

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Thalidomide Lipomed 100 mg drasjerte tablett

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver tablett inneholder 100 mg talidomid.

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Laktosemonohydrat (100 mg per drasjerte tablett), sukrose (81 mg per drasjerte tablett)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Tablett, drasjert

Hvite, runde, kuleformede sukkerdrasjerte tablett med diameter på ca. 10,2 mm og tykkelse på ca. 5,5 mm.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Thalidomide Lipomed i kombinasjon med melfalan og prednison er indisert som førstelinjehandling av pasienter  $\geq 65$  år med ubehandlet myelomatose eller som er uegnet for høye doser med kjemoterapi.

Thalidomide Lipomed foreskrives og utdeles i henhold til Thalidomide Lipomed graviditetsforebyggende program (se pkt. 4.4).

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandling skal initieres og overvåkes under tilsyn av leger med ekspertise i bruk av immunmodulatoriske eller kjemoterapeutiske midler, og en fullstendig forståelse av risikoene ved talidomidbehandling og behovene for overvåkning (se pkt. 4.4).

#### Dosering

Anbefalt dose talidomid er 200 mg oralt daglig.

Hver drasjerte tablett med Thalidomide Lipomed inneholder 100 mg talidomid, mens andre tilgjengelige talidomidholdige legemidler vanligvis inneholder 50 mg talidomid. Dette må tas hensyn til, og pasienten skal instrueres deretter.

Det skal brukes maksimalt 12 sykluser på 6 uker (42 dager).

**Tabell 1: Startdoser for talidomid i kombinasjon med melfalan og prednison**

Alder (år)	ANC* (/mikrol)		Trombocyt tall (/mikrol)	Talidomid <sup>a,b</sup>	Melfalan <sup>c,d,e</sup>	Prednison <sup>f</sup>
≤75	≥1500	OG	≥100 000	200 mg daglig	0,25 mg/kg daglig	2 mg/kg daglig
≤75	<1500, men ≥1000	ELLE R	<100 000, men ≥50 000	200 mg daglig	0,125 mg/kg daglig	2 mg/kg daglig
>75	≥1500	OG	≥100 000	100 mg daglig	0,20 mg/kg daglig	2 mg/kg daglig
>75	<1500, men ≥1000	ELLE R	<100 000, men ≥50 000	100 mg daglig	0,10 mg/kg daglig	2 mg/kg daglig

\* ANC: Absolutt nøytrofilitall (*Absolute Neutrophil Count*)

<sup>a</sup> Talidomid dosert én gang daglig ved sengetid på dag 1 til 42 i hver 42-dagers syklus.

<sup>b</sup> På grunn av den sedative effekten som er forbundet med talidomid, er det kjent at administrasjon ved sengetid vanligvis bedrer tolerabiliteten.

<sup>c</sup> Melfalan dosert én gang daglig på dag 1 til 4 i hver 42-dagers syklus.

<sup>d</sup> Melfalandosering: reduser med 50 % ved moderat (kreatininclearance: ≥30, men <50 ml/min) eller alvorlig (kreatininclearance: <30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon

<sup>e</sup> Maksimal daglig melfaladoser: 24 mg (personer ≤75 år) eller 20 mg (personer >75 år).

<sup>f</sup> Prednison dosert én gang daglig på dag 1 til 4 i hver 42-dagers syklus.

Pasienter skal overvåkes for: tromboemboliske hendelser, perifer nevropati, alvorlige hudreaksjoner, bradykardi, synkope, somnolens, nøytropeni og trombocytopeni (se pkt. 4.4 og 4.8). Det kan være nødvendig med utsettelse, reduksjon eller opphør av doseringen, avhengig av NCI CTC grad (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*).

Hvis det har gått mindre enn 12 timer siden dosen ble glemt, kan pasienten ta dosen. Hvis det har gått mer enn 12 timer siden dosen skulle vært tatt, skal pasienten ikke ta dosen, men ta den neste dosen til vanlig tid neste dag.

#### *Tromboemboliske hendelser*

Tromboproylaks skal administreres i minst de første 5 månedene av behandlingen, særlig for pasienter med flere trombotiske risikofaktorer. Profylaktiske antitrombotiske legemidler, som f.eks. warfarin eller hepariner med lav molekylvekt, skal anbefales. Beslutningen om å ta antitrombotiske profylaktiske tiltak skal tas etter omhyggelig vurdering av en individuell pasients underliggende risikofaktorer (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

Hvis pasienten opplever en tromboembolisk hendelse, skal behandlingen avbrytes og standard antikoagulasjonsbehandling påbegynnes. Når pasienten er stabilisert på antikoagulasjons-behandlingen og eventuelle komplikasjoner som følge av den tromboemboliske hendelsen er under kontroll, kan talidomidbehandlingen startes igjen ved den opprinnelige dosen, avhengig av en nytte/risiko vurdering. Pasienten skal fortsette antikoagulasjonsbehandlingen i løpet av talidomidbehandlingen.

#### *Nøytropeni*

Leukocytall og differensialtall bør overvåkes fortløpende i samsvar med onkologiretningslinjer, spesielt hos pasienter som kan være mer utsatte for nøytropeni. Det kan være nødvendig med utsettelse, reduksjon eller opphør av doseringen, avhengig av NCI CTC-grad.

#### *Trombocytopeni*

Trombocytall bør overvåkes fortløpende i samsvar med onkologiretningslinjer. Det kan være nødvendig med utsettelse, reduksjon eller opphør av doseringen, avhengig av NCI CTC-grad.

#### *Perifer nevropati*

Doseendringer på grunn av perifer nevropati er beskrevet i tabell 2.

**Tabell 2: Anbefalte dosemodifikasjoner for talidomid -relatert nevropati i førstelinjebehandling av myelomatose**

<b>Alvorlighetsgrad av nevropati</b>	<b>Dosejustering og regime</b>
Grad 1 (parestesi, svakhet og/eller tap av reflekser) uten tap av funksjon	Fortsett å overvåke pasienten med kliniske undersøkelser. Vurder å redusere dosen hvis symptomene blir mer alvorlige. Imidlertid er dosereduksjonen ikke nødvendig etter symptomforbedringer.
Grad 2 (interfererer med funksjon, men ikke med hverdagslige aktiviteter)	Reduser dosen eller avbryt behandlingen, og fortsett overvåkningen av pasienten, med klinisk og neurologisk undersøkelse. Hvis det ikke oppstår forbedring eller forverring av nevropatien fortsetter, skal behandlingen avbrytes. Hvis nevropatien går over til grad 1 eller bedre, kan behandlingen startes igjen, hvis nytte/risiko er fordelaktig.
Grad 3 (interfererer med hverdagslige aktiviteter)	Avbryt behandlingen.
Grad 4 (nevropati som gjør personen ufør)	Avbryt behandlingen.

Thalidomide Lipomed er kun tilgjengelig som 100 mg drasjerte tabletter. Det er derfor ikke mulig å administrere Thalidomide Lipomed til pasienter som trenger mindre enn en full dose på 100 mg. Hvis en alternativ dose er nødvendig, bør andre talidomidprodukter som tilbyr et slikt alternativ brukes.

#### *Allergiske reaksjoner og alvorlige hudreaksjoner*

Avbrudd eller seponering av talidomid skal overveies ved hudutslett av grad 2-3. Talidomid skal seponeres ved angioødem, anafylaktisk reaksjon, utslett av grad 4, eksfoliativt eller bulløst utslett samt ved mistanke om Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) eller legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), og skal ikke gjenopptas etter seponering på grunn av slike reaksjoner.

#### *Eldre populasjon*

Ingen spesifikke dosejusteringer anbefales for eldre  $\leq 75$  år. For pasienter  $>75$  år er anbefalt startdose med talidomid 100 mg daglig. Startdosen med melfalan skal reduseres for eldre  $>75$  år av hensyn til benmargsreserven og nyrefunksjon ved baseline. Anbefalt startdose med melfalan er 0,1 til 0,2 mg/kg daglig i henhold til benmargsreserven, sammen med en dosereduksjon på ytterligere 50 % for moderat (kreatininclearance:  $\geq 30$ , men  $<50$  ml/minutt) eller alvorlig (kreatininclearance:  $<30$  ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon. Maksimal daglig melfalاندose er 20 mg hos pasienter  $>75$  år (se tabell 1).

#### *Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon*

Talidomid er ikke formelt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Det er ingen spesifikke doseanbefalinger for disse pasientpopulasjonene. Pasienter med alvorlig nedsatt organfunksjon må overvåkes nøye for uønskede bivirkninger.

#### *Pediatrik populasjon*

Det er ikke relevant å bruke Thalidomide Lipomed i den pediatrike populasjonen ved indikasjonen myelomatose.

#### Administrasjonsmåte

Thalidomide Lipomed bør tas som en enkeltdose ved sengetid, for å redusere virkningen av somnolens. De drasjerte tablettene skal ikke knuses. Dersom pulver fra talidomid kommer i kontakt med huden, skal huden omgående vaskes grundig med såpe og vann. Dersom talidomid kommer i kontakt med slimhinner, skylles disse omgående med vann (se pkt. 6.6).

### 4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor talidomid eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kvinner som er gravide (se pkt. 4.6)
- Fertile kvinner, med mindre alle betingelser i det graviditetsforebyggende programmet er oppfylt (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Mannlige pasienter som ikke er i stand til å følge eller oppfylle nødvendige prevensjonstiltak (se pkt. 4.4)

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Teratogen effekt

Talidomid er et kraftig humant teratogen som induserer høy hyppighet av alvorlige og livstruende fødselsdefekter. Talidomid må aldri brukes av kvinner som er gravide eller kvinner som kan bli gravide dersom ikke alle betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet er oppfylt. Betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet må være oppfylt for alle mannlige og kvinnelige pasienter.

#### Kriterier for kvinner som ikke er fertile

En kvinnelig pasient eller en kvinnelig partner til en mannlig pasient betraktes som fertil med mindre hun oppfyller minst ett av følgende kriterier:

- Alder  $\geq 50$  år og naturlig amenoreisk i  $\geq 1$  år (Amenoré som følge av kreftbehandling eller under amming utelukker ikke fertilitet).
- Prematur eggstokksvikt bekreftet av en spesialistgynekolog.
- Tidligere bilateral salpingo-ooforektomi eller hysterektomi.
- XY-genotype, Turners syndrom, livmoragenese.

#### Rådgivning

For fertile kvinner, kontraindikeres talidomid med mindre alle følgende kriterier oppfylles:

- Hun forstår den teratogene risikoen for fosteret.
- Hun forstår nødvendigheten av effektiv prevensjon, uten avbrytelser, minst 4 uker før start av behandling, gjennom hele varigheten av behandlingen, samt minst 4 uker etter avsluttet behandling.
- Selv om en fertil kvinne har amenoré, må hun følge alle rådene for effektiv prevensjon.
- Hun skal være i stand til å oppfylle effektive prevensjonstiltak.
- Hun er informert om og forstår potensielle konsekvenser ved en graviditet og nødvendigheten av å oppsøke lege hurtig hvis det er fare for graviditet.
- Hun forstår nødvendigheten av å begynne behandlingen så snart talidomid utdeles etter en negativ graviditetstest.
- Hun forstår nødvendigheten av og går med på å gjennomføre graviditetstesting hver 4. uke, med unntak av tilfeller med bekreftet sterilisering.
- Hun erkjenner at hun forstår farene og nødvendige forsiktighetsregler tilknyttet bruk av talidomid.

