LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Thalidomide Lipomed 100 mg tabletti, päällystetty

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi päällystetty tabletti sisältää 100 mg talidomidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Laktoosimonohydraatti (100 mg / päällystetty tabletti), sakkaroosi (81 mg / päällystetty tabletti)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Päällystetty tabletti
Valkoinen, pyöreä, kupumainen sokeripäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 10,2 mm ja paksuus noin 5,5 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Thalidomide Lipomed -valmistetta määrätään ja annetaan Thalidomide Lipomed -valmisteen raskauden ehkäisyohjelman mukaisesti (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Suositeltava talidomidiannos on 200 mg/vrk suun kautta.

Yksi päällystetty Thalidomide Lipomed -tabletti sisältää 100 mg talidomidia, kun muut saatavilla olevat talidomidia sisältävät lääkevalmisteet sisältävät yleensä 50 mg talidomidia. Tämä on otettava huomioon, ja potilaalle on annettava asianmukaiset ohjeet.

Maksimimäärä eli 12 kuuden viikon (42 vuorokauden) mittaista sykliä pitää käyttää.

Taulukko 1: Talidomidin aloitusannokset yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa

Ikä (vuotta)	ANC* (/mikrol)		Verihiutalemäärä (/mikrol)	Talidomidi[a,b]	Melfalaani[c,d,e]	Prednisoni[f]
≤ 75	≥ 1 500	JA	≥ 100 000	200 mg/vrk	0,25 mg/kg/vrk	2 mg/kg/vrk
≤ 75	< 1 500 – ≥ 1 000	TAI	< 100 000 – ≥ 50 000	200 mg/vrk	0,125 mg/kg/vrk	2 mg/kg/vrk
> 75	≥ 1 500	JA	≥ 100 000	100 mg/vrk	0,20 mg/kg/vrk	2 mg/kg/vrk
> 75	< 1 500 – ≥ 1 000	TAI	< 100 000 – ≥ 50 000	100 mg/vrk	0,10 mg/kg/vrk	2 mg/kg/vrk

* ANC: absoluuttinen neutrofiiliarvo
[a] Talidomidia annetaan kerran vuorokaudessa ennen nukkumaan menoa kunkin 42 vuorokauden mittaisen syklin vuorokausina 1–42.
[b] Talidomidiin yhdistetyn sedatiivisen vaikutuksen vuoksi anto ennen nukkumaan menoa parantaa tunnetusti yleensä siedettävyyttä.
[c] Melfalaania annetaan kerran vuorokaudessa kunkin 42 vuorokauden mittaisen syklin vuorokausina 1–4.
[d] Melfalaanin annostusta pienennetään 50 % munuaisten vajaatoiminnassa, joka on keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 mutta < 50 ml/min) tai vaikea (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).
[e] Melfalaanin enimmäisannos vuorokaudessa: 24 mg (≤ 75-vuotiaat) tai 20 mg (> 75-vuotiaat).
[f] Prednisonia annetaan kerran vuorokaudessa kunkin 42 vuorokauden mittaisen syklin vuorokausina 1-4.

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

Jos annoksen unohtumisesta on kulunut alle 12 tuntia, potilas voi ottaa annoksen. Jos annoksen tavallisesta ottamisajankohdasta on kulunut yli 12 tuntia, potilaan tulee jättää annos väliin ja ottaa seuraava annos tavalliseen aikaan seuraavana päivänä.

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

Jos potilaalla esiintyy mikä tahansa tromboembolinen tapahtuma, hoito täytyy keskeyttää ja tavallinen antikoagulanttihoito aloittaa. Kun potilaan tila on stabiloitunut antikoagulanttihoidolla, ja mahdolliset tromboembolisen tapahtuman aiheuttamat komplikaatiot on hoidettu, talidomidihoito voidaan aloittaa uudelleen alkuperäisellä annoksella haitta-hyötysuhteen arvioinnin tuloksen mukaan. Potilaan antikoagulanttihoitoa pitää jatkaa talidomidihoidon aikana.

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

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

Perifeerinen neuropatia
Perifeerisestä neuropatiasta johtuvat annosmuutokset on selitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: Suositeltavat annosmuutokset talidomidiin liittyvässä neuropatiassa multippelin myelooman ensilinjan hoitona.

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

Thalidomide Lipomed -valmistetta on saatavana vain 100 mg:n päällystettyinä tabletteina. Siksi Thalidomide Lipomedia ei voida antaa potilaille, joiden tarvitsema annos on alle 100 mg. Jos muunlainen annos on tarpeen, on käytettävä muita talidomidivalmisteita, joissa kyseinen annos on mahdollinen.

Allergiset reaktiot ja vaikeat iho-oireet
Talidomidihoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava asteen 2–3 ihottuman tapauksessa. Talidomidihoito on lopetettava angioedeeman, anafylaktisen reaktion, asteen 4 ihottuman tai kesivän tai rakkulaisen ihottuman tapauksessa sekä Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) tai lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilistä reaktiota (DRESS) epäiltäessä, eikä hoitoa saa aloittaa uudelleen, jos hoito on lopetettu näiden reaktioiden vuoksi.

Iäkkäät potilaat
Iäkkäille ≤ 75-vuotiaille potilaille ei ole erityisiä annosmuutoksia koskevia suosituksia. Iältään > 75-vuotiaille potilaille talidomidin suositeltu aloitusannos on 100 mg vuorokaudessa. Melfalaanin aloitusannosta pienennetään iäkkäille > 75-vuotiaille potilaille lähtötilanteen luuydinreservin ja munuaisten toiminnan perusteella. Suositeltu melfalaanin aloitusannos on luuydinreservin mukaan 0,1-0,2 mg/kg vuorokaudessa; tätä annosta pienennetään lisäksi 50 %, jos potilaalla on keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 – < 50 ml/min) tai vaikea (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Melfalaanin enimmäisannos vuorokaudessa > 75-vuotiaille potilaille on 20 mg (ks. taulukko 1).

Potilaat, joiden munuais- tai maksatoiminta on heikentynyt
Talidomidia ei ole virallisesti tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Näille potilaille ei ole erityisiä annossuosituksia. Voimakkaasta elinten vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten varalta.

Pediatriset potilaat
Ei ole asianmukaista käyttää Thalidomide Lipomed -valmistetta pediatristen potilaiden multippelin myelooman hoitoon.

<u>Antotapa</u>
Thalidomide Lipomed pitää ottaa kerta-annoksena juuri ennen nukkumaanmenoa uneliaisuutta aiheuttavan vaikutuksen vuoksi. Päällystettyjä tabletteja ei saa murskata. Jos jauhemainen talidomidi koskettaa ihoa, iho on pestävä heti perusteellisesti saippualla ja vedellä. Jos talidomidi koskettaa limakalvoja, limakalvot on huuhdeltava perusteellisesti vedellä (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys talidomidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaana olevat naiset (ks. kohta 4.6).
- Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät kaikki raskauden ehkäisyohjelman ehdot täyty (ks. kohdat 4.4 ja 4.6.).
- Miespuoliset potilaat, jotka eivät pysty noudattamaan vaadittuja ehkäisytoimenpiteitä (ks. kohta 4.4.).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Kriteerit naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi
Naispuolisen potilaan tai miespuolisen potilaan naispuolisen partnerin voidaan olettaa tulevan raskaaksi, ellei vähintään yksi seuraavista kriteereistä täyty:

- ikä ≥ 50 vuotta ja kuukautiset luonnollisesti poissa vähintään 1 vuoden ajan (syöpähoitoa seuraava tai imetyksen aikainen amenorrea ei poissulje raskaaksi tulon mahdollisuutta)
- erikoistuneen gynekologin vahvistama ennenaikainen munasarjojen toimintahäiriö
- aikaisempi molemminpuolinen munanjohtimen ja munasarjan poisto tai kohdunpoisto
- XY-genotyyppi, Turnerin oireyhtymä, kohdun synnynnäinen puuttuminen.

Neuvonta
Talidomidi on kontraindisoitu naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät kaikki seuraavista ehdoista täyty:

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

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

- hänen on ymmärrettävä teratogeeninen riski, mikäli hän on seksuaalisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen kanssa tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi
- hänen on ymmärrettävä kondomin käytön tarpeellisuus (vaikka miehelle olisi tehty vasektomia) hoidon aikana, annoksen keskeytyksen aikana, ja vähintään 7 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen, mikäli hän on seksuaalisessa kanssakäymisessä raskaana olevan tai mahdollisesti raskaaksi tulevan naisen kanssa, joka ei käytä tehokasta ehkäisyä
- hänen on ymmärrettävä, että jos naispuolinen kumppani tulee raskaaksi hänen talidomidihoitonsa aikana tai 7 päivän sisällä talidomidihoidon päättymisen jälkeen, hänen on ilmoitettava asiasta hoitavalle lääkärilleen välittömästi, ja että naispuolisen kumppanin on suositeltavaa mennä arviointia ja neuvoja varten lääkäriin, joka on erikoistunut teratologiaan tai jolla on siitä kokemusta.

Lääkkeen määrääjän täytyy varmistaa, että:

- potilas noudattaa raskauden ehkäisyohjelmaa ja siihen liittyviä ehtoja ja hän on vahvistanut tai hänen on vahvistettu ymmärtävän niitä koskevat tiedot riittävän hyvin
- potilas on ilmoittanut hyväksyvänsä edellä mainitut ehdot.

Ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy käyttää yhtä tehokasta ehkäisymenetelmää vähintään 4 viikkoa ennen talidomidihoidon aloittamista, hoidon aikana sekä vähintään 4 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen, vaikka annos keskeytettäisiin, ellei potilas pidättäydy sukupuoliyhdynnästä täysin ja jatkuvasti, mikä vahvistetaan joka kuukausi. Jos potilas ei käytä tehokasta ehkäisymenetelmää, hänet täytyy ohjata asianmukaisesti pätevälle terveydenhuollon ammattilaiselle ehkäisyneuvontaa varten, jotta ehkäisy voidaan aloittaa.

Seuraavat ovat esimerkkejä tehokkaista ehkäisymenetelmistä:

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

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

Raskaustestit

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä lääkärin valvonnan alaisuudessa raskaustestit, joiden minimiherkkyys on 25 mIU/ml, kuten seuraavassa on esitetty. Tämä vaatimus koskee myös niitä naisia, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka noudattavat täydellistä ja jatkuvaa pidättyvyyttä.

Ennen hoidon aloittamista

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

Seuranta ja hoidon päättyminen
Raskaustesti on toistettava lääkärin valvonnassa 4 viikon välein mukaan lukien 4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen, paitsi jos naiselle on vahvistetusti tehty sterilisaatio (munanjohtimet). Nämä raskaustestit tehdään niillä käyntikerroilla, kun lääke määrätään tai 3 vuorokauden aikana ennen lääkettä määräävän lääkärin luona käyntiä.

Miehet
Koska talidomidia esiintyy spermassa, miespuolisten potilaiden täytyy varotoimenpiteenä käyttää kondomia hoidon aikana, annoksen keskeytyksen aikana ja vähintään 7 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen, jos heidän kumppaninsa on raskaana tai nainen, joka voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta ehkäisyä. Miespuolisten potilaiden ei tule luovuttaa spermaa tai siittiöitä hoidon aikana (ei myöskään annoksen keskeytyksen aikana) eikä vähintään 7 päivään talidomidihoidon päättymisen jälkeen.

Muut varotoimenpiteet
Potilaille täytyy kertoa, ettei tätä lääkettä saa koskaan antaa muille, ja että heidän pitää palauttaa kaikki käyttämättömät päällystetyt tabletit apteekkiin hoidon päätyttyä.

Potilaiden ei tule luovuttaa verta hoidon aikana (ei myöskään annoksen keskeytyksen aikana) eikä vähintään 7 päivään talidomidihoidon päättymisen jälkeen.

Terveydenhuollon ammattilaisten ja huoltajien on läpipainolevyjä tai päällystettyjä tabletteja käsitellessään käytettävä kertakäyttöisiä käsineitä. Naisten, jotka ovat raskaana tai epäilevät olevansa raskaana, ei pidä käsitellä läpipainolevyjä tai päällystettyjä tabletteja (ks. kohta 6.6).

Koulutusmateriaali, lääkkeen määräämiseen ja antoon liittyvät rajoitukset
Auttaakseen potilaita välttämään sikiön altistumista talidomidille myyntiluvan haltija toimittaa terveydenhuollon ammattilaisille koulutusmateriaalipaketin. Tarkoituksena on painottaa talidomidin teratogeenisuuteen liittyviä varoituksia, antaa neuvoja raskauden ehkäisystä ennen hoidon aloittamista sekä ohjeita raskaustestin tarpeellisuudesta.

Lääkkeen määräävän lääkärin on kerrottava potilaalle odotettavissa olevasta teratogeenisesta riskistä ja raskaudenehkäisyyn liittyvistä tarkoin noudatettavista toimenpiteistä, jotka on määritetty raskaudenehkäisyohjelmassa, sekä annettava potilaalle asianmukainen koulutusesite, potilaskortti ja/tai vastaava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitun mukaisesti. Kunkin maan kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitusti on otettu käyttöön kontrolloitu käyttöönoton ohjelma, joka käsittää potilaskortin ja/tai vastaavan menetelmän käytön lääkkeen määräämisen ja/tai toimittamisen kontrollia varten sekä käyttöaihetta koskevien tietojen keräämisen kyseisellä kansallisella alueella tapahtuvan käyttöaiheesta poikkeavan käytön seuraamista varten. Raskaustestin, lääkkeen määräämisen ja lääkkeen toimittamisen tulisi mieluiten tapahtua samana päivänä. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, talidomidi tulee toimittaa 7 vuorokauden kuluessa lääkkeen määräämisestä ja lääkärin valvoman raskaustestin negatiivisen tuloksen jälkeen. Lääkettä saa määrätä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, enintään 4 viikon hoitojaksoa varten hyväksyttyjen käyttöaiheiden annostusohjelmien mukaisesti (ks. kohta 4.2). Muille potilaille lääkettä saa määrätä enintään 12 viikon hoitojaksoa varten.

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

Sydän ja verisuonisto

Sydäninfarkti

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

Laskimon ja valtimon tromboemboliset tapahtumat

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

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

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

Kilpirauhassairaudet

Kilpirauhasen vajaatoimintatapauksia on raportoitu. Kilpirauhasen toimintaan vaikuttavien samanaikaisten sairauksien saamista optimaaliseen hoitotasapainoon suositellaan ennen hoidon aloittamista. Kilpirauhasen toiminnan seurantaa suositellaan hoitoa aloitettaessa ja hoidon aikana.

Perifeerinen neuropatia

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

Jos potilaalla ilmenee perifeeristä neuropatiaa, on noudatettava kohdassa 4.2 annettuja annoksen ja aikataulun muuttamista koskevia ohjeita.

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

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

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

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

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

Keuhkoverenpainetauti
Talidomidilla hoidettujen potilaiden keskuudessa on raportoitu keuhkoverenpainetautitapauksia, joista osa johti kuolemaan. Potilaat on arvioitava taustalla olevan sydämeen ja keuhkoihin liittyvän sairauden merkkien ja oireiden varalta ennen talidomidihoidon aloittamista ja sen aikana.

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

Trombosytopenia
Trombosytopeniaa, mukaan luettuna asteiden 3 tai 4 haittavaikutuksia, on raportoitu multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat melfalaanin, prednisonin ja talidomidin (MPT) yhdistelmää. Potilaita pitää tarkkailla, ja annoksen siirtäminen myöhäisemmäksi, pienentäminen tai lääkityksen keskeyttäminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.2). Potilaita ja lääkäreitä kehotetaan tarkkailemaan verenvuodon merkkejä ja oireita, petekiat, nenäverenvuoto ja ruoansulatuselimistön verenvuoto mukaan lukien, erityisesti silloin, kun käytetään samanaikaista, helposti verenvuotoa aiheuttavaa lääkevalmistetta (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

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

Allergiset reaktiot ja vaikeat iho-oireet
Talidomidin käytön yhteydessä on raportoitu allergisia reaktioita mukaan lukien angioedeema, anafylaktinen reaktio ja vaikeita ihoreaktioita mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilistä reaktiota (DRESS). Lääkettä määräävien lääkärien on kerrottava potilaille tällaisten reaktioiden merkeistä ja oireista ja neuvottava potilaita hakeutumaan lääkärinhoitoon välittömästi, jos niitä ilmenee. Talidomidihoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava asteen 2–3 ihottuman tapauksessa. Talidomidihoito on lopetettava angioedeeman, anafylaktisen reaktion, asteen 4 ihottuman tai kesivän tai rakkulaisen ihottuman tapauksessa sekä SJS:ää, TEN:iä tai DRESS:iä epäiltäessä, eikä hoitoa saa aloittaa uudelleen, jos hoito on lopetettu näiden reaktioiden vuoksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

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

Potilaille pitää kertoa vaarallisiin tehtäviin tarvittavien henkisten ja/tai fyysisten kykyjen mahdollisesta heikkenemisestä (ks. kohta 4.7).

Tuumorilyysioireyhtymä
Niillä potilailla, joiden kasvaintaakka on ollut suuri ennen hoitoa, on tuumorilyysioireyhtymän vaara. Näiden potilaiden tilaa tulee seurata tarkoin ja asianmukaisia varotoimenpiteitä on noudatettava.

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

Talidomidia saavien potilaiden keskuudessa on raportoitu viruksen reaktivaatiotapauksia, mukaan lukien vakavia vyöruusun tai B-hepatiittiviruksen (HBV) reaktivaatiotapauksia.

Osasta vyöruusun reaktivaatiotapauksista seurasi laajalle levinnyt vyöruusu, joka edellytti talidomidihoidon väliaikaista keskeyttämistä ja riittävää antiviraalista hoitoa.

Osa HBV-reaktivaatiotapauksista eteni maksan akuutiksi vajaatoiminnaksi ja johti talidomidihoidon lopettamiseen. B-hepatiittivirustilanne on määritettävä ennen talidomidihoidon aloittamista. Positiivisen HBV-infektiotestituloksen saavien potilaiden on suositeltavaa keskustella B-hepatiitin hoitoon erikoistuneen lääkärin kanssa.

