lipomed

Thalidomid Lipomed 100 mg überzogene Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thalidomid Lipomed 100 mg überzogene Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede überzogene Tablette enthält 100 mg Thalidomid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Lactose-Monohydrat (100 mg pro überzogene Tablette), Saccharose (81 mg pro überzogene Tablette)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette
Weiße, runde, gewölbte überzogene Tabletten mit einem Durchmesser von ungefähr 10,2 mm und einer Dicke von ungefähr 5,5 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Thalidomid Lipomed in Kombination mit Melphalan und Prednison ist indiziert für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem multiplen Myelom ab einem Alter von ≥ 65 Jahren bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht in Frage kommt.

Thalidomid Lipomed muss über das Thalidomid-Lipomed-Schwangerschaftsverhütungsprogramm verschrieben und abgegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie darf nur von Ärzten eingeleitet und beaufsichtigt werden, die Erfahrung in der Anwendung von immunmodulatorischen oder chemotherapeutischen Wirkstoffen haben und denen die Risiken einer Thalidomid-Behandlung sowie die notwendigen Kontrollmaßnahmen vollumfänglich bekannt sind (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Thalidomid beträgt 200 mg oral pro Tag.

Jede überzogene Tablette Thalidomid Lipomed enthält 100 mg Thalidomid, während andere verfügbare Thalidomid-haltige Arzneimittel in der Regel 50 mg Thalidomid enthalten. Dies muss berücksichtigt werden, und der Patient muss entsprechend angewiesen werden.

Es sollten maximal 12 Zyklen von jeweils 6 Wochen (42 Tage) gegeben werden.

Siehe Tabelle 1

Die Patienten sollten auf Folgendes überwacht werden: thromboembolische Ereignisse, periphere Neuropathie, schwere Hautreaktionen, Bradykardie, Synkope, Somnolenz, Neutropenie und Thrombozytopenie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Je nach beobachteter Toxizität, abhängig vom NCI-CTC-(National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) Grad, kann eine Dosisverzögerung, eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein.

Tabelle 1: Initialdosen von Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

Alter (Jahre)	ANC* (/µl)		Thrombozytenzahl (/µl)	Thalidomid[a,b]	Melphalan[c,d,e]	Prednison[f]
≤ 75	≥ 1.500	UND	≥ 100.000	200 mg täglich	0,25 mg/kg täglich	2 mg/kg täglich
≤ 75	< 1.500 aber ≥ 1.000	ODER	< 100.000 aber ≥ 50.000	200 mg täglich	0,125 mg/kg täglich	2 mg/kg täglich
> 75	≥ 1.500	UND	≥ 100.000	100 mg täglich	0,20 mg/kg täglich	2 mg/kg täglich
> 75	< 1.500 aber ≥ 1.000	ODER	< 100.000 aber ≥ 50.000	100 mg täglich	0,10 mg/kg täglich	2 mg/kg täglich

* ANC: Absolute Neutrophilenzahl
[a] Thalidomid wird einmal täglich vor dem Schlafengehen an den Tagen 1 bis 42 eines jeden 42-tägigen Zyklus eingenommen.
[b] Aufgrund der sedierenden Wirkung von Thalidomid verbessert die Einnahme vor dem Schlafengehen bekanntermaßen die allgemeine Verträglichkeit.
[c] Melphalan wird einmal täglich an den Tagen 1 bis 4 eines jeden 42-tägigen Zyklus eingenommen.
[d] Melphalan-Dosierung: Bei mäßiger (Kreatinin-Clearance: ≥ 30 aber < 50 ml/min) oder schwerer (Kreatinin-Clearance: < 30 ml/min) Niereninsuffizienz um 50 % reduzieren.
[e] Maximale Melphalan-Tagesdosis: 24 mg (Patienten ≤ 75 Jahre) bzw. 20 mg (Patienten > 75 Jahre).
[f] Prednison wird einmal täglich an den Tagen 1 bis 4 eines jeden 42-tägigen Zyklus eingenommen.

Wenn seit dem Auslassen einer Dosis weniger als 12 Stunden vergangen sind, kann der Patient die Dosis nachholen. Wenn seit dem Auslassen einer Dosis zur gewohnten Zeit mehr als 12 Stunden vergangen sind, sollte der Patient die Dosis nicht nehmen, sondern die nächste Dosis am folgenden Tag zur gewohnten Zeit einnehmen.

Thromboembolische Ereignisse
Mindestens während der ersten 5 Monate der Behandlung sollte insbesondere bei Patienten mit weiteren thrombogenen Risikofaktoren eine Thromboseprophylaxe durchgeführt werden. Die Anwendung von Arzneimitteln zur Thromboseprophylaxe, wie niedermolekulare Heparine oder Warfarin, sollte empfohlen werden. Die Entscheidung, Arzneimittel zur Thromboseprophylaxe anzuwenden, sollte bei jedem Patienten individuell nach einer sorgfältigen Bewertung der zugrundeliegenden Risikofaktoren getroffen werden (siehe Abschnitt 4.4, 4.5 und 4.8).

Falls bei einem Patienten ein thromboembolisches Ereignis auftritt, ist die Behandlung zu unterbrechen und eine standardgemäße Antikoagulation einzuleiten. Sobald der Patient unter der Antikoagulationsbehandlung stabilisiert ist und etwaige Komplikationen des thromboembolischen Ereignisses behandelt wurden, kann die Thalidomid-Behandlung unter Umständen nach Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit der ursprünglichen Dosis wiederaufgenommen werden. Während der Thalidomid-Therapie sollte die Antikoagulationsbehandlung bei dem Patienten fortgeführt werden.

Neutropenie
Die Leukozytenzahl und das Differentialblutbild müssen entsprechend den onkologischen Leitlinien laufend kontrolliert werden, insbesondere bei Patienten, die für eine Neutropenie anfälliger sein können. Je nach beobachteter Toxizität, abhängig vom NCI-CTC-Grad, kann eine Dosisverzögerung, eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein.