Siden talidomid finnes i sæd, må alle mannlige pasienter som tar talidomid som en forsiktighetsregel oppfylle følgende betingelser:

- Han forstår den teratogene risikoen ved seksuell omgang med en gravid eller fertil kvinne.
- Han forstår nødvendigheten av bruk av kondom ved seksuell omgang med en gravid kvinne eller en fertil kvinne som ikke bruker effektiv prevensjon (selv om mannen har fått utført vasketomi), under behandlingen, under avbrudd på doseringen og i minst 7 dager etter opphør av behandlingen

- Han forstår at hvis den kvinnelige partneren blir gravid mens han tar talidomid, eller 7 dager etter at han har sluttet å ta talidomid, må han straks informere legen, og at det er anbefalt å henvise den kvinnelige partneren til en lege som er spesialist i eller har erfaring med teratologi, for evaluering og rådgivning.

Den foreskrivende parten må forsikre seg om at:

- pasienten oppfyller betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet, herunder bekreftelse på at hun har tilstrekkelig forståelse av innholdet.
- pasienten er innforstått med tidligere nevnte betingelser.

### Prevensjon

Fertile kvinner må bruke én effektiv prevensjonsmetode i minst 4 uker før oppstart av behandlingen, i løpet av behandlingen og inntil minst 4 uker etter talidomidbehandlingen og også ved avbrudd på doseringen, med mindre pasienten forplikter seg til absolutt og kontinuerlig abstinens som bekreftes på månedlig basis. Hvis det ikke fastsettes at prevensjonen er effektiv, må pasienten henvises helst til en tilstrekkelig opplært helsearbeider for prevensjonsrådgivning, slik at prevensjon kan påbegynnes.

Følgende kan betraktes som eksempler på effektive prevensjonsmetoder:

- Implantat
- Levonorgestrel-frigjørende intrauterint system (IUS)
- Medroksyprogesteronacetat-depot
- Tubal sterilisering
- Kun seksuell omgang med en sterilisert mannlig partner. Vasektomi må bekreftes med to negative sædanalyser
- Eggløsningshemmende piller med kun progesteron (f.eks. desogestrel)

På grunn av den økte risikoen for venøs tromboembolisme hos pasienter med myelomatose (MM), anbefales ikke kombinerte orale prevensjonspiller (se pkt. 4.5). Hvis en pasient for tiden bruker kombinert oral prevensjon, skal hun bytte til en av de effektive metodene som er opplistet ovenfor. Risikoen for venøs tromboembolisme vedvarer i 4-6 uker etter avsluttet bruk av kombinert oral prevensjon.

### Graviditetstesting

Det må utføres graviditetstester under medisinsk tilsyn med en minimum sensitivitet på 25 mIU/ml for kvinner som kan bli gravide slik som beskrevet nedenfor. Dette kravet omfatter også fertile kvinner som praktiserer absolutt og vedvarende avholdenhet.

#### Før behandlingen påbegynnes

En graviditetstest under medisinsk tilsyn skal utføres i løpet av undersøkelsen når talidomid foreskrives eller i løpet av de siste 3 dagene før besøket til forskriveren når pasienten har brukt effektiv prevensjon i minst 4 uker. Testen skal forsikre at pasienten ikke er gravid når hun starter behandlingen med talidomid.

#### Oppfølging og slutt på behandling

En graviditetstest under medisinsk tilsyn skal gjentas hver 4. uke, inkludert 4 uker etter avsluttet behandling, med unntak av tilfeller med bekreftet sterilisering. Disse graviditetstestene skal utføres på samme dag som legemiddelet foreskrives eller i løpet av de 3 dagene før besøket til forskriveren.

### Menn

Siden talidomid finnes i sæd, må alle mannlige pasienter som en forsiktighetsregel bruke kondomer under behandlingen, under avbrudd på doseringen og i minst 7 dager etter opphør av behandlingen hvis partneren er gravid eller er en fertil kvinne som ikke bruker effektiv prevensjon. Mannlige pasienter skal ikke donere sæd under behandlingen (inkludert under avbrudd på doseringen) og i minst 7 dager etter avsluttet talidomidbehandling.

## Ytterligere forsiktighetsregler

Pasienter skal instrueres til å aldri gi dette legemidlet til en annen person og returnere alle ubrukte drasjerte tabletter til apoteket ved slutten av behandlingen.

Pasienter skal ikke donere blod i løpet av behandlingen (inkludert under avbrudd av doseringen) og i minst 7 dager etter avsluttet talidomidbehandling.

Helsepersonell og omsorgspersoner skal bruke engangshansker når de håndterer blisterpakningene eller de drasjerte tablettene. Kvinner som er gravide eller har mistanke om at de er gravide skal ikke håndtere blisterpakningene eller de drasjerte tablettene (se pkt. 6.6).

## Opplæringsmateriell, foreskrivnings- og utleveringsbegrensninger

For å kunne hjelpe pasienter med å unngå føtal eksponering for talidomid, vil markedsføringsinnehaveren sørge for opplæringsmateriell til helsepersonell for å understreke advarslene om teratogeniteten ved talidomid, for å gi råd om prevensjon før behandlingen påbegynnes og for å gi veiledning om nødvendigheten av graviditetstesting. Forskriver må informere pasienten om forventet teratogen risiko og graviditetsforebyggende tiltak, som spesifisert i det graviditetsforebyggende programmet, og gi pasientene relevant opplæringsbrosjyre for pasienter, pasientkort og/eller tilsvarende verktøy som avtalt med hver nasjonale kompetente myndighet. I samarbeid med hver nasjonale kompetente myndighet er det implementert et program for kontrollert tilgang som omfatter bruk av pasientkort og/eller tilsvarende hjelpemidler for kontroll av forskrivning og/eller utlevering, og innsamling av informasjon relatert til indikasjonen for overvåkning av «off-label»-bruk i det enkelte land. Ideelt sett skal graviditetstest, reseptutskrivning og ekspedering skje på samme dag. Ekspedering av talidomid til fertile kvinner skal skje innen 7 dager fra reseptdato, og etter negativ graviditetstest under medisinsk tilsyn. Resepter til fertile kvinner skal gjelde for behandling som varer i maksimalt 4 uker i henhold til doseringsregimer for godkjente indikasjoner (se pkt. 4.2), og resepter til alle andre pasienter kan gjelde for behandling som varer i maksimalt 12 uker.

## Amenoré

Bruk av talidomid kan settes i sammenheng med menstruasjonsforstyrrelser, herunder amenoré. Amenoré under talidomidbehandling skal antas å resultere fra graviditet til det er medisinsk bekreftet at pasienten ikke er gravid. En klar mekanisme for hvordan talidomid kan indusere amenoré er ikke fastslått. De rapporterte hendelsene forekom hos unge (premenopausale) kvinner (median alder 36 år) som fikk talidomid for andre indikasjoner enn myelomatose, der sykdommen startet innen 6 måneder etter behandlingsstart og ble reversert ved seponering av talidomid. I dokumenterte kasusrapporter med hormonevaluering ble hendelser med amenoré forbundet med reduserte østradiolnivåer og forhøyede FSH/LH-nivåer. I tilfeller hvor slike verdier forelå, var prøvene negative for anti-ovarie antistoff og prolaktinnivået innenfor referanseområdet.

## Hjerte- og karsykdommer

### *Hjerteinfarkt*

Hjerteinfarkt er rapportert hos pasienter som får talidomid, spesielt hos de med kjente risikofaktorer. Pasienter med kjente risikofaktorer for hjerteinfarkt, inkludert tidligere trombose, bør overvåkes nøye og tiltak bør iverksettes for å begrense alle risikofaktorer som kan påvirkes (f.eks. røyking, hypertensjon og hyperlipidemi).

### *Venøse og arterielle trombotiske hendelser*

Pasienter som behandles med talidomid har en økt risiko for venetromboembolisme (som dyp venetrombose og lungeembolisme) og arterietromboembolisme (som hjerteinfarkt og cerebrovaskulære hendelser) (se pkt. 4.8). Risikoen ser ut til å være størst i løpet av de første 5 månedene av behandlingen. Anbefalinger angående tromboproylakse og dosering/antikoagulasjonsbehandling er gitt i pkt. 4.2.

Tidligere historie med trombotiske hendelser eller samtidig administrasjon av erytropoetiske midler eller andre midler, for eksempel hormonerstatningsbehandling, kan også øke tromboembolirisikoen hos disse pasientene. Derfor må disse midlene brukes med forsiktighet i pasienter med myelomatose som får prednison og melfalan. Spesielt en hemoglobinkonsentrasjon over 12 g/dl bør føre til avbrudd av erytropoetiske midler. Tiltak bør iverksettes for å begrense alle risikofaktorer som kan påvirkes (f.eks. røyking, hypertensjon og hyperlipidemi).

Pasienter og leger anbefales å være oppmerksomme på tegn og symptomer på tromboembolisme. Pasientene må få beskjed om å søke legehjelp hvis de utvikler symptomer som kortpustethet, brystmerter og opphovning i armer eller ben.

### Forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen

Det er rapportert tilfeller av hypotyreose. Optimal kontroll av komorbide tilstander som påvirker skjoldbruskkjertelens funksjon anbefales før behandlingsstart. Det anbefales å overvåke skjoldbruskkjertelens funksjon ved oppstart og fortløpende.

### Perifer nevropati

Perifer nevropati er en svært vanlig, potensielt alvorlig, bivirkning av behandlingen med talidomid og kan føre til annen irreversibel skade (se pkt. 4.8). I en fase 3-studie var mediantiden til første nevropatiske hendelse 42,3 uker.

Hvis pasienten opplever perifer nevropati, må doserings- og planendringsinstruksjonene i pkt. 4.2 følges.

Det anbefales nøye overvåkning av pasienter for å se om det er symptomer på nevropati. Symptomene omfatter parestesi, dysestesi, ubehag, avvikende koordinasjonsevne eller svakhet.

Det anbefales at kliniske og nevrologiske undersøkelser utføres hos pasienter før start av talidomidbehandling og at rutinemessig overvåkning utføres regelmessig i løpet av behandlingen.

Legemidler som er kjent for å ha forbindelse med nevropati, skal brukes med forsiktighet hos pasienter som mottar talidomid (se pkt. 4.5).

Talidomid kan også potensielt forverre eksisterende nevropati og skal derfor ikke brukes av pasienter med kliniske tegn eller symptomer på perifer nevropati, med mindre de kliniske fordelene er større enn risikoene.

### Synkope, bradykardi og atrioventrikulært blokk

Pasienter skal overvåkes for synkope, bradykardi og atrioventrikulært blokk; reduksjon av dosen eller seponering kan bli nødvendig.

### Lungehypertensjon

Tilfeller av lungehypertensjon, noen fatale, er rapportert hos pasienter behandlet med talidomid. Pasienter bør vurderes for tegn og symptomer på underliggende hjerte- og lungesykdom før oppstart og under behandling med talidomid.



## Hematologiske sykdommer

### *Nøytropeni*

Forekomsten av nøytropeni grad 3 eller 4 rapportert som bivirkninger var høyere hos myelomatosepasienter som fikk MPT (Melfalan, Prednison, Talidomid) enn hos de som fikk MP (Melfalan, Prednison): henholdsvis 42,7 % mot 29,5 % (studie IFM 99-06). Bivirkninger rapportert etter markedsføring, som febril nøytropeni og pancytopeni, ble rapportert med talidomid. Pasientene bør overvåkes, og det kan være nødvendig med utsettelse, reduksjon eller opphør av doseringen (se pkt. 4.2).

### *Trombocytopeni*

Trombocytopeni, inkludert grad 3 eller 4 bivirkninger, er rapportert hos myelomatosepasienter som har fått MPT. Pasientene bør overvåkes, og det kan være nødvendig med utsettelse, reduksjon eller opphør av doseringen (se pkt. 4.2). Pasienter og leger anbefales å være observante med henblikk på tegn og symptomer på blødninger, herunder petekkie, epistakse og gastrointestinal blødning, spesielt ved samtidig administrering av legemidler med tendens til å indusere blødning (se pkt. 4.5 og 4.8).