Potilaita joilla on aiemmin ollut infektio on seurattava tarkasti viruksen reaktivaation, mukaan lukien aktiivisen HBV-infektion, merkkien ja oireiden varalta koko hoidon ajan.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)
Talidomidin käytön yhteydessä on ilmoitettu progressiivisista multifokaalisista leukoenkefalopatiatapauksista (PML), mukaan lukien kuolemantapaukset. Progressiivisesta multifokaalisesta leukoenkefalopatista on saatu ilmoituksia useita kuukausia tai vuosia talidomidihoidon aloittamisen jälkeen. Tapauksia on yleensä saatu potilaista, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti deksametasonia tai jotka ovat saaneet aiemmin jotakin muuta immunosuppressiivista solunsalpaajahoitoa. Lääkäreiden on seurattava potilaita säännöllisesti ja otettava PML huomioon tehdessään erotusdiagnoosia potilaille, joilla on uusia tai pahenevia neurologisia oireita tai kognitiivisia tai käyttäytymiseen liittyviä merkkejä tai oireita. Lisäksi potilaita on neuvottava kertomaan hoidostaan kumppanilleen tai hoitajilleen, sillä he saattavat huomata oireita, joista potilas ei itse ole tietoinen.

Progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian selvittämisen tulee perustua neurologiseen tutkimukseen, aivojen magneettikuvaukseen sekä JC-viruksen DNA:n analyysiin aivo-selkäydinnesteestä polymeraasiketjureaktiomenetelmällä (PCR:llä) tai aivobiopsiaan JCV:n testaamiseksi. Negatiivinen tulos PCR-tutkimuksesta JC-viruksen osalta ei sulje PML:ää pois. Lisäseuranta ja -arviointi voivat olla tarpeen, jos vaihtoehtoista diagnoosia ei voida vahvistaa.

Jos progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa epäillään, hoito on keskeytettävä siihen saakka, kunnes PML on suljettu pois. Jos progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia diagnosoidaan, talidomidihoita on lopetettava pysyvästi.

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

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

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan
Laktoosi
Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktaasi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Sakkaroosi
Tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Muiden lääkeaineiden lisääntynyt sedatiivinen vaikutus
Talidomidilla on sedatiivinen vaikutus, mikä voi voimistaa anksiolyyttien, hypnoottien, antipsykoottien, H_1-antihistamiinien, opiaattijohdannaisten, barbituraattien ja alkoholin aiheuttamaa sedatiivista vaikutusta. Varovaisuutta pitää noudattaa, kun talidomidia annetaan yhdessä uneliaisuutta aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa.

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

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehille ja naisille
Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy käyttää yhtä tehokasta ehkäisymenetelmää vähintään 4 viikkoa ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana mukaan lukien annoksen keskeytyksen aikana ja vähintään 4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4). Jos talidomidihoitoa saava nainen tulee raskaaksi, hoito täytyy lopettaa välittömästi, ja potilas pitää ohjata arviointia ja neuvoja varten lääkärin luokse, joka on erikoistunut teratologiaan tai jolla on kokemusta teratologiasta.

Koska talidomidia esiintyy spermassa, miespuolisten potilaiden on varotoimenpiteenä käytettävä kondomia hoidon aikana, annoksen keskeytyksen aikana ja vähintään 7 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen, jos hän on seksuaalisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen kanssa tai naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta ehkäisyä. Näin on tehtävä myös siinä tapauksessa, että miehelle on tehty vasektomia.

Jos mies raskauden alkaessa käyttää talidomidia, naispuolisen kumppanin pitää mennä arviointia ja neuvoja varten lääkäriin, joka on erikoistunut teratologiaan tai jolla on siitä kokemusta.

Raskaus
Talidomidi on vasta-aiheista raskauden aikana ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät kaikki raskauden ehkäisyohjelman ehdot täyty (ks. kohta 4.3).

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

Imetys
Ei tiedetä, erittyykö talidomidi ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on havaittu,, että talidomidia erittyy rintamaitoon. Tästä syystä rintaruokinta on lopetettava talidomidihoidon ajaksi.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Thalidomide Lipomed -valmisteella on suositeltuina annoksina vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Talidomidi saattaa aiheuttaa väsymystä (hyvin yleinen), huimausta (hyvin yleinen), uneliaisuutta (hyvin yleinen) ja näön hämärtymistä (yleinen) (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää kehottaa olemaan ajamatta autoa, käyttämättä koneita tai tekemättä vaarallisia tehtäviä talidomidihoidon aikana, jos heillä esiintyy väsymystä, huimausta, uneliaisuutta tai näön hämärtymistä.

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

Haittavaikutustaulukko
Taulukossa 3 on lueteltu vain ne keskeisessä tutkimuksessa havaitut ja markkinoille tulon jälkeisiin kokemuksiin perustuvat haittavaikutukset, joiden syy-yhteys lääkevalmisteeseen voidaan kohtuullisesti osoittaa. Ilmoitetut esiintymistiheydet perustuvat havaintoihin keskeisestä komparatiivisesta kliinisestä tutkimuksesta, jossa tutkittiin talidomidin vaikutusta yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa potilaisiin, joiden multippelia myeloomaa ei aikaisemmin ollut hoidettu.

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

Taulukko 3: Haittavaikutukset, joista raportoitiin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä sekä keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa talidomidia käytettiin yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen	Keuhkokuume
	Tuntematon	Vaikeat infektiot (esim. kuolemaan johtava sepsis, mukaan lukien septinen sokki)[a], Virusinfektiot, mukaan lukien vyöruusu ja B-hepatiittiviruksen reaktivaatio[a]
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Yleinen	Akuutti myelooinen leukemia[b, c]
	Melko harvinainen	Myelodysplastinen oireyhtymä[b, c]
	Tuntematon	Tuumorilyysioireyhtymä[a]

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutropenia, leukopenia, anemia, lymfopenia, trombosytopenia
	Yleinen	Kuumeinen neutropenia[a], pansytopenia[a]
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Allergiset reaktiot (yliherkkyys, angioedeema, anafylaktinen reaktio, urtikaria)[a]
Umpieritys	Tuntematon	Hypotyreoosi[a]
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Sekavuus, masennus
Hermosto	Hyvin yleinen	Perifeerinen neuropatia[b], vapina, huimaus, parestesiat, dysestesia, uneliaisuus
	Yleinen	Kouristukset[a], epänormaali koordinaatio
	Tuntematon	Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)[a, b], Parkinsonin taudin oireiden paheneminen[a]
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Kuulon heikkeneminen tai kuurous[a]
Sydän	Yleinen	Sydämen vajaatoiminta, bradykardia
	Melko harvinainen	Sydäninfarkti[a], eteisvärinä[a], eteis-kammiokatkos[a]
Verisuonisto	Yleinen	Syvä laskimotukos[b]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Keuhkoveritulppa[b], interstitiaalinen keuhkosairaus, bronkopneumopatia, dyspnea
	Tuntematon	Keuhkoverenpainetauti[a]
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ummetus
	Yleinen	Oksentelu, suun kuivuminen
	Melko harvinainen	Suolitukos[a]
	Tuntematon	Maha-suolikanavan perforaatio[a], pankreatiitti[a], ruoansulatuselimistön verenvuoto[a]
Maksa ja sappi	Tuntematon	Maksasairaudet[a]
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Toksisten iho-oireiden puhkeaminen, ihottuma, kuiva iho
	Tuntematon	Stevens-Johnsonin oireyhtymä[a, b], toksinen epidermaalinen nekrolyysi[a, b], lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio[a, b], leukosytoklastinen vaskuliitti[a]
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta[a]
Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon	Seksuaalinen toimintahäiriö[a], kuukautishäiriöt, mukaan lukien amenorrea[a]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Perifeerinen edeema
	Yleinen	Kuume, voimattomuus, huonovointisuus

[a] Tunnistettu markkinoille tulon jälkeisistä tiedoista.

[b] Ks. kohta 4.8 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset.

[c] Akuuttia myelooista leukemiaa ja myelodysplastista oireyhtymää raportoitiin esiintyneen yhdessä kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joiden multippelia myeloomaa ei ollut aikaisemmin hoidettu ja jotka saivat melfalaanin, prednisonin ja talidomidin yhdistelmää (MPT).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Veri ja imukudos
Hematologisten häiriöiden haittavaikutukset ilmoitetaan vertailuryhmään verrattuna, sillä vertaimella on merkittävä vaikutus näihin haittavaikutuksiin (taulukko 4).

Taulukko 4: Melfalaanin, prednisonin (MP) sekä melfalaanin, prednisonin ja talidomidin (MPT) yhdistelmien hematologisten haittavaikutusten vertailu tutkimuksessa IFM 99-06 (ks. kohta 5.1)

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

* WHO:n kriteeri

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

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

Laskimon ja valtimon tromboemboliset tapahtumat
Laskimotromboembolian (kuten syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian) ja valtimotromboembolian (esim. sydäninfarkti ja aivoverisuonitapahtuma) suurentunutta riskiä on raportoitu talidomidihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

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

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)/reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatiaoireyhtymä (RPLS)
PRES-/RPLS-tapauksia on raportoitu. Oireita ja löydöksiä olivat näköhäiriöt, päänsärky, kouristukset ja psyykkisen tilan muutokset, joihin saattoi liittyä hypertensiota. PRES:n/RPLS:n diagnoosi on varmistettava aivokuvauksella. Suurimpaan osaan raportoiduista tapauksista liittyi tunnettuja PRES:n/RPLS:n riskitekijöitä, mukaan lukien hypertensio, munuaisten vajaatoiminta ja samanaikainen suuriannoksinen kortikosteroidihoito ja/tai solunsalpaajahoito.