Thrombozytopenie
Die Thrombozytenzahl muss entsprechend den onkologischen Leitlinien laufend kontrolliert werden. Je nach beobachteter Toxizität, abhängig vom NCI-CTC-Grad, kann eine Dosisverzögerung, eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein.

Periphere Neuropathie
Dosismodifikationen aufgrund peripherer Neuropathie sind in Tabelle 2 beschrieben.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2

Thalidomid Lipomed ist nur als 100 mg überzogene Tabletten erhältlich. Daher kann es nicht Patienten gegeben werden, die weniger als eine volle Dosis von 100 mg benötigen. Wenn eine andere Dosis erforderlich ist, sollten andere Thalidomid-Produkte angewendet werden, die diese Möglichkeit bieten.

Allergische Reaktionen und schwere Hautreaktionen
Bei einem Grad-2- oder Grad-3-Hautausschlag ist eine Unterbrechung oder Beendigung der Thalidomid-Behandlung zu erwägen.
Bei Angioödem, anaphylaktischer Reaktion, Grad-4-Hautausschlag, exfoliativem oder bullösem Ausschlag oder bei Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) oder einer Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) muss die Thalidomid-Behandlung beendet werden und darf nach dem Absetzen aufgrund dieser Reaktionen nicht wieder aufgenommen werden.

Ältere Patienten
Für ältere Patienten ≤ 75 Jahre werden keine spezifischen Dosisanpassungen empfohlen. Für Patienten > 75 Jahre beträgt die empfohlene Initialdosis von Thalidomid 100 mg pro Tag. Die Initialdosis von Melphalan wird bei älteren Patienten > 75 Jah-

Tabelle 2: Empfohlene Dosismodifikationen bei einer mit Thalidomid in Zusammenhang stehenden Neuropathie in der First-line-Therapie des multiplen Myeloms

Schweregrad der Neuropathie	Modifikation der Dosis und des Behandlungsregimes
Grad 1 (Parästhesie, Schwäche und/oder Verlust von Reflexen) ohne Funktionsverlust	Der Patient sollte durch weitere klinische Untersuchungen überwacht werden. Bei Verschlechterung der Symptomatik ist eine Reduktion der Dosis in Betracht zu ziehen. Jedoch folgt einer Dosisreduktion nicht unbedingt eine Verbesserung der Symptome.
Grad 2 (funktions- aber nicht die Alltagsaktivität beeinträchtigend)	Dosis reduzieren oder Behandlung unterbrechen und den Patienten durch weitere klinische und neurologische Untersuchungen überwachen. Sollte sich keine Besserung einstellen oder eine weitere Verschlechterung der Neuropathie auftreten, ist die Behandlung zu unterbrechen. Bei einem Abklingen der Neuropathie auf Grad 1 oder besser kann die Behandlung je nach Nutzen-Risiko-Abwägung wiederaufgenommen werden.
Grad 3 (die Alltagsaktivität beeinträchtigend)	Behandlung abbrechen
Grad 4 (behindernde Neuropathie)	Behandlung abbrechen

re reduziert unter Berücksichtigung der Knochenmarkreserve und Nierenfunktion vor Therapiebeginn. Je nach Knochenmarkreserve beträgt die empfohlene Initialdosis von Melphalan 0,1 bis 0,2 mg/kg täglich, wobei bei mäßiger (Kreatinin-Clearance: ≥ 30 aber < 50 ml/min) oder schwerer (Kreatinin-Clearance: < 30 ml/min) Niereninsuffizienz eine weitere Dosisreduktion um 50 % vorgenommen wird. Die maximale Tagesdosis von Melphalan beträgt bei Patienten > 75 Jahre 20 mg (siehe Tabelle 1).

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion
Die Anwendung von Thalidomid wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht speziell untersucht. Für diese Patientengruppen liegen keine speziellen Dosierungsempfehlungen vor. Patienten mit schweren Organschäden sollten sorgfältig auf Nebenwirkungen beobachtet werden.

Kinder und Jugendliche
Es gibt im Anwendungsgebiet multiples Myelom keinen relevanten Nutzen von Thalidomid Lipomed bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Thalidomid Lipomed sollte als Einzeldosis vor dem Schlafengehen eingenommen werden, um die Auswirkungen von Schläfrigkeit zu verringern. Die überzogenen Tabletten sollten nicht zerkleinert werden. Wenn Thalidomid-Pulver mit der Haut in Berührung kommt, sollte die Haut sofort und gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden. Wenn Thalidomid mit den Schleimhäuten in Berührung kommt, sollten diese gründlich mit Wasser gespült werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Thalidomid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Frauen, die schwanger sind (siehe Abschnitt 4.6)
- Gebärfähige Frauen, es sei denn, alle Anforderungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6) werden erfüllt
- Männliche Patienten, die die erforderlichen Verhütungsmaßnahmen nicht anwenden können oder wollen (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Teratogene Wirkungen

Thalidomid wirkt beim Menschen hochgradig teratogen und führt in hohem Maße zu schweren und lebensbedrohlichen Fehlbildungen. Thalidomid darf niemals von schwangeren Frauen eingenommen werden oder von Frauen, die schwanger werden könnten, es sei denn, alle Anforderungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden erfüllt. Die Anforderungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms müssen von allen männlichen und weiblichen Patienten erfüllt werden.

