

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Thalidomide Lipomed 100 mg bevont tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg talidomidot tartalmaz bevont tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

100 mg laktóz-monohidráttal és 81 mg szacharózt tartalmaz bevont tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Bevont tabletta

Fehér, kerek, domború, cukorbevonattal ellátott, körülbelül 10,2 mm átmérőjű és körülbelül 5,5 mm magasságú tabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Thalidomide Lipomed melfalánnal és prednizonnal kombinációban javallott elsővonalbeli kezelésként olyan nem kezelt myeloma multiplexben szenvedő betegek számára, akik 65 évesek vagy annál idősebbek, vagy nem alkalmasak nagy dózisú kemoterápiára.

A Thalidomide Lipomed felírása és kiadása a Thalidomide Lipomed Terhességmegelőző Programnak (lásd 4.4 pont) megfelelően történik.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést olyan orvosok felügyelete alatt kell megkezdeni és ellenőrizni, akik az immunmoduláns vagy kemoterápiás gyógyszerek alkalmazásában jártasak, és a talidomid-terápia kockázatait, valamint a terápia ellenőrzésével kapcsolatos követelményeket tökéletesen ismerik (lásd 4.4 pont).

Adagolás

A talidomid ajánlott dózisa napi 200 mg orálisan alkalmazva.

Egy bevont Thalidomide Lipomed tabletta 100 mg talidomidot tartalmaz, míg más elérhető talidomid-tartalmú gyógyszerek jellemzően 50 mg talidomidot tartalmaznak. Ezt mindenképp figyelembe kell venni, és a beteget ennek megfelelő utasításokkal kell ellátni.

Maximálisan 12, hathetes (42 napos) ciklus alkalmazandó.

1. táblázat: talidomid kezdő adagjai melfalánnal és prednizzonnal kombinációban

Életkor (év)	ANC* (μL)		Vérlemezkeszám (μL)	Talidomid ^{a,b}	Melfalán ^{c,d,e}	Prednizon ^f
≤ 75	≥ 1500	ÉS	≥ 100 000	200 mg naponta	0,25 mg/ttkg naponta	2 mg/ttkg naponta
≤ 75	< 1500 de ≥ 1000	VAGY	< 100 000 de ≥ 50 000	200 mg naponta	0,125 mg/ttkg naponta	2 mg/ttkg naponta
> 75	≥ 1500	ÉS	≥ 100 000	100 mg naponta	0,20 mg/ttkg naponta	2 mg/ttkg naponta
> 75	< 1500 de ≥ 1000	VAGY	< 100 000 de ≥ 50 000	100 mg naponta	0,10 mg/ttkg naponta	2 mg/ttkg naponta

*ANC: abszolút neutrofilszám.

^aA talidomidot minden 42 napos ciklus 1-42. napján naponta egyszer lefekvéskor alkalmazva.

^bA talidomiddal összefüggő szedatív hatás miatt a lefekvéskor történő alkalmazás általánosságban javítja a tolerabilitást.

^cA melfalánt minden 42 napos ciklus 1-4. napján naponta egyszer alkalmazva.

^dA melfalán adagolása: 50%-kal csökkenteni kell az adagot mérsékelt (kreatinin-clearance: ≥ 30, de < 50 ml/perc) vagy súlyos (kreatinin-clearance: < 30 ml/perc) veseelégtelenség esetén.

^eA melfalán maximális napi adagja: 24 mg (75 éves vagy annál fiatalabb betegek esetén) vagy 20 mg (75 évesnél idősebb betegek esetén).

^fA prednizont minden 42 napos ciklus 1-4. napján naponta egyszer alkalmazva.

A betegnek ellenőrizni kell a következőket: thromboemboliás események, perifériás neuropathia, súlyos bőrreakciók, bradycardia, syncope, somnolencia, neutropenia és thrombocytopenia (lásd 4.4 és 4.8 pont). A mellékhatás NCI CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) skála szerinti súlyossági fokától függően a dózis elhalasztása, csökkentése vagy a kezelés leállítása válhat szükségessé.

Ha egy kihagyott adag óta kevesebb mint 12 óra telt el, a beteg beveheti az adagot. Ha a kihagyott adag szokásos bevételi ideje óta már több mint 12 óra telt el, a betegnek nem szabad bevennie az adagot, hanem a rákövetkező napon kell bevennie a következő adagot a szokásos időpontban.

Thromboemboliás események

Thromboprofilaxist kell adni legalább a kezelés első 5 hónapjában, különösen az egyéb thromboticus kockázati tényezőkkel rendelkező betegek esetén. Profilaktikus antithromboticus gyógyszereket, például kis molekulásúlyú heparint vagy warfarint kell javasolni. Az antithromboticus profilaktikus intézkedések megtételére vonatkozó döntést az adott betegnél fennálló kockázati tényezők alapos értékelését követően kell meghozni (lásd 4.4, 4.5 és 4.8 pont).

Amennyiben a beteg bármilyen thromboemboliás eseményt tapasztal, a kezelést feltétlenül abba kell hagyni, és standard antikoaguláns terápiát kell megkezdeni. Amint a beteget sikerült az antikoaguláns kezeléssel stabilizálni, és megtörtént a thromboemboliás esemény esetleges szövődményeinek ellátása, a haszon-kockázat felmérésének eredményétől függően újra lehet kezdeni a talidomid-kezelést az eredeti adaggal. A betegnek a talidomid-kezelés alatt folytatnia kell az antikoaguláns terápiát.

Neutropenia

A fehérvérsejtszámot és a minőségi vérképet folyamatosan ellenőrizni kell az onkológiai irányelveknek megfelelően, különösen azoknál a betegknél, akik hajlamosabbak lehetnek a neutropeniára. A mellékhatás NCI CTC skála szerinti súlyossági fokától függően a dózis elhalasztása, csökkentése vagy a kezelés leállítása válhat szükségessé.

Thrombocytopenia

A thrombocytaszámot folyamatosan ellenőrizni kell az onkológiai irányelveknek megfelelően. A mellékhatás NCI CTC skála szerinti súlyossági fokától függően a dózis elhalasztása, csökkentése vagy a kezelés leállítása válhat szükségessé.

Perifériás neuropathia

A perifériás neuropathia miatt szükséges dózismódosításokat a 2. táblázat tünteti fel.

2. táblázat: A myeloma multiplex elsővonalbeli kezelésekor a talidomid okozta neuropathia esetén ajánlott dózismódosítások

A neuropathia súlyossága	A dózis és az adagolás gyakoriságának módosítása
1. fokú (paraesthesia, gyengeség és/vagy a reflexek kiesése), funkciókiesés nélkül	Továbbra is ellenőrizni kell a beteget, fizikális vizsgálatok végzésével. Fontolóra kell venni a dózis csökkentését, ha a tünetek rosszabbodnak. A dóziscsökkentést azonban nem szükségszerűen követi a tünetek javulása.
2. fokú (funkciózavart okoz, de ez nem akadályozza a mindennapi tevékenységeket)	A dózist csökkenteni kell, vagy a kezelést meg kell szakítani, és a beteget fizikális és neurológiai vizsgálatok végzésével továbbra is ellenőrizni kell. Ha nincs javulás, vagy tovább romlik a neuropathia, akkor a kezelést le kell állítani. Ha a neuropathia 1. fokúra vagy annál jobbra javul, akkor a kezelést újra el lehet kezdeni, amennyiben a haszon/kockázat aránya kedvező.
3. fokú (a mindennapi tevékenységeket akadályozza)	A kezelést le kell állítani.
4. fokú (rokkantságot okozó neuropathia)	A kezelést le kell állítani.

A Thalidomide Lipomed kizárólag 100 mg-os bevont tabletták formájában elérhető. Emiatt a Thalidomide Lipomed nem alkalmazható olyan betegeknél, akik a 100 mg-os teljes adagnál kisebb adagot igényelnek. Ettől eltérő adag szükségessége esetén az erre lehetőséget adó, egyéb talidomid-tartalmú készítményeket kell alkalmazni.

Allergiás reakciók és súlyos bőrreakciók

A talidomid-kezelés megszakítása vagy leállítása megfontolandó 2–3. fokú bőrkiütések megjelenése esetén. A talidomid-kezelést meg kell szakítani, és a kezelést nem szabad újraindítani a reakciók megszűnését követően angiooedema, anaphylaxiás reakció, 4. fokú kiütés, exfoliatív vagy bullosus kiütés esetén, illetve ha felmerül a Stevens–Johnson-szindróma (SJS), a toxicus epidermalis necrolysis (TEN) vagy az eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) gyanúja.

Idős betegek

Idős (75 éves vagy annál fiatalabb) betegek esetében specifikus dózismódosításra nincs szükség. 75 éves kor fölött a talidomid ajánlott kezdő adagja napi 100 mg. 75 évesnél idősebb betegek esetében a melfalán kezdő adagját a kiindulási csontvelő tartalékra és vesefunkcióra való tekintettel le kell csökkenteni. A melfalán ajánlott kezdő adagja napi 0,1-0,2 mg/ttkg a csontvelőtartaléknak megfelelően, valamint további 50%-kal csökkentve mérsékelt (kreatinin-clearance: ≥ 30 , de < 50 ml/perc) vagy súlyos (kreatinin-clearance: < 30 ml/perc) veseelégtelenség esetén. A melfalán maximális napi adagja 75 évnél idősebb betegek esetében 20 mg (lásd 1. táblázat).

Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek

A Thalidomide károsodott vese- vagy májműködésű betegeknél történő alkalmazását illetően nem végeztek szabályszerű vizsgálatokat. Ezekre a betegpopulációkra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre konkrét dózisajánlások. Súlyos szervi károsodásban szenvedő betegeknél gondosan ellenőrizni kell a mellékhatások esetleges kialakulását.

Gyermekek és serdülők

A Thalidomide Lipomed-nek gyermekeknél és serdülőknél myeloma multiplex javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Az álmoságot okozó hatás mérséklése érdekében a Thalidomide Lipomed-et lefekvés előtt, egyetlen adagban kell bevenni. A bevont tablettákat nem szabad összetörni. Ha a talidomidból származó por bőrrel érintkezik, a bőrt azonnal alaposan le kell mosni szappanos vízzel. Ha a talidomid nyálkahártyával érintkezik, azonnal le kell öblíteni vízzel (lásd 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A talidomiddal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.
- Terhes nők (lásd 4.6 pont).
- Fogamzóképes nők, kivéve, ha a Terhességmegelőző Program valamennyi feltétele teljesül (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- A szükséges fogamzásgátlási eljárások előírás szerű alkalmazására képtelen férfibetegek (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Teratogén hatások

A talidomid erős humán teratogén, amely nagy gyakorisággal idéz elő súlyos és életveszélyes születési rendellenességeket. A talidomid soha nem alkalmazható terhes nők, illetve olyan nők esetében, akiknél fennáll a teherbeesés lehetősége, kivéve, ha a Terhességmegelőző Programban foglalt valamennyi feltétel teljesül. Valamennyi férfi- és nőbetegnek meg kell felelnie a Terhességmegelőző Program feltételeinek.

A nem fogamzóképes nőkkel szemben támasztott kritériumok

A nőbeteg, illetve a férfibeteg hölgypartnerét akkor tekintjük fogamzásképtelennek, amennyiben az alábbi feltételek közül legalább egynek megfelel:

- Kora ≥ 50 év és ≥ 1 éve természetes amenorrhoea áll fenn (a rák kezelését követően vagy a szoptatási időszakban fellépő amenorrhoea nem zárja ki a fogamzóképeséget).
- Nőgyógyász szakorvos által igazolt korai petefészek-elégtelenség.
- Korábbi bilaterális salpingo-oophorectomia vagy hysterectomia.
- XY genotípus, Turner-szindróma, uterus agenésia.

Tanácsadás

Fogamzóképes nők esetében a talidomid alkalmazása ellenjavallt, kivéve, ha a beteg az összes alábbi feltételnek eleget tesz:

- Tisztában van a magzatra nézve fennálló teratogén kockázattal.
- Tisztában van vele, hogy a kezelés megkezdését megelőző legalább 4 hétben, a kezelés teljes időtartama alatt, és a kezelés befejezése után legalább 4 héten át hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia, megszakítás nélkül.
- Követnie kell a hatékony fogamzásgátlásra vonatkozó összes tanácsot, még akkor is, ha amenorrhoea áll fenn.
- Képesnek kell lennie a hatékony fogamzásgátlásra vonatkozó szabályok betartására.
- Tájékoztatást kapott a terhesség lehetséges következményeiről, valamint annak szükségességéről, hogy terhesség kockázatának fennállása esetén azonnal orvosához kell fordulnia, és mindezeket meg is értette.
- Tisztában van azzal, hogy a negatív eredményű terhességi teszt elvégzése után kiadott talidomid szedését azonnal meg kell kezdeni.
- Megérti és elfogadja, hogy négyhetente terhességi tesztet kell végezni, kivéve akkor, ha igazoltan petevezeték lekötésen esett át.
- Kijelenti, hogy tisztában van a talidomid használatával kapcsolatos veszélyekkel és a szükséges óvintézkedésekkel.