Akuutti myelooinen leukemia (AML) ja myelodysplastiset oireyhtymät (MDS)
Akuuttia myelooista leukemiaa ja myelodysplastista oireyhtymää raportoitiin yhdessä kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joiden multippelia myeloomaa ei ollut aikaisemmin hoidettu ja jotka saivat melfalaanin, prednisonin ja talidomidin yhdistelmää (ks. kohta 4.4).

Allergiset reaktiot ja vaikeat iho-oireet
Talidomidin käytön yhteydessä on raportoitu allergisten reaktioiden tapauksia mukaan lukien angioedeema, anafylaktinen reaktio ja vaikeat ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS). Angioedeemaa, anafylaktista reaktiota, SJS:ää, TEN:iä tai DRESS:iä epäiltäessä talidomidin käyttöä ei saa aloittaa uudestaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Iäkkäät potilaat
Talidomidia 100 mg kerran vuorokaudessa saaneiden > 75-vuotiaiden potilaiden haittavaikutusprofiili oli ilmoitusten mukaan samankaltainen kuin talidomidia 200 mg kerran vuorokaudessa saaneiden ≤ 75-vuotiaiden potilaiden haittavaikutusprofiili (ks. taulukko 3). Yli 75-vuotiailla potilailla vakavien haittavaikutusten riski saattaa kuitenkin olla yleisempi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Julkaisuissa on raportoitu 18:sta yliannostustapauksesta, joissa annokset ovat olleet jopa 14,4 grammaa. Kolmessatoista tapauksessa potilaat olivat ottaneet pelkkää talidomidia 350–4 000 mg:n suuruisina annoksina. Näillä potilailla ei joko esiintynyt lainkaan oireita tai heidän oireensa olivat uneliaisuuden, ärtyneisyyden, huonovointisuuden ja/tai päänsäryn kaltaisia. Yhdellä 2-vuotiaalla lapsella, joka otti 700 mg lääkettä, todettiin uneliaisuuden ja ärtyneisyyden lisäksi epänormaali jalkapohjaheijaste. Kuolemantapauksista ei ole tullut ilmoituksia ja kaikki yliannostuksen saaneet potilaat selvisivät ilman jälkiseurauksia. Talidomidin yliannostukseen ei ole erityistä vastalääkettä. Yliannostustapauksessa potilaan vitaalitoimintoja pitää seurata ja verenpaine ja hengitystoiminta pitää ylläpitää sopivalla oireenmukaisella hoidolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

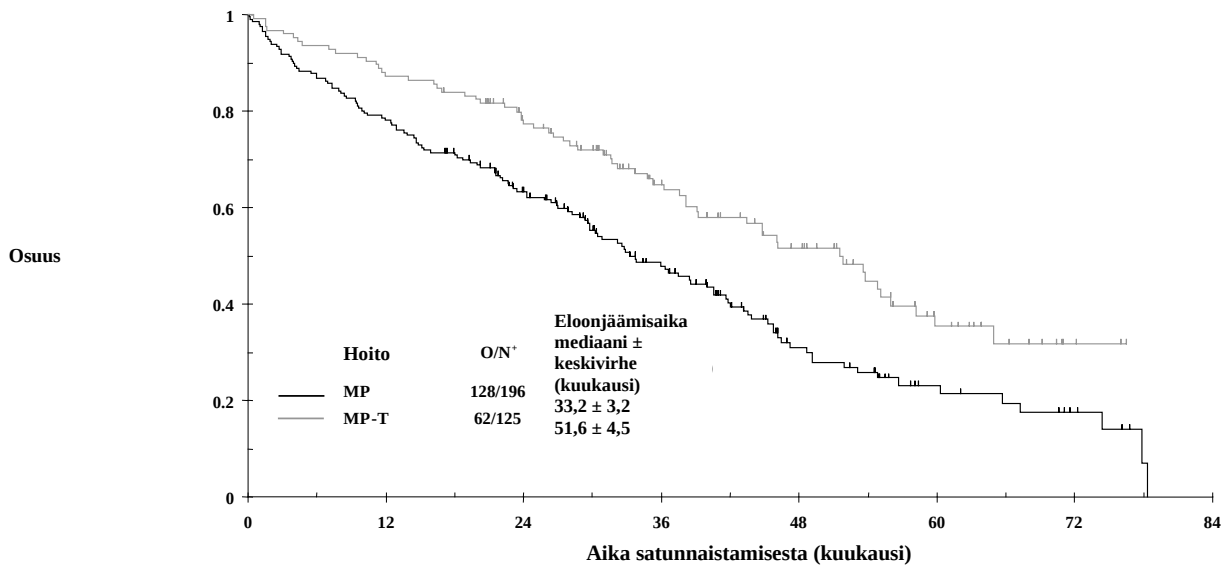
Talidomidi sisältää kiraalisen keskuksen ja sitä käytetään kliinisesti (+)-(R)- ja (-)-(S)-talidomidin raseemisena seoksena. Talidomidin vaikutuskirjoa ei ole täysin määritelty.

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

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

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

Kuva 1: Kokonaiseloonjääminen hoidon mukaan



Pediatriset potilaat
Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset talidomidia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä multippelin myelooman hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

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

Jakautuminen
Plasmassa (+)-(R)- ja (-)-(S)-enantiomeerit olivat 55 %:sti ja 65 %:sti proteiineihin sitoutuneena. Talidomidia esiintyy miespuolisten potilaiden spermassa samantasoisessa pitoisuudessa kuin plasmassa (ks. kohta 4.4). Ikä, sukupuoli, munuaisten toiminta ja veren kemialliset muuttujat eivät vaikuta merkitsevästi talidomidin jakaantumiseen.

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

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

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus
Systeeminen kokonaisaltistus (AUC) on verrannollinen annokseen kerta-annoksilla. Farmakokinetiikan aikariippuvuudesta ei ole havaintoja.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta
Talidomidin metabolia maksan sytokromi P450 -järjestelmän kautta on vähäistä eikä muuttumatonta talidomidia erity munuaisten kautta. Munuaisten (kreatiniinipuhdistuma) ja maksan toiminnan (veren kemia) mittaukset osoittavat munuaisten ja maksan toiminnan vaikuttavan vain vähäisesti talidomidin farmakokinetiikkaan. Näin ollen maksan tai munuaisten vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan talidomidin metaboliaan. Tiedot potilaista, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, eivät osoita mitään munuaisten vaikutusta talidomidin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

laktoosimonohydraatti
kopovidoni (E 1208)
talkki (E 553b)
magnesiumstearaatti (E 470b)
mikrokiteinen selluloosa [E 460(i)]

Päällyste

raskas kaoliini (E 559)
sakkaroosi
arabikumi (E 414)
kalsiumkarbonaatti (E 170)
talkki (E 553b)
titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/ alumiininen läpipainopakkaus, jossa on 10 päällystettyä tablettia.

Pakkauskoko: 30 päällystettyä tablettia (kolmessa läpipainopakkauksessa).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Päällystettyjä tabletteja ei saa murskata. Jos talidomidijauhetta joutuu iholle, iho on pestävä välittömästi ja huolellisesti saippualla ja vedellä. Jos talidomidia joutuu limakalvoille, altistunut alue on huuhdeltava huolellisesti vedellä.

Terveydenhuollon ammattilaisten ja huoltajien on läpipainolevyjä tai päällystettyjä tabletteja käsitellessään käytettävä kertakäyttöisiä käsineitä. Käsineet on tämän jälkeen riisuttava varovasti ihon altistumisen välttämiseksi ja laitettava suljettavaan polyeteenimuovipussiin, joka hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti. Kädet on tämän jälkeen pestävä huolellisesti saippualla ja vedellä. Naisten, jotka ovat raskaana tai epäilevät olevansa raskaana, ei pidä käsitellä läpipainolevyjä tai päällystettyjä tabletteja (ks. kohta 4.4).

Kaikki käyttämättömät päällystetyt tabletit on palautettava hoidon päätyttyä apteekkiin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1676/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. syyskuu 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu/.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

1. Myyntiluvan haltijan on sovittava kontrolloidun käyttöönoton ohjelman (controlled access programme) yksityiskohdista kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa jokaisessa jäsenvaltiossa, joissa Thalidomide Lipomed -valmistetta markkinoidaan, ja ohjelma on otettava käyttöön kansallisesti, jotta voidaan varmistaa, että:
   - kaikki terveydenhuollon ammattilaiset, jotka aikovat määrätä (tai antaa) Thalidomide Lipomed -valmistetta, saavat ennen lääkkeen määräämistä (ja joissakin tapauksissa ennen lääkkeen antamista, kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitun mukaisesti) terveydenhuollon ammattilaisen julkaisupaketin, joka sisältää seuraavan aineiston:
     - koulutusesite terveydenhuollon ammattilaisille
     - koulutusesitteet potilaille
     - potilaskortti
     - riskien tiedostamisen lomakkeet (risk awareness forms)
     - tieto, mistä löytyy viimeisin valmisteyhteenveto.