Kriterien für nicht gebärfähige Frauen

Eine Patientin oder die Partnerin eines Patienten gilt als gebärfähig, es sei denn, sie erfüllt mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Alter von ≥ 50 Jahren und seit ≥ 1 Jahr auf natürliche Weise amenorrhoisch (eine Amenorrhö nach einer Krebstherapie oder während der Stillzeit schließt eine Gebärfähigkeit nicht aus).
- Vorzeitige Ovarialinsuffizienz, die durch einen Facharzt für Gynäkologie bestätigt wurde
- Vorherige bilaterale Salpingo-Oophorektomie oder Hysterektomie
- XY-Genotyp, Turner-Syndrom, Uterusagenesie

Beratung

Bei gebärfähigen Frauen ist Thalidomid kontraindiziert, es sei denn, alle folgenden Voraussetzungen werden erfüllt:

- Die Patientin ist sich des teratogenen Risikos für das ungeborene Kind bewusst.
- Die Patientin versteht die Notwendigkeit der Durchführung einer zuverlässigen Kontrazeption, die ohne jegliche Unterbrechung mindestens 4 Wochen vor Therapiebeginn, während der gesamten Dauer der Behandlung und mindestens 4 Wochen nach Beendigung der Therapie angewendet werden muss.
- Auch wenn eine gebärfähige Frau amenorrhoisch ist, muss sie alle Anweisungen für eine zuverlässige Empfängnisverhütung befolgen.
- Die Patientin muss in der Lage sein, zuverlässige kontrazeptive Maßnahmen einzuhalten.
- Die Patientin wurde informiert und versteht die möglichen Konsequenzen einer Schwangerschaft und die Notwendigkeit, sich sofort ärztlich untersuchen zu lassen, falls das Risiko besteht, dass eine Schwangerschaft eingetreten ist.
- Die Patientin versteht die Notwendigkeit, die Behandlung schnellstmöglich zu beginnen, sobald Thalidomid nach einem negativen Schwangerschaftstest an sie abgegeben wurde.
- Die Patientin versteht die Notwendigkeit von Schwangerschaftstests und erklärt sich bereit, einen solchen alle 4 Wochen durchführen zu lassen, außer bei einer bestätigten Sterilisation (Tubenligatur).
- Die Patientin bestätigt, dass sie die Gefahren und erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen versteht, die mit der Anwendung von Thalidomid verbunden sind.

Da Thalidomid in der Samenflüssigkeit vorhanden ist, müssen männliche Patienten unter der Thalidomid-Therapie als Vorsichtsmaßnahme die folgenden Voraussetzungen erfüllen:

- Der Patient ist sich des teratogenen Risikos bewusst, wenn er mit einer schwangeren Frau oder einer gebärfähigen Frau sexuell verkehrt.
- Der Patient versteht die Notwendigkeit der Verwendung eines Kondoms (auch wenn er sich einer Vasektomie unterzogen hat), wenn er während der Behandlung, während Einnahmeunterbrechungen und bis mindestens 7 Tage nach Beendigung der Behandlung mit einer schwangeren Frau oder einer gebärfähigen Frau, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet, sexuell verkehrt.
- Der Patient versteht, dass er bei Eintritt einer Schwangerschaft seiner Partnerin während oder bis zu 7 Tage nach Beendigung der Einnahme von Thalidomid seinen behandelnden Arzt sofort informieren muss und dass empfohlen wird, die Partnerin zur weiteren Beurteilung und Beratung an einen auf dem Gebiet der Teratologie spezialisierten oder hierin erfahrenen Arzt zu überweisen.

Der verschreibende Arzt muss sicherstellen, dass:

- der Patient / die Patientin die Anforderungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms einhält und ausreichend verstanden hat.
- der Patient / die Patientin die zuvor angeführten Bedingungen akzeptiert.

Empfängnisverhütung

Gebärfähige Frauen müssen mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der gesamten Dauer der Behandlung und für mindestens 4 Wochen nach Beendigung der Thalidomid-Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Dies gilt auch für den Fall einer Einnahmeunterbrechung, es sei denn, die Patientin sichert eine absolute und ununterbrochene Abstinenz zu, die sie jeden Monat neu bestätigen muss. Patientinnen, die bisher keine zuverlässige Kontrazeption angewendet haben, müssen zur Beratung bevorzugt an entsprechend ausgebildetes medizinisches Fachpersonal überwiesen werden, damit Maßnahmen zur Empfängnisverhütung eingeleitet werden können.

Die folgenden Methoden sind Beispiele für eine zuverlässige Empfängnisverhütung:
- Implantat
- Levonorgestrel-freisetzendes Intrauterin-Pessar (IUP)
- Depot-Medroxyprogesteronacetat
- Sterilisation (Tubenligatur)
- Geschlechtsverkehr ausschließlich mit einem vasektomierten Partner. Die Vasektomie muss durch zwei negative Samenanalysen bestätigt worden sein.
- Reine Progesteron-Pillen (d. h. Desogestrel) mit ovulationsinhibierender Wirkung

Angesichts des erhöhten Risikos für venöse Thromboembolien bei Patienten mit multiplem Myelom (MM) werden kombinierte orale Kontrazeptiva nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn eine Patientin gegenwärtig ein kombiniertes orales Kontrazeptivum anwendet, sollte sie auf eine der oben aufgeführten zuverlässigen Methoden umgestellt werden. Das Risiko für eine venöse Thromboembolie bleibt für 4 – 6 Wochen nach Absetzen eines kombinierten oralen Kontrazeptivums weiter bestehen.

Schwangerschaftstest

Bei gebärfähigen Frauen müssen medizinisch überwachte Schwangerschaftstests mit einer Sensitivität von mindestens 25 mIE/ml wie unten beschrieben durchgeführt werden. Diese Anforderung bezieht sich auch auf gebärfähige Frauen, die absolut und ununterbrochen abstinent sind.

Vor Beginn der Behandlung

Ein medizinisch überwachter Schwangerschaftstest muss während des Arztbesuchs, bei dem Thalidomid verschrieben wird, oder in den 3 Tagen vor dem Besuch bei dem verschreibenden Arzt durchgeführt werden, nachdem die Patientin für mindestens 4 Wochen eine zuverlässige Kontrazeptionsmethode angewendet hat. Der Test muss sicherstellen, dass die Patientin nicht schwanger ist, wenn sie die Therapie mit Thalidomid beginnt.