## Leversykdommer

Leversykdommer, hovedsakelig unormale leverprøver, ble rapportert. Det ble ikke påvist noe spesifikt mønster for hepatocellulære og kolestatiske avvik, og noen tilfeller var av blandet karakter. De fleste reaksjonene oppsto i løpet av de første 2 behandlingsmånedene og opphørte spontant uten behandling etter talidomidseponering. Pasientenes leverfunksjon bør overvåkes, særlig ved underliggende leversykdom eller samtidig bruk av legemidler som kan indusere leverdysfunksjon (se pkt. 4.8).

## Allergiske reaksjoner og alvorlige hudreaksjoner

Det er rapportert tilfeller av allergiske reaksjoner, inkludert angioødem, anafylaktisk reaksjon og alvorlige hudreaksjoner, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), ved bruk av talidomid. Pasienter skal informeres av forskrivende lege om tegn og symptomer på slike reaksjoner og få beskjed om å oppsøke legehjelp umiddelbart dersom de får slike symptomer. Avbrudd eller seponering av talidomid skal overveies ved hudutslett av grad 2-3. Talidomid skal seponeres ved angioødem, anafylaktisk reaksjon, utslett av grad 4, eksfoliativt eller bulløst utslett samt ved mistanke om SJS, TEN eller DRESS, og skal ikke gjenopptas etter seponering på grunn av slike reaksjoner (se pkt. 4.2 og 4.8).

## Somnolens

Det er svært vanlig at talidomid forårsaker somnolens. Pasienter skal instrueres til å unngå situasjoner der somnolens kan være et problem og få medisinsk rådgivning før inntak av andre legemidler som er kjent for å forårsake somnolens. Pasienter skal overvåkes, og det kan være nødvendig å redusere dosen.

Pasienter skal informeres om mulig nedsettelse av mentale og/eller fysiske evner som kreves ved utførelse av farlige oppgaver (se pkt. 4.7).

## Tumorlysesyndrom

Pasienter med en stor tumorbelastning forut for behandlingen kan risikere å få tumorlysesyndrom. Disse pasientene må overvåkes nøye, og det skal tas relevante forholdsregler.

## Infeksjoner

Pasienter skal overvåkes for alvorlige infeksjoner, herunder sepsis og septisk sjokk.

Tilfeller av virusreakivering er rapportert hos pasienter som har fått talidomid, inkludert alvorlige tilfeller av reaktivering av herpes zoster eller hepatitt B-virus (HBV).

Noen av tilfellene av reaktivering av herpes zoster medførte disseminert herpes zoster, som krevde midlertidig opphold i behandlingen med talidomid og relevant antiviral behandling.

Noen av tilfellene av HBV-reakivering progredierte til akutt leversvikt som medførte seponering av talidomid. Hepatitt B-virusstatus bør fastslås før oppstart av behandling med talidomid. For pasienter som tester positivt for HBV-infeksjon, anbefales det å konsultere en lege med ekspertise innen behandling av hepatitt B.

Pasienter som tidligere har vært infisert bør overvåkes nøye for tegn og symptomer på virusreakivering, inkludert aktiv HBV-infeksjon, under behandlingen.

#### Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Det er rapportert om tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati, inkludert fatale tilfeller, ved bruk av talidomid. PML ble rapportert fra flere måneder til flere år etter behandlingsstart med talidomid. Tilfeller har vanligvis blitt rapportert hos pasienter som samtidig har fått deksametason eller tidligere behandling med annen immunsuppressiv kjemoterapi. Leger bør overvåke pasientene jevnlig og bør vurdere PML i differensialdiagnosen hos pasienter med nyoppståtte eller forverrede nevrologiske symptomer, kognitive eller adferdsrelaterte tegn eller symptomer. Pasienter bør også rådes til å informere sin partner eller sine pårørende om behandlingen, siden de kan legge merke til symptomer pasienten selv ikke er oppmerksom på.

Vurderingen av PML bør baseres på nevrologisk undersøkelse, MR av hjernen og analyse av cerebrospinalvæsken for JC-virus (JCV)-DNA ved polymerasekjedereaksjon (PCR) eller en hjernebiopsi med testing for JVC. En negativ JVC-PCR utelukker ikke PML. Ytterligere oppfølging og vurdering kan være påkrevd hvis ingen alternativ diagnose kan stilles.

Ved mistanke om PML må videre dosering avvente inntil PML har blitt utelukket. Ved bekreftet PML må talidomid seponeres permanent.

#### Akutt myeloid leukemi (AML) og myelodysplastiske syndromer (MDS)

Det ble observert en statistisk signifikant økning i AML og MDS i én klinisk studie med pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose som får kombinasjonen melfalan, prednison og talidomid (MPT). Risikoen økte over tid og var ca. 2 % etter to år og ca. 4 % etter tre år. En økt forekomst av ny primær malignitet (*Second Primary Malignancies* – SPM) er også observert hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose som får lenalidomid. Blant invasiv SPM ble tilfeller av MDS/AML observert hos pasienter som fikk lenalidomid i kombinasjon med melfalan eller rett etter høydose melfalan og autolog stamcelletransplantasjon.

Nytten som oppnås med talidomid og risikoen for AML og MDS må tas i betraktning før behandling med talidomid i kombinasjon med melfalan og prednison initieres. Leger må evaluere pasientene nøye før og under behandlingen ved å bruke standard kreftscreening og innsette adekvat behandling.

#### Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Studier med friske forsøkspersoner og pasienter med myelomatose indikerer at talidomid ikke i signifikant grad påvirkes av nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 5.2). Dette er imidlertid ikke formelt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, så pasienter med alvorlig nedsatt nyre eller leverfunksjon må overvåkes nøye for eventuelle bivirkninger.

## Hjelpestoffer med kjent effekt

### *Laktose*

Dette legemidlet inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

### *Sukrose*

Dette legemidlet inneholder sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Talidomid er et dårlig substrat for cytokrom P450-isoenzymene og derfor er klinisk viktige interaksjoner med legemidler som er hemmere og/eller inducere av dette enzymesystemet, lite sannsynlig. Ikke-enzymatisk hydrolyse av talidomid, som er den primære clearance-mekanismen, indikerer at potensialet for legemiddelinteraksjoner med talidomid er lavt.

### Økning av sedativ effekt av andre legemidler

Talidomid har bedøvende egenskaper, og kan derfor øke bedøvelsen som induseres av anxiolytiske, hypnotiske og antipsykotiske stoffer, H<sub>1</sub>-antihistaminer, opiatderivater, barbiturater og alkohol. Det skal utvises forsiktighet hvis talidomid gis i kombinasjon med legemidler som forårsaker døsighet.

### Bradykardisk virkning

På grunn av talidomids potensial til å inducere bradykardi, skal det utvises forsiktighet med legemidler som har samme farmakodynamiske virkning, slik som virkestoffer som inducerer torsade de pointes, betablokkere eller antikolinesterase-stoffer.

### Legemidler som er kjent for å forårsake perifer nevropati

Legemidler som er kjent for å ha forbindelse med perifer nevropati (f.eks. vinkristin og bortezomib) skal brukes med forsiktighet hos pasienter som mottar talidomid.

### Hormonelle prevensjonsmidler

Talidomid interagerer ikke med hormonelle prevensjonsmidler. Hos 10 friske kvinner ble de farmakokinetiske profilene av noretindron og etinyløstradiol studert etter administrasjon av en enkeltdose som inneholdt 1,0 mg noretindronacetat og 0,75 mg etinyløstradiol. Resultatene var lignende med og uten samtidig administrering av talidomid 200 mg/daglig til stabile nivåer. Kombinasjon med hormonelle prevensjonsmidler anbefales imidlertid ikke på grunn av den økte risikoen for venøs tromboembolisk sykdom.

### Warfarin

Flere doseadministreringer av 200 mg talidomid q.d. i 4 dager hadde ingen virkning på INR (*international normalized ratio* – internasjonal normalisert ratio) hos friske frivillige. På grunn av økt risiko for trombose hos kreftpasienter og en potensielt akselerert metabolisme av warfarin med kortikosteroider, anbefales imidlertid grundig overvåking av INR-verdier i løpet av kombinasjonsbehandlingen med talidomid-prednison, samt i løpet av de første ukene etter avslutning av disse behandlingene.

## Digoksin

Talidomid reagerer ikke med digoksin. Hos 18 friske mannlige frivillige hadde flerdose-administrering på 200 mg talidomid ingen tilsynelatende virkning på enkeltdosefarmakokinetikken for digoksin. I tillegg hadde enkeltdoseadministrering av 0,5 mg digoksin ingen tilsynelatende virkning på farmakokinetikken for talidomid. Det er ikke kjent om virkningen vil være annerledes hos pasienter med myelomatose.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner må bruke en effektiv prevensjonsmetode i minst 4 uker før oppstart av behandlingen, i løpet av behandlingen inkludert under avbrudd på doseringen og inntil minst 4 uker etter talidomidbehandlingen (se pkt. 4.4). Hvis en kvinne som behandles med talidomid blir gravid, må behandlingen stoppes umiddelbart, og pasienten må henvises til en lege som er spesialisert i eller har erfaring med teratologi for evaluering og rådgivning.

Siden talidomid finnes i sæd, må alle mannlige pasienter som en forsiktighetsregel bruke kondomer under behandlingen, under avbrudd på doseringen og i minst 7 dager etter opphør av behandlingen ved seksuell omgang med en gravid kvinne eller med en fertil kvinne som ikke bruker effektiv prevensjon. Dette gjelder selv om mannen har hatt vasektomi.

Hvis partneren til en mannlige pasient som tar talidomid, blir gravid, skal den kvinnelige partneren henvises til en lege som er spesialist i eller har erfaring med teratologi for evaluering og rådgivning.

#### Graviditet

Talidomid er kontraindisert ved graviditet og hos fertile kvinner, med mindre alle betingelser i det graviditetsforebyggende programmet er oppfylt (se pkt. 4.3).

Talidomid er et kraftig humant teratogen som induserer høy hyppighet (ca. 30 %) av alvorlige og livstruende fødselsdefekter, som f.eks.: ektromeli (ameli, fokomeli, hemimeli) i øvre og/eller nedre ekstremiteter, mikroti med abnormitet i ekstern akustisk meatus (blind eller manglende), ørelesjoner i mellomøret eller det indre øret (mindre hyppig), okulære lesjoner (anoftalmi, mikroftalmi), medfødt hjertesykdom, nyreabnormiteter. Andre mindre hyppige abnormiteter er også beskrevet.

#### Amming

Det er ukjent om talidomid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av talidomid i melk. Derfor skal amming opphøre ved behandling med talidomid.

#### Fertilitet

En studie med kaniner viste ingen innvirkning på fertiliteten hos hann- eller hunndyr, selv om det ble observert testikkeldegenerering hos hanner.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Ved anbefalt dosering har Thalidomide Lipomed liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Talidomid kan forårsake tretthet (fatigue) (svært vanlig), svimmelhet (svært vanlig), somnolens (svært vanlig) og sløret syn (vanlig) (se pkt. 4.8). Pasientene skal instrueres til å ikke kjøre bil, bruke maskiner eller utføre farlige oppgaver mens de behandles med talidomid, dersom de føler seg trett, svimmel, søvnnig eller har sløret syn.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De fleste pasienter som tar talidomid kan regne med å oppleve bivirkninger. De vanligste bivirkningene forbundet med bruk av talidomid kombinert med melfalan og prednison er: nøytropeni, leukopeni, forstoppelse, somnolens, parestesi, perifer nevropati, anemi, lymfopeni, trombocytopeni, svimmelhet, dysestesi, skjelving og perifert ødem.