2. Myyntiluvan haltijan on otettava jokaisessa jäsenvaltiossa käyttöön raskaudenehkäisyohjelma. Raskaudenehkäisyohjelman yksityiskohdat on sovittava kunkin jäsenvaltion kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa, ja ohjelma on otettava käyttöön ennen valmisteen markkinoille tuomista.
3. Myyntiluvan haltijan on sovittava kunkin jäsenvaltion kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa terveydenhuollon ammattilaisten koulutuspaketin sisältö ennen lääkevalmisteen tuomista markkinoille ja varmistettava, että aineisto sisältää jäljempänä kuvatut pääkohdat.
4. Myyntiluvan haltijan on sovittava kontrolloidun käyttöönoton ohjelman toteuttamisesta kussakin jäsenvaltiossa.
5. Ennen kansallisen toimivaltaisen viranomaisen hyväksyntää ja lääkevalmisteen saattamista markkinoille maissa, joissa rinnakkaislääkettä ei ole hyväksytty tai markkinoilla, myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kansallisille potilasorganisaatioille tuotetaan koulutusmateriaalia, jonka potilasorganisaatiot tarkistavat. Ellei tällaista organisaatiota ole tai sitä ei voida käyttää, koulutusmateriaalin tarkistuksen suorittaa sopiva potilasryhmä. Mukana olevien potilaiden tulisi mieluummin olla tuntematta talidomidin historiaa. Käyttäjätestauksen tulokset on toimitettava kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle, ja lopullinen materiaali on hyväksyttävä kansallisella tasolla.
6. Myyntiluvan haltijan on myös sovittava jokaisen jäsenvaltion kanssa seuraavista asioista ennen lääkevalmisteen tuomista markkinoille:
   - käyttöaiheen ulkopuolisen käytön seuraamiseen parhaiten soveltuvat menetelmät kansallisilla alueilla
   - kohderyhmän väestötietoja, käyttöaihetta ja niiden naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, määrää koskevien yksityiskohtaisten tietojen kokoaminen, jotta käyttöaiheen ulkopuolista käyttöä voidaan seurata kansallisilla alueilla.
7. Myyntiluvan haltijan tulee ilmoittaa EMA:lle ja asianomaisille kansallisille potilaille ja uhrien edustajille esitetty markkinoille tuomisen päivämäärä ennen tuotteen tuomista markkinoille kussakin jäsenvaltiossa.

Sisällytettävät pääkohdat

Koulutuspaketti terveydenhuollon ammattilaisille
Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettuun koulutuspakettiin on sisällyttävä seuraavat asiat:

Koulutusesite terveydenhuollon ammattilaisille

- talidomidin historiaa ja taustatietoja
- määrätyn hoidon enimmäiskesto
    - 4 viikkoa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi
    - 12 viikkoa miehille sekä naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi
- teratogeenisuus ja edellytys välttää sikiön altistumista valmisteelle
- ohjeet terveydenhuollon ammattilaisille ja huoltajille liittyen Thalidomide Lipomed -valmisteen läpipainopakkausten ja päällystettyjen tablettien käsittelyyn
- velvoitteet terveydenhuollon ammattilaisille, jotka aikovat määrätä tai luovuttaa Thalidomide Lipomed -valmistetta
    - edellytys tarjota potilaille kattavaa tietoa ja neuvontaa
    - potilaiden on kyettävä noudattamaan Thalidomide Lipomed -valmisteen turvalliseen käyttöön liittyviä vaatimuksia
    - edellytys asianmukaisen potilaan koulutusesitteen, potilaskortin ja/tai vastaavan antamisesta potilaalle
- Kaikkia potilaita koskevat tiedot turvallisuudesta
    - lääkitysvirheiden välttämistä koskeva opas (valmisteen mahdollinen sekoittaminen rinnakkaislääkkeeseen)
    - iskeemisen sydänsairauden (mukaan lukien sydäninfarktin) kuvaus ja käsittely
    - potilaalle toimitettavan talidomidin määräämistä koskevat paikalliset maakohtaiset järjestelyt
    - tieto siitä, että käyttämättömät päällystetyt tabletit on palautettava apteekkiin hoidon loputtua

    - tieto siitä, että potilas ei saa luovuttaa verta hoidon aikana (hoitotauot mukaan lukien) eikä vähintään 7 päivään Thalidomide Lipomed -hoidon päättymisen jälkeen
- Raskaudenehkäisyohjelman kuvaus ja potilaiden luokittelu sukupuolen sekä sen perusteella, voiko potilas tulla raskaaksi
    - yksityiskohtaiset ohjeet raskaudenehkäisyohjelman toteuttamiseen
    - määritelmä naisista, jotka voivat tulla raskaaksi, ja toimenpiteet, joihon lääkemääräyksen antajan on epävarmassa tilanteessa ryhdyttävä
- Tiedot turvallisuudesta naisille, jotka voivat tulla raskaaksi
    - edellytys välttää sikiön altistumista valmisteelle
    - raskaudenehkäisyohjelman kuvaus
    - edellytys tehokkaan ehkäisyn käytöstä (vaikka naisen kuukautiset olisivat loppuneet) ja tehokkaan ehkäisyn määritelmä
    - jos potilaan on vaihdettava ehkäisymenetelmää tai lopetettava ehkäisyn käyttö, potilaan on kerrottava
        - ehkäisyn määräävälle lääkärille, että potilas käyttää talidomidia
        - talidomidia määräävälle lääkärille, että potilas on lopettanut ehkäisyn käytön tai vaihtanut ehkäisymenetelmää
    - raskaustestien aikataulu
        - ohjeet sopivista raskaustesteistä
        - ennen hoidon aloittamista
        - hoidon aikana ehkäisymenetelmän perusteella
        - hoidon päätyttyä
    - edellytys keskeyttää Thalidomide Lipomed -valmisteen käyttö, jos raskautta epäillään
    - edellytys ilmoittaa välittömästi hoitavalle lääkärille, jos raskautta epäillään
- Tiedot turvallisuudesta miehille
    - edellytys välttää sikiön altistumista valmisteelle
    - edellytys käyttää kondomia, jos sukupuolikumppani on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta raskaudenehkäisyä (vaikka mies olisi steriloitu vasektomialla)
        - Thalidomide Lipomed -hoidon aikana
        - vähintään 7 päivän ajan viimeisen annoksen jälkeen
    - siittiöiden tai sperman luovutuskielto hoidon aikana (hoitotauot mukaan lukien) ja vähintään 7 päivän ajan Thalidomide Lipomed -hoidon päättymisen jälkeen
    - velvollisuus ilmoittaa välittömästi hoitavalle lääkärille, jos potilaan kumppani tulee raskaaksi Thalidomide Lipomed -valmisteen käytön aikana tai pian Thalidomide Lipomed -valmisteen käytön lopettamisen jälkeen
- Vaatimukset mahdollisen raskauden yhteydessä
    - naispotilaille ohje lopettaa Thalidomide Lipomed -valmisteen käyttö, jos raskautta epäillään
    - edellytys ohjata potilas teratologiaan ja sen diagnosointiin erikoistuneen tai perehtyneen lääkärin luo tutkimuksia ja konsultointia varten
    - paikalliset yhteystiedot raskausepäilyn välitöntä ilmoittamista varten
- Paikalliset yhteystiedot haittavaikutusten ilmoittamista varten

Koulutusesitteet potilaille

Potilaille tarkoitettuja koulutusesitteitä on oltava kolmea tyyppiä:
- esite naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ja heidän kumppaneilleen
- esite naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi
- esite miespotilaille

Kaikkiin potilaille tarkoitettuihin koulutusesitteisiin on sisällyttävä seuraavat:
- talidomidi on teratogeeninen
- talidomidi saattaa aiheuttaa iskeemisen sydänsairauden (mukaan lukien sydäninfarktin)
- potilaskortin ja sen tarpeellisuuden kuvaus
- Thalidomide Lipomed -valmisteen käsittelyohjeet potilaille, hoitajille ja perheenjäsenille

- potilaalle toimitettavan Thalidomide Lipomed -valmisteen määräämistä koskevat kansalliset tai muut sovellettavat erityisjärjestelyt
- potilas ei saa antaa Thalidomide Lipomed -valmistetta toiselle henkilölle
- potilas ei saa luovuttaa verta hoidon aikana (hoitotauot mukaan lukien) eikä vähintään 7 päivään Thalidomide Lipomed -hoidon päättymisen jälkeen
- potilaan tulee kertoa lääkärille kaikista haittavaikutuksista
- käyttämättömät päällystetyt tabletit on palautettava apteekkiin hoidon loputtua.

Esitteeseen on sisällyttävä myös seuraavat tiedot:

Esite naispotilaille, jotka voivat tulla raskaaksi
- edellytys välttää sikiön altistumista valmisteelle
- raskaudenehkäisyohjelman kuvaus
- tehokkaan ehkäisyn tarve ja tehokkaan ehkäisyn kuvaus
- jos potilaan on vaihdettava ehkäisymenetelmää tai lopetettava ehkäisyn käyttö, potilaan on kerrottava
    - ehkäisyn määräävälle lääkärille, että potilas käyttää talidomidia
    - talidomidia määräävälle lääkärille, että potilas on lopettanut ehkäisyn käytön tai vaihtanut ehkäisymenetelmää
- raskaustestien aikataulu
    - ennen hoidon aloittamista
    - hoidon aikana (hoitotauot mukaan lukien) vähintään 4 viikon välein lukuun ottamatta tapauksia, joissa munanjohdinsterilisaatio on varmistettu
    - hoidon päätyttyä
- edellytys lopettaa Thalidomide Lipomed -valmisteen käyttö välittömästi, jos raskautta epäillään
- edellytys ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos raskautta epäillään

Esite miespotilaille
- edellytys välttää sikiön altistumista valmisteelle
- edellytys käyttää kondomia, jos sukupuolikumppani on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta raskaudenehkäisyä (vaikka mies olisi steriloitu vasektomialla)
    - Thalidomide Lipomed -hoidon aikana (hoitotauot mukaan lukien)
    - vähintään 7 päivän ajan viimeisen annoksen jälkeen
- potilaan on välittömästi ilmoitettava hoitavalle lääkärille, jos hänen kumppaninsa tulee raskaaksi
- potilas ei saa luovuttaa siittiöitä eikä spermaa hoidon aikana (hoitotauot mukaan lukien) eikä vähintään 7 päivään Thalidomide Lipomed -hoidon päättymisen jälkeen

Potilaskortti tai vastaava

Potilaskorttiin on sisällyttävä seuraavat:
- vahvistus, että asianmukainen neuvonta on annettu
- dokumentointi potilaan mahdollisuudesta tulla raskaaksi
- valintaruutu (tai vastaava), jonka rastittamalla lääkäri vahvistaa, että potilas käyttää tehokasta ehkäisyä (jos potilas on nainen, joka voi tulla raskaaksi)
- raskaustestien päivämäärät ja tulokset.