Nachbeobachtung und Therapieende

Ein medizinisch überwachter Schwangerschaftstest muss alle 4 Wochen, einschließlich 4 Wochen nach Ende der Behandlung, wiederholt werden, außer bei einer bestätigten Sterilisation (Tubenligatur). Diese Schwangerschaftstests sollten am Tag der ärztlichen Verschreibung oder in den 3 Tagen vor dem Besuch beim verschreibenden Arzt vorgenommen werden.

Männer

Da Thalidomid in der Samenflüssigkeit vorhanden ist, müssen alle männlichen Patienten als Vorsichtsmaßnahme während der gesamten Dauer der Behandlung, während Behandlungsunterbrechungen und für mindestens 7 Tage nach Beendigung der Behandlung ein Kondom verwenden, wenn ihre Partnerin schwanger ist oder wenn sie gebärfähig ist und keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet.
Männliche Patienten dürfen während der Behandlung (auch während Behandlungsunterbrechungen) sowie für mindestens 7 Tage nach Beendigung der Thalidomid-Behandlung weder Samen noch Sperma spenden.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

Die Patienten sollten angewiesen werden, dieses Arzneimittel niemals an eine andere Person weiterzugeben und alle nicht eingenommenen überzogenen Tabletten nach Beendigung der Behandlung in ihrer Apotheke zurückzugeben.

Patienten dürfen während der Behandlung (auch während Behandlungsunterbrechungen) und für mindestens 7 Tage nach Beendigung der Thalidomid-Behandlung kein Blut spenden.

Angehörige der Heilberufe und Pflegekräfte müssen bei der Handhabung der Blisterpackungen oder überzogenen Tabletten Einweghandschuhe tragen. Schwangere oder Frauen, die schwanger sein könnten, dürfen die Blisterpackungen oder überzogenen Tabletten nicht handhaben (siehe Abschnitt 6.6).

Schulungsmaterialien, Einschränkungen für die Verordnung und Abgabe

Um Patienten darin zu unterstützen, eine fetale Exposition mit Thalidomid zu vermeiden, wird der Inhaber der Zulassung den Angehörigen der Heilberufe Schulungsmaterialien zur Verfügung stellen, um die Warnungen vor der Teratogenität von Thalidomid zu verstärken, vor Beginn der Behandlung eine Beratung zur Empfängnisverhütung zu führen und Aufklärung über die Notwendigkeit von Schwangerschaftstests zu liefern.

Der verschreibende Arzt muss den Patienten über das zu erwartende teratogene Risiko und die strengen Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen, wie sie im Schwangerschaftsverhütungsprogramm beschrieben sind, aufklären und die Patienten mit der entsprechenden Patienteninformationsbroschüre, einer Patientenkarte und/oder einem gleichwertigen Instrument ausstatten, wie mit der jeweils zuständigen nationalen Behörde abgestimmt. Es wurde ein kontrolliertes Zugangsprogramm in Zusammenarbeit mit der jeweils zuständigen nationalen Behörde implementiert, das die Verwendung einer Patientenkarte und/oder eines gleichwertigen Instruments zur Kontrolle der Verschreibung und/oder Abgabe umfasst sowie die Erfassung von Informationen über die Indikation, um die Off-Label-Anwendung innerhalb des Landes zu überwachen. Es wird empfohlen, den Schwangerschaftstest, die Ausstellung des Rezeptes und die Abgabe des Arzneimittels idealerweise am selben Tag durchzuführen. Die Abgabe von Thalidomid an gebärfähige Frauen muss innerhalb von 7 Tagen nach der Verschreibung und nach einem ärztlich überwachten Schwangerschaftsstest mit negativem Ergebnis erfolgen. Bei gebärfähigen Frauen darf die Verschreibung entsprechend den Dosierungsschemata für die zugelassenen Indikationen für eine maximale Behandlungsdauer von 4 Wochen (siehe Abschnitt 4.2), bei allen anderen Patienten für eine maximale Behandlungsdauer von 12 Wochen ausgestellt werden.

Amenorrhö

Die Anwendung von Thalidomid könnte mit Menstruationsstörungen einschließlich Amenorrhö assoziiert sein. Bei einer unter der Behandlung mit Thalidomid auftretenden Amenorrhö ist so lange vom Vorliegen einer Schwangerschaft auszugehen, bis medizinisch gesichert ist, dass die Patientin nicht schwanger ist. Ein eindeutiger Mechanismus, über den Thalidomid eine Amenorrhö auslösen kann, ist bislang nicht geklärt. Die gemeldeten Ereignisse traten bei jungen (prämenopausalen) Frauen (medianes Alter 36 Jahre) auf, die Thalidomid für andere Indikationen als multiples Myelom erhielten und bei denen die Amenorrhö innerhalb von 6 Monaten nach Behandlungsbeginn auftrat und bei Absetzen von Thalidomid reversibel war. In dokumentierten Fallberichten mit Hormonbestimmungen war das Amenorrhö-Ereignis mit verminderten Östradiolspiegeln und erhöhten FSH/LH-Spiegeln assoziiert. Sofern vorliegend, war die Bestimmung der Anti-Ovar-Antikörper negativ und der Prolaktinspiegel innerhalb des Normalbereichs.

Herz- und Gefäßerkrankungen

Myokardinfarkt
Es liegen Berichte über Myokardinfarkte (MI) bei Patienten vor, die mit Thalidomid behandelt wurden, insbesondere von Patienten mit bekannten Risikofaktoren. Patienten mit bekannten Risikofaktoren für einen MI, einschließlich einer früher aufgetretenen Thrombose, sind engmaschig zu überwachen und es sollten Maßnahmen ergriffen werden, um zu versuchen alle beeinflussbaren Risikofaktoren (wie z. B. Rauchen, Hypertonie und Hyperlipidämie) zu minimieren.

Venöse und arterielle thromboembolische Ereignisse
Bei Patienten, die mit Thalidomid behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (wie tiefe Venenthrombose und pulmonale Embolie) sowie für arterielle thromboembolische Ereignisse (wie Myokardinfarkt und zerebrovaskuläre Ereignisse) (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko scheint während der ersten 5 Behandlungsmonate am größten zu sein. Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe und zur Dosierung/Antikoagulationstherapie sind in Abschnitt 4.2 aufgeführt.