Mivel a talidomid a spermában is megtalálható, elővigyázatosságból minden talidomidot szedő férfibetegnek eleget kell tennie a következő feltételeknek:

- Tisztában van vele, hogy fennáll a teratogén hatás kockázata, ha terhes vagy fogamzóképes nővel létesít szexuális kapcsolatot.
- Tisztában van vele, hogy óvszert kell használnia, amennyiben terhes nővel, illetve hatékony fogamzásgátlást nem alkalmazó nővel létesít szexuális kapcsolatot (még akkor is, ha a férfi vasectomián esett át) a kezelés alatt, a kezelés megszakítása során és a kezelés leállítása után legalább 7 napig.

- Tisztában van vele, hogy amennyiben nőpartnere teherbe esik, mialatt a férfi talidomidot szed, vagy a talidomid szedésének leállítása után 7 napon belül, erről azonnal értesítenie kell kezelőorvosát, és azzal is tisztában van, hogy nőpartnerét vizsgálatra és tanácsadásra a teratológiára szakosodott vagy abban jártas szakorvoshoz kell küldeni.

A készítményt felíró orvosnak meg kell győződnie az alábbiakról:

- A beteg betartja a Terhességmegelőző Program feltételeit, és az orvosnak arról is meg kell győződnie, hogy a nőbeteg valóban megfelelő szinten megértette a tudnivalókat.
- A beteg tudomásul vette a fentebb ismertetett feltételeket.

Fogamzásgátlás

Fogamzóképes nőknek a talidomid-kezelés megkezdését megelőző legalább 4 hétben, a kezelés időtartama alatt, valamint a kezelést követően legalább 4 héten át hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk még a kezelés megszakítása esetén is, kivéve, ha a beteg teljes mértékben és folyamatosan tartózkodik a szexuális élettől, amit havonta meg kell erősítenie. Amennyiben a beteg nem alkalmaz hatékony fogamzásgátlást, akkor lehetőleg megfelelően képzett egészségügyi szakemberhez kell utalni fogamzásgátlási tanácsadásra, hogy a fogamzásgátlást el lehessen kezdeni.

Például az alábbiak tekinthetők hatékony fogamzásgátló módszerek:

- implantátum,
- levonorgesztrelt kibocsátó intrauterin eszköz (IUS),
- medroxiprogesteron-acetát depó készítmény,
- petevezeték lekötése,
- vasectomián átesett kizárólagos szexuális partner; a vasectomiát két negatív ondóvizsgálattal igazolni kell,
- kizárólag progeszteront tartalmazó ovulációgátló tabletták (például dezogesztrel).

Mivel myeloma multiplexben (MM) szenvedő betegeknél fokozott a vénás thromboembolia kockázata, ezért kombinált orális fogamzásgátló tabletták alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont). Amennyiben a beteg jelenleg kombinált orális fogamzásgátlót alkalmaz, akkor át kell állítani a fentiekben felsorolt hatékony módszerek valamelyikére. A vénás thromboembolia kockázata a kombinált orális fogamzásgátló abbahagyását követően még 4-6 hétig fennáll.

Terhességi tesztek

Fogamzóképes nők esetében minimálisan 25 mNE/ml érzékenységű terhességi tesztet kell végezni egészségügyi szakember felügyelete mellett, az alábbiakban ismertetett módon. Ez a követelmény azokra a fogamzóképes nőkre is vonatkozik, akik teljes és folyamatos önmegtartóztatást gyakorolnak.

A kezelés megkezdése előtt

Terhességi tesztet kell végezni egészségügyi szakember felügyelete mellett a talidomid felírásakor, illetve – amennyiben a beteg már legalább 4 hete hatékony fogamzásgátló módszert alkalmaz – a vényt felíró orvos felkeresését megelőző 3 napon belül. A tesztnek meg kell erősítenie, hogy a beteg nem terhes a talidomid-kezelés megkezdésekor.

A beteg követése és a kezelés vége

Az egészségügyi szakember felügyelete mellett végzett terhességi tesztet 4 hetente meg kell ismételni, beleértve a kezelés befejezése utáni 4. hetet is, kivéve akkor, ha igazoltan petevezeték lekötésen esett át. A terhességi tesztet azon a napon kell elvégezni, amikor a beteg a gyógyszer felíratásához felkeresi az orvost, illetve az azt megelőző 3 napon belül.

Férfiak

Mivel a talidomid megtalálható a spermában, elővigyázatosságból minden férfibetegnek óvszert kell használnia a kezelés alatt, a kezelés megszakítása során és a kezelés leállítása után legalább 7 napig, ha partnere terhes vagy hatékony fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes nő.

A férfibetegek a kezelés alatt (beleértve a kezelés megszakítását is) és a kezelés leállítása után legalább 7 napig nem adhatnak spermát.

További óvintézkedések

Fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy a gyógyszert soha ne adja át másnak, és a kezelés végén minden fel nem használt bevont tablettát vigyen vissza a gyógyszerészének.

A betegek a kezelés alatt (beleértve a kezelés megszakítását is) és a talidomid-kezelés leállítása után legalább 7 napig nem adhatnak vért.

Az egészségügyi szakembereknek és gondozóknak eldobható kesztyűt kell viselniük a buborékcsoomagolás, illetve a bevont tabletták kezelésekor. A várandós vagy vélhetően várandós nőknek tilos kezelniük a buborékcsoomagolást vagy a bevont tablettát (lásd 6.6 pont).

Oktatóanyagok, a felírásra és kiadásra vonatkozó korlátozások

A forgalombahozatali engedély jogosultja oktatási anyagot biztosít az egészségügyi szakemberek részére a magzati talidomid-expozíció elkerülése érdekében, mely oktatóanyag hangsúlyozza a talidomid teratogenitására vonatkozó figyelmeztetéseket, tanácsokat ad a kezelés előtt megkezdendő fogamzásgátlásra vonatkozóan, és útmutatást biztosít a szükséges terhességi tesztek elvégzéséhez. A gyógyszert felíró orvosnak tájékoztatnia kell a beteget a várható teratogén kockázatról, valamint a terhesség megelőzését célzó szigorú intézkedésekről, amelyek le vannak írva a Terhességmegelőző Programban, ezenkívül az orvos köteles adni a megfelelő tájékoztató kiadványt, betegkártyát és/vagy ezzel egyenértékű eszközt, az illetékes az egyes országok illetékes nemzeti hatóságaival való megegyezés szerint. Az egyes országok illetékes nemzeti hatóságaival együttműködve ellenőrzött hozzáférési program került bevezetésre, ami betegkártya használatát és/vagy felírásra és/vagy kiadásra vonatkozó ellenőrzést foglal magában, valamint az indikációra vonatkozó információgyűjtést az indikáción túli alkalmazás nemzeti monitorozása érdekében. Ideális esetben a terhességi tesztnek, a vény felírásának és a gyógyszer kiadásának egyazon napon kell történnie. Fogamzóképes nőknek talidomidot kiadni a felírástól számított 7 napon belül szabad, egy orvosilag ellenőrzött, negatív eredményű terhességi teszt után. Fogamzóképes nőknek történő gyógyszerfelírás legfeljebb 4 hétre kiterjedő kezelési időtartamra történhet a jóváhagyott indikációkban alkalmazott adagolási rend szerint (lásd 4.2 pont), minden egyéb beteg esetében 12 hét a maximális időtartam.

Amenorrhoea

A talidomid alkalmazása menstruációs zavarokkal járhat, az amenorrhéát is beleértve. A talidomid-kezelés során kialakuló amenorrhéát terhesség jelének kell tekinteni mindaddig, amíg orvosilag nem igazolták, hogy a beteg nem terhes. Nem tisztázott, hogy a talidomid pontosan milyen mechanizmussal idézhet elő amenorrhéát. A jelentett esetek fiatal (premenopausában lévő), nem myeloma multiplex javallatokban talidomidot szedő nőknél fordultak elő (medián életkor 36 év), az amenorrhoea 6 hónappal a kezelés megkezdése után alakult ki, és a talidomid szedésének befejeztével megszűnt. A hormonvizsgálatokat is tartalmazó dokumentált esetjelentésekben az amenorrhéás esemény csökkent ösztradiol és emelkedett FSH/LH-szintekkel járt együtt. Ahol rendelkezésre álltak adatok, a petefészek elleni antitestek negatívak voltak, és a prolaktinszint a normál tartományban volt.

Cardiovascularis betegségek

Myocardialis infarctus

Myocardialis infarctusról (MI) számoltak be talidomiddal kezelt betegeknél, különösképpen azoknál, akiknél ismert kockázati tényezők álltak fenn. A MI ismert kockázati tényezőivel (beleértve a korábbi thrombosit is) rendelkező betegeket gyakran ellenőrizni kell, és intézkedéseket kell tenni az összes befolyásolható kockázati tényező (például dohányzás, hypertonia és hyperlipidaemia) minimalizálása érdekében.

Vénás és artériás thromboemboliás események

A talidomiddal kezelt betegeknél fokozott a vénás thromboembolia (például mélyvénás thrombosis és tüdőembolia), valamint az artériás thromboembolia (például myocardialis infarctus és cerebrovascularis esemény) kockázata (lásd 4.8 pont). A kockázat a terápia első 5 hónapjában tűnik a legmagasabbnak. A thromboprofilaxisra és az adagolásra/antikoaguláns terápiára vonatkozó javaslatok a 4.2 pontban találhatók.

A kórtörténetben szereplő thromboemboliás események vagy eritropoetikus, illetve egyéb szerek, például hormonpótló kezelés egyidejű alkalmazása szintén fokozhatja a thromboemboliás kockázatot ezeknél a betegeknél. Ezért ezeket a szereket elővigyázatosan kell alkalmazni a talidomidot melfalánnal és prednizzonnal kombinációban kapó, myeloma multiplexes betegeknél. Az eritropoetikus szerek abbahagyása különösen indokolt 12 g/dl hemoglobinkoncentráció felett. Intézkedéseket kell tenni az összes befolyásolható kockázati tényező (például dohányzás, hypertonia és hyperlipidaemia) minimalizálása érdekében.

A betegeknél és az orvosoknak tanácsos figyelniük a thromboembolia jeleire és tüneteire. A betegeket utasítani kell, hogy forduljanak orvoshoz az alábbi tünetek fellépése esetén: légszomj, mellkasi fájdalom, duzzadt karok vagy lábak.

Pajzsmirigybetegek

Hypothyreosis esetekről számoltak be. A kezelés megkezdése előtt javasolt gondoskodni a pajzsmirigyműködést befolyásoló társbetegségek optimális kontrolljáról. A kezelés megkezdésekor és a későbbiekben rendszeresen javasolt ellenőrizni a pajzsmirigyműködést.

Perifériás neuropathia

A perifériás neuropathia a talidomid-kezelés nagyon gyakori, potenciálisan súlyos mellékhatása, amely maradandó károsodást okozhat (lásd 4.8 pont). Egy III. fázisú vizsgálatban az első neuropathiás esemény megjelenéséig eltelt idő mediánja 42,3 hét volt.

Ha a beteg perifériás neuropathiát észlel, akkor adózis és az adagolási gyakoriság módosítására vonatkozó, 4.2 pontban megadott utasításokat kell követni.

A betegek gondos ellenőrzése ajánlott a neuropathia tünetei tekintetében. A tünetek közé tartoznak: paraesthesia, dysaesthesia, diszkomfort, koordinációzavar vagy gyengeség.

Javasolt fizikális és neurológiai vizsgálatokat végezni a betegeknél a talidomid-terápia megkezdése előtt, valamint rendszeres ellenőrzést végezni a kezelés alatt.

Azok a gyógyszerek, amelyekről ismert, hogy alkalmazásuk neuropathiával jár, fokozott óvatossággal alkalmazandók talidomidot kapó betegek esetében (lásd 4.5 pont).

A talidomid súlyosbíthatja a már fennálló neuropathiát is, ezért perifériás neuropathia jeleit vagy tüneteit mutató betegeknél csak abban az esetben adható, ha a kezeléssel járó klinikai előny meghaladja a kockázatokat.

Ájulás, bradycardia és atrioventricularis blokk

Ellenőrizni kell a betegeket ájulás, bradycardia és atrioventricularis blokk előfordulása tekintetében; mert ezek a dózis csökkentését vagy a kezelés leállítását tehetik szükségessé.

Pulmonalis hypertonia

Talidomiddal kezelt betegeknél beszámoltak pulmonalis hypertonia eseteiről, amelyek közül néhány fatális kimenetelű volt. A talidomid-terápia megkezdése előtt és a kezelés alatt vizsgálni kell a betegeknél a cardiopulmonalis alapbetegség okozta panaszokat és tüneteket.

Haematológiai betegségek

Neutropenia

A mellékhatásként jelentett 3. vagy 4. súlyossági fokú neutropenia előfordulási gyakorisága magasabb volt az MPT-kezelésben (melfalán, prednizon, talidomid) részesülő myeloma multiplexes betegeknél, mint az MP-kezelésben (melfalán, prednizon) részesülőknél: az MPT-kezelés esetében 42,7%, míg az MP-kezelés esetében 29,5% (IFM 99-06 vizsgálat). A forgalomba hozatalt követően beszámoltak a talidomid alkalmazása mellett fellépett mellékhatásokról, például lázas neutropeniáról és pancytopeniáról. A betegeket ellenőrizni kell, és a dózis elhalasztására, csökkentésére vagy a gyógyszer alkalmazásának abbahagyására lehet szükség (lásd 4.2 pont).