I tillegg til bivirkningene som er oppført ovenfor, førte talidomid i kombinasjon med deksametason i andre kliniske studier til den svært vanlige bivirkningen utmattelse (fatigue); de vanlige bivirkningene forbigående iskemisk hendelse, synkope, vertigo, hypotensjon, humørsvingninger, anspenthet, sløret syn, kvalme og dyspepsi; og de mindre vanlige bivirkningene cerebrovaskulær hendelse, divertikulær perforering, peritonitt, ortostatisk hypotensjon og bronkitt.

De klinisk viktigste bivirkningene forbundet med bruk av talidomid kombinert med melfalan og prednison eller deksametason inkluderer: dyp venetrombose og lungeembolisme, perifer nevropati, alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, synkope, bradykardi og svimmelhet (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

### Bivirkningstabell

Tabell 3 inneholder kun de bivirkningene hvor det er en kausal sammenheng med legemiddelbehandling som er observert i den sentrale studien og fra erfaring etter markedsføring. Oppgitte frekvenser er basert på observasjonene i løpet av en sentral komparativ klinisk studie som undersøkte virkningen av talidomid i kombinasjon med melfalan og prednison i tidligere ubehandlede pasienter med myelomatose.

Frekvenser er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 3: Bivirkninger rapportert i sentral klinisk studie med talidomid i kombinasjon med melfalan og prednison samt fra bruk etter markedsføring**

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Lungebetennelse
	Ikke kjent	Alvorlige infeksjoner (f.eks. fatal sepsis, herunder septisk sjokk) <sup>a</sup> , virusinfeksjoner, inkludert reaktivering av herpes zoster- og hepatitt B-virus <sup>a</sup>
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Vanlige	Akutt myeloid leukemi <sup>b,c</sup>
	Mindre vanlige	Myelodysplastisk syndrom <sup>b,c</sup>
	Ikke kjent	Tumorlysesyndrom <sup>a</sup>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Nøytropeni, leukopeni, anemi, lymfopeni, trombocytopeni
	Vanlige	Febril nøytropeni <sup>a</sup> , pancytopeni <sup>a</sup>
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Allergiske reaksjoner (overfølsomhet, angioødem, anafylaktisk reaksjon, urtikaria) <sup>a</sup>
Endokrine sykdommer	Ikke kjent	Hypotyroidisme <sup>a</sup>
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Forvirret tilstand, depresjon

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Perifer nevropati <sup>b</sup> , skjelving, svimmelhet, parestesi, dysestesi, somnolens
	Vanlige	Krampeanfallet <sup>a</sup> , avvikende koordinasjonsevne
	Ikke kjent	Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) <sup>a,b</sup> , forverring av symptomer på Parkinsons sykdom <sup>a</sup>
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Nedsatt hørsel eller døvhets <sup>a</sup>
Hjertesykdommer	Vanlige	Hjertesvikt, bradykardi
	Mindre vanlige	Hjerteinfarkt <sup>a</sup> , atrieflimmer <sup>a</sup> , atrioventrikulært blokk <sup>a</sup>
Karsykdommer	Vanlige	Dyp venetrombose <sup>b</sup>
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Lungeembolisme <sup>b</sup> , interstitiell lungesykdom, bronkopneumopati, dyspné
	Ikke kjent	Lungehypertensjon <sup>a</sup>
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Forstoppelse
	Vanlige	Oppkast, munntørrhet
	Mindre vanlige	Intestinal obstruksjon <sup>a</sup>
	Ikke kjent	Gastrointestinal perforasjon <sup>a</sup> , pankreatitt <sup>a</sup> , gastrointestinalblødning <sup>a</sup>
Sykdommer i lever og galleveier	Ikke kjent	Lever sykdommer <sup>a</sup>
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Toksisk hudutslett, utslett, tørr hud
	Ikke kjent	Stevens-Johnsons syndrom <sup>a,b</sup> , toksisk epidermal nekrolyse <sup>a,b</sup> , legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer <sup>a,b</sup> , leukocytoklastisk vaskulitt <sup>a</sup>
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Nyresvikt <sup>a</sup>
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Seksuell dysfunksjon <sup>a</sup> , menstruasjonsforstyrrelser, herunder amenoré <sup>a</sup>
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Perifert ødem
	Vanlige	Pyreksi, asteni, malaise

<sup>a</sup> Identifisert fra data etter markedsføring.

<sup>b</sup> Se pkt. 4.8 «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger».

<sup>c</sup> Akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom ble rapportert i én klinisk studie med pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose som fikk kombinasjonen melfalan, prednison og talidomid (MPT).

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Sykdommer i blod og lymfatiske organer*

Bivirkninger for hematologiske sykdommer gis sammenlignet med komparatorgrenen, siden komparatoren har en signifikant effekt på disse sykdommene (tabell 4).

**Tabell 4: Sammenligning av hematologiske sykdommer for kombinasjonene med melfalan, prednison (MP) og melfalan, prednison, talidomid (MPT) i studie IFM 99-06 (se pkt. 5.1)**

	n (% pasienter)	
	MP (n=193)	MPT (n=124)
	Grad 3 eller 4*	
<b>Nøytropeni</b>	57 (29,5)	53 (42,7)
<b>Leukopeni</b>	32 (16,6)	32 (25,8)
<b>Anemi</b>	28 (14,5)	17 (13,7)
<b>Lymfopeni</b>	14 (7,3)	15 (12,1)
<b>Trombocytopeni</b>	19 (9,8)	14 (11,3)

\* WHO-kriterier

Ytterligere bivirkninger relatert til erfaring etter markedsføring med talidomid og ikke sett i den sentrale studien inkluderer febril nøytropeni og pancytopeni.

#### *Teratogenitet*

Risikoen for intrauterin død eller alvorlige fødselsdefekter, primært fokomeli, er ekstremt høy. Talidomid må ikke brukes på noe tidspunkt under svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6).

#### *Venøse og arterielle trombotiske hendelser*

Det foreligger rapporter om en økt risiko for venetromboembolisme (som dyp venetrombose og lungeembolisme) og arterietromboembolisme (som hjerteinfarkt og cerebrovaskulære hendelser) hos pasienter som behandles med talidomid (se pkt. 4.4).

#### *Perifer nevropati*

Perifer nevropati er en svært vanlig, potensielt alvorlig, bivirkning av behandlingen med talidomid og kan føre til irreversibel skade (se pkt. 4.4). Perifer nevropati oppstår generelt sett som følge av kronisk bruk over en periode på måneder. Men det foreligger også rapporter etter relativ kortsiktig bruk. Nevropatiske hendelser som fører til opphør, reduksjon av dosen eller avbrytelse, øker med samlet dose og behandlingsvarighet. Symptomer kan oppstå en tid etter talidomidbehandlingen er stanset og kan løses langsomt eller ikke i det hele tatt.

#### *Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) / Reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS)*

Tilfeller av PRES/RPLS er rapportert. Tegn og symptomer omfatter synsforstyrrelser, hodepine, krampeanfallet og endret mental status, med eller uten ledsagende hypertensjon. Diagnosen PRES/RPLS krever bekreftelse ved hjernescan. De fleste rapporterte tilfeller hadde kjente risikofaktorer for PRES/RPLS, inkludert hypertensjon, nedsatt nyrefunksjon og samtidig bruk av høydose kortikosteroider og/eller kjemoterapi.

#### *Akutt myeloid leukemi (AML) og myelodysplastiske syndromer (MDS)*

AML og MDS ble rapportert i én klinisk studie med pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose som får kombinasjonen melfalan, prednison og talidomid (se pkt. 4.4).

#### *Allergiske reaksjoner og alvorlige hudreaksjoner*

Tilfeller av allergiske reaksjoner, inkludert angioødem, anafylaktisk reaksjon og alvorlige hudreaksjoner, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapportert ved bruk av talidomidbehandling. Ved mistanke om angioødem, anafylaktisk reaksjon, SJS, TEN eller DRESS skal ikke behandlingen med talidomid gjenopptas (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Eldre populasjon

Bivirkningsprofilen som ble rapportert hos eldre pasienter >75 år som ble behandlet med 100 mg talidomid én gang daglig var tilsvarende bivirkningsprofilen som ble observert hos pasienter ≤75 år som ble behandlet med 200 mg talidomid én gang daglig (se tabell 3). Pasienter >75 år har imidlertid en mulig risiko for en høyere frekvens av alvorlige bivirkninger.

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

### **4.9 Overdosering**

Atten tilfeller av overdosering er rapportert i litteraturen vedrørende doser på opptil 14,4 gram. I tretten av disse tilfellene tok pasientene talidomid alene; med doser fra 350 til 4000 mg. Disse pasientene hadde enten ingen symptomer, eller de hadde symptomer som døsighet, irritabilitet, «uvelhet», og/eller hodepine. Hos ett to år gammelt barn som fikk 700 mg, var det unormal plantarrespons i tillegg til døsighet og irritabilitet. Ingen dødsfall er rapportert, og alle overdosepasientene ble friske igjen uten følgetilstander. Det finnes ingen spesifikk motgift mot en talidomidoverdose. I tilfelle overdose skal pasientens vitale tegn overvåkes, og passende støttende pleie må gis for å opprettholde blodtrykk og respirasjonsstatus.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsuppressive midler, andre immunsuppressive midler, ATC-kode: L04AX02

Talidomid har et kiralsenter og brukes klinisk som rasemat for (+)-(R)- og (-)-(S)-talidomid. Aktivitetsspektrum for talidomid er ikke fullstendig karakterisert.

#### Virkningsmekanisme

Talidomid viser immunmodulatoriske, antiinflammatoriske og potensielle antineoplastiske aktiviteter. Data fra *in vitro*-studier og kliniske prøver antyder at immunmodulatoriske, antiinflammatoriske og antineoplastiske virkninger av talidomid kan være relatert til suppresjon av for stor produksjon av TNF  $\alpha$  (tumornekrosefaktor-alfa), nedjustering av visse celleadhesjonsmolekyler som er involvert i leukocytmigrasjon og antiangiogenisk aktivitet. Talidomid er et ikke-barbiturat sentralt aktivt hypnotisk bedøvelsesmiddel. Det har ingen antibakterielle virkninger.