Ein thromboembolisches Ereignis in der Vorgeschichte oder die gleichzeitige Gabe erythropoetischer Arzneimittel oder anderer zum Beispiel im Rahmen einer Hormonersatztherapie gegebenen Arzneimittel können das Thromboembolierisiko bei diesen Patienten ebenfalls erhöhen. Aus diesem Grund sollten diese Arzneimittel bei Patienten mit multiplem Myelom, die Thalidomid mit Prednison und Melphalan erhalten, mit Vorsicht

angewendet werden. Insbesondere bei einer Hämoglobinkonzentration über 12 g/dl sollten erythropoetische Arzneimittel abgesetzt werden. Es sollten Maßnahmen ergriffen werden, um zu versuchen alle beeinflussbaren Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Hypertonie und Hyperlipidämie) zu minimieren.

Patienten und Ärzten wird geraten, auf Anzeichen und Symptome von Thromboembolien zu achten. Patienten sollten angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, falls sie Symptome wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen oder ein Anschwellen der Arme oder Beine entwickeln.

Erkrankung der Schilddrüse

Es wurden Fälle von Hypothyreose berichtet. Vor Behandlungsbeginn wird eine optimale Kontrolle von Begleiterkrankungen mit Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion empfohlen. Eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion vor Therapiebeginn und unter der Therapie wird empfohlen.

Periphere Neuropathie

Eine periphere Neuropathie ist eine sehr häufige und potenziell schwere Nebenwirkung der Behandlung mit Thalidomid, die zu irreversiblen Schäden führen kann (siehe Abschnitt 4.8). In einer Phase III-Studie lag die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer peripheren Neuropathie bei 42,3 Wochen.

Wenn bei einem Patienten eine periphere Neuropathie auftritt, sollten Dosis und Behandlungsschema entsprechend den Angaben in Abschnitt 4.2 angepasst werden.

Die sorgfältige Beobachtung von Patienten auf Symptome der peripheren Neuropathie wird empfohlen. Zu den Symptomen gehören Parästhesie, Dysästhesie, leichte Schmerzen, Koordinationsstörungen oder Schwäche.

Es wird empfohlen, dass klinische und neurologische Untersuchungen vor Beginn der Thalidomid-Behandlung bei den Patienten durchgeführt werden und während der Behandlung regelmäßige Routine-Kontrollen erfolgen.

Arzneimittel, die bekanntermaßen mit dem Auftreten einer Neuropathie in Verbindung gebracht werden, sollten bei Patienten, die Thalidomid erhalten, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Thalidomid kann zudem eine bestehende Neuropathie potenziell verstärken und sollte daher nicht bei Patienten mit klinischen Zeichen oder Symptomen einer peripheren Neuropathie angewendet werden, es sei denn, der klinische Vorteil überwiegt die Risiken.

Synkope, Bradykardie und atrioventrikulärer Block

Patienten sollten hinsichtlich des Auftretens von Synkopen, Bradykardien und eines atrioventrikulären Blocks kontrolliert werden. Gegebenenfalls kann eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung erforderlich sein.

Pulmonale Hypertonie

Bei Patienten, die mit Thalidomid behandelt wurden, wurde über Fälle von pulmonaler Hypertonie mit z. T. tödlichem Ausgang berichtet. Die Patienten sollten daher vor Beginn und auch während einer Thalidomid-Therapie auf Anzeichen und Symptome einer kardiopulmonalen Grunderkrankung untersucht werden.

Hämatologische Funktionsstörungen

Neutropenie

Die Inzidenz der als Nebenwirkung gemeldeten Neutropenie Grad 3 oder 4 war bei Patienten mit multiplem Myelom, die MPT (Melphalan, Prednison, Thalidomid) erhielten, höher als bei denjenigen, die MP (Melphalan, Prednison) erhielten: 42,7 % versus 29,5 % (IFM 99-06 Studie). Nach Markteinführung wurde über Nebenwirkungen wie febrile Neutropenie und Panzytopenie mit Thalidomid berichtet. Die Patienten müssen überwacht werden und eine Dosisverzögerung, eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Thrombozytopenie

Bei Patienten mit multiplem Myelom, die MPT erhielten, wurde über das Auftreten von Thrombozytopenie, einschließlich Nebenwirkungen mit Grad 3 oder 4, berichtet. Die Patienten müssen überwacht werden und eine Dosisverzögerung, eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Patienten und Ärzte sind angehalten, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen, auf Anzeichen und Symptome von Blutungen, einschließlich Petechien, Epistaxis und gastrointestinaler Blutungen, zu achten (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Leberfunktionsstörungen

Es wurde von Leberfunktionsstörungen, in erster Linie von auffälligen Leberwerten, berichtet. Zwischen hepatozellulären und cholestatischen Auffälligkeiten zeichnete sich kein bestimmtes Muster ab, wobei in manchen Fällen Mischformen vorlagen. Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb der ersten 2 Behandlungsmonate auf und bildeten sich ohne Behandlung spontan nach Absetzen von Thalidomid zurück. Die Patienten müssen hinsichtlich der Leberfunktion überwacht werden, insbesondere bei vorbestehender Lebererkrankung oder gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die mit einem erhöhten Risiko für Leberfunktionsstörungen einhergehen (siehe Abschnitt 4.8).