Thrombocytopenia

MPT-kezelésben részesülő myeloma multiplexes betegek esetében mellékhatásként beszámoltak thrombocytopeniáról, beleértve a 3. vagy 4. súlyossági fokú eseteket is. A betegeket ellenőrizni kell, és a dózis elhalasztására, csökkentésére vagy a gyógyszer alkalmazásának abbahagyására lehet szükség (lásd 4.2 pont). A betegeknek és a kezelőorvosoknak tanácsos odafigyelniük a vérzés okozta panaszokra és tünetekre, köztük a petechiákra, az orrvérzésre, valamint az emésztőrendszeri vérzésekre, különösen olyan, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek esetén, amelyek hajlamosak vérzést előidézni (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Májbetegségek

Beszámoltak májbetegségekről, főként kóros májfunkciós vizsgálati eredményekről. Nem lehetett megállapítani az értékek hepatocellularis vagy cholestaticus rendellenességre utaló specifikus alakulását, néhány eset mindkét kórforma jeleit vegyesen mutatta. A reakciók többsége a kezelés első 2 hónapja alatt jelentkezett, és a talidomid alkalmazásának abbahagyása után spontán rendeződött. A betegeknél ellenőrizni kell a májfunkciót, különösen akkor, ha már eleve fennálló májbetegségben szenvednek, illetve ha olyan gyógyszereket alkalmaznak egyidejűleg, amelyek képesek májfunkciózavart előidézni (lásd 4.8 pont).

Allergiás reakciók és súlyos bőrreakciók

Allergiás reakciók, többek között angiooedema, anaphylaxiás reakció és súlyos bőrreakciók eseteiről számoltak be, ideértve a Stevens-Johnson-szindrómát, a toxicus epidermalis necrolyst (TEN), valamint az eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS). A gyógyszert felíró orvosnak tájékoztatnia kell a beteget a fenti reakciókra jellemző panaszokról és tünetekről, és fel kell hívnia a beteg figyelmét arra, hogy ilyen tünetek kialakulása esetén azonnal orvoshoz kell fordulnia. 2–3. fokú bőrkiütések megjelenése esetén a talidomid alkalmazásának megszakítása vagy a kezelés leállítása megfontolandó. A talidomid-kezelést meg kell szakítani angiooedema, anaphylaxiás reakció, 4. fokú kiütés, exfoliatív vagy bullosus kiütés esetén, illetve ha felmerül az SJS, a TEN vagy a DRESS gyanúja, és a kezelést nem szabad újra elkezdeni a reakciók megszűnését követően (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Álmosság

A talidomid nagyon gyakran okoz álmosságot. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy kerüljék azokat a helyzeteket, amelyekben az álmosság problémát okozhat, és forduljanak orvoshoz, mielőtt ismerten álmosságot okozó egyéb gyógyszert kezdenének el szedni. A betegeket ellenőrizni kell, és szükséges lehet a dózis csökkentése.

A betegeket tájékoztatni kell a veszélyes munkák végzéséhez szükséges mentális és/vagy fizikális képességek romlásának lehetőségéről (lásd 4.7 pont).

Tumorlízis szindróma

Azokat a betegeket fenyegeti a tumorlízis szindróma, akiknél a kezelést megelőzően igen nagy a daganatos elváltozás. Ezeket a betegeket szorosan ellenőrizni kell, és meg kell tenni a megfelelő óvintézkedéseket.

Fertőzések

Ellenőrizni kell a betegeket a súlyos fertőzések, köztük a sepsis és a septicus shock előfordulása tekintetében.

Talidomid-kezelésben részesülő betegeknél vírus-reaktiváció eseteiről számoltak be, köztük herpes zoster, illetve hepatitis B vírus (HBV) reaktiváció súlyos eseteiről.

A herpes zoster reaktiváció néhány esete disszeminált herpes zostert eredményezett, amely a talidomid-kezelés átmeneti felfüggesztését és megfelelő antivirális kezelést tett szükségessé.

A HBV-reaktiváció néhány esete akut májelégtelenségig progrediált, és a talidomid-kezelés leállításához vezetett. A talidomid-kezelés megkezdése előtt meg kell határozni a hepatitis B vírus státuszt. Azoknál a betegeknél, akiknél pozitív a HBV-fertőzés kimutatására irányuló vizsgálat, javasolt a hepatitis B kezelésére szakosodott orvossal konzultálni.

A betegeknél akik korábban fertőződeka kezelés során mindvégig szorosan ellenőrizni kell az esetleges vírus-reaktiváció – az aktív HBV-fertőzést is beleértve – okozta panaszokat és tüneteket.

Progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML)

A talidomid vonatkozásában beszámoltak progresszív multifokális leukoencefalopátia előfordulásáról, köztük halálos kimenetelű esetekről is. A PML előfordulását a talidomid-kezelés megkezdése után több hónappal vagy akár több évvel később is jelentették. Az eseteket általában olyan betegeknél jelentették, akik egyidejűleg dexametazont vagy korábban más immunszuppresszív kemoterápiás kezelést kaptak. Az orvosoknak rendszeres időközönként ellenőrizniük kell a betegeket, és figyelembe kell venniük a PML lehetőségét az új keletű vagy romló neurológiai, kognitív vagy viselkedésbeli jeleket vagy tüneteket mutató betegek differenciáldiagnózisa során. A betegek figyelmét arra is fel kell hívni, hogy tájékoztassák partnerüket vagy gondozóikat a kezelésükről, mivel ők észrevehetik azokat a tüneteket, amelyeknek a beteg nincs tudatában.

A PML értékelését neurológiai vizsgálatra, az agy mágneses rezonanciás vizsgálatára, valamint az agy-gerincvelői folyadékban a JC vírus (JCV) DNS polimeráz-lánreakcióval (PCR) végzett elemzésére, vagy JCV-teszteléssel együtt végzett agybiopsziára kell alapozni. A JCV-re negatív PCR nem zárja ki a PML-t. További utánkövetés és értékelés lehet indokolt, ha nem sikerül alternatív diagnózist felállítani.

Ha felmerül a PML gyanúja, a további adagolást a PML kizárásáig fel kell függeszteni. Ha a PML-t megerősítik, a talidomid alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Akut myeloid leukemia (AML) és myelodysplasiás szindróma (MDS)

Az AML és az MDS előfordulásának statisztikailag szignifikáns emelkedését figyelték meg egy klinikai vizsgálatban részt vevő, myeloma multiplexben szenvedő, korábban nem kezelt betegeknél, akik melfalánnal, prednizonból és talidomidból álló kombinációs kezelést (MPT) kaptak. A kockázat az idővel emelkedett, és két év elteltével hozzávetőleg 2%, három év elteltével hozzávetőleg 4% volt. Újjonnan diagnosztizált MM-ben szenvedő, lenalidomid-kezelésben részesülő betegek esetében a második elsődleges rosszindulatú daganatok (second primary malignancy – SPM) fokozott incidenciáját is megfigyelték. Lenalidomidot melfalánnal kombinációban alkalmazó betegeknél, illetve közvetlenül nagy dózisú melfalán alkalmazása után, valamint saját őssejt transzplantáció után az invazív második elsődleges rosszindulatú daganatok között MDS-t/AML-t figyeltek meg.

A melfalánnal és prednizzonnal kombinációban alkalmazott talidomid-kezelés megkezdése előtt figyelembe kell venni a talidomiddal elért kedvező hatást, valamint az AML és az MDS kockázatát. A kezelőorvosnak a kezelés előtt és alatt standard ráksűrűzési módszerekkel gondosan vizsgálnia kell a beteget, és szükség szerint kezelést kell megkezdenie.

Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek

Egészséges önkéntesek és myeloma multiplexben szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy a talidomidot nem befolyásolja jelentős mértékben a vese- vagy a májfunkció (lásd 5.2 pont). Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében azonban nem végeztek erre vonatkozóan szabályszerű vizsgálatokat, ezért a súlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél gondosan ellenőrizni kell bármilyen nemkívánatos esemény előfordulását.

Ismert hatású segédanyagok

Laktóz

Ez a gyógyszer laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Szacharóz

Ez a gyógyszer szacharózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktózintoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A talidomid a citokróm P450 izoenzimek gyenge szubsztrátja, ezért klinikailag jelentős interakció nem valószínű olyan gyógyszerekkel, amelyek inhibitorai és/vagy induktorai ennek az enzimrendszernek. A talidomid nem enzimatisz hidrolízise – ami az elsődleges clearance mechanizmus, – arra utal, hogy a talidomid esetében a gyógyszerkölsönhatások kockázata kicsi.

Más gyógyszerek szedatív hatásának fokozása

A talidomid szedatív tulajdonságokkal rendelkezik, ezért fokozhatja az anxiolitikumok, hipnotikumok, antipszichotikumok, H₁-antihisztaminok, opiát-származékok, barbiturátok és az alkohol okozta szedációt. A talidomid ezért csak fokozott óvatossággal adható együtt álmosságot okozó gyógyszerekkel.

Bradycardizáló hatás

A talidomid potenciális bradycardizáló hatása miatt fokozott óvatossággal alkalmazandó együtt ugyanilyen farmakodinámiás hatással rendelkező gyógyszerekkel, például ismertén torsade de pointes típusú ritmuszvert előidéző hatóanyagokkal, béta-blokkolókkal vagy kolinészteráz-gátló szerekkel.

Ismerten perifériás neuropathiát okozó gyógyszerek

Az ismertén perifériás neuropathiát okozó gyógyszerek (például a vinkrisztin és a bortezomib) talidomidot szedő betegek esetében óvatosan alkalmazandók.

Hormonális fogamzásgátlók

A talidomid és a hormonális fogamzásgátlók között nem lép fel gyógyszerkölsönhatás. Tíz egészséges nőnél vizsgálták a noretiszteron és etinil-ösztadiol farmakokinetikai profilját 1,0 mg noretiszteron-acetátot és 0,75 mg etinil-ösztadiolt tartalmazó egyszeri adag beadása után. A talidomid egyidejű alkalmazása nélkül és napi 200 mg talidomid dinamikus egyensúlyi koncentráció eléréséig történt alkalmazása mellett kapott eredmények hasonlóak voltak. A kombinált hormonális fogamzásgátlók azonban nem javasoltak a vénás thromboembolia fokozott kockázata miatt.

Warfarin

Naponta egyszer 200 mg talidomid 4 napon át végzett ismételt adagolása nem befolyásolta a nemzetközi normalizált arányszámot (international normalized ratio – INR) egészséges önkénteseknél. Rákos betegeknél azonban a thrombosis fokozott kockázata, valamint a kortikoszteroidokkal együtt adott warfarin metabolizmusának potenciális felgyorsulása miatt talidomid-prednizon kombinációs kezelés során, valamint a gyógyszerek abbahagyását követő néhány hétben az INR-értékek szoros ellenőrzése javasolt.

Digoxin

A talidomid és a digoxin között nem lép fel gyógyszerkölsönhatás. Tizenhét egészséges, önkéntes férfi esetében 200 mg talidomid ismételt adagolása nem gyakorolt észlelhető hatást az egyszeri dózisban beadott digoxin farmakokinetikájára. Továbbá 0,5 mg digoxin egyszeri adagban történt beadása sem gyakorolt észlelhető hatást a talidomid farmakokinetikájára. Nem ismert, hogy a myeloma multiplexes betegeknél megfigyelhető hatás ettől különböző lesz-e.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Fogamzóképes nőknek a kezelés megkezdését megelőző legalább 4 hétben, a kezelés időtartama alatt, beleértve a kezelés megszakítását is, valamint a talidomid-kezelést követően legalább 4 hétig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk (lásd 4.4 pont). Amennyiben egy talidomiddal kezelt nőbeteg teherbe esik, azonnal le kell állítani a kezelést, és a beteget vizsgálatra és tanácsadásra teratológiára szakosodott vagy abban jártas szakorvoshoz kell küldeni.

Mivel a talidomid megtalálható a spermában, elővigyázatosságból minden férfibetegeknek óvszert kell használnia a kezelés alatt, a kezelés megszakítása alatt és a kezelés leállítása után legalább 7 napig, ha terhes vagy hatékony fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes nővel létesítenek szexuális kapcsolatot. Ez még akkor is érvényes, ha a férfi vasectomián esett át.

Amennyiben egy talidomiddal kezelt férfibeteg partnere teherbe esik, a partnert vizsgálatra és tanácsadásra teratológiára szakosodott vagy abban jártas szakorvoshoz kell küldeni.

Terhesség

A talidomid ellenjavallt terhesség alatt, illetve fogamzóképes nők számára, kivéve, ha a Terhességmegelőző Program valamennyi feltétele teljesül (lásd 4.3 pont).

A talidomid erős humán teratogén, amely nagy gyakorisággal (körülbelül 30%-ban) idéz elő súlyos és életveszélyes születési rendellenességeket, például: a felső és/vagy az alsó végtagok ectromeliája (amelia, phocomelia, hemimelia), a külső hallójárat fejlődési rendellenességével (vak vagy hiányzó járat) együtt járó microtia, a közép- és belsőfül rendellenességei (kevésbé gyakori), szemrendellenességek (anophthalmia, microphthalmia), veleszületett szívbetegség, veserendellenességek. Más, kevésbé gyakori rendellenességeket is leírtak.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a talidomid kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az állatkísérletek azt mutatták, hogy a talidomid kiválasztódik a laktáló állat tejébe. Ezért a talidomid-kezelés alatt a szoptatást abba kell hagyni.