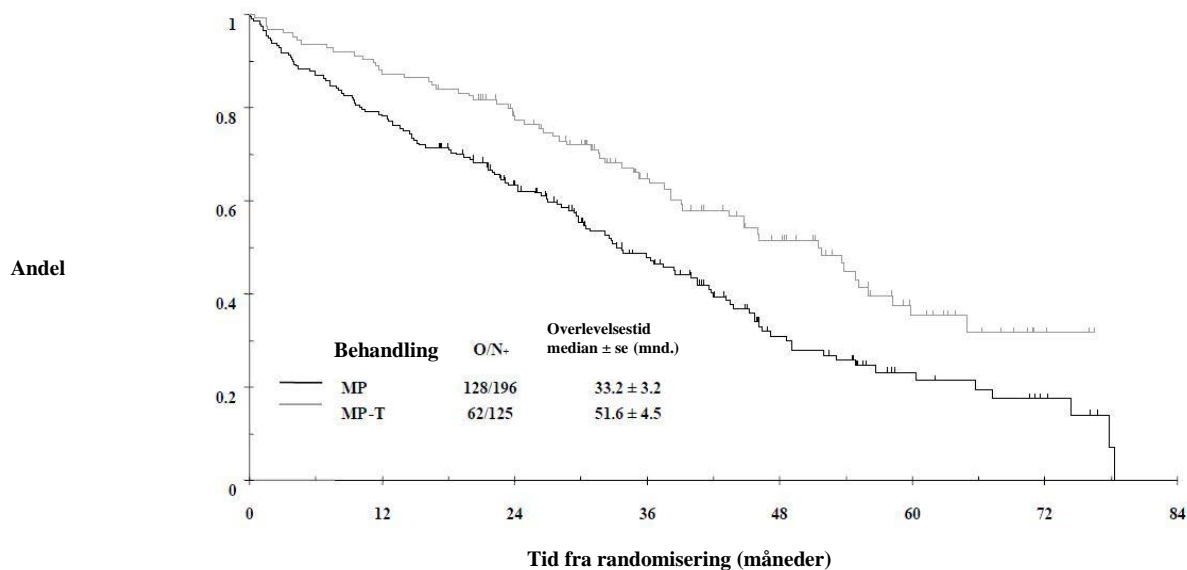
#### Klinisk effekt og sikkerhet

Resultater fra IFM 99-06, en fase-3, randomisert, åpen, parallellgruppe-, og multisenterstudie har vist en overlevelsesfordel ved bruk av talidomid i kombinasjon med melfalan og prednison i 12 sykluser på 6 uker i behandlingen av pasienter med nylig diagnostisert myelomatose. I denne studien var aldersområdet på pasientene 65-75 år, der 41 % (183/447) av pasientene var 70 år eller eldre. Middeldosen talidomid var 217 mg, og >40 % av pasientene mottok 9 sykluser. Melfalan og prednison ble dosert ved henholdsvis 0,25 mg/kg/dag og 2 mg/kg/dag på dag 1 til 4 av hver 6-ukers syklus.

I tillegg til per protokollanalysen ble det gjennomført en oppdatering om total overlevelse for IFM 99-06-studien som ga ytterligere 15 måneders oppfølgingsdata. Den gjennomsnittlige totale overlevelsen (OS) var  $51,6 \pm 4,5$  og  $33,2 \pm 3,2$  måneder i henholdsvis MPT- og MP-gruppene (97,5 % KI 0,42 til 0,84). Denne forskjellen på 18 måneder var statistisk signifikant med et fareforhold av reduksjon av dødsrisiko i MPT-grenen på 0,59, 97,5 % konfidensintervall på 0,42-0,84 og p-verdi på <0,001 (se figur 1).



**Figur 1: Total overlevelse i henhold til behandling**



### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med talidomid i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved myelomatose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Absorpsjon av talidomid er langsom etter oral administrering. Maks. plasmakonsentrasjoner oppnås 1-5 timer etter administrering. Samtidig administrering av mat forsinket absorpsjonen, men endret ikke det totale omfanget av absorpsjonen.

### Distribusjon

Plasmaproteinbindingen til (+)-(R) og (-)-(S) enantiomerne ble fastsatt til henholdsvis 55 % og 65 %. Talidomid forekommer i sæd hos mannlige pasienter ved nivåer som ligner på plasmakonsentrasjoner (se pkt. 4.4). Distribusjonen av talidomid påvirkes ikke signifikant av alder, kjønn, nyrefunksjon og blodparametre.

### Biotransformasjon

Talidomid metaboliseres nesten utelukkende ved ikke-enzymatisk hydrolyse. I plasma representerer uendret talidomid 80 % av sirkulerende komponenter. Uendret talidomid var en mindre komponent (<3 % av dosen) i urin. I tillegg til talidomid foreligger det også hydrolyseprodukter N-(o-karboksybenzoyl) glutarimid og ftaloylisoglutamin dannet ved ikke-enzymatiske prosesser, i plasma og i overvekt i urin. Oksidativ metabolisme bidrar ikke signifikant til samlet metabolisme av talidomid. Det er en minimal cytokrom P450 katalysert hepatisk metabolisme av talidomid. Det finnes *in vitro*-data som tyder på at prednison kan forårsake enzyminduksjon som kan redusere den systemiske eksponeringen for medvirkende legemidler. *In vivo*-relevansen av disse funnene er ukjent.

## Eliminasjon

Gjennomsnittlig halveringstid for talidomid i plasma etter enkelte orale doser mellom 50 mg og 400 mg var 5,5 til 7,3 timer. Etter en oral enkeltdose på 400 mg radiomerket talidomid var totalt 93,6 % av administrert dose gjenfunnet ved dag 8. Det meste av den radioaktive dosen ble utskilt innen 48 timer etter doseadministrasjon. Utskillelse var hovedsakelig via urin (>90 %), kun en liten del ble utskilt via fæces.

Det er en lineær sammenheng mellom kroppsvekt og anslått talidomidclearance. Hos pasienter med myelomatose med kroppsvekt på 47-133 kg, var talidomidclearance ca. 6-12 l/time, noe som representerer en økning i talidomidclearance på 0,621 l/time per 10 kg kroppsvektøkning.

## Linearitet/ikke-linearitet

Total systemisk eksponering (AUC) er proporsjonal med dose ved enkeltdoseforhold. Det er ikke observert tidsavhengighet av farmakokinetikken.

## Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Graden av talidomidmetabolisme via cytokrom P450-systemet i lever er minimal, og intakt talidomid utskilles ikke via nyrene. Måling av nyrefunksjon (CrCl) og leverfunksjon (blodprøver) indikerer minimal effekt av nyre- og leverfunksjon på talidomids farmakokinetikk. Således forventes ikke talidomids metabolisme å påvirkes av lever- eller nyredysfunksjon. Data fra pasienter med terminal nyresykdom indikerer ingen effekt av nyrefunksjon på talidomids farmakokinetikk.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Blant hannhunder er det etter ett års dosering observert reversible gallesteiner i canaliculi ved større eksponering enn 1,9 ganger eksponeringen for mennesker.

Det ble funnet reduksjon i antall blodplater i mus- og rottestudier. Sistnevnte synes å være relatert til talidomid og forekom ved større eksponering enn 2,4 ganger eksponeringen for mennesker. Denne reduksjonen førte ikke til kliniske tegn.

I en ettårig hundestudie ble det observert forstørring og/eller blåfarging av brystkjertlene og forlenget løpetid for hunner ved eksponering på 1,8 eller mer enn 3,6 ganger eksponeringen for mennesker. Relevansen for mennesker er ukjent.

Virkningen av talidomid på skjoldbruskkjertelfunksjon ble vurdert hos både rotter og hunder. Ingen virkninger ble observert hos hunder, men hos rotter var det en tilsynelatende doseavhengig reduksjon i total og fri T4 som var mer konsekvent i hunnen.

Ingen mutagen eller gentoksisk virkning er blitt avdekket ved vurdering av talidomid i et standardbatteri av gentoksisitetstester. Det ble ikke observert tegn på karsinogenitet ved eksponeringer på omtrent 15, 13 og 39 ganger anslått klinisk AUC ved anbefalt startdose i henholdsvis mus, hannrotter og hunnrotter.

Dyrestudier har vist ulikheter i artenes mottakelighet for teratogene virkninger av talidomid. Hos mennesker er talidomid et bevist teratogen.

En studie med kaniner viste ingen innvirkning på fertiliteten hos hann- eller hunddyr, selv om det ble observert testikkeldegenerering hos hanner.

En peri- og postnatal toksisitetstudie i kaniner med talidomid administrert ved doser på opptil 500 mg/kg/dag resulterte i aborter, økt antall dødfødsler og redusert levedyktighet hos kaninunger i løpet av ammingen. Unger fra mødre som ble behandlet med talidomid hadde en økning i aborter, redusert kroppsvektøkning, endringer i læring og hukommelse, nedsatt fertilitet og redusert drektighetsindeks.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

#### Tablettkjerner

Laktosemonohydrat  
Kopovidon (E1208)  
Talkum (E553b)  
Magnesiumstearat (E470b)  
Mikrokrystallinsk cellulose [E460(i)]

#### Drasjering

Aluminiumsilikat (E559)  
Sukrose  
Gummi arabikum (E414)  
Kalsiumkarbonat (E170)  
Talkum (E553b)  
Titandioksid (E171)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

5 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVC/aluminiumblistere inneholdende 10 drasjerte tabletter.

Pakningsstørrelse: 30 drasjerte tabletter (tre blistere).

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

De drasjerte tablettene skal ikke knuses. Dersom pulver fra talidomid kommer i kontakt med huden, skal huden omgående vaskes grundig med såpe og vann. Dersom talidomid kommer i kontakt med slimhinner, skylles disse omgående med vann.

Helsepersonell og omsorgspersoner skal bruke engangshansker når de håndterer blisterpakningene eller de drasjerte tablettene. Hanskene skal deretter tas av med forsiktighet for å unngå at huden eksponeres, legges i en plastpose av polyetylen som kan forsegles og kastes i henhold til lokale krav. Hendene skal deretter vaskes grundig med såpe og vann. Kvinner som er gravide eller har mistanke om at de er gravide skal ikke håndtere blisterpakningene eller de drasjerte tablettene (se pkt. 4.4).

Alle ubrukte drasjerte tabletter skal returneres til apoteket ved slutten av behandlingen.

**7. INNEHAVER AV MARKEDFØRINGSTILLATELSEN**

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
79576 Weil am Rhein  
Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/22/1676/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. september 2022

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
79576 Weil am Rhein  
Tyskland

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

1. Innehaver av markedsføringstillatelsen skal samordne detaljene i et program for kontrollert tilgang med de nasjonale kompetente myndighetene i hvert medlemsland hvor Thalidomide Lipomed markedsføres og må implementere dette programmet nasjonalt for å sikre at:
  - Alt helsepersonell som har til hensikt å foreskrive (og utlevere) Thalidomide Lipomed får før foreskrivingen (der det er relevant, og i samsvar med nasjonal kompetent myndighet, utleveringen) tildelt et opplæringssett for helsepersonell som inneholder følgende:
    - Opplæringsbrosjyre for helsepersonell
    - Opplæringsbrosjyrer for pasienter
    - Pasientkort
    - Informasjonsskjema til pasienter om risikoer
    - Informasjon om hvor man finner siste oppdaterte preparatomtale (SPC)
2. Innehaver av markedsføringstillatelsen skal implementere et graviditetsforebyggende program (pregnancy prevention programme, PPP) i hvert medlemsland. Detaljer for PPP skal bestemmes i fellesskap med nasjonal kompetent myndighet i hvert medlemsland og være på plass før lanseringen av legemidlet.

3. Innehaver av markedsføringstillatelsen skal komme til enighet med den nasjonale kompetente myndigheten i hvert medlemsland når det gjelder innholdet i opplæringssettet for helsepersonell før lanseringen av legemidlet, og sikre at materialene inneholder hovedelementene som beskrevet nedenfor.
4. Innehaver av markedsføringstillatelsen skal komme til enighet om innføringen av programmet for kontrollert tilgang i hvert medlemsland.
5. Før godkjenning av nasjonal kompetent myndighet og før lansering av legemidlet i land der referanseproduktet ikke er godkjent eller markedsført, må innehaveren av markedsføringstillatelsen sørge for at opplæringsmateriellet blir lagt fram for vurdering av nasjonale pasientorganisasjoner eller, hvis det ikke finnes slike organisasjoner eller de ikke kan benyttes, av en relevant pasientgruppe. Involverte pasienter bør ikke ha særlig kjennskap til talidomids historie. Resultatene av brukertestene må legges fram for kompetent nasjonal myndighet og det endelige materiellet valideres på nasjonalt nivå.
6. Innehaver av markedsføringstillatelsen skal også komme til enighet med hvert medlemsland før lanseringen av legemidlet med hensyn til:
  - De mest hensiktsmessige strategiene for overvåking av bruk utenfor indikasjon innenfor nasjonalt territorium
  - Innsamling av detaljerte data for å forstå målpopulasjonens demografi, indikasjon og antall fertile kvinner for å kunne overvåke bruk utenfor indikasjon innenfor nasjonalt territorium
7. Innehaver av markedsføringstillatelsen skal varsle EMA og de relevante nasjonale representanter for pasienter og ofre om foreslått lanseringsdato før lanseringen i hvert medlemsland.

