειας ή δύναμης, υπόταση.
- Πυρετός, γενική αδιαθεσία.

- Σπασμοί.
- Τλιγγος που καθιστά δύσκολη τη διατήρηση της ισορροπίας και τη φυσιολογική κίνηση.
- Θαμπή όραση.
- Πνευμονική λοίμωξη (πνευμονία), πνευμονική νόσος.
- Αργός καρδιακός ρυθμός, καρδιακή ανεπάρκεια.
- Κατάθλιψη, σύγχυση, μεταβλητή διάθεση, άγχος.
- Μειωμένη ακοή ή κώφωση.
- Νεφρική νόσος (νεφρική ανεπάρκεια).

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

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

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

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

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

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

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Thalidomide Lipomed**

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

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

Να μη χρησιμοποιείτε εάν παρατηρήσετε τυχόν φθορά ή ίχνη παραβίασης.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

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

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Thalidomide Lipomed**

- Η δραστική ουσία είναι η θαλιδομίδη. Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 100 mg θαλιδομίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μονοϋδρική λακτόζη (βλ. παράγραφο 2 «Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Thalidomide Lipomed»), κοποβιδόνη (E 1208), τάλκης (E 553b), μαγνήσιο στεατικό (E 470b), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη [E 460(i)], βαρύς καολίνης (E 559), σακχαρόζη (βλ. παράγραφο 2 «Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Thalidomide Lipomed»), αραβικό κόμμι (E 414), ασβέστιο ανθρακικό (E 170), τιτανίου διοξείδιο (E 171).

### **Εμφάνιση του Thalidomide Lipomed και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Thalidomide Lipomed 100 mg επικαλυμμένα δισκία είναι λευκά επικαλυμμένα με ζάχαρη δισκία. Τα επικαλυμμένα δισκία παρέχονται σε κουτί που περιέχει 30 επικαλυμμένα δισκία (3 κυψέλες των 10 επικαλυμμένων δισκίων έκαστη).

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
79576 Weil am Rhein  
Γερμανία

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>