Allergische Reaktionen und schwere Hautreaktionen

Es wurden Fälle von allergischen Reaktionen, darunter Angioödem, anaphylaktische Reaktionen und schwere Hautreaktionen, einschließlich SJS, TEN und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), während der Anwendung von Thalidomid berichtet. Verordnende Ärzte müssen ihre Patienten auf die Anzeichen und Symptome dieser Reaktionen hinweisen und ihnen dazu raten, sofort einen Arzt aufzusuchen, sobald sich diese Symptome bei ihnen einstellen. Bei einem Grad-2- oder Grad-3-Hautausschlag ist eine Unterbrechung oder Beendigung der Thalidomid-Behandlung zu erwägen. Bei Angioödem, anaphylaktischer Reaktion, Grad-4-Hautausschlag, exfoliativem oder bullösem Ausschlag oder bei Verdacht auf SJS, toxische epidermale Nekrolyse oder DRESS-Syndrom muss die Thalidomid-Behandlung beendet werden und darf nach dem Absetzen aufgrund dieser Reaktionen nicht wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Somnolenz

Es kommt sehr häufig vor, dass Thalidomid Somnolenz verursacht. Patienten sollten angewiesen werden, Situationen zu vermeiden, in denen Somnolenz ein Problem darstellen könnte, und sie sollten ärztlichen Rat einholen, bevor sie andere Arzneimittel anwenden, die bekanntermaßen Somnolenz verursachen. Patienten sollten sorgfältig beobachtet werden; eine Dosisanpassung könnte erforderlich sein.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die zur Ausführung gefährlicher Betätigungen erforderlichen geistigen und/oder körperlichen Fähigkeiten beeinträchtigt werden können (siehe Abschnitt 4.7).

Tumorlysesyndrom

Das Risiko für ein Tumorlysesyndrom besteht bei Patienten mit einer hohen Tumorlast vor Behandlungsbeginn. Diese Patienten sind engmaschig zu überwachen und es sollten geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Infektionen

Die Patienten sind hinsichtlich des Auftretens schwerer Infektionen einschließlich Sepsis und septischen Schocks zu überwachen.

Es liegen Berichte über Fälle von Virus-Reaktivierung unter der Behandlung mit Thalidomid vor, darunter schwerwiegende Fälle von Herpes-Zoster- oder Hepatitis-B-Virus (HBV)-Reaktivierung.

In einigen Fällen von Herpes-Zoster-Reaktivierung kam es zu einem disseminierten Herpes zoster, der ein vorübergehendes Absetzen der Thalidomid-Therapie und eine adäquate antivirale Behandlung erforderte.

In einigen Fällen von HBV-Reaktivierung führte dies zu einem akuten Leberversagen, was ein Absetzen der Thalidomid-Therapie zur Folge hatte. Der HBV-Virus-Status muss vor Beginn der Behandlung mit Thalidomid abgeklärt werden. Bei Patienten, die positiv auf eine HBV-Infektion getestet wurden, sollte ein Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Hepatitis B herangezogen werden.

Die vorher infizierten Patienten müssen während der gesamten Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Virus-Reaktivierung, einschließlich einer aktiven HBV-Infektion, überwacht werden.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Im Zusammenhang mit Thalidomid wurde über Fälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie, einschließlich solchen mit tödlichem Ausgang, berichtet. Es wurde über PML mehrere Monate bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Thalidomid berichtet. Die Fälle wurden im Allgemeinen bei Patienten berichtet, die gleichzeitig mit Dexamethason behandelt wurden oder zuvor mit einer immunsuppressiven Chemotherapie behandelt worden

waren. Ärzte sollten die Patienten in regelmäßigen Abständen überwachen und PML als Differenzialdiagnose bei Patienten mit neuen oder sich verschlechternden neurologischen Symptomen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Zeichen oder Symptomen berücksichtigen. Die Patienten sollten ebenfalls angewiesen werden, ihre Partner oder Pflegepersonen über ihre Behandlung zu informieren, da diese Symptome bemerken könnten, die dem Patienten nicht bewusst sind.

Die Bewertung in Bezug auf PML sollte auf einer neurologischen Untersuchung, einer Kernspintomographie des Gehirns sowie einer Liquoranalyse auf DNS des JC-Virus (JCV) mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) oder einer Biopsie des Gehirns mit Untersuchung auf JCV beruhen. Eine negative JCV-PCR schließt PML nicht aus. Eine zusätzliche Nachbeobachtung und Bewertung kann notwendig sein, wenn keine alternative Diagnose gestellt werden kann.

Wenn PML vermutet wird, muss eine weitere Einnahme bis zum Ausschluss von PML ausgesetzt werden. Falls PML bestätigt wurde, ist Thalidomid dauerhaft abzusetzen.

Akute myeloische Leukämie (AML) und myelodysplastische Syndrome (MDS)

Eine statistisch signifikante Zunahme von AML und MDS wurde in einer klinischen Studie an Patienten mit zuvor unbehandeltem MM beobachtet, welche die Kombination Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT) erhielten. Das Risiko nahm im Laufe der Zeit zu und betrug nach zwei Jahren etwa 2 % und nach drei Jahren etwa 4 %. Ferner wurde bei Patienten mit neu diagnostiziertem MM ein Anstieg sekundärer Primärmalignome (SPM) unter Lenalidomid beobachtet. Unter den invasiven SPMs wurden Fälle von MDS/AML bei Patienten beobachtet, die Lenalidomid in Kombination mit Melphalan oder unmittelbar im Anschluss an hochdosiertes Melphalan und eine autologe Stammzelltransplantation erhielten.

Der mit Thalidomid erzielte Nutzen und das Risiko für das Auftreten von AML und MDS müssen vor Beginn der Behandlung mit Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison berücksichtigt werden. Die Ärzte sollten die Patienten vor und während der Behandlung mithilfe der üblichen Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung sorgfältig untersuchen und gegebenenfalls eine Therapie einleiten.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Studien an gesunden Probanden und Patienten mit multiplem Myelom deuten darauf hin, dass Thalidomid keinem signifikanten Einfluss durch die Nieren- oder Leberfunktion unterliegt (siehe Abschnitt 5.2). Dies wurde allerdings nicht formell in Studien an Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion untersucht, daher sollten Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sorgfältig auf jegliche unerwünschte Ereignisse beobachtet werden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Lactose
Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Saccharose
Dieses Arzneimittel enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Thalidomid stellt ein schlechtes Substrat für die Cytochrom-P450-Isoenzyme dar und daher sind klinisch relevante Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die Inhibitoren und/oder Induktoren dieses Enzymsystems sind, unwahrscheinlich. Die nicht-enzymatische Hydrolyse von Thalidomid, die den primären Clearance-Mechanismus darstellt, lässt darauf schließen, dass das Potenzial für Wechselwirkungen zwischen Thalidomid und anderen Arzneimitteln gering ist.