Termékenység

Egy nyulakon végzett vizsgálat nem igazolt a hímek, illetve a nőtények termékenységi mutatóira gyakorolt hatást, noha hímeknél testicularis degenerációt figyeltek meg.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A javasolt adagolás szerint szedett Thalidomide Lipomed kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A talidomid fáradtságot (nagyon gyakran), szédülést (nagyon gyakran), álmoságot (nagyon gyakran) és homályos látást (gyakran) okozhat (lásd 4.8 pont). A beteget tájékoztatni kell, hogy a talidomid-kezelés ideje alatt nem vezethet gépjárművet, nem kezelhet gépeket, és nem végezhet veszélyes munkákat, ha fáradt, szédül, álmos vagy homályos a látása.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A talidomidot szedő betegek többségénél várható mellékhatások jelentkezése. A talidomid melfalánnal és prednizonnal kombinációban történő alkalmazása során leggyakrabban megfigyelt mellékhatások a következők: neutropenia, leukopenia, székrekedés, somnolencia, paraesthesia, perifériás neuropathia, anaemia, lymphopenia, thrombocytopenia, szédülés, dysaesthesia, tremor és perifériás oedema.

A talidomid egyéb klinikai vizsgálatok során dexametazonnal kombinációban alkalmazva a fentebb ismertetett mellékhatásokon kívül nagyon gyakran okozott mellékhatásként fáradtságot, gyakran átmeneti ischaemiás eseményt, ájulást, vertigót, hypotoniát, hangulatváltozást, szorongást, homályos látást, hányingert és dyspepsiát, és nem gyakran cerebrovascularis történet, diverticulum perforatiót, peritonitist, orthostaticus hypotoniát és bronchitist.

A talidomid melfalánnal és prednizonnal vagy dexametazonnal kombinációban történő alkalmazásával járó klinikailag legjelentősebb mellékhatások közé tartoznak a következők: mélyvénás thrombosis és tüdőembólia, perifériás neuropathia, súlyos bőrreakciók, köztük Stevens-Johnson szindróma, toxicus epidermalis necrolysis, valamint eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, ájulás, bradycardia és szédülés (lásd 4.2, 4.4 és 4.5 pont).

A mellékhatások táblázatba foglalt felsorolása

A 3. táblázat csak azokat a pivotális vizsgálat során észlelt, illetve a forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatásokat tartalmazza, amelyek esetében a gyógyszerrel végzett kezeléssel fennálló oki összefüggést megalapozottan igazolni lehetett. A megadott gyakoriságok a korábban nem kezelt myeloma multiplexes betegeknél melfalánnal és prednizonnal kombinációban alkalmazott talidomid hatását vizsgáló pivotális összehasonlító klinikai vizsgálatok során tett megfigyeléseken alapulnak.

A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

3. táblázat: A talidomid melfalánnal és prednizonnal kombinációban történő alkalmazásának pivotális vizsgálatában észlelt és a forgalomba hozatalt követő alkalmazása során jelentett gyógyszer mellékhatások

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	Gyakori	Pneumonia
	Nem ismert	Súlyos fertőzések (például halálos kimenetelű sepsis, beleértve a septicus shockot is) ^a , Vírus fertőzések, beleértve a herpes zostert és a hepatitis B vírus reaktivációját is ^a
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Gyakori	Akut myeloid leukemia ^{b,c}
	Nem gyakori	Myelodysplasiás szindróma ^{b,c}
	Nem ismert	Tumor lysis-szindróma ^a
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Neutropenia, leukopenia, anaemia, lymphopenia, thrombocytopenia
	Gyakori	Lázás neutropenia ^a , pancytopenia ^a
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert	Allergiás reakciók (túlérzékenység, angiooedema, anaphylaxiás reakció, urticaria) ^a
Endokrin betegségek és tünetek	Nem ismert	Hypothyreosis ^a
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Zavart tudatállapot, depresszió
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Perifériás neuropathia ^b , tremor, szédülés, paraesthesia, dysaesthesia, somnolentia
	Gyakori	Görcsrohamok ^a , koordinációs zavar
	Nem ismert	Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) ^{a,b} , Parkinson-kór tüneteinek rosszabbodása ^a
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	Halláskárosodás vagy sükettség ^a

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Szívelégtelenség, bradycardia
	Nem gyakori	Myocardialis infarctus ^a , pitvarfibrilláció ^a , atrioventricularis blokk ^a
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Mélyvénás thrombosis ^b
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Tüdőembolia ^b , interstitialis tüdőbetegség, bronchopneumopathia, dyspnoe
	Nem ismert	Pulmonalis hypertensio ^a
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Székrekedés
	Gyakori	Hányás, szájszárazság
	Nem gyakori	Bélelzáródás ^a
	Nem ismert	Gastrointestinalis perforáció ^a , pancreatitis ^a , emésztőrendszeri vérzés ^a
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem ismert	Májbetegségek ^a
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Toxikus bőrkütés, kiütés, száraz bőr
	Nem ismert	Stevens–Johnson-szindróma ^{a,b} , toxicus epidermalis necrolysis ^{a,b} , eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció ^{a,b} , leukocytoclasticus vasculitis ^a
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Veseelégtelenség ^a
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem ismert	Szexuális funkciózavarok ^a , menstruációs zavarok, beleértve az amenorrhéát is ^a
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Perifériás oedema
	Gyakori	Láz, asthenia, rossz közérzet

^a Forgalomba hozatalt követően gyűjtött adatok alapján azonosítva.

^b Lásd a „Kiválasztott mellékhatások leírása” című, 4.8 pontban

^c Akut myeloid leukaemia és myelodysplasiás szindróma előfordulását egy klinikai vizsgálatban jelentették olyan myeloma multiplexben szenvedő, korábban nem kezelt betegeknél, akik melfalánból, prednizonból és talidomidból álló (MPT) kombinációs kezelést kaptak.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

A hematológiai rendellenességekkel kapcsolatos mellékhatások megadása a komparátor karhoz képest történik, mivel a komparátor készítmény jelentős hatást gyakorol ezekre a rendellenességekre (4. táblázat).

4. táblázat: A hematológiai rendellenességek összehasonlítása az IFM 99-06. számú vizsgálat során alkalmazott melfalán-prednizon (MP) és melfalán, prednizon, talidomid (MPT) kombinációk esetében (lásd 5.1 pont)

	n (betegek %-os aránya)	
	MP (n=193)	MPT (n=124)
	3. és 4. fokú*	
Neutropenia	57 (29,5)	53 (42,7)
Leukopenia	32 (16,6)	32 (25,8)
Anaemia	28 (14,5)	17 (13,7)
Lymphopenia	14 (7,3)	15 (12,1)
Thrombocytopenia	19 (9,8)	14 (11,3)

* WHO kritériumok

A talidomiddal kapcsolatosan a forgalomba hozatalt követően jelentett, és a pivotális vizsgálat során nem észlelt mellékhatások közé tartozik a lázas neutropenia és a pancytopenia.

Teratogenitás

A méhen belüli halálozás vagy a súlyos születési rendellenességek (főként a phocomelia) kockázata különösen magas. A talidomidot a terhesség teljes időtartama alatt tilos alkalmazni (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Vénás és artériás thromboemboliás események

A vénás thromboembolia (például mélyvénás thrombosis és tüdőembolia) és artériás thromboembolia (például myocardialis infarctus és cerebrovascularis esemény) fokozott kockázatáról számoltak be talidomiddal kezelt betegek esetében (lásd 4.4 pont).

Perifériás neuropathia

A perifériás neuropathia a talidomid-kezelés nagyon gyakori, potenciálisan súlyos mellékhatása, amely maradandó károsodást okozhat (lásd 4.4 pont). A perifériás neuropathia általában hónapokon át történő tartós alkalmazást követően alakul ki. Ugyanakkor viszonylag rövid ideig tartó gyógyszeresedés után is beszámoltak róla. A kezelés leállításához, az adag csökkentéséhez vagy megszakításhoz vezető neuropathiás események előfordulási gyakorisága növekszik a kumulatív dózissal és a kezelés időtartamával. A tünetek valamivel a talidomid-kezelés abbahagyása után is kialakulhatnak, és előfordul, hogy lassan, vagy egyáltalán nem múlnak el.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) / Reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindróma (RPLS)

PRES/RPLS eseteiről számoltak be. A tünetek és panaszok közé tartozik a látászavar, fejfájás, görcsrohamok és megváltozott tudatállapot, társuló hypertóniával vagy anélkül. A PRES/RPLS diagnózisát agyi képalkotó eljárással kell igazolni. A jelentett esetek többségében a PRES/RPLS ismert kockázati tényezői álltak fenn, köztük hypertonia, vesekárosodás és nagy dózisú kortikoszteroidok és/vagy kemoterápia egyidejű alkalmazása.

Akut myeloid leukemia (AML) és myelodysplasiás szindróma (MDS)

Egy klinikai vizsgálatban AML és MDS előfordulását jelentették olyan myeloma multiplexben szenvedő, korábban nem kezelt betegeknél, akik mefalánból, prednizonból és talidomidból álló kombinációs kezelést kaptak (lásd 4.4 pont).

Allergiás reakciók és súlyos bőrreakciók

A talidomiddal kezelt betegeknél beszámoltak allergiás reakciók, többek között angiooedema, anaphylaxiás reakció és súlyos bőrreakciók, így például Stevens–Johnson-szindróma (SJS), toxikus epidermalis necrolysis (TEN) vagy eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) előfordulásáról. Ha angiooedemára, anaphylaxiás reakcióra, SJS-re, TEN-re vagy DRESS-re gyanakodnak, a talidomid alkalmazását nem szabad újra elkezdni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Időskorúak

A 75 évesnél idősebb, napi egyszer 100 mg talidomiddal kezelt betegeknél tapasztalt mellékhatásprofil hasonló volt a 75 évesnél fiatalabb, napi egyszer 200 mg talidomiddal kezelt betegeknél megfigyelthez (lásd 3. táblázat). Ugyanakkor a 75 év feletti betegek esetében potenciálisan magasabb a súlyos mellékhatások nagyobb gyakoriságának a kockázata.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tizennyolc túladagolási esetről számoltak be az irodalomban, amelyekben a legnagyobb dózis 14,4 gramm volt. Ezek közül tizenhárom esetben a betegek csupán talidomidot vettek be, és a mennyiség 350 mg-tól 4000 mg-ig terjedt. Ezeknél a betegeknél vagy nem jelentkezett tünet, vagy a következő tünetek jelentkeztek: álmoság, ingerlékenység, „rosszullét” és/vagy fejfájás. Egy 2 éves gyermeknél, aki 700 mg-ot vett be, rendellenes plantáris reakciót észleltek az álmoság és ingerlékenység mellett. Haláleseteket nem jelentettek, és az összes túladagolt beteg maradványtünetek nélkül felgyógyult. A talidomid-túladagolás kezelésére specifikus ellenszer nem áll rendelkezésre. Túladagolás esetén a beteg vitális paramétereit monitorozni kell, valamint megfelelő támogató kezelést kell biztosítani a vérnyomás és a légzés fenntartása érdekében.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunszuppresszív szerek, egyéb immunszuppresszív szerek, ATC kód: L04AX02.

A talidomid királis centrummal rendelkezik, a klinikumban az (+)-(R)- és (-)-(S)-talidomid racém elegyét alkalmazzák. A talidomid hatásspektrumának teljes körű jellemzése még nem történt meg.