### **Hovedelementer som skal inkluderes**

#### **Opplæringssett for helsepersonell**

Opplæringssettet for helsepersonell skal inneholde følgende elementer:

#### **Opplæringsbrosjyre for helsepersonell**

- Historien og bakgrunnen til talidomid
- Maksimal varighet av forskrevet behandling
  - 4 uker for fertile kvinner
  - 12 uker for menn og kvinner som ikke er fertile
- Teratogenisitet og nødvendigheten av å unngå føtal eksponering
- Veiledning i håndtering av Thalidomide Lipomed blisterpakning eller drasjert tablett for helsepersonell og omsorgspersoner
- Forpliktelser for helsepersonellet som vil foreskrive eller utlevere Thalidomide Lipomed
  - Skal sørge for omfattende rådgivning og veiledning for pasientene
  - At pasientene må være i stand til å følge kravene knyttet til sikker bruk av Thalidomide Lipomed
  - Skal sørge for å gi pasientene relevant opplæringsbrosjyre, pasientkort og/eller tilsvarende verktøy
- Sikkerhetsråd som er relevant for alle pasienter
  - Veiledning for å forhindre medisineringsfeil (potensiell forveksling med referansepreparatet)
  - Beskrivelse og forvaltning av iskemisk hjertesykdom (inkludert hjerteinfarkt)
  - Lokale, landsspesifikke prosedyrer for utlevering av talidomid på resept
  - At alle ubrukte drasjerte tabletter må returneres til apoteket ved slutten av behandlingen
  - At pasienten ikke skal donere blod i løpet av behandlingen (inkludert under avbrudd i doseringen) og i minst 7 dager etter avsluttet behandling med Thalidomide Lipomed
- Beskrivelse av det graviditetsforebyggende programmet (PPP) og kategorisering av pasienter basert på kjønn og fertilitet
  - Algoritme for implementering av det graviditetsforebyggende programmet (PPP)
  - Definisjon av fertile kvinner og tiltak forskriveren bør sette i verk ved usikkerhet

- Sikkerhetsråd for fertile kvinner
  - Nødvendigheten av å unngå føtal eksponering
  - Beskrivelse av det graviditetsforebyggende programmet (PPP)
  - Nødvendigheten av effektiv prevensjon (selv om kvinnen har amenoré) og definisjon av effektiv prevensjon
  - At dersom hun trenger å endre prevensjonsmetode eller slutte å bruke prevensjon skal hun underrette:
    - Legen som foreskriver prevensjon om at hun bruker talidomid
    - Legen som foreskriver talidomid om at hun har endret prevensjonsmetode eller sluttet å bruke prevensjon
  - Program for graviditetstesting
    - Råd om egnede tester
    - Før oppstart av behandling
    - Under behandling basert på prevensjonsmetode
    - Etter avsluttet behandling
  - Nødvendigheten av å stoppe Thalidomide Lipomed umiddelbart ved mistanke om graviditet
  - Nødvendigheten av å underrette behandlende lege umiddelbart ved mistanke om graviditet
- Sikkerhetsråd for menn
  - Nødvendigheten av å unngå føtal eksponering
  - Nødvendigheten av å bruke kondomer hvis seksualpartneren er gravid eller er en fertil kvinne som ikke bruker effektiv prevensjon (selv om mannen har fått utført vasktommi)
    - Under Thalidomide Lipomed behandling
    - I minst 7 dager etter siste dose
  - At han ikke skal donere sæd eller sperm under behandlingen (inkludert under avbrudd i doseringen) og i minst 7 dager etter avsluttet behandling med Thalidomide Lipomed
  - At han skal informere legen umiddelbart dersom partner blir gravid mens han er under behandling med Thalidomide Lipomed eller kort tid etter avsluttet behandling med Thalidomide Lipomed
- Nødvendige tiltak ved graviditet
  - Instruksjoner om å stoppe behandlingen med Thalidomide Lipomed umiddelbart ved mistanke om graviditet hos kvinnelige pasienter
  - Skal henvise pasienten til lege som er spesialisert eller erfaren i håndtering av teratologi og diagnose av dette for rådgivning og evaluering
  - Lokale kontaktdetaljer for umiddelbar rapportering av mistanke om graviditet
- Lokale kontaktdetaljer for rapportering av bivirkninger

### **Opplæringsbrosjyrer for pasienter**

Det skal være 3 typer opplæringsbrosjyrer for pasienter

- Brosjyre for kvinnelige fertile pasienter og deres partner
- Brosjyre for kvinnelige pasienter som ikke er fertile
- Brosjyre for mannlige pasienter

Alle opplæringsbrosjyrer for pasienter bør inneholde følgende elementer:

- At talidomid er teratogen
- At talidomid kan forårsake iskemisk hjertesykdom (inkludert hjerteinfarkt)
- Beskrivelse av pasientkortet og nødvendigheten av dette
- Veiledning i håndtering av Thalidomide Lipomed for pasienter, omsorgspersoner og familiemedlemmer
- Nasjonale eller andre gjeldende spesifikke ordninger for utlevering av Thalidomide Lipomed på resept
- At pasienten ikke må gi Thalidomide Lipomed til andre personer



- At pasienten ikke skal donere blod under behandlingen (inkludert under avbrudd i behandling) og i minst 7 dager etter avsluttet Thalidomide Lipomed-behandling
- At pasienten må fortelle legen om bivirkninger
- At alle ubrukte drasjerte tabletter må returneres til apoteket ved slutten av behandlingen

Følgende informasjon skal også stå i den aktuelle brosjyren:

#### Brosjyre for pasienter som er fertile kvinner

- Nødvendigheten av å unngå føtal eksponering
- Beskrivelse av det graviditetsforebyggende programmet (PPP)
- Nødvendigheten av effektiv prevensjon og definisjonen av effektiv prevensjon
- At dersom hun trenger å endre prevensjonsmetode eller slutte å bruke prevensjon skal hun underrette:
  - Legen som foreskriver prevensjon om at hun bruker talidomid
  - Legen som foreskriver talidomid om at hun har endret prevensjonsmetode eller sluttet å bruke prevensjon
- Program for graviditetstesting
  - Før behandlingsstart
  - Under behandling (inkludert under avbrudd i doseringen), minst hver 4. uke unntatt ved bekreftet eggledersterilisering
  - Etter avsluttet behandling
- Nødvendigheten av å stoppe å ta Thalidomide Lipomed umiddelbart ved mistanke om graviditet
- Nødvendigheten av å kontakte legen umiddelbart ved mistanke om graviditet

#### Brosjyre for mannlige pasienter

- Nødvendigheten av å unngå føtal eksponering
- Nødvendigheten av å bruke kondomer hvis seksualpartneren er gravid eller er en fertil kvinne som ikke bruker effektiv prevensjon (selv om mannen har fått utført vasktomi)
  - Under behandling med Thalidomide Lipomed (inkludert under avbrudd i doseringen)
  - I minst 7 dager etter siste dose
- At hvis partneren blir gravid, må han informere behandlende lege umiddelbart
- At han ikke skal donere sæd eller sperm under behandlingen (inkludert under avbrudd i doseringen) og i minst 7 dager etter avsluttet behandling med Thalidomide Lipomed

#### Pasientkort eller tilsvarende verktøy

Pasientkortet skal inneholde følgende elementer:

- Bekreftelse på at korrekt rådgivning har funnet sted
- Dokumentasjon av fertilitetsstatus
- Avmerkingsboks (eller lignende) som legen krysser av for å bekrefte at pasienten bruker effektiv prevensjon (dersom pasienten er en fertil kvinne)
- Datoer for og resultater av graviditetstester

#### Informasjonsskjema til pasienter om risikoer

Det skal være 3 typer informasjonsskjemaer til pasienter om risikoer:

- Fertile kvinner
- Kvinner som ikke er fertile
- Mannlige pasienter

Alle informasjonsskjemaer til pasienter om risikoer skal inneholde følgende elementer:

- advarsel om teratogenitet
- at pasienten får riktig veiledning før behandlingsstart
- å bekrefte at pasienten forstår risikoen ved talidomid og de graviditetsforebyggende tiltakene

- dato for veiledning/rådgivning
- pasientens data, dato og underskrift
- forskrivers navn, dato og underskrift
- formålet med dette dokumentet, dvs. som oppgitt i PPP: « Formålet med informasjonsskjemaet til pasienter om risiko er å beskytte pasienten og eventuelt foster ved å sørge for at pasienten er fullt informert om og forstår risikoen for teratogenisitet og andre bivirkninger forbundet med bruk av talidomid. Det er ikke en kontrakt og fritar ingen fra hans/hennes ansvar når det gjelder sikker bruk av legemidlet og forhindring av føtal eksponering.»

Informasjonsskjema til pasienter om risikoer skal for fertile kvinner i tillegg inneholde:

- Bekreftelse på at legen har diskutert følgende:
  - nødvendigheten av å unngå føtal eksponering
  - at dersom hun er gravid eller planlegger å bli gravid, skal hun ikke ta talidomid
  - at hun forstår nødvendigheten av å unngå talidomid under graviditet og å bruke effektive prevensjonstiltak uten avbrudd, i minst 4 uker før oppstart av behandling, gjennom hele behandlingsperioden, og i minst 4 uker etter avsluttet behandling
  - at hvis hun må endre eller avbryte sin prevensjonsmetode, må hun informere:
    - legen som foreskriver prevensjonsmiddelet om at hun bruker Thalidomide Lipomed
    - legen som foreskriver Thalidomide Lipomed om at hun har sluttet å bruke prevensjonsmetoden eller endret den
  - nødvendigheten av graviditetstester før behandlingen, minst hver 4. uke under behandlingen og etter behandlingen
  - nødvendigheten av å stoppe Thalidomide Lipomed-behandling umiddelbart ved mistanke om graviditet
  - nødvendigheten av å kontakte legen umiddelbart ved mistanke om graviditet
  - at hun ikke skal dele legemidlet med noen andre
  - at hun ikke skal donere blod under behandlingen (inkludert under avbrudd i doseringen) og i minst 7 dager etter avsluttet behandling med Thalidomide Lipomed
  - at hun skal returnere ubrukte drasjerte tabletter til apoteket ved slutten av behandlingen

Informasjonsskjema til pasienter om risikoer skal, for kvinner som ikke er fertile, i tillegg inneholde:

- Bekreftelse på at legen har diskutert følgende:
  - at hun ikke skal dele legemidlet med noen andre
  - at hun ikke skal donere blod under behandlingen (inkludert under avbrudd i doseringen) og i minst 7 dager etter avsluttet behandling med Thalidomide Lipomed
  - at hun skal returnere ubrukte drasjerte tabletter til apoteket ved slutten av behandlingen

Informasjonsskjema til pasienter om risikoer skal for mannlige pasienter i tillegg inneholde:

- Bekreftelse på at legen har diskutert følgende:
  - nødvendigheten av å unngå føtal eksponering
  - at thalidomid finnes i sæd eller sperm og nødvendigheten av å bruke kondomer hvis seksualpartneren er gravid eller er en fertil kvinne som ikke bruker effektiv prevensjon (selv om mannen har fått utført vasektomi)
  - at hvis partneren blir gravid, må han umiddelbart informere sin behandlende lege og alltid bruke kondom
  - at han ikke skal dele legemidlet med noen andre
  - at han ikke skal donere blod eller sæd under behandlingen (inkludert ved avbrudd i doseringen) og i minst 7 dager etter avsluttet behandling med Thalidomide Lipomed

- at han skal returnere ubrukke drasjerte tabletter til apoteket ved slutten av behandlingen

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Thalidomide Lipomed 100 mg drasjerte tabletter  
talidomid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 100 mg talidomid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat og sukrose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 drasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Brukes kun som foreskrevet av din lege.