Riskien tiedostamisen lomakkeet (risk awareness forms)

Riskien tiedostamisen lomakkeita on oltava kolmea tyyppiä:
- naisille, jotka voivat tulla raskaaksi
- naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi
- miespotilaille

Kaikkiin riskien tiedostamisen lomakkeisiin pitää sisällyttää seuraavat tiedot:
- varoitus teratogeenisyydestä

- asianmukaisen neuvonnan antaminen potilaille ennen hoidon aloittamista
- potilaan vahvistus talidomidiin liittyvän riskin ja raskaudenehkäisyohjelman ymmärtämisestä
- neuvonnan antamisen päivämäärä
- potilaan tiedot, allekirjoitus ja päivämäärä
- lääkkeen määrääjän nimi, allekirjoitus ja päivämäärä
- tämän asiakirjan tarkoitus, siten kuin se on mainittu raskaudenehkäisyohjelmassa: ”Riskien tiedostamisen lomakkeen tarkoituksena on suojata potilaita ja mahdollisia sikiöitä varmistamalla, että potilas on saanut kaiken tiedon ja ymmärtää talidomidin käyttöön liittyvän teratogeenisyyden ja muiden haittavaikutusten riskin. Lomake ei ole sopimus eikä vapauta ketään tuotteen turvalliseen käyttöön ja sikiön altistumisen ehkäisyyn liittyvästä vastuusta.”

Riskien tiedostamisen lomakkeiden naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää myös sisältää:
- vahvistus siitä, että lääkärin kanssa on keskusteltu seuraavista asioista:

- edellytys välttää sikiön altistumista valmisteelle
- raskaana ollessa tai raskautta suunniteltaessa ei saa käyttää talidomidia
- siitä, että potilas ymmärtää, että hänen on vältettävä talidomidin käyttöä raskauden aikana ja käytettävä tehokasta ehkäisyä keskeytyksettä vähintään 4 viikkoa ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja vähintään 4 viikkoa hoidon päätyttyä
- siitä, että jos potilaan on vaihdettava ehkäisymenetelmää tai lopetettava ehkäisyn käyttö, potilaan on kerrottava
  - ehkäisyn määräävälle lääkärille, että potilas käyttää Thalidomide Lipomed -valmistetta
  - Thalidomide Lipomed -valmistetta määräävälle lääkärille, että potilas on lopettanut ehkäisyn käytön tai vaihtanut ehkäisymenetelmää
- raskaustestien tarpeesta ennen hoitoa, hoidon aikana vähintään 4 viikon välein ja hoidon jälkeen
- siitä, että potilaan on lopetettava Thalidomide Lipomed -valmisteen käyttö välittömästi, jos raskautta epäillään
- siitä, että potilaan on otettava lääkäriin yhteyttä välittömästi, jos raskautta epäillään
- siitä, ettei lääkevalmistetta saa jakaa kenenkään muun kanssa
- siitä, että potilas ei saa luovuttaa verta hoidon aikana (hoitotauot mukaan lukien) eikä vähintään 7 päivään Thalidomide Lipomed -hoidon päättymisen jälkeen
- siitä, että käyttämättömät päällystetyt tabletit on palautettava apteekkiin hoidon loputtua.

Riskien tiedostamisen lomakkeiden naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi, pitää myös sisältää:
- vahvistus siitä, että lääkärin kanssa on keskusteltu seuraavista asioista:

- siitä, ettei lääkevalmistetta saa jakaa kenenkään muun kanssa
- siitä, että potilas ei saa luovuttaa verta hoidon aikana (hoitotauot mukaan lukien) eikä vähintään 7 päivään Thalidomide Lipomed -hoidon päättymisen jälkeen
- siitä, että käyttämättömät päällystetyt tabletit on palautettava apteekkiin hoidon loputtua.

Riskien tiedostamisen lomakkeiden miehille pitää myös sisältää:
- vahvistus siitä, että lääkärin kanssa on keskusteltu seuraavista asioista:

- edellytys välttää sikiön altistumista valmisteelle
- siitä, että talidomidia esiintyy siemennesteessä ja että potilaan on käytettävä kondomia, jos sukupuolikumppani on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta raskaudenehkäisyä (vaikka mies olisi steriloitu vasektomialla)
- siitä, että potilaan on välittömästi ilmoitettava hoitavalle lääkärille ja käytettävä aina kondomia, jos hänen kumppaninsa tulee raskaaksi
- siitä, ettei lääkevalmistetta saa jakaa kenenkään muun kanssa

- siitä, että potilas ei saa luovuttaa verta tai siittiöitä hoidon aikana (hoitotauot mukaan lukien) eikä vähintään 7 päivään Thalidomide Lipomed -hoidon päättymisen jälkeen
- siitä, että käyttämättömät päällystetyt tabletit on palautettava apteekkiin hoidon loputtua.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Thalidomide Lipomed 100 mg, päällystetyt tabletit
talidomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen päällystetty tabletti sisältää 100 mg talidomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia ja sakkaroosia. Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 päällystettyä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Käytä vain lääkärin antaman ohjeen mukaisesti.

VAROITUS: Talidomidi aiheuttaa sikiövaurioita ja sikiökuolemia. Älä käytä, jos olet raskaana tai imetät.

Noudata raskauden ehkäisyohjelmaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämättömät lääkevalmisteet tulee palauttaa apteekkiin.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1676/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Thalidomide Lipomed 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Thalidomide Lipomed 100 mg tabletit
talidomidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lipomed

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Thalidomide Lipomed 100 mg päällystetyt tabletit
talidomidi

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

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Thalidomide Lipomed on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Thalidomide Lipomed -valmistetta
3. Miten Thalidomide Lipomed -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Thalidomide Lipomed -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Thalidomide Lipomed on ja mihin sitä käytetään

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

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

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

Miten Thalidomide Lipomed vaikuttaa
Thalidomide Lipomed toimii auttamalla elimistön immuunijärjestelmää ja vaikuttamalla suoraan syöpään. Se vaikuttaa monin tavoin:
– estämällä syöpäsolujen kehittymisen
– estämällä verisuonten kasvun syöpäkasvaimessa
– stimuloimalla immuunijärjestelmää taistelemaan syöpäsoluja vastaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Thalidomide Lipomed -valmistetta

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

Lääkärisi on antanut sinulle potilastiedotteen. Lue se huolellisesti ja noudata asiaankuuluvia ohjeita.

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

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

Älä ota Thalidomide Lipomed -valmistetta, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Thalidomide Lipomed -valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä seuraavissa tilanteissa:

Naiset, jotka ottavat Thalidomide Lipomed -valmistetta
Ennen hoidon aloittamista, sinun pitää kysyä lääkäriltäsi, onko mahdollista, että voit tulla raskaaksi, vaikka luulet, että se on epätodennäköistä. Raskaaksi tuleminen on mahdollista, vaikka kuukautisesi olisivat jääneet pois syöpähoidon jälkeen.
Jos on mahdollista, että tulet raskaaksi:
- Lääkärisi varmistaa, että sinulle tehdään raskaustesti
  - ennen hoidon aloittamista
  - 4 viikon välein hoidon aikana
  - 4 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen
- Sinun täytyy käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää
  - vähintään 4 viikkoa ennen hoidon aloittamista
  - hoidon aikana
  - siihen asti, kunnes hoidon lopettamisesta on kulunut vähintään 4 viikkoa

Lääkärisi kertoo, mitä ehkäisymenetelmää sinun pitää käyttää.

Jos voit tulla raskaaksi, lääkärisi kirjaa jokaisen reseptin yhteydessä, että edellä kuvatut tarvittavat toimenpiteet on tehty.