Hatásmechanizmus

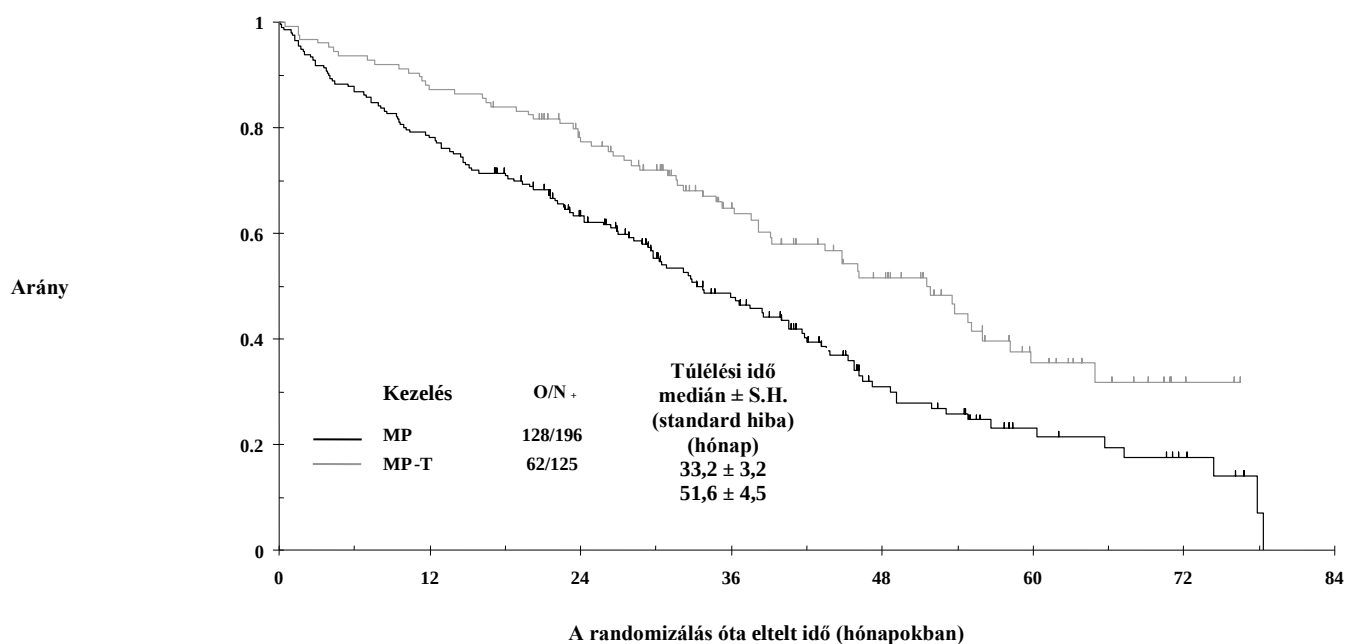
A talidomid immunmoduláns gyulladásgátló és potenciális antineoplasztikus hatást mutat. *In vitro* vizsgálatokból és klinikai vizsgálatokból származó adatokat arra utalnak, hogy a talidomid immunmoduláns, gyulladásgátló és antineoplasztikus hatása a tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α) túlzott mértékű termelődésének gátlásával, valamint a leukocita-migrációban és az antiangiogén hatásban szerepet játszó bizonyos sejtfelszíni adhéziós molekulák számának down-modulációjával lehet összefüggésben. A talidomid egyúttal nem barbiturát típusú, centrálisan ható altató-nyugtatószer is. Antibakteriális hatásai nincsenek.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az IFM 99-06. számú, III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű, párhuzamos csoportos, multicentrikus vizsgálat a túlélésre gyakorolt előnyös hatást igazolt, amikor a talidomidot 12 hetes ciklusban, melfalánnal és prednizonnal kombinációban alkalmazták újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő betegek kezelésére. Ebben a vizsgálatban a betegek életkor-tartománya 65 és 75 év között volt, és a betegek 41%-a (183/447) volt 70 éves vagy idősebb. A talidomid medián dózisa 217 mg volt, és a betegek több mint 40%-a kapott 9 ciklust. A melfalánt 0,25 mg/ttkg/nap, a prednizont 2 mg/ttkg/nap adagban alkalmazták mindegyik 6 hetes ciklus 1-4. napján.

A további 15 hónapnyi követési adatot szolgáltató IFM 99-06 számú vizsgálat esetében végeztek egy aktualizálást a protokoll szerinti elemzés tekintetében. A teljes túlélés (OS) mediánja $51,6 \pm 4,5$ hónap volt az MPT- és $33,2 \pm 3,2$ hónap az MP-csoportban (97,5%-os CI 0,42-0,84). Ez a 18 hónapos különbség statisztikailag szignifikáns volt: a halálozási kockázat csökkenése szempontjából a relatív házard az MPT-karon 0,59, a 97,5%-os konfidencia intervallum 0,42-0,84 és a p-érték $< 0,001$ volt (lásd 1. ábra).

1. ábra: A teljes túlélés az egyes kezelések szerint



Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a talidomidot tartalmazó referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől myeloma multiplex javallatban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A talidomid orális alkalmazást követően lassan szívódik fel. Maximális plazmakoncentrációját a beadás után 1-5 órával éri el. Étellel együtt történő beadása késleltette az abszorpciót, de annak mértékét összességében nem változtatta meg.

Eloszlás

A plazmaproteinekhez való kötődés 55% volt a (+)-(R) és 65% a (-)-(S) enantiomerek esetében. A talidomid a plazmakoncentrációhoz hasonló koncentrációban található meg a férfibetegek spermájában (lásd 4.4 pont). A talidomid eloszlását azonban nem befolyásolja jelentős mértékben az életkor, a nem, a vesefunkció, sem a vér kémiai paraméterei.

Biotranszformáció

A talidomid szinte kizárólag nem enzimatisz hidrolízissel metabolizálódik. A plazmában keringő komponensek 80%-át a változatlan formában lévő talidomid teszi ki. Változatlan formában a talidomid csak kis mennyiségben (az adag < 3%-a) volt jelen a vizeletben. A talidomidon kívül a nem enzimatisz úton keletkezett hidrolizált termékek, az N-(o-karboxibenzoil)-glutárimid és a ftaloil-izoglutamin szintén jelen vannak a plazmában, és túlnyomórészt a vizeletben. A talidomid metabolizmusában összességében az oxidatív lebontási folyamatok nem játszanak jelentős szerepet. A talidomid citokróm P450 enzimek által katalizált hepaticus metabolizmusa minimális. Vannak olyan *in vitro* adatok, amelyek azt jelzik, hogy a prednizon az egyidejűleg szedett gyógyszerek szisztémás expozícióját csökkentő enzimindukciót okozhat. Ezen megfigyelések *in vivo* jelentősége nem ismert.

Elimináció

A talidomid plazmából való eliminációjának átlagos felezési ideje 50 mg és 400 mg közötti egyszeri orális adagok alkalmazását követően 5,5-7,3 óra volt. Radioaktívan jelölt talidomid 400 mg-os egyszeri adagjánakorális alkalmazását követően a 8. napig összesen ürített radioaktív talidomidmennyisége átlagosan a beadott dózis 93,6%-át tette ki. A radioaktív adag túlnyomó része az alkalmazást követő 48 órán belül kiürült. A kiválasztás legnagyobb mértékben a vizelettel történt (>90%), míg a széklettel történő kiválasztás csekély mértékű volt.

Lineáris összefüggés van a testtömeg és a becsült talidomid-clearance között; 47-133 kg testtömegű myeloma multiplexes betegeknél a talidomid-clearance-e körülbelül 6 és 12 l/óra között változott, ami 10 kg-os testtömeg-növekedésenként 0,621 l/órás növekedést jelent a talidomid-clearance-ben.

Linearitás/nem-linearitás

A teljes szisztémás expozíció (AUC) egyszeri adagok alkalmazása esetén arányos a dózissal. A farmakokinetika időtől való függését nem figyelték meg.

Máj- és vesekárosodás

A talidomid máj citokróm P450 enzimrendszer általi metabolizmusának mértéke minimális, és az intakt talidomidot nem választja ki a vese. A vesefunkciós (kreatinin-clearance) és májfunkciós paraméterek (vérkémiai paraméterek) azt mutatják, hogy a vese- és a májfunkciónak minimális hatása van a talidomid farmakokinetikájára. Ez alapján a talidomid metabolizmusát várhatóan nem befolyásolja a máj- vagy a vesefunkció zavara. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegektől származó adatok arra utalnak, hogy a vesefunkció nem befolyásolja a talidomid farmakokinetikáját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Hím kutyák esetében, a humán expozíció 1,9-szeresét meghaladó expozíciók mellett, egy éves adagolás után reverzibilis epedugaszokat figyeltek meg a canaliculusokban.

Csökkent thrombocytaszámot figyeltek meg egérrel és patkánnyal végzett vizsgálatok során. Utóbbi esetben úgy tűnik, hogy összefüggés áll fenn a talidomiddal, és a hatás a humán expozíció 2,4-szeresét meghaladó expozíciók mellett jelentkezett. Ez a csökkenés nem okozott klinikai tüneteket.

Egy kutyákon végzett 1 éves vizsgálatban a humán expozíció 1,8-szeresét meghaladó expozíciók mellett az emlőmirigyek megnövekedését és/vagy kék elszíneződését, a humán expozíció 3,6-szeresét meghaladó expozíciók mellett pedig meghosszabbodott oestrust figyeltek meg nőstényeknél. Nem ismert, hogy ezeknek a megfigyeléseknek milyen jelentőségük van az emberre nézve.

A talidomid pajzsmirigyműködésre gyakorolt hatását patkányok és kutyák esetében egyaránt vizsgálták. Kutyáknál nem figyeltek meg a pajzsmirigyműködésre gyakorolt hatást, patkányoknál azonban nyilvánvaló – és nőstények esetében konzisztensebb – dóziszfüggő csökkenés mutatkozott az össz-T4 és szabad T4 szintjében.

Mutagén vagy genotoxikus hatás nem volt kimutatható a talidomid szokványos genotoxicitási tesztekkel végzett vizsgálata során. Karcinogenitásra utaló jelet nem figyeltek meg egereknél a becsült klinikai AUC-érték 15-szörösének, hím patkányoknál a 13-szorosának és nőstény patkányokban a 39-szeresének megfelelő mértékű expozíció és az ajánlott kezdő dózis alkalmazása esetén.

Az állatkísérletek a különböző fajok esetében eltérő érzékenységet mutattak a talidomid teratogén hatásaival szemben. Emberben a talidomid bizonyítottan teratogén.

Egy nyulakon végzett vizsgálat nem igazolt a hímek, illetve a nőstények termékenységi mutatóira gyakorolt hatást, noha hímeknél testicularis degenerációt figyeltek meg.

Egy nyulakon végzett peri- és postnatalis toxicitási vizsgálatban napi 500 mg/ttkg-ig terjedő dózisokban adagolt talidomid abortuszokat, a halvaszülési gyakoriság növekedését és az utódok szoptatás alatti csökkent életképességét eredményezte. Talidomiddal kezelt anyák kicsinyeinél nagyobb számban fordult elő abortusz, csökkent testsúlynövekedés, a tanulási képesség és a memória zavarai, csökkent fertilitás és csökkent vemhességi mutató.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

laktóz-monohidrát
kopovidon (E 1208)
talkum (E 553b)
magnézium-sztearát (E 470b)
mikrokristályos cellulóz [E 460(i)]

Bevonat

nehéz kaolin (E 559)
szacharóz
akácia (E 414)
kalcium-karbonát (E 170)
talkum (E 553b)
titán-dioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 bevont tablettát tartalmazó PVC/alumínium buboréksomagolás.

Kiszerelés: 30 db bevont tabletta (három buboréksomagolás).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A bevont tablettákat nem szabad összetörni. Ha a talidomid pora érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor a bőrt azonnal alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Amennyiben a talidomid nyálkahártyával érintkezik, alaposan le kell öblíteni vízzel.

Az egészségügyi szakembereknek és gondozóknak eldobható kesztyűt kell viselniük a buboréksomagolás, illetve a bevont tabletták kezelésekor. Ezt követően a kesztyűt körültekintően kell levenni a bőrexpozíció elkerülése érdekében, majd lezárható műanyag polietilén zsákba kell helyezni és hulladékként kell kezelni a helyi előírásoknak megfelelően. Ezután pedig szappannal és vízzel alaposan kezet kell mosni. A várandós vagy vélhetően várandós nőknek tilos kezelniük a buboréksomagolást vagy a bevont tablettákat (lásd a 4.4 pontot).

A kezelés végén az összes fel nem használt bevont tablettát vissza kell vinni a gyógyszerésznek.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Németország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1676/001

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. szeptember 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT
KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS
KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd: I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza.
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

1. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell az ellenőrzött hozzáférési program részleteiről az illetékes nemzeti hatóságokkal minden tagállamban, ahol a Thalidomide Lipomed forgalomba került, és nemzeti szinten be kell vezetnie egy ilyen programot a következők biztosítása érdekében:
 - A készítmény felírása (amennyiben ez szükséges, illetve a nemzeti hatósággal történt egyeztetés szerint a készítmény kiadása) előtt minden egészségügyi szakembernek, aki várhatóan fel fogja írni (illetve ki fogja adni) a Thalidomide Lipomed-et, meg kell kapnia a következőket tartalmazó egészségügyi szakembereknek szóló oktatócsomagot:
 - o oktatófüzet egészségügyi szakemberek számára,
 - o oktatófüzet a betegek számára,

- o betegkártya,
 - o kockázattudatossági űrlapok,
 - o információ a legfrissebb alkalmazási előírás (SPC) elérhetőségéről.
2. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának terheségmegelőző programot (TMP) kell indítania minden tagállamban. A gyógyszer kereskedelmi forgalomba hozatala előtt a TMP-t be kell vezetni, miután részleteit egyeztetették minden tagállam illetékes nemzeti hatóságával.
 3. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a gyógyszer kereskedelmi forgalomba hozatala előtt egyeztetnie kell minden tagállam illetékes nemzeti hatóságával az egészségügyi szakembereknek szóló oktatócsomag tartalmát, valamint biztosítania kell, hogy az anyag tartalmazza az alább ismertetett főbb elemeket.
 4. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamban meg kell állapodnia az ellenőrzött hozzáférési program bevezetéséről.
 5. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának az illetékes nemzeti hatóság jóváhagyása és a gyógyszer azokban az országokban történő forgalomba hozatala előtt, ahol a referenciaterméket nem hagyták jóvá és nem hozták forgalomba, meg kell győződnie arról, hogy az oktatóanyagokat a betegek országos szervezete, illetve ha nincs ilyen szervezet, vagy nem vonható be, akkor egy illetékes betegcsoport megkapja és átnézi. Az ellenőrzést lehetőleg olyan betegek végezzék, akiket még nem kezeltek talidomiddal. A felhasználói teszt eredményeit be kell nyújtani az illetékes nemzeti hatóságnak, és a végleges anyagokat nemzeti szinten kell jóváhagyni.
 6. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának ezenkívül mindegyik tagállammal meg kell állapodnia a gyógyszer forgalomba hozatala előtt az alábbiakról:
 - A gyógyszer nem engedélyezett indikációkban történő, ország területén belüli alkalmazásának monitorozását célzó legjobb stratégiák.
 - Részletes adatok gyűjtése a célpopuláció demográfiai jellemzőinek megértésére, az indikációira és a fogamzóképes nők számára vonatkozóan, hogy monitorozni lehessen a készítmény off-label alkalmazását az ország területén.
 7. Az egyes tagállamokban való forgalomba hozatal előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a forgalomba hozatal tervezett dátumáról értesítenie kell az EMA-t, illetve a betegeket és a lehetséges károsultakat megfelelő országos képviselőit.