ADVARSEL: Talidomid forårsaker fødselsdefekter og fosterdød. Skal ikke brukes ved graviditet eller amming.

Du må følge det graviditetsforebyggende programmet for.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke brukt legemiddel skal returneres til apoteket.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
79576 Weil am Rhein  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/22/1676/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Thalidomide Lipomed 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Thalidomide Lipomed 100 mg tabletter  
talidomid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Lipomed

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**



## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Thalidomide Lipomed 100 mg drasjerte tabletter talidomid

#### ADVARSEL

**Talidomid forårsaker fødselsdefekter og fosterdød. Ikke ta talidomid hvis du er gravid eller kan bli gravid. Du må følge rådene om prevensjon fra legen.**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Thalidomide Lipomed er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Thalidomide Lipomed
3. Hvordan du bruker Thalidomide Lipomed
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Thalidomide Lipomed
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Thalidomide Lipomed er og hva det brukes mot**

##### **Hva Thalidomide Lipomed er**

Thalidomide Lipomed inneholder et virkestoff kalt talidomid. Det tilhører en gruppe legemidler som påvirker hvordan immunsystemet virker.

##### **Hva Thalidomide Lipomed brukes mot**

Thalidomide Lipomed brukes sammen med to andre legemidler kalt «melfalan» og «prednison» til å behandle voksne med en krefttype kalt myelomatose. Det brukes hos personer som nylig har fått diagnosen og som ikke tidligere har fått foreskrevet noe annet legemiddel mot myelomatose, hos personer som er 65 år eller eldre, eller hos personer som er yngre enn 65 år og ikke kan behandles med høye doser kjemoterapi, som kan være svært vanskelig for kroppen å håndtere.

##### **Hva myelomatose er**

Myelomatose er en type kreft som rammer en viss type av hvite blodceller, kalt plasmaceller. Disse cellene samles i benmargen og deler seg ukontrollert. Dette kan skade skjelettet og nyrene. Myelomatose kan vanligvis ikke kureres. Imidlertid kan tegn og symptomer i stor grad reduseres eller forsvinne en viss periode. Dette kalles en «remisjon».

##### **Hvordan Thalidomide Lipomed virker**

Thalidomide Lipomed virker ved å hjelpe kroppens immunsystem og angripe kreften direkte. Det virker på flere forskjellige måter:

- ved å hindre at kreftcellene utvikles
- ved å hindre at blodårer vokser i kreften
- ved å stimulere deler av immunsystemet til å angripe kreftcellene

## 2. Hva du må vite før du bruker Thalidomide Lipomed

Du har blitt gitt spesifikke instruksjoner fra legen din, spesielt med hensyn til effekten av talidomid på fosteret (beskrevet i Thalidomide Lipomed programmet for å forebygge graviditet).

Du skal ha fått en opplæringsbrosjyre for pasienter av legen din. Les det nøye og følg den aktuelle veiledningen.

Hvis du ikke fullt ut forstår disse instruksjonene, kan du be legen om å forklare dem igjen før du tar talidomid. Se også mer informasjon i dette avsnittet under «Advarsler og forsiktighetsregler» og «Graviditet og amming».

### Bruk ikke Thalidomide Lipomed

- dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, **siden Thalidomide Lipomed forårsaker fødselsdefekter og fosterdød**,
- dersom du er i stand til å bli gravid, med mindre du er i stand til å følge eller overholde nødvendige prevensjonstiltak for å hindre at du blir gravid (se avsnitt 2 «Advarsler og forsiktighetsregler» og «Graviditet og amming»),
- dersom du er i stand til å bli gravid, vil legen registrere sammen med hver forskrivning at de nødvendige tiltakene er iverksatt og gi deg denne bekreftelsen.
- dersom du er allergisk overfor talidomid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet listet opp i avsnitt 6 «Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon».

Ikke ta Thalidomide Lipomed hvis noe av det ovennevnte gjelder for deg. Hvis du er usikker, rådfør deg med lege eller apoteket før du bruker Thalidomide Lipomed.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet under følgende omstendigheter:

#### **Før kvinner** som tar Thalidomide Lipomed

Før du begynner behandlingen, skal du spørre legen om du er i stand til å bli gravid, selv om du tror det er usannsynlig. Selv om du ikke har menstruasjonsblødning etter kreftbehandling, kan du bli gravid.

Dersom du er i stand til å bli gravid:

- Vil legen se til at du får tatt graviditetstester
  - o før behandlingen
  - o hver 4. uke i løpet av behandlingen
  - o 4 uker etter behandlingen er avsluttet
- Du må bruke en effektiv prevensjonsmetode:
  - o i minst 4 uker før behandlingen påbegynnes
  - o under behandlingen
  - o inntil minst 4 uker etter behandlingen er avsluttet

Legen din vil fortelle deg hvilken prevensjonsmetode som skal brukes.

Dersom du er i stand til å bli gravid, vil legen din registrere med hver resept at de nødvendige tiltakene ovenfor har blitt utført.

#### **Før menn** som tar Thalidomide Lipomed

Talidomid går over i sæden. Derfor må du ikke ha ubeskyttet samleie, selv om du har hatt vasektomi.

- Graviditet og enhver eksponering under graviditet må unngås. Bruk alltid kondom
  - o under behandlingen
  - o i minst 7 dager etter at behandlingen er avsluttet.
- Du må ikke donere sæd
  - o under behandlingen
  - o i minst 7 dager etter at behandlingen er avsluttet

## For alle pasienter

Snakk med lege før du bruker Thalidomide Lipomed dersom noe av det følgende gjelder for deg:

- Du ikke forstår rådene om prevensjon fra legene, eller du ikke føler deg i stand til å følge dem.
- Du har hatt et hjerteinfarkt, tidligere har hatt en blodpropp, eller dersom du røyker, har høyt blodtrykk eller høyt kolesterolnivå. Under behandlingen med Thalidomide Lipomed vil du være utsatt for en økt risiko for å få blodpropp i venene og arteriene (se også avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).
- du har opplevd eller har underliggende nevropati, dvs. nerveskade som forårsaker kribling, unormal koordinasjonsevne eller smerter i hender eller føtter (se også avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).
- Du har opplevd eller har underliggende lav puls (dette kan være et symptom på bradykardi).
- Du har høyt blodtrykk i lungearteriene (se også avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).
- Du har redusert antall hvite blodceller (nøytropeni) ledsaget av feber og infeksjon.
- Du har redusert antall blodplater. Du vil være mer utsatt for blødninger og blåmerker.
- Du har eller har hatt leverskade (leversykdom) inkludert unormale leverprøver.
- Du har eller tidligere har hatt alvorlige hudreaksjoner kalt Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse eller legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (også kjent som DRESS eller legemiddeloverfølsomhetssyndrom) (for beskrivelse av symptomer, se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).
- Du har fått en allergisk reaksjon ved bruk av talidomid, som utslett, kløe, hevelse, svimmelhet eller pustevansker.
- Du har opplevd søvnighet.
- Du har opplevd feber, frysninger og kraftig skjelving, eventuelt med påfølgende lavt blodtrykk og forvirring (dette kan være symptomer på alvorlige infeksjoner)
- Du har eller noen gang har hatt virusinfeksjon, spesielt vannkopper, helvetesild, hepatitt B-infeksjon eller hiv. Snakk med lege hvis du er usikker. Behandling med Thalidomide Lipomed kan føre til at virus blir aktivt igjen hos pasienter som bærer det, noe som medfører tilbakefall av infeksjonen. Legen bør sjekke om du noen gang har hatt hepatitt B-infeksjon.
- Du har nyre- eller leverproblemer (se også avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).

Funksjonen av skjoldbruskkjertelen din kan undersøkes før du tar talidomid, og overvåkes under behandlingen.

Informer din lege eller sykepleier umiddelbart hvis du noen gang under eller etter din behandling opplever følgende: tåkesyn, tap av syn eller dobbeltsyn, talevansker, svakhet i en arm eller et bein, endret ganglag eller problemer med balansen, vedvarende nummenhet, nedsatt eller tap av hudfølelse, hukommelsestap eller forvirring. Alle disse kan være symptomer på en alvorlig og potensielt dødelig hjernetilstand kalt progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Dersom du hadde disse symptomene før du begynte behandling med Thalidomide Lipomed og du opplever forandringer i symptomene, må du fortelle legen din det.

Legen vil kanskje sjekke om du har en samlet stor mengde svulster i hele kroppen, inkludert benmargen. Dette kan føre til en tilstand hvor svulsten brytes ned og gir unormale nivåer av kjemiske substanser i kroppen, som kan medføre nyresvikt (denne tilstanden kalles tumorlysesyndrom) (se også avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).

Legen må evaluere om du utvikler andre typer blodkreft (kalt akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom) i løpet av behandlingen med Thalidomide Lipomed (se også avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).

Du må ikke donere blod i løpet av Thalidomide Lipomed-behandlingen og i minst 7 dager etter at behandlingen er avsluttet.

Dersom du ikke er sikker på om det ovenfor gjelder for deg skal du snakke med lege før du bruker Thalidomide Lipomed.

## **Barn og ungdom**

Thalidomide Lipomed anbefales ikke til bruk hos barn og ungdom under 18 år.

## **Andre legemidler og Thalidomide Lipomed**

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler, inkludert naturlegemidler.

Du må informere legen dersom du bruker noen av de følgende legemidlene:

- Legemidler som forårsaker søvnighet, ettersom talidomid kan øke effekten. Dette omfatter beroligende midler (som angstdempende midler, sovemedisiner, antipsykotika, H<sub>1</sub>-antihistaminer, opiatderivater og barbiturater).
- Legemidler som demper hjerterytmen (gir bradykardi, som antikolinesteraser og betablokkere).
- Legemidler som brukes ved hjerteproblemer og -komplikasjoner (som digoksin), eller som blodfortynnende midler (som warfarin).
- Legemidler som er forbundet med nevropati, som andre typer kreftbehandling.
- Legemidler brukes som prevensjon.

## **Inntak av Thalidomide Lipomed sammen med mat og drikke og alkohol**

Ikke drikk alkohol når du tar Thalidomide Lipomed. Dette er fordi alkohol kan gjøre at du blir søvnig, og Thalidomide Lipomed kan gjøre deg enda trette.

## **Graviditet og amming**

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### Graviditet

Talidomid forårsaker alvorlige fødselsdefekter eller død for et ufødt barn.

- Så lite som én drasjert tablett tatt av en gravid kvinne kan føre til at barnet får alvorlige fødselsdefekter.
- Disse defektene kan inkludere forkortede armer eller ben, misdannede hender eller føtter, øyne- eller øredefekter, samt problemer med indre organer.

Dersom du er gravid, må du ikke ta Thalidomide Lipomed. Du må heller ikke bli gravid mens du tar Thalidomide Lipomed.

Du må bruke en effektiv prevensjonsmetode hvis du er en kvinne som er i stand til å bli gravid (se avsnitt 2, «Hva du må vite før du bruker Thalidomide Lipomed»).

## **Du må stoppe behandlingen og underrette legen med en gang dersom**

- du ikke får eller tror at du har gått glipp av en menstruasjonsperiode, eller dersom du har uvanlig menstruasjonsblødning, eller dersom du mistenker at du er gravid,
- du har heteroseksuelt samleie uten å bruke et effektivt prevensjonsmiddel.