Verstärkung der sedativen Wirkung anderer Arzneimittel

Thalidomid hat sedative Eigenschaften, so dass es zu einer Verstärkung der Sedierung kommen kann, die durch Anxiolytika, Hypnotika, Antipsychotika, H_1-Antihistaminika, Opiatderivate, Barbiturate und Alkohol verursacht wird. Die Gabe von Thalidomid in Kombination mit Arzneimitteln, die Schläfrigkeit verursachen, sollte mit Vorsicht erfolgen.

Bradykarde Wirkung

Aufgrund des Potenzials von Thalidomid, Bradykardie zu verursachen, sollten Arzneimittel, die die gleiche pharmakodynamische Wirkung besitzen, mit Vorsicht angewendet werden, wie zum Beispiel Wirkstoffe, von denen bekannt ist, dass sie Torsade de Pointes-Tachykardien verursachen, Beta-Blocker oder Cholinesterasehemmer.

Bekanntermaßen eine periphere Neuropathie verursachende Arzneimittel

Arzneimittel, die bekanntermaßen mit dem Auftreten einer peripheren Neuropathie in Verbindung gebracht werden (z. B. Vincristin und Bortezomib), sollten bei Patienten, die Thalidomid erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

Hormonelle Kontrazeptiva

Thalidomid weist keine Wechselwirkungen mit hormonellen Kontrazeptiva auf. Bei 10 gesunden Frauen wurden die pharmakokinetischen Profile von Norethindron und Ethinylestradiol nach der Gabe einer Einzeldosis von 1,0 mg Norethindronacetat und 0,75 mg Ethinylestradiol untersucht. Die Ergebnisse waren mit und ohne gleichzeitige Gabe von Thalidomid 200 mg/Tag im Fließgleichgewicht ähnlich. Jedoch wird die Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva aufgrund des erhöhten Risikos für venöse thromboembolische Ereignisse nicht empfohlen.

Warfarin

Die Gabe mehrerer Dosen von 200 mg Thalidomid pro Tag über 4 Tage hatte bei gesunden Freiwilligen keine Auswirkungen auf die *International Normalized Ratio* (INR). Jedoch werden aufgrund des erhöhten Thromboserisikos bei Krebspatienten und wegen eines potenziell beschleunigten Metabolismus von Warfarin bei gleichzeitiger Einnahme von Kortikosteroiden engmaschige Kontrollen der INR-Werte unter der Kombinationstherapie mit Thalidomid und Prednison sowie während der ersten Wochen nach Therapieende empfohlen.

Digoxin

Thalidomid weist keine Wechselwirkungen mit Digoxin auf. Bei 18 gesunden männlichen Freiwilligen hatte die Gabe mehrerer Dosen von 200 mg Thalidomid keine ersichtlichen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis Digoxin. Des Weiteren hatte die Gabe einer Einzeldosis von 0,5 mg Digoxin keine ersichtlichen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Thalidomid. Es ist nicht bekannt, ob dies bei Patienten mit multiplem Myelom anders sein wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen / Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Gebärfähige Frauen müssen mindestens 4 Wochen vor Behandlungsbeginn, während der Behandlung (auch während Behandlungsunterbrechungen) und für mindestens 4 Wochen nach Beendigung der Thalidomid-Behandlung eine zuverlässige Methode der Kontrazeption anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Sollte eine Frau, die mit Thalidomid behandelt wird, schwanger werden, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen und die Patientin zur weiteren Untersuchung und Beratung an einen erfahrenen Teratologen überwiesen werden.

Da Thalidomid in der Samenflüssigkeit nachgewiesen wurde, müssen alle männlichen Patienten als Vorsichtsmaßnahme während der gesamten Therapiedauer, während Behandlungsunterbrechungen und für mindestens 7 Tage nach Beendigung der Behandlung beim Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau oder einer gebärfähigen Frau, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet, ein Kondom verwenden. Dies gilt auch, wenn der Mann sich einer Vasektomie unterzogen hatte.

Falls bei einer Partnerin eines männlichen Patienten unter der Behandlung mit Thalidomid eine Schwangerschaft eintritt, sollte die Partnerin zur Untersuchung und Beratung an einen erfahrenen Teratologen überwiesen werden.

Schwangerschaft

Thalidomid ist während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen kontraindiziert, es sei denn, alle Anforderungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden erfüllt (siehe Abschnitt 4.3).

Thalidomid wirkt beim Menschen hochgradig teratogen und führt in hohem Maße (etwa 30 %) zu schweren und lebensbedrohlichen Fehlbildungen wie: Ektromelie (Amelie,

Phokomelie, Hemimelie) der oberen und/ oder unteren Gliedmaßen, Mikrotie mit Anomalie des Meatus acusticus externus (blind endend oder fehlend), Fehlbildungen des Mittel- und Innenohres (weniger häufig), Anomalien des Auges (Anophthalmie, Mikrophthalmie), angeborene Herzerkrankungen, renale Fehlbildungen. Andere, weniger häufig auftretende Fehlbildungen wurden ebenfalls beschrieben.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Thalidomid in die menschliche Muttermilch übergeht. In Tierstudien wurde eine Ausscheidung von Thalidomid in die Muttermilch nachgewiesen. Daher sollte während einer Thalidomid-Behandlung nicht gestillt werden.