Kulcselemek, amelyeknek szerepelniük kell

Oktatócsomag egészségügyi szakemberek számára

Az egészségügyi szakembereknek szóló oktatócsomagnak a következő elemeket kell tartalmaznia:

Oktatófüzet egészségügyi szakemberek számára

- A talidomid története és a készítménnyel kapcsolatos háttérinformációk
- Az egyszerre elrendelhető maximális kezelési időtartam
 - o 4 hét fogamzóképes nők esetén
 - o 12 hét férfiak és nem fogamzóképes nők esetén
- A magzati expozíció elkerülésének szükségessége és a teratogén hatás
- A Thalidomide Lipomed buborékcsomagolás vagy bevont tabletta kezelésére vonatkozó, egészségügyi szakembereknek és gondozóknak szóló útmutató
- A Thalidomide Lipomed-et felírni vagy kiadni szándékozó egészségügyi szakemberek kötelezettségei
 - o átfogó tájékoztatással és tanáccsal kell a betegeket ellátniuk
 - o a betegnek képesnek kell lennie betartani a Thalidomide Lipomed biztonságos alkalmazására vonatkozó előírásokat
 - o a betegek számára a megfelelő oktatófüzet, betegkártya és/vagy azzal ekvivalens eszköz átadásának szükségessége
- Az összes betegre érvényes biztonságossági tanácsok
 - o A gyógyszerelési hibák megelőzésére vonatkozó útmutató (lehetséges összetévesztés a referencia gyógyszerkészítménnyel)
 - o az ischaemiás szívbetegség (például myocardialis infarctus) ismertetése és kezelése

- o helyi országspecifikus rendelkezések a talidomid felírására vonatkozóan
- o a kezelés végén az összes fel nem használt bevont tablettát vissza kell vinni a gyógyszerésznek
- o a beteg nem adhat vért a Thalidomide Lipomed-kezelés alatt (az adagolás megszakítását is beleértve) és annak befejezését követő legalább legalább 7 napig
- A TMP leírása és a betegek nem és fogamzóképeség szerinti csoportosítása
 - o TMP végrehajtásának algoritmus
 - o a fogamzóképeség megállapítása nőknél és a felíró orvos feladatai bizonytalanság esetén
- Biztonságossági tanácsok fogamzóképes nők számára
 - o a magzati expozíció elkerülésének szükségessége
 - o a Terhességmegelőző Program ismertetése
 - o hatékony fogamzásgátlás szükségessége (még amenorrhoea esetén is) és a hatékony fogamzásgátlás meghatározása
 - o amennyiben a nőbetegnek változtatnia kell a fogamzásgátló módszeren, vagy abba kell hagynia az addig alkalmazott fogamzásgátló módszer használatát, akkor tájékoztatnia kell:
 - a fogamzásgátlót felíró orvost arról, hogy talidomid-kezelésben részesül
 - a talidomidot felíró orvost arról, hogy abbahagyta a fogamzásgátló használatát, vagy megváltoztatta az addig alkalmazott fogamzásgátló módszert
 - o a terhességi tesztek elvégzésének rendje
 - tanácsadás a megfelelő tesztekéről
 - a kezelés megkezdése előtt
 - a kezelés során, a fogamzásgátlás módja szerint
 - a kezelés befejezése után
 - o terhesség gyanúja esetén a Thalidomide Lipomed-kezelés abbahagyásának azonnali szükségessége
 - o terhesség gyanúja esetén a kezelőorvos azonnali értesítésének szükségessége
- Biztonságossági tanácsok férfiak számára
 - o a magzati expozíció elkerülésének szükségessége
 - o amennyiben a szexuális partner terhes vagy fogamzóképes nő, és nem használ hatékony fogamzásgátló módszert, az óvszer használatának szükségessége (még akkor is, ha a férfinak vasectomiája volt)
 - a Thalidomide Lipomed-kezelés során
 - az utolsó adag után legalább 7 napig
 - o a Thalidomide Lipomed-kezelés alatt (az adagolás megszakítását is beleértve) és annak befejezését követő legalább 7 napig a férfibetegek nem adhatnak ondót vagy spermát
 - o ha a Thalidomide Lipomed szedése közben vagy röviddel annak befejezése után partnere terhes lesz, akkor azonnal értesítenie kell kezelőorvosát
- Előírások terhesség esetére
 - o arra vonatkozó utasítás, hogy női betegeknek a terhesség gyanúja esetén azonnal abba kell hagyni a Thalidomide Lipomed alkalmazását
 - o a beteg vizsgálatra és tanácsadásra történő beutalásának szükségessége a teratológiában szakképesítéssel vagy tapasztalattal rendelkező szakemberhez
 - o helyi elérhetőségek terhesség gyanújának azonnali bejelentésére
- Helyi elérhetőségek mellékhatás-bejelentéshez

Oktatófüzet betegek számára

A betegeknek szóló oktatófüzetekből háromféle típusút kell készíteni:

- fogamzóképes nőbetegeknek és partnereiknek szóló füzet
- nem fogamzóképes nőbetegeknek szóló füzet
- férfi betegeknek szóló füzet

A betegeknek szóló összes oktatófüzetnek tartalmaznia kell a következő elemeket:

- a talidomid teratogén hatású
- a talidomid ischaemiás szívbetegséget (például myocardialis infarktust) okozhat

- a betegkártya tartalmának és szükségességének ismertetése
- a Thalidomide Lipomed-kezelésre vonatkozó útmutatás betegek, gondozók és családtagok számára
- nemzeti vagy más vonatkozó előírások a kiadandó Thalidomide Lipomed felírásáról
- a beteg nem adhatja át más személynek a Thalidomide Lipomed-et
- a beteg nem adhat vért a Thalidomide Lipomed-kezelés alatt (az adagolás megszakítását is beleértve) és annak befejezését követő legalább 7 napig
- a betegeknek bármilyen mellékhatásról értesíteniük kell kezelőorvosukat
- a kezelés végén az összes fel nem használt bevont tablettát vissza kell vinni a gyógyszerésznek

A következő információkat szintén bele kell foglalni a megfelelő füzetbe:

Fogamzóképes nőbetegeknek szóló ismertető füzet:

- A magzati expozíció elkerülésének szükségessége
- a TMP ismertetése
- a hatékony fogamzásgátlás szükségessége és a hatékony fogamzásgátlás meghatározása
- amennyiben a nőbetegnek változtatnia kell a fogamzásgátló módszeren, vagy abba kell hagynia az addig alkalmazott fogamzásgátló módszer használatát, akkor tájékoztatnia kell:
 - a fogamzásgátlót felíró orvost arról, hogy talidomid-kezelésben részesül
 - a talidomidot felíró orvost arról, hogy abbahagyta a fogamzásgátló használatát, vagy megváltoztatta az addig alkalmazott fogamzásgátló módszert
- terhességi tesztek elvégzésének rendje
 - a kezelés megkezdése előtt
 - a kezelés során legalább 4 hetente (beleértve az adagolás megszakításait is), kivéve igazolt tubasterilizáció esetén
 - a kezelés befejezése után
- terhesség gyanúja esetén a Thalidomide Lipomed-kezelés abbahagyásának azonnali szükségessége
- terhesség gyanúja esetén a kezelőorvos azonnali értesítésének szükségessége

Férfi betegeknek szóló ismertető füzet

- a magzati expozíció elkerülésének szükségessége
- amennyiben a szexuális partner terhes vagy fogamzóképes nő, és nem használ fogamzásgátló módszert, óvszer használatának szükségessége (még akkor is, ha a férfinak vasectomiája volt)
 - a Thalidomide Lipomed-kezelés során (beleértve az adagolás megszakításait is)
 - az utolsó adag után legalább 7 napig
- ha partnere terhes lesz, akkor azonnal értesítenie kell kezelőorvosát
- a Thalidomide Lipomed-kezelés alatt (az adagolás megszakítását is beleértve) és annak befejezését követő legalább 7 napig a férfiak nem adhatnak ondót vagy spermát

Betegkártya vagy azzal ekvivalens eszköz

A betegkártyának a következő elemeket kell tartalmaznia:

- megfelelő tanácsadás megtörténtének igazolása
- a fogamzóképeségi státusz dokumentálása
- jelölőnégyzet (vagy hasonló), melyet a kezelőorvos bejelöl annak igazolására, hogy a beteg hatékony fogamzásgátló módszert alkalmaz (amennyiben a nőbeteg fogamzóképes)
- a terhességi tesztek dátuma és eredménye

Kockázattudatossági űrlapok

3 típusú kockázattudatossági űrlap szükséges:

- Fogamzóképes nőbeteg
- Nem fogamzóképes nőbeteg
- Férfi beteg

Minden kockázattudatossági űrlapnak tartalmaznia kell az alábbi részeket:

- a gyógyszer teratogén hatásával kapcsolatos figyelmeztetés
- a beteg a kezelés megkezdése előtt megfelelő tanácsadásban részesült
- annak megerősítése, hogy a beteg megértette a talidomid kockázatával és a TMP-vel kapcsolatos intézkedéseket
- a tanácsadás időpontja
- a beteg adatai, aláírása és a dátum
- a felíró orvos neve, aláírása és a dátum
- e dokumentum célja, a TMP-ben meghatározottak szerint: „A kockázattudatossági űrlap célja, hogy biztosítsa a betegek és az esetleges magzatok védelmét azáltal, hogy a beteg teljes körű tájékoztatást kap valamint megérteti a talidomid alkalmazásával összefüggő teratogenitás és egyéb mellékhatások kockázatát. Ez nem egy szerződés, és senkit nem ment fel a készítmény biztonságos használatára és a magzati expozíció megelőzésére vonatkozó felelőssége alól.”

A fogamzóképes nőbetegeknek szóló kockázattudatossági űrlapnak tartalmaznia kell még:

- Annak igazolását, hogy a kezelőorvos megbeszélte vele az alábbiakat:
 - a magzati expozíció elkerülésének szükségességét
 - azt, hogy tilos talidomidot alkalmaznia, amennyiben terhes, vagy terhességet tervez
 - azt, hogy megértette, hogy a terhesség során nem szedhet talidomidot, és hogy hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a kezelés előtt megszakítás nélkül legalább 4 hétig, a kezelés teljes ideje alatt, illetve a kezelés végét követően legalább 4 héten keresztül
 - azt, hogy ha meg kell változtatnia vagy abba kell hagynia az alkalmazott fogamzásgátló módszert, erről tájékoztatnia kell:
 - a fogamzásgátlót felíró orvost, hogy Thalidomide Lipomed-et szed
 - a Thalidomide Lipomed-et felíró orvost, hogy abbahagyta a fogamzásgátló módszer alkalmazását vagy megváltoztatta azt
 - a terhességi tesztek szükségességét, például a kezelés előtt, a kezelés alatt legalább 4 hetente, és a kezelés vége után
 - azt, hogy terhesség gyanúja esetén azonnal abba kell hagyni a Thalidomide Lipomed szedését
 - azt, hogy terhesség gyanúja esetén azonnal fel kell vennie a kapcsolatot a kezelőorvosával.
 - azt, hogy nem oszthatja meg a gyógyszert más személlyel
 - azt, hogy nem adhat vért a Thalidomide Lipomed-kezelés alatt (az adagolás megszakítását is beleértve) és annak abbahagyását követő legalább 7 napig
 - azt, hogy a kezelés végén vissza kell vinnie a fel nem használt bevont tablettákat a gyógyszerésznek

A nem fogamzóképes nőbetegeknek szóló kockázattudatossági űrlapnak tartalmaznia kell még:

- Annak igazolását, hogy a kezelőorvos megbeszélte vele az alábbiakat:
 - azt, hogy nem oszthatja meg a gyógyszert más személlyel
 - azt, hogy nem adhat vért a Thalidomide Lipomed-kezelés alatt (az adagolás megszakítását is beleértve) és annak abbahagyását követő legalább 7 napig
 - azt, hogy a kezelés végén vissza kell vinnie a fel nem használt bevont tablettákat a gyógyszerésznek

Férfi betegeknek szóló kockázattudatossági űrlapnak tartalmaznia kell még:

- Annak igazolását, hogy a kezelőorvos megbeszélte vele az alábbiakat:
 - a magzati expozíció elkerülésének szükségességét
 - azt, hogy a talidomid megtalálható az ondóban, és hogy óvszert kell használni, ha a szexuális partner terhes vagy olyan fogamzóképes nő, aki nem használ hatékony fogamzásgátlást (még abban az esetben is, ha férfi vasectomián esett át)

- azt, hogy ha a partnere teherbe esik, a férfinak azonnal tájékoztatnia kell a kezelőorvosát, és minden alkalommal óvszert kell használnia
- azt, hogy nem oszthatja meg a gyógyszert más személlyel
- hogy a Thalidomide Lipomed-kezelés alatt (az adagolás megszakítását is beleértve) és annak befejezését követő legalább 7 napig nem adhat vért vagy spermát
- azt, hogy a kezelés végén vissza kell vinnie a fel nem használt bevont tablettákat a gyógyszerésznek

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Thalidomide Lipomed 100 mg bevont tabletta
talidomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg talidomidot tartalmaz bevont tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot és szacharózt tartalmaz; további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db bevont tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag a kezelőorvosa utasítása szerint alkalmazható!