Dersom du blir gravid mens du får behandling med Thalidomide Lipomed, må du stoppe behandlingen og informere legen umiddelbart.

For menn som tar Thalidomide Lipomed, som har en kvinnelig partner som er i stand til å bli gravid, vennligst se avsnitt 2 «Hva du må vite før du bruker Thalidomide Lipomed». Dersom din partner blir gravid mens du tar talidomid, må du informere legen umiddelbart.

### Amming

Du skal ikke amme når du tar Thalidomide Lipomed, siden det ikke er kjent om talidomid går over i morsmelken hos mennesker.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner dersom du opplever bivirkninger, som f.eks. svimmelhet, tretthet, søvnighet eller sløret syn.

### **Thalidomide Lipomed drasjerte tabletter inneholder laktose og sukrose**

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor enkelte sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

### **3. Hvordan du bruker Thalidomide Lipomed**

Bruk alltid Thalidomide Lipomed nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

#### **Hvor mye du skal ta**

Den anbefalte dosen er 200 mg (2 x 100 mg drasjert tablett) daglig for voksne inntil 75 år eller 100 mg (1 x 100 mg drasjert tablett) daglig for voksne over 75 år. Men legen vil bestemme riktig dose for deg, overvåke progresjonen og kanskje justere dosen. Legen vil fortelle deg hvordan du skal ta Thalidomide Lipomed og hvor lenge du må ta det (se avsnitt 2 «Hva du må vite før du bruker Thalidomide Lipomed»).

Thalidomide Lipomed tas daglig i behandlingssykluser, hver syklus varer i 6 uker, i kombinasjon med melfalan og prednison, som tas på dagene 1 til 4 av hver 6-ukers syklus.

#### **Inntak av dette legemidlet**

- Ikke knekk eller tygg de drasjerte tablettene. Dersom pulver fra en ødelagt Thalidomide Lipomed drasjert tablett kommer i kontakt med huden, skal huden omgående vaskes grundig med såpe og vann.
- Helsepersonell, omsorgspersoner og familiemedlemmer skal bruke engangshansker når de håndterer blisterpakningene eller de drasjerte tablettene. Hanskene skal deretter tas av med forsiktighet for å unngå at huden eksponeres, legges i en plastpose av polyetylen som kan forsegles og kastes i henhold til lokale krav. Hendene skal deretter vaskes grundig med såpe og vann. Kvinner som er gravide eller har mistanke om at de er gravide skal ikke håndtere blisterpakningene eller de drasjerte tablettene.
- Ta dette legemidlet gjennom munnen.
- Svelg de drasjerte tablettene hele med et fullt glass vann.
- Ikke knus eller tygg de drasjerte tablettene.
- Ta de drasjerte tablettene som en enkelt dose før du legger deg. Dette vil gjøre det mindre sannsynlig at du føler deg trett ved andre tidspunkter.

#### **Dersom du tar for mye av Thalidomide Lipomed**

Dersom du tar mer Thalidomide Lipomed enn du skal, snakk med en lege eller dra til et sykehus med en gang. Dersom det er mulig, ta legemiddelpakningen og dette pakningsvedlegget med deg.

#### **Dersom du har glemt å ta Thalidomide Lipomed**

Dersom du glemmer å ta Thalidomide Lipomed til vanlig tid

- og det er gått mindre enn 12 timer: ta de drasjerte tablettene straks;
- det er gått mer enn 12 timer: ikke ta de drasjerte tablettene. Ta de neste drasjerte tablettene til vanlig tid neste dag.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger kan forekomme med dette legemidlet:

**Slutt å ta Thalidomide Lipomed og oppsøk en lege umiddelbart hvis du merker følgende alvorlige bivirkninger - du kan trenge akutt medisinsk behandling:**

- Kraftige og alvorlige hudreaksjoner. Hudbivirkningene kan vises som utslett med eller uten blemmer. Hudirritasjon, sår eller hevelser i munn, svelg, øyne, nese og rundt kjønnsorganer, væskeansamling og feber samt influensalignende symptomer kan forekomme. Slike symptomer kan være tegn på de sjeldne og alvorlige hudreaksjonene Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og DRESS-syndrom.
- Allergiske reaksjoner som kløende utslett lokalt eller over hele kroppen, samt angioødem og anafylaktisk reaksjon (alvorlige typer av allergiske reaksjoner som kan gi seg utslag som elveblest, utslett, hevelse i øyne, munn eller ansikt, problemer med å puste, eller kløe).

**Informér legen din umiddelbart dersom du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger:**

- **Nummenhet, kribling, unormal koordinasjonsevne eller smerte i hender og føtter.**  
Dette kan skyldes nerveskade (kalt «perifer nevropati»), som er en svært vanlig bivirkning. Det kan bli veldig alvorlig, smertefullt og invalidiserende. Dersom du erfarer slike symptomer må du ta kontakt med legen umiddelbart. Legen kan redusere dosen eller avbryte behandlingen. Denne bivirkningen skjer vanligvis etter at du har tatt dette legemidlet i flere måneder, men det kan skje tidligere enn dette. Det kan også av og til skje en tid etter at behandlingen er avsluttet. Det kan hende at det ikke forsvinner, eller at det forsvinner langsomt.
- **Plutselige smerter i brystet eller pustevansker.**  
Dette kan være fordi blodpropper befinner seg i arteriene som fører til lungene (kalt «lungeembolisme»), som er en vanlig bivirkning. Disse kan oppstå under behandlingen, eller etter at behandlingen er avsluttet.
- **Smerter eller hevelser i bena, spesielt i nedre ben eller leggene.**  
Dette kan skyldes blodpropper i venene i benet (dyp venetrombose), som er en vanlig bivirkning. Disse kan oppstå under behandlingen, eller etter at behandlingen er avsluttet.
- **Brystmerter med utstråling til armer, nakke, kjeve, rygg eller mage, svetting og åndenød, kvalme eller oppkast.**  
Dette kan være symptomer på et hjerteanfall/hjerteinfarkt (som kan skyldes blodpropper i arteriene i hjertet).
- **Problemer med å se eller snakke, noe som er midlertidig.**  
Dette kan være symptomer på et slag (som kan skyldes en propp i en arterie i hjernen).
- **Feber, frysninger, sår hals, hoste, munnsår eller andre infeksjonssymptomer.**
- **Blødninger eller blåmerker uten noen skade.**

**Andre bivirkninger omfatter:**

Det er viktig å være klar over at et lite antall pasienter med myelomatose kan utvikle andre typer kreft, spesielt blodkreft, og det er mulig at denne risikoen kan økes med Thalidomide Lipomed-behandling; derfor bør legen overveie fordelene og risikoene nøye når du får foreskrevet Thalidomide Lipomed.

**Svært vanlige** (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- Forstoppelse.
- Svimmelhet.
- Søvnighet, tretthet.
- Risting (skjelving)
- Redusert eller unormal følelse (dysestesi).
- Hevelser i hender og føtter.
- Lavt antall blodceller. Dette kan bety at det vil være mer sannsynlig at du får infeksjoner. Legen kan overvåke blodcelleantallet under behandling med Thalidomide Lipomed.

**Vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- Fordøyelsesbesvær, kvalme, oppkast, tørr munn.
- Utslett, tørr hud.
- Redusert antall hvite blodceller (nøytropeni) ledsaget av feber og infeksjon.
- Redusert antall røde og hvite blodceller og blodplater på samme tid (pancytopeni).
- Svakhet eller ustøhet, mangel på energi eller styrke, lavt blodtrykk.
- Feber, generell uvelhet.
- Krampeanfallet.
- En spennende følelse i hodet som gjør det vanskelig å reise seg opp og bevege seg normalt.
- Sløret syn
- Luftveisinfeksjon (lungebetennelse), lungesykdom.
- Langsom hjerterefreknens, hjertesvikt.
- Depresjon, forvirring, humørsvingninger, angst.
- Nedsatt hørsel eller døvhet.
- Nyresykdom (nyresvikt).

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

- Betennelse og hevelse i lungerørene (bronkitt).
- Betennelse i cellene som bekler mageveggen.
- Et hull i en del av tykktarmen (kolon) som kan forårsake infeksjon.
- Tarmobstruksjon.
- Blodtrykksfall i oppreist stilling, som kan føre til besvimelse.
- Uregelmessige hjerteslag (hjerteblokk eller atrieflimmer), svimmelhet eller besvimelse.

**Ikke kjent** (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Underaktiv skjoldbruskkjertel (hypotyreoidisme).
- Seksuell dysfunksjon, for eksempel impotens.
- Alvorlig blodinfeksjon (sepsis) ledsaget av feber, frysninger og kraftig skjelving og av og til komplisert av lavt blodtrykk og forvirring (septisk sjokk).
- Tumorlysesyndrom – stoffskiftekomplikasjoner som kan oppstå ved behandling av kreft og av og til uten behandling. Disse komplikasjonene skyldes nedbrytningsprodukter fra døende kreftceller og kan omfatte følgende: endret blodsammensetning, høyt nivå av kalium, fosfor og urinsyre, og lavt nivå av kalsium, som kan medføre endret nyrefunksjon, hjertebank, krampeanfallet og av og til dødsfall.
- Leverskade (leversykdom), inkludert unormale leverprøver.
- Mage- eller tarmblødninger (gastrointestinalblødning).
- Forverring av symptomer på Parkinsons sykdom (som skjelving, depresjon eller forvirring).
- Smerter i øvre deler av buken og/eller rygg, som kan være kraftige og vedvare i noen få dager, av og til ledsaget av kvalme, brekninger, feber og rask puls. Disse symptomene kan være en følge av betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt).
- Økt blodtrykk i blodårer som forsyner lungene, som kan medføre kortpustethet, tretthet, svimmelhet, brystmerter, raskere hjerteslag eller hevelse i bena eller anklene (lungehypertensjon).
- Virusinfeksjoner, inkludert herpes zoster (også kjent som “helvetesild”, en virussykdom som gir smertefullt hudutslett med blemmer) og tilbakefall av hepatitt B-infeksjon (som kan medføre gulfarget hud og gulfargede øyne, mørkebrun urin, smerter i høyre side av magen, feber og kvalme eller oppkast).
- En hjernetilstand med symptomer som omfatter synsforandringer, hodepine, krampeanfallet og forvirring, med eller uten høyt blodtrykk (posterior reversibelt encefalopatisyndrom eller PRES).
- En tilstand i huden som skyldes betennelse i små blodårer, sammen med smerter i leddene og feber (leukocytoklastisk vaskulitt).



## **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Thalidomide Lipomed**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager skader eller tegn på manipulasjon.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Ved slutten av behandlingen bør du returnere alle ubrukte drasjerte tabletter til apoteket eller legen. Disse tiltakene forhindrer misbruk.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Thalidomide Lipomed**

- Virkestoff er talidomid. Hver tablett inneholder 100 mg talidomid.
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat (se avsnitt 2 «Hva du må vite før du bruker Thalidomide Lipomed»), kopovidon (E1208), talkum (E553b), magnesiumstearat (E470b), mikrokrystallinsk cellulose [E460(i)], aluminiumsilikat (E559), sukrose (se avsnitt 2 «Hva du må vite før du tar Thalidomide Lipomed»), gummi arabikum (E414), kalsiumkarbonat (E170), titandioksid (E171).

### **Hvordan Thalidomide Lipomed ser ut og innholdet i pakningen**

Thalidomide Lipomed 100 mg drasjerte tabletter er hvite sukkerdrasjerte tabletter. De drasjerte tablettene leveres i en kartong som inneholder 30 drasjerte tabletter (3 blisterpakninger med 10 drasjerte tabletter hver).

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
79576 Weil am Rhein  
Tyskland

### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.