Miehet, jotka ottavat Thalidomide Lipomed -valmistetta
Talidomidia erittyy spermaan. Sen vuoksi et saa olla suojaamattomassa yhdynnässä, vaikka sinulle olisi tehty siemenjohtimen katkaisu ja osapoisto.
- Raskautta ja kaikkea raskaudenaikaista altistamista on vältettävä. Käytä aina kondomia:
  - hoidon aikana
  - vähintään 7 päivän ajan hoidon lopettamisen jälkeen
- Sinä et saa luovuttaa spermaa:
  - hoidon aikana
  - vähintään 7 päivään hoidon lopettamisen jälkeen

Kaikki potilaat
Keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin otat Thalidomide Lipomed -valmistetta, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- et ymmärrä lääkärin sinulle antamia neuvoja raskauden ehkäisystä tai jos epäilet, ettet pysty noudattamaan neuvoja
- sinulla on joskus aiemmin ollut sydänkohtaus, on joskus ollut veritulppa tai jos tupakoit, sinulla on korkea verenpaine tai korkeat kolesteroliarvot. Sinulla on Thalidomide Lipomed -hoidon aikana tavallista suurempi laskimo- ja valtimoveritulppien kehittymisen vaara (ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”)
- sinulla on ollut tai on parhaillaan neuropatiaa eli hermovaurio, joka aiheuttaa kihelmöintiä, koordinaation poikkeavuuksia tai kipua käsissä tai jaloissa (ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”)
- sydämesi rytmi on ollut tai on parhaillaan hidas (tämä saattaa olla bradykardian eli hidaslyöntisyyden oire)
- sinulla on korkea verenpaine keuhkoverisuonissa (ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”)
- sinulla esiintyy veren valkosolujen vähenemistä (neutropenia), johon liittyy kuume ja infektio
- sinulla esiintyy verihiutaleiden vähenemistä. Saat tavallista helpommin verenvuotoja ja mustelmia
- sinulla on tai on joskus ollut maksavaurio (maksasairaus), mukaan lukien poikkeavia tuloksia maksan toimintakokeissa
- sinulla on tai on aikaisemmin ollut vaikeita iho-oireita nimeltään Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (tunnetaan myös nimillä DRESS tai lääkeyliherkkyysoireyhtymä). (Ks. oireiden kuvaukset kohdasta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).
- sinulla on esiintynyt allerginen reaktio Thalidomide Lipomed -valmistetta otettuasi, esim. ihottumaa, kutinaa, turvotusta, huimausta tai hengitysvaikeuksia
- sinulla on ollut uneliaisuutta
- sinulla on esiintynyt kuumetta, vilunväristyksiä ja voimakasta vapinaa, johon on mahdollisesti liittynyt komplikaatioina matala verenpaine ja sekavuutta (nämä saattavat olla vaikea-asteisten infektioiden oireita)
- sinulla on tai on joskus ollut virusinfektio, erityisesti vyöruusu, B hepatiitti-infektio tai HIV. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin kanssa. Thalidomide Lipomed -hoito voi aiheuttaa viruksen aktivoitumisen uudelleen sitä kantavilla potilailla, mistä seuraa infektion uusiutuminen. Lääkärin pitää tarkistaa, onko sinulla joskus ollut B hepatiitti-infektio.
- sinulla on munuais- tai maksavaivoja (ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

Kilpirauhasesi toiminta saatetaan tarkistaa ennen kuin käytät talidomidia, ja toimintaa saatetaan seurata hoidon aikana.

Kerro lääkärille tai hoitajalle heti, jos hoidon aikana tai sen jälkeen ilmenee jotakin seuraavista: näön hämärtyminen, näönmenetys tai kahtena näkeminen, puhevaikeudet, heikkous käsivarressa tai jalassa, muutokset kävelytavassa tai tasapaino-ongelmat, jatkuva puutuminen, tuntoaistin heikkeneminen tai häviäminen, muistinmenetys tai sekavuus. Nämä kaikki voivat olla oireita vakavasta ja mahdollisesti kuolemaan johtavasta aivosairaudesta, jonka nimi on progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML). Jos sinulla on ollut näitä oireita ennen Thalidomide Lipomed -hoitoa, kerro lääkärille, jos oireissa tapahtuu muutoksia.

Lääkäri saattaa tarkistaa, onko sinulla kasvaimia runsaasti koko elimistössäsi, myös luuytimessä. Tämä voi aiheuttaa tilan, jossa kasvaimet hajoavat ja niistä vapautuu elimistöön poikkeavia kemiallisten aineiden pitoisuuksia, mikä voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan (tätä sairautta kutsutaan nimellä tuumorilyysioireyhtymä) (ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

Lääkärin on arvioitava, kehittyykö sinulle muita pahanlaatuisia veritauteja (joita kutsutaan nimillä akuutti myelooinen leukemia ja myelodysplastiset oireyhtymät) Thalidomide Lipomed -hoidon aikana (ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

Verenluovutus on kielletty Thalidomide Lipomed -hoidon aikana ja vähintään 7 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Jos et ole varma koskeeko mikään edellä mainituista sinua, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Thalidomide Lipomed -valmistetta.

Lapset ja nuoret
Thalidomide Lipomed -valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Thalidomide Lipomed
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä käsittää myös ilman reseptiä saatavat lääkkeet mukaan lukien rohdosvalmisteet. Muista kertoa lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä,
- jotka aiheuttavat uneliaisuutta, koska talidomidi saattaa lisätä niiden vaikutusta. Tämä koskee myös rauhoittavia lääkkeitä (kuten anksiolyytit, unilääkkeet, psyykenlääkkeet, H1-antihistamiinit, opiaattien johdannaiset ja barbituraatit)
- jotka hidastavat sydämen lyöntinopeutta (aiheuttavat bradykardiaa eli sydämen hidaslyöntisyyttä, esim. antikoliiniesteraasit ja beetasalpaajat)
- joita käytetään sydämen toimintahäiriöihin ja komplikaatioihin (esim. digoksiini) tai veren ohentamiseen (kuten varfariini).
- joiden käytön yhteydessä esiintyy neuropatiaa, kuten muut syöpälääkkeet
- joita käytetään raskauden ehkäisyyn.

Thalidomide Lipomed ruuan, juoman ja alkoholin kanssa
Älä juo alkoholia, kun käytät Thalidomide Lipomed -valmistetta. Alkoholi saattaa aiheuttaa väsymystä ja Thalidomide Lipomed voimistaa väsymystä entisestään.

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

<u>Raskaus</u>
Talidomidi aiheuttaa vakavia sikiövaurioita tai sikiön kuoleman.
- Jopa yksi raskaana olevan naisen ottama päällystetty tabletti voi aiheuttaa vakavia sikiövaurioita
- Näitä vaurioita voivat olla lyhyet käsivarret tai sääret, epämuodostuneet kädet tai jalat, silmä- tai korvavauriot sekä sisäelinvauriot

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

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

Sinun täytyy lopettaa hoito ja kertoa lääkärillesi välittömästi, jos
- tiedät tai luulet, että kuukautisesi ovat jääneet väliin, tai jos sinulla on poikkeavaa kuukautisvuotoa tai epäilet olevasi raskaana
- olet heteroseksuaalisessa sukupuoliyhteydessä ilman tehokasta ehkäisymenetelmää

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

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

Imetys
Älä imetä, kun käytät Thalidomide Lipomed -valmistetta, koska sen erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoja.

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

Päällystetyt Thalidomide Lipomed -tabletit sisältävät laktoosia ja sakkaroosia
Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on tiettyjen sokerien intoleranssi, ota yhteyttä lääkäriin ennen tämän lääkkeen käyttöä.

3. Miten Thalidomide Lipomed -valmistetta otetaan

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

Kuinka paljon lääkettä otetaan
Suositeltu annos on 200 mg (2 x 100 mg päällystetty tabletti) päivässä enintään 75-vuotiaille aikuisille tai 100 mg (1 x 100 mg päällystetty tabletti) päivässä yli 75-vuotiaille aikuisille. Lääkärisi kuitenkin valitsee sinulle annoksen, seuraa edistystäsi ja saattaa säätää annostasi. Lääkärisi kertoo sinulle, kuinka Thalidomide Lipomed -valmistetta otetaan ja kuinka kauan sinun tarvitsee käyttää sitä (ks. Kohta 2 ”Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Thalidomide Lipomed -valmistetta”).

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

Tämän lääkkeen ottaminen
- Älä riko tai pureskele päällystettyjä tabletteja. Jos rikkoutuneesta päällystetystä Thalidomide Lipomed -tabletista pääsee jauhetta iholle, pese iho heti huolellisesti saippualla ja vedellä.
- Terveydenhuollon ammattilaisten, huoltajien ja perheenjäsenten on käytettävä kertakäyttökäsineitä käsitellessään läpipainolevyjä tai päällystettyjä tabletteja. Käsineet on sen jälkeen riisuttava varovasti ihoaltistuksen välttämiseksi, laitettava suljettavaan polyeteenimuovipussiin ja hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Kädet on sen jälkeen pestävä huolellisesti vedellä ja saippualla. Naisten, jotka ovat raskaana tai epäilevät olevansa raskaana, ei pidä käsitellä läpipainolevyjä tai päällystettyjä tabletteja.
- Ota tämä lääke suun kautta.
- Niele päällystetyt tabletit kokonaisena vesilasillisen kera.
- Älä murskaa äläkä pureskele päällystettyjä tabletteja.
- Ota päällystetyt tabletit kerta-annoksena juuri ennen nukkumaanmenoa. Tämä vähentää uneliaisuutta muina vuorokauden aikoina.