FIGYELEM: A talidomid születési rendellenességeket és magzati halált okoz. Terhesség és szoptatás alatt tilos alkalmazni.

Önnek be kell tartania a Terhességmegelőző Program előírásait.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

A fel nem használt gyógyszert vissza kell juttatni a gyógyszerészhez.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1676/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Thalidomide Lipomed 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Thalidomide Lipomed 100 mg bevont tabletta
talidomid

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Lipomed

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Thalidomide Lipomed 100 mg bevont tabletta talidomid

FIGYELMEZTETÉS

A talidomid születési rendellenességeket és magzati halált okoz. Ne szedjen talidomidot, ha terhes vagy teherbe eshet. Követnie kell a kezelőorvosától kapott, fogamzásgátlásra vonatkozó tanácsokat.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészhöz vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Thalidomide Lipomed és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Thalidomide Lipomed szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Thalidomide Lipomed-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Thalidomide Lipomed-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Thalidomide Lipomed és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Thalidomide Lipomed?

A Thalidomide Lipomed a talidomid nevű hatóanyagot tartalmazza. Ez a gyógyszer az immunrendszer működésére ható gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségekre alkalmazható a Thalidomide Lipomed?

A Thalidomide Lipomed-et két másik gyógyszerrel, az úgynevezett „melfalánnal” és „prednizzonnal” együtt alkalmazzák olyan felnőtt betegek kezelésére, akik mielóma multiplexben, a rák egyik típusában szenvednek. Olyan embereknél alkalmazzák, akiknél a közelmúltban állították fel a diagnózist, és akiknek korábban még nem írtak fel egyéb gyógyszert a mielóma multiplexre, és betöltötték a 65. életévüket, vagy akik 65 évesnél fiatalabbak, de nem kezelhetők nagy dózisú kemoterápiával, amelyet esetenként nagyon nehezen visel a szervezet.

Mi a mielóma multiplex?

A mielóma multiplex a rák egyik fajtája, amely bizonyos típusú fehérvérsejteket, az úgynevezett plazmasejteket érinti. Ezek a sejtek a csontvelőben gyűlnek össze, és szabályozatlanul osztódnak. Ez károsíthatja a csontot és a vesét. A mielóma multiplex általában gyógyíthatatlan. A panaszokat és tüneteket azonban egy időre nagymértékben mérsékelni lehet vagy meg lehet szüntetni. Ezt nevezzük „remisszióknak”.

Hogyan hat a Thalidomide Lipomed?

A Thalidomide Lipomed a szervezet immunrendszerére gyakorol hatást, és közvetlenül a rákot támadja meg. Többféle módon fejt ki hatását:

- a rákos sejtek fejlődésének leállításával,
- az erek daganatban való növekedésének leállításával,
- az immunrendszer egy részének serkentésével, hogy az megtámadja a rákos sejteket.

2. Tudnivalók a Thalidomide Lipomed szedése előtt

Kezelőorvosa konkrét útmutatásokkal látja el Önt, különösen a talidomid magzatra gyakorolt hatásait illetően (ezt a Thalidomide Lipomed Terhességmegelőző Program ismerteti).

Kapni fog kezelőorvosától egy betegeknek szóló oktató brosrát. Figyelmesen olvassa el, és tartsa be az ott található utasításokat.

Kérjük, hogy amennyiben nem teljesen érti ezeket az utasításokat, kérje meg kezelőorvosát, hogy magyarázza el újra, mielőtt elkezdene szedni a talidomidot. A további információkat lásd még ebben a pontban a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” és a „Terhesség és szoptatás” cím alatt.

Ne szedje a Thalidomide Lipomed-et:

- ha terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy terhességet tervez, **mivel a Thalidomide Lipomed születési rendellenességeket és magzati halált okoz;**
- ha fennáll a teherbe esés lehetősége, kivéve, ha hajlandó és képes betartani a szükséges fogamzásgátlási intézkedéseket a teherbeesés elkerülésére (lásd 2. pont, „Figyelmeztetések és óvintézkedések” és „Terhesség és szoptatás”);
- ha teherbe eshet, kezelőorvosa minden újabb gyógyszerfelírásakor feljegyzi, hogy Ön minden szükséges óvintézkedést megtett, és erről Önnek is ad egy igazolást;
- ha allergiás a talidomidra vagy a gyógyszer („A csomagolás tartalma és egyéb információk” című, 6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ne szedje a Thalidomide Lipomed-et, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre. Ha nem biztos benne, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt a Thalidomide Lipomed szedését megkezdene.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A következő esetekben a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

Thalidomide Lipomed-et szedő **nőbetegek** esetében

A kezelés megkezdése előtt kérdezze meg kezelőorvosát, hogy Ön teherbe eshet-e, még akkor is, ha úgy gondolja, hogy ez nem valószínű. Még ha a rák kezelését követően nincs is menstruációja, akkor is teherbe eshet.

Ha Ön teherbe eshet:

- Orvosa gondoskodni fog róla, hogy terhességi tesztet végezzenek Önnél
 - o a kezelés megkezdése előtt
 - o a kezelés során 4 hetente
 - o a kezelés befejeződése után 4 héttel.
- Hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia:
 - o a kezelés megkezdését megelőző legalább 4 hét során
 - o a kezelés alatt
 - o a kezelés befejeződését követően legalább 4 hétig.

Orvosa elmondja Önnek, hogy milyen fogamzásgátló módszert alkalmazzon.

Ha Ön teherbe eshet, akkor kezelőorvosa valamennyi gyógyszerfelírás alkalmával rögzíti, hogy a fent leírtak szerint szükséges eljárások elvégzésre kerültek.

Thalidomide Lipomed-et szedő **férfibetegek** esetében

A Thalidomide Lipomed bejut az ondóváladékba, ezért tilos a védekezés nélküli közösülés, még akkor is, ha Ön vazektómián (vagyis mindkét ondóvezeték műtéti átvágásán) esett át.

- A terhességet, illetve a terhesség alatt a gyógyszerrel való mindennemű kapcsolatot el kell kerülni. Mindig használjon óvszert:
 - o a kezelés alatt
 - o a kezelés befejeződését követően legalább 7 napig.
- Nem adhat spermát:
 - o a kezelés alatt
 - o a kezelés befejeződését követően legalább 7 napig.

Minden beteg esetén

A Thalidomide Lipomed szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbiak bármelyike érvényes Önre:

- ha nem érti a kezelőorvosa által a fogamzásgátlásra vonatkozóan adott tanácsokat, vagy úgy érzi, hogy nem képes követni ezeket az útmutatásokat;
- ha szívrohamra volt, valaha a múltban trombózisra volt (vérrög képződés), vagy amennyiben dohányzik, magas a vérnyomása vagy magas a koleszterinszintje. A Thalidomide Lipomed-kezelés alatt megnő a vénákban és a verőerekben a vérrögök kialakulásának kockázata (lásd még: 4. pont „Lehetséges mellékhatások”);
- ha korábban, vagy jelenleg is fennáll Önnél idegkárosodás (neuropátia), amely bizsergő érzést, koordinációs zavart vagy a kezekben, illetve lábakban érzett fájdalmat okoz (lásd még: 4. pont „Lehetséges mellékhatások”);
- ha tapasztalt már, vagy jelenleg is fennáll Önnél lassú szív működés (ez úgynevezett bradikardia tünete lehet);
- magas a vérnyomása a tüdőverőerekben (lásd még: 4. pont „Lehetséges mellékhatások”);
- csökkent a fehérvérsejt száma (neutropénia), amit láz és fertőzés is kísér;
- csökkent a vérlemezke-száma. Ön hajlamosabb lesz vérzések és véraláfutások kialakulására;
- jelenleg májkárosodása (májbetegsége) van, vagy korábban volt, beleértve azt is, ha a májfunkciós vizsgálatok kóros eredményt mutattak;
- ha súlyos bőrreakciót, úgynevezett Stevens–Johnson-szindrómát, toxikus epidermális nekrolízist vagy DRESS szindrómát (más néven DRESS vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma) tapasztal jelenleg vagy tapasztalt korábban. (A tünetek leírását lásd a „4. Lehetséges mellékhatások” című pontban);
- ha a Thalidomide Lipomed szedése alatt allergiás reakciót észlelt, például bőrkiütést, viszketést, duzzanatot, szédülést vagy nehézlégzést;
- ha álmoságot tapasztal;
- ha lázat, hidegrázást és erős reszketést észlel, amely esetlegesen alacsony vérnyomással és zavartsággal járhat együtt (ezek súlyos fertőzések tünetei lehetnek);
- ha jelenleg vagy korábban bármikor vírusfertőzés állt fenn Önnél, különösen bárányhimlő, hepatitisz B fertőzés, HIV-fertőzés. Ha nem biztos ebben, beszéljen kezelőorvosával. A Thalidomide Lipomed-kezelés a vírust hordozó betegeknél a vírus ismételt aktiválódását eredményezheti, ami a fertőzés kiújulásához vezet. Kezelőorvosának ellenőriznie kell, hogy volt-e Önnél valaha hepatitisz B-fertőzése;
- ha vese- vagy májbetegsége van (lásd még: 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).

Lehetséges, hogy kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön pajzsmirigyműködését a talidomid-kezelés megkezdése előtt és rendszeresen a kezelés alatt.

Azonnal számoljon be orvosának vagy az ellátását végző egészségügyi szakembernek, ha a kezelés alatt vagy azután bármikor: homályos látást, látásvesztést vagy kettős látást, beszédzavart, a kar vagy a láb gyengeségét, a járásában bekövetkező változást vagy egyensúlyproblémákat, hosszan tartó zsibbadást, csökkent érzékelést vagy érzéskiesést, emlékezetkiesést vagy zavartságot tapasztal. Ezek bármelyike tünete lehet a súlyos és akár halálos kimenetelű, progresszív multifokális enkefalopátiának (PML) nevezett, agyat érintő betegségnek. Amennyiben a fenti tünetek fennálltak Önnél az Thalidomide Lipomed-kezelés előtt, a tünetekkel kapcsolatos bármilyen változásról számoljon be orvosának.

Kezelőorvosa ellenőrizheti, hogy a daganat nagy mennyiségben van-e jelen a szervezetében, beleértve a csontvelőt is. Ez a daganatsejtek fokozott szétesését idézheti elő, ami kórosan megemelheti a szervezetében bizonyos kémiai anyagok szintjét, amelyek veseelégtelenséget okozhatnak (ezt az állapotot tumorlízis szindrómának nevezik) (lásd még: 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).

Kezelőorvosának meg kell vizsgálnia, hogy a Thalidomide Lipomed szedése során nem alakultak-e ki Önnél másfajta vérképzőszervi rosszindulatú betegségek (akut mieloid leukémia és mielodiszplázias szindróma) (lásd még: 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).

A Thalidomide Lipomed-del történő kezelés alatt és a kezelés befejeződését követően legalább 7 napig tilos vért adnia.

Ha nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt megkezdené a Thalidomide Lipomed szedését.

Gyermekek és serdülők

A Thalidomide Lipomed alkalmazása gyermekek és 18 év alatti serdülők esetében nem ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és a Thalidomide Lipomed

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, mivel más gyógyszerek befolyásolhatják a talidomid hatását. Ez vonatkozik a vény nélkül kapható gyógyszerekre, köztük a gyógynövénykészítményekre is. Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

Olyan gyógyszerek, amelyek:

- álmoságot okoznak, tekintve, hogy a talidomid fokozhatja ezek hatását. Ide tartoznak a nyugtatók (például szorongáscsökkentők, altatók, antipszichotikumok, H₁-antihisztaminok, opiát származékok és barbiturátok);
- lassítják a szív működést (lassú szív működést, úgynevezett „bradikardiát” idéznek elő, például anti-kolinészterázok és béta-blokkolók);
- szívbetegségek és ezek szövődményeinek kezelésére szolgálnak (például digoxin) vagy vérhígítók (például warfarin);
- neuropátiát okozhatnak, például a rák ellen alkalmazható egyéb gyógyszerek;
- fogamzásgátlásra szolgálnak.

A Thalidomide Lipomed egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

Ne fogyasszon alkoholt, mialatt a Thalidomide Lipomed-et szedi. Ennek oka, hogy az alkohol álmoságot okoz, és a Thalidomide Lipomed-től még jobban elálmosodhat.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség

A talidomid súlyos születési rendellenességeket vagy magzati halált okoz.

- A terhesség alatt bevéve már egy bevont tabletta is súlyos születési rendellenességet okozhat a magzatban.
- A fejlődési rendellenességek közé tartozik a karok vagy lábak megrövidülése, a kezek vagy a lábfejek torzulása, a szem vagy a fül fejlődési rendellenessége, illetve a belső szervekkel kapcsolatos problémák.

Ha Ön terhes, nem szedheti a Thalidomide Lipomed-et. Továbbá tilos teherbe esnie a Thalidomide Lipomed szedése alatt.

Amennyiben Ön teherbe eshet, legalább egy hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia (lásd a „Tudnivalók a Thalidomide Lipomed szedése előtt” című 2. pontot).