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

Jos unohdat ottaa Thalidomide Lipomed -valmistetta
Jos unohdat ottaa Thalidomide Lipomed -valmisteen tavanomaiseen aikaan ja tästä on kulunut
- alle 12 tuntia: ota päällystetyt tabletit välittömästi.
- yli 12 tuntia: älä ota päällystettyjä tabletteja. Ota seuraavat päällystetyt tabletit tavalliseen aikaan seuraavana päivänä.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Tämä lääke saattaa aiheuttaa seuraavia haittavaikutuksia:

Lopeta Thalidomide Lipomed -valmisteen käyttö ja mene välittömästi lääkäriin, jos huomaat seuraavia vakavia haittavaikutuksia. Saatat tarvita pikaista lääkärinhoitoa:
- **Erittäin voimakkaat ja vakavat ihoreaktiot. Ihohaittavaikutuksena voi esiintyä ihottumaa, joka voi olla rakkulaista. Ihoärsytys, haavaumat tai turvotus suussa, nielussa, silmien ympärillä, nenässä ja sukuelinten ympärillä sekä nesteturvotus, kuume ja influenssan kaltaiset oireet saattavat olla merkkejä Stevens-Johnsonin oireyhtymästä, toksisesta epidermaalisesta nekrolyysistä tai lääkkeeseen liittyvästä yleisoireisesta eosinofiilisestä reaktiosta (DRESS), jotka ovat harvinaisista, vakavia ihoreaktioita.**
- **Allergiset reaktiot kuten paikallinen tai yleistynyt kutiava ihottuma, angioedeema ja anafylaktinen** reaktio (vakavat allergiset reaktiot, joiden oireita voivat olla nokkosihottuma, ihottuma, silmien, suun tai kasvojen turvotus, hengitysvaikeudet tai kutina).

Kerro lääkärille välittömästi, jos huomaat seuraavia vakavia haittavaikutuksia:
- **Tunnottomuutta, pistelyä, epänormaalia koordinaatiota tai kipua käsissä tai jaloissa**. Tämä saattaa johtua hermovauriosta (perifeerinen neuropatia), joka on hyvin yleinen haittavaikutus. Se voi muodostua hyvin vakavaksi, kivuliaaksi ja invalidisoivaksi. Jos koet tällaisia oireita, ota heti yhteys lääkäriisi, joka voi pienentää annosta tai keskeyttää hoidon. Tämä haittavaikutus ilmaantuu yleensä kun lääkettä on käytetty useita kuukausia, mutta se voi ilmaantua myös aikaisemmin. Se voi ilmaantua myös jonkin aikaa sen jälkeen kun hoito on lopetettu. Saattaa olla, että se ei häviä tai häviää hitaasti.
- **Yhtäkkistä kipua rinnassa tai hengitysvaikeuksia.**
  Tämä saattaa johtua keuhkoihin johtavissa valtimoissa olevista veritulpista (keuhkoveritulppa), joka on yleinen haittavaikutus. Näitä voi esiintyä hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen
- **Kipua tai turvotusta säärissä, etenkin säären alaosassa tai pohkeissa.**
  Tämä saattaa johtua sääreen johtavissa laskimoissa olevista veritulpista (syvä laskimotukos), joka on yleinen haittavaikutus. Näitä voi esiintyä hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen
- **Rintakipua, joka leviää käsivarsiin, kaulaan, leukaan, selkään tai mahaan, hikoilun ja hengästyneisyyden tunne, huonovointisuus tai oksentelu.**
  Nämä saattavat olla sydänkohtauksen/sydäninfarktin oireita (jotka saattavat johtua sydämessä olevasta valtimoveritulpasta).
- **Näkö- tai puhevaikeudet, jotka eivät kestä pitkään.**
  Nämä saattavat olla aivohalvauksen oireita (jotka saattavat johtua aivovaltimossa olevasta tukoksesta).
- **Kuumetta, vilunväreitä, kurkkukipua, yskää, suun haavaumia tai muita infektion oireita.**
- **Verenvuotoa tai mustelmia ilman vammaa.**

Muita haittavaikutuksia ovat mm:

On tärkeää huomata, että pienelle joukolle multippelia myeloomaa sairastavista potilaista voi kehittyä jokin toisentyyppinen syöpä, erityisesti pahanlaatuinen veritauti, ja että tämä riski saattaa Thalidomide Lipomed -hoidon yhteydessä olla suurentunut. Siksi lääkärisi tulee huolellisesti arvioida hyöty ja riski, kun hän määrää sinulle Thalidomide Lipomed -valmistetta.

Hyvin yleinen (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)
- ummetus
- huimaus
- uneliaisuus, väsymys
- vapina
- tuntoaistin heikentyminen tai poikkeavat tuntemukset (dysestesia)
- käsien ja jalkojen turvotus
- alhainen verisolujen määrä. Tämä voi viitata siihen, että sinulla on tavallista suurempi taipumus saada infektioita. Lääkärisi saattaa seurata verisolujesi määrää Thalidomide Lipomed -hoidon aikana.

Yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)
- ruuansulatushäiriöt, pahoinvointi, oksentaminen, suun kuivuminen
- ihottuma, ihon kuivuminen
- veren valkosolujen väheneminen (neutropenia), johon liittyy kuume ja infektio
- veren puna- ja valkosolujen sekä verihiutaleiden väheneminen samanaikaisesti (pansytopenia)
- voimattomuus, pyörrytys tai tasapainovaikeudet, energian tai voiman puute, alhainen verenpaine
- kuume, yleinen huonovointisuus
- kouristukset
- huimaava tunne päässä, mikä vaikeuttaa seisomista ja normaalia liikkumista
- näön hämärtyminen
- hengitysteiden infektio (keuhkokuume), keuhkotauti
- hidas syke, sydämen vajaatoiminta
- masennus, sekavuus, mielialan vaihtelut, ahdistus
- kuulon heikkeneminen tai kuurous
- munuaissairaus (munuaisten vajaatoiminta).

Melko harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)
- keuhkoputkien tulehdus tai turvotus (bronkiitti)
- vatsanpeitteiden solujen tulehdus
- paksusuolessa oleva aukko, joka voi aiheuttaa tulehduksen
- paksusuolen tukos
- verenpaineen lasku seisomaan noustessa, mikä voi aiheuttaa pyörtymisen
- epäsäännölliset sydämen lyönnit (sydämen johtumishäiriö tai eteisvärinä), pyörrytyksen tunne tai pyörtyminen.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
- kilpirauhasen vajaatoiminta (hypotyreoosi)
- seksuaalinen toimintahäiriö, esim. impotenssi
- vaikea verenmyrkytys (sepsis), johon liittyy kuumetta, vilunväreitä ja vaikeaa vapinaa, ja jonka mahdollisia komplikaatioita ovat alentunut verenpaine ja sekavuus (septinen sokki)
- tuumorilyysioireyhtymä – mahdollisesti syövän hoidon aikana ja joskus jopa ilman hoitoa esiintyvät metaboliset komplikaatiot. Nämä komplikaatiot ovat kuolevien syöpäsolujen hajoamistuotteiden aiheuttamia ja niitä voivat olla: veren kemian muutokset, kaliumin, fosforin ja virtsahapon korkeat tasot sekä kalsiumin alhainen taso, mistä ovat seurauksena munuaistoiminnan ja sydämen lyöntien muutokset, kouristukset ja joskus kuolema.
- maksavaurio (maksasairaus), mukaan lukien poikkeavat maksantoimintakokeiden tulokset

- mahan tai suoliston verenvuoto (maha-suolikanavan verenvuoto)
- Parkinsonin taudin oireiden paheneminen (kuten vapina, masennus tai sekavuus)
- ylävatsa- ja/tai selkäkipu, joka saattaa olla vaikea ja joka jatkuu muutaman päivän ajan, ja johon mahdollisesti liittyy pahoinvointia, oksentelua, kuumetta ja nopeaa sykettä – nämä oireet saattavat johtua haimatulehduksesta (pankreatiitti)
- verenpaineen nousu keuhkoihin verta vievissä verisuonissa, mikä voi aiheuttaa hengenahdistusta, väsymystä, huimausta, rintakipua, sydämen sykkeen nopeutumista tai säärien tai nilkkojen turvotusta (keuhkoverenpainetauti)
- virusinfektiot, mukaan lukien vyöruusu (virussairaus, joka aiheuttaa kivuliasta ihottumaa ja rakkuloita) ja B-hepatiitti-infektion uusiutuminen (joka voi aiheuttaa ihon ja silmien keltaisuutta, virtsan muuttumisen tummanruskeaksi, oikeanpuoleista vatsakipua, kuumetta ja pahoinvointia tai oksentelua).
- aivosairaus, johon liittyy näköhäiriöiden, päänsäryn, kouristuskohtausten ja sekavuuden kaltaisia oireita ja mahdollisesti myös verenpaineen nousua (posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä eli PRES).
- ihosairaus, joka johtuu pienten verisuonten tulehduksesta ja johon liittyy myös nivelkipua ja kuumetta (leukosytoklastinen vaskuliitti).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Thalidomide Lipomed -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Thalidomide Lipomed sisältää
- Vaikuttava aine on talidomidi. Jokainen päällystetty tabletti sisältää 100 mg talidomidia.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2 ”Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Thalidomide Lipomed -valmistetta”), kopovidoni (E 1208), talkki (E 553b), magnesiumstearaatti (E 470b), mikrokiteinen selluloosa [E 460(i)], raskas kaoliini (E 559), sakkaroosi (ks. kohta 2 ”Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Thalidomide Lipomed -valmistetta”), arabikumi (E 414), kalsiumkarbonaatti (E 170), titaanidioksidi (E 171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
Thalidomide Lipomed 100 mg päällystetyt tabletit ovat valkoisia sokeripäällysteisiä tabletteja. Päällystetyt tabletit ovat pahvikotelossa, jossa on 30 päällystettyä tablettia (3 läpipainolevyä, joissa kussakin on 10 päällystettyä tablettia).

Myyntiluvan haltija ja valmistaja
Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Saksa

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu/.