Azonnal abba kell hagynia a kezelést, és értesítenie kell kezelőorvosát az alábbi esetekben:

- ha kimarad – vagy úgy véli, hogy kimaradt – egy menstruációs vérzése, szokatlan a menstruációs vérzése, vagy azt gyanítja, hogy terhes;
 - ha heteroszexuális közösülésre került sor hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása nélkül.
- Ha a talidomid-kezelés során terhes lesz, azonnal abba kell hagynia a kezelést, és értesítenie kell kezelőorvosát.

Fogamzóképes női partnerrel rendelkező és Thalidomide Lipomed-et szedő férfibetegek esetében lásd a „Tudnivalók a Thalidomide Lipomed szedése előtt” című 2. pontot. Ha a partnere terhes lesz, miközben Ön talidomidot szed, ezt azonnal jelentenie kell kezelőorvosának.

Szoptatás

Ne szoptasson, ha Thalidomide Lipomed-et szed, mivel nem ismert, hogy a talidomid bekerül-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Amennyiben mellékhatásokat, például szédülést, fáradtságot, álmodást vagy homályos látást észlel, ne vezessen gépjárművet és ne végezzen munkát géppel.

A Thalidomide Lipomed bevont tablettát laktózt és szacharózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Thalidomide Lipomed-et?

A Thalidomide Lipomed-et mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell bevenni?

A készítmény ajánlott adagja napi 200 mg (2 × 100 mg-os bevont tablettát) 75 éves és ennél fiatalabb betegek esetében, vagy napi 100 mg (1 × 100 mg-os bevont tablettát) 75 évesnél idősebb betegek esetében. Azonban kezelőorvosa határozza meg az Ön adagját, és a betegség lefolyásának megfigyelése alapján módosíthatja is a dózist. Kezelőorvosa megmondja majd, hogyan és mennyi ideig kell a Thalidomide Lipomed-et szednie (lásd a „Tudnivalók a Thalidomide Lipomed szedése előtt” című 2. pontot).

A Thalidomide Lipomed szedése kezelési ciklusokban, naponta történik, mindegyik ciklus időtartama 6 hét. A gyógyszert melfalánnal és prednizzonnal kombinációban kell szedni, amelyeket az egyes 6 hetes ciklusok 1-4. napján kell bevenni.

A gyógyszereszedésre vonatkozó útmutatások

- Ne törje össze vagy rágja szét a bevont tablettákat! Ha a sérült Thalidomide Lipomed bevont tablettából származó por érintkezésbe kerül a bőrrel, azonnal alaposan le kell mosni szappannal és vízzel.
- Az egészségügyi szakembereknek, gondozóknak és családtagoknak eldobható kesztyűt kell viselniük a buborékcsomagolás, illetve a bevont tabletták kezelésekor. Ezt követően a kesztyűt körültekintően kell levenni a bőrexpozíció elkerülése érdekében, majd lezárható műanyag polietilén zsákba kell helyezni és hulladékként kell kezelni a helyi előírásoknak megfelelően. Ezután pedig szappannal és vízzel alaposan kezdet kell mosni. A várandós vagy vélhetően várandós nőknek tilos kezelniük a buborékcsomagolást vagy a bevont tablettákat.
- A gyógyszert szájon át vegye be.
- A bevont tablettákat egészben, egy egész pohár vízzel vegye be.
- Ne törje össze, és ne rágja szét a bevont tablettákat.
- Lefekvés előtt, egy adagban vegye be a bevont tablettákat, így napközben kisebb valószínűséggel fordul majd elő álmodás.

Ha az előírtnál több Thalidomide Lipomed-et vett be

Ha az előírtnál több Thalidomide Lipomed-et vett be, azonnal forduljon orvoshoz vagy menjen kórházba. Amennyiben lehetséges, vigye magával a gyógyszer dobozát és ezt a betegájékoztatót is.

Ha elfelejtette bevenni a Thalidomide Lipomed-et

Ha elfelejtette bevenni a Thalidomide Lipomed-et a szokásos időben és

- 12 óránál rövidebb idő telt el, vegye be azonnal a bevont tablettát;
- 12 óránál hosszabb idő telt el, ne vegye be a bevont tablettát. Vegye be a következő bevont tablettát a következő napon a szokásos időben.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A gyógyszer szedése során az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő:

Hagyja abba a Thalidomide Lipomed szedését, és azonnal forduljon orvoshoz, ha a következő súlyos mellékhatásokat észleli, ugyanis sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége:

- Rendkívül heves és súlyos bőrreakciók. A bőrön kialakuló mellékhatások hólyagos vagy hólyag nélküli kiütések formájában jelenhetnek meg. Kialakulhat bőrirritáció, fekélyek vagy duzzanatok a szájüregben, a torokban, a szemeken, az orron és a nemi szervek körül, valamint ödéma, láz és influenzaszerű tünetek. Ezek a tünetek ritka és súlyos bőrreakciók – Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis vagy DRESS-szindróma – jelei lehetnek.
- Allergiás reakciók, például helyi, illetve egész testre kiterjedő viszkető kiütések, angioödéma és anafilaxiás reakció (az allergiás reakciók súlyos típusai, amelyek csalánkiütés, bőrkiütés, a szem, a száj vagy az arc megduzzadása, nehézlégzés vagy viszketés formájában jelentkezhetnek).

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

- **Zsibbadás, bizsergés, koordinációs zavarok vagy fájdalom a kézben vagy a lábfejen.**
Ennek oka idegkárosodás lehet (melyet „perifériás neuropátiának” nevezünk), amely nagyon gyakori mellékhatás. Ez lehet nagyon súlyos, fájdalmas, és munkaképtelenséget is okozhat. Ha ilyen tüneteket tapasztal, kérjük, azonnal forduljon kezelőorvosához, aki csökkentheti az adagot, vagy abbahagyathatja Önnel a kezelést. Ez a mellékhatás általában hónapokon át tartó gyógyszeresedés után lép fel, de ennél hamarabb, vagy valamivel a kezelés abbahagyása után is jelentkezhet. Előfordulhat, hogy nem, vagy csak lassan múlik el.
- **Hirtelen mellkasi fájdalom vagy nehézlégzés.**
Okozhatják a tüdőhöz vezető verőerekbe került vérrögök (ezt „tüdőembóliának” nevezzük), amely gyakori mellékhatás. Ez felléphet a kezelés ideje alatt, vagy a kezelés abbahagyása után is.
- **Fájdalom vagy duzzanat a lábakban, különösen a lábszárban vagy a vádliban.**
Okozhatják a láb vénáiban keletkezett vérrögök (ezt „mélyvénás trombózisnak” nevezzük), amely gyakori mellékhatás. Felléphet a kezelés ideje alatt, vagy a kezelés abbahagyása után is.
- **A karokba, nyakba, állkapocsba, hátba vagy gyomorba kisugárzó mellkasi fájdalom, verejtékezés és légszomj, hányinger vagy hányás.**
Ezek szívroham/miokardiális infarktus tünetei lehetnek (amit a szívet ellátó verőerekben lévő vérrögök okozhatnak).
- **Ideiglenes látás- vagy beszédzavar.**
Ezek szélütés tünetei lehetnek (amit az agyat ellátó verőérbe került vérrög okozhat).

- **Láz, hidegrázás, torokfájás, köhögés, fekélyek a szájban, illetve a gyulladás egyéb tünetei.**
- **Vérzések vagy véraláfutások kialakulása sérülés nélkül.**

Egyéb mellékhatások:

Fontos figyelembe venni, hogy néhány mieloma multiplexes betegnél kialakulhatnak egyéb típusú daganatos betegségek, különösen vérképzőszervi rosszindulatú betegségek, és ennek kockázatát a Thalidomide Lipomed-kezelés növelheti. Emiatt kezelőorvosának alaposan értékelnie kell az előny és kockázat arányát, amikor Thalidomide Lipomed-et ír fel Önnek.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- székrekedés,
- szédülés,
- álmoság, fáradtság,
- remegés (tremor),
- csökkent vagy rendellenes érzékelés (dizesztézia),
- a kezek és a lábfejek dagadása,
- a vérsejtek számának csökkenése. Ez jelentheti azt, hogy nagyobb valószínűséggel fordulhatnak elő Önnél fertőzések. Lehetséges, hogy kezelőorvosa a Thalidomide Lipomed-kezelés alatt ellenőrzi majd a vérképét.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- gyomorrontás, hányinger, hányás, szájszárazság,
- bőrkiütés, száraz bőr,
- a fehérvérsejtek számának csökkenése (neutropénia), amelyet láz és fertőzés kísér.
- a vörösvértestek és fehérvérsejtek, valamint a vérlemezkék számának egyidejű csökkenése (pánцитopénia), gyengeség, ájulás vagy bizonytalanságérzés, kimerültség, alacsony vérnyomás,
- láz, rossz közérzet,
- görcsrohamok
- szédülés („forog a világ” érzés), amely nehézséget okoz a felállás és a mozgás során,
- homályos látás,
- mellkasi fertőzés (tüdőgyulladás), tüdőbetegség,
- lassú szívverés, szívelégtelenség,
- depresszió, zavartság, hangulatváltozások, szorongás,
- halláskárosodás vagy sükettség,
- vesebetegség (veseelégtelenség).

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a tüdőben a hörgők gyulladása és duzzanata (hörghurut),
- a gyomornyálkahártya-sejtek gyulladása,
- a vastagbélben keletkező lyuk, amely fertőzést okozhat,
- bélelzáródás,
- vérnyomásesés felálláskor, ami ájuláshoz is vezethet,
- szabálytalan szívverés (szárblokk vagy pitvarfibrilláció), ájulásérzés vagy ájulás.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- elégtelen pajzsmirigyműködés (hipotireózis),
- szexuális funkciózavar, például impotencia,
- a vér súlyos fertőzése (vérmérgezés, szepszis), amely lázzal, hidegrázással és erős remegéssel jár, és esetlegesen alacsony vérnyomással és zavart tudatállapottal (septicaemia) szövődhet,

- tumorlízis szindróma – az anyagcserét érintő szövődmények, amely a daganatos betegség kezelése során fordulhat elő, esetenként akár kezelés nélkül is. Ezt a szövődményt az elpusztuló daganatsejtek bomlástermékei okozzák, és a következő tünetekkel járhat: a vérkép megváltozása; magas kálium-, foszfor- és húgysavszint, valamint alacsony kalciumszint, ami a veseműködés és a szívverés megváltozásához, görcsrohamok kialakulásához és néha halálhoz is vezethet,
- a máj károsodása (májbetegség), a kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket is beleértve,
- a gyomorból vagy a belekből származó vérzés (emésztőrendszeri vérzés),
- a Parkinson-kór tüneteinek rosszabbodása (például remegés, depresszió vagy zavartság),
- a has felső részén és/vagy a hátban jelentkező fájdalom, amely erős lehet, és néhány napig tart, esetlegesen hányinger, hányás, láz és szapora szívverés kíséretében – ezeket a tüneteket a hasnyálmirigy gyulladása (pankreatitisz) okozhatja,
- emelkedett vérnyomás a tüdőt ellátó erekben, ami légszomjhoz, fáradtsághoz, szédüléshez, mellkasi fájdalomhoz, szapora szív működéshez vagy alsó végtagi, illetve bokatáji duzzanathoz vezethet (kisvérkőri magasvérnyomás),
- vírusfertőzések, köztük herpesz zoster (más néven „övsömör”, fájdalmas, hólyagos bőrkiütésekkel járó, vírus okozta betegség) és a hepatitisz B-fertőzés kiújulása (ami a bőr és a szem sárgás elszíneződését, sötétbarna színű vizeletet, jobb oldali hasi fájdalmat, lázat és hányingert vagy hányást okozhat),
- olyan agyi állapot, amely látászavarokkal, fejfájással, görcsrohamokkal és zavart tudatállapottal jár, és magas vérnyomás is társulhat hozzá (poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma, rövidítve PRES),
- bőrelváltozás, melyet a kis erek gyulladása okoz, valamint ízületi fájdalom és láz (leukocitoklasztikus vaszkulitisz).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti [az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Thalidomide Lipomed-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha sérülést vagy felbontás jeleit látja rajta.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A kezelés végén a fel nem használt bevont tablettákat vissza kell adnia a gyógyszerésznek vagy a kezelőorvosnak. Ezzel megelőzhető a helytelen felhasználás.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Thalidomide Lipomed?

- A készítmény hatóanyaga a talidomid. 100 mg talidomidot tartalmaz bevont tablettánként.

- Egyéb összetevők a laktóz-monohidrát (lásd a „Tudnivalók a Thalidomide Lipomed alkalmazása előtt” című 2. pontot), kopovidon (E 1208), talkum (E 553b), magnézium-sztearát (E 470b), mikrokristályos cellulóz [E 460(i)], nehéz kaolin (E 559), szacharóz (lásd a „Tudnivalók a Thalidomide Lipomed alkalmazása előtt” című 2. pontot), akácia (E 414), kalcium-karbonát (E 170), titán-dioxid (E 171).

Milyen a Thalidomide Lipomed külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Thalidomide Lipomed 100 mg bevont tabletták fehér színű, cukorbevonattal ellátott tabletták. A bevont tabletták 30 bevont tablettát (három buborékcsomagolás, egyenként 10 db bevont tablettával) tartalmazó dobozban kaphatók.

A forgalombahozatali engedély jogosultja és a gyártó

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Németország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.