Fertilität

In einer Studie an Kaninchen war die Fertilität der männlichen oder weiblichen Tiere nicht beeinträchtigt, obwohl bei männlichen Tieren eine testikuläre Degeneration beobachtet wurde.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Thalidomid Lipomed in der empfohlenen Dosierung hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Thalidomid kann Fatigue (sehr häufig), Benommenheit (sehr häufig), Somnolenz (sehr häufig) und unscharfes Sehen (häufig) verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Thalidomid keine Fahrzeuge zu lenken, keine Maschinen zu bedienen und keine gefährlichen Arbeiten durchzuführen, wenn sie sich müde, benommen oder schläfrig fühlen oder verschwommen sehen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei den meisten Patienten, die Thalidomid einnehmen, können erwartungsgemäß Nebenwirkungen auftreten. Zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen in Verbindung mit der Anwendung von Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison gehören: Neutropenie, Leukopenie, Obstipation, Somnolenz, Parästhesie, periphere Neuropathie, Anämie, Lymphopenie, Thrombozytopenie, Schwindel, Dysästhesie, Tremor und periphere Ödeme.

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Nebenwirkungen führte die Behandlung mit Thalidomid in Kombination mit Dexamethason in weiteren klinischen Studien sehr häufig zu Fatigue sowie zu den folgenden häufigen Nebenwirkungen: transitorisch ischämische Attacke, Synkope, Vertigo, Hypotonie, Stimmungsschwankungen, Ängstlichkeit, unscharfes Sehen, Übelkeit und Dyspepsie sowie weiterhin zu den folgenden gelegentlichen Nebenwirkungen: zerebrovaskuläres Ereignis, Divertikelperforation, Peritonitis, orthostatische Hypotonie und Bronchitis.

Zu den klinisch wichtigsten Nebenwirkungen in Verbindung mit der Anwendung von Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Dexamethason gehören: tiefe Venenthrombose und pulmonale Embolie, periphere Neuropathie, schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch-epidermaler Nekrolyse und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Synkope, Bradykardie und Schwindel (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3 enthält nur die Nebenwirkungen, für die in der Zulassungsstudie und aus Erfahrungen nach der Markteinführung ein nachvollziehbarer kausaler Zusammenhang mit der Arzneimittelbehandlung festgestellt werden konnte. Die angegebenen Häufigkeiten basieren auf den Beobachtungen während einer zulassungsrelevanten klinischen Vergleichsstudie, in der die Wirksamkeit von Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison bei zuvor unbehandelten Patienten mit multiplem Myelom untersucht wurde.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Nebenwirkungen im Sinne von hämatologischen Funktionsstörungen sind im Vergleich zum Kontrollarm angegeben, da dieser signifikante Auswirkungen auf diese Störungen hat (Tabelle 4).

Siehe Tabelle 4 auf Seite 7

Weitere, erst nach Markteinführung von Thalidomid aufgetretene und in der zulassungsrelevanten Studie nicht beobachtete Nebenwirkungen sind die febrile Neutropenie und Panzytopenie.

Teratogenität
Das Risiko für einen intrauterinen Tod oder schwere Fehlbildungen, vor allem Phokomelie, ist extrem hoch. Thalidomid darf während der Schwangerschaft zu keinem Zeitpunkt

Tabelle 3: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) gemäß Beobachtungen in der Zulassungsstudie mit Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison sowie aus Erfahrungen nach der Markteinführung

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Pneumonie
	Nicht bekannt	Schwere Infektionen (z. B. tödliche Sepsis einschließlich septischen Schocks)[a], Virusinfektionen einschließlich Herpes zoster und Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus[a]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Akute myeloische Leukämie[b,c]
	Gelegentlich	Myelodysplastisches Syndrom[b,c]
	Nicht bekannt	Tumorlysesyndrom[a]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Lymphopenie, Thrombozytopenie
	Häufig	Febrile Neutropenie[a], Panzytopenie[a]
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit, Angioödem, anaphylaktische Reaktion, Urtikaria)[a]
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Hypothyreose[a]
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Verwirrtheitszustand, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Periphere Neuropathie[b], Tremor, Schwindelgefühl, Parästhesie, Dysästhesie, Somnolenz
	Häufig	Krampfanfälle[a], Koordinationsstörungen
	Nicht bekannt	Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)[a,b], Verschlechterung der Symptome einer Parkinson-Erkrankung[a]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Hypakusis oder Taubheit[a]
Herzerkrankungen	Häufig	Herzinsuffizienz, Bradykardie
	Gelegentlich	Myokardinfarkt[a], Vorhofflimmern[a], atrioventrikulärer Block[a]
Gefäßerkrankungen	Häufig	Tiefe Beinvenenthrombose[b]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Lungenembolie[b] ,interstitielle Lungenerkrankung, Bronchopneumopathie, Dyspnoe
	Nicht bekannt	Pulmonale Hypertonie[a]

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Obstipation
	Häufig	Erbrechen, Mundtrockenheit
	Gelegentlich	Darmobstruktion[a]
	Nicht bekannt	Gastrointestinale Perforation[a], Pankreatitis[a], gastrointestinale Blutungen[a]
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Lebererkrankungen[a]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Toxischer Hautausschlag, Ausschlag, trockene Haut
	Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom[a,b], toxische epidermale Nekrolyse[a,b], Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen[a,b], leukozytoklastische Vaskulitis[a]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Nierenversagen[a]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt	Sexuelle Funktionsstörung[a], menstruelle Erkrankung einschließlich Amenorrhoe[a]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ödem peripher
	Häufig	Fieber, Asthenie, Unwohlsein

[a] Identifikation aus nach der Markteinführung gewonnenen Daten.
[b] Siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen"
[c] Akute myeloische Leukämie und myelodysplastisches Syndrom wurden in einer klinischen Studie bei Patienten mit zuvor unbehandeltem multiplem Myelom berichtet, die die Kombination aus Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT) erhielten.

Tabelle 4: Vergleich von hämatologischen Funktionsstörungen für die Kombinationen Melphalan, Prednison (MP) sowie Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT) in der IFM 99-06-Studie (siehe Abschnitt 5.1)

	n (% der Patienten)	
	MP (n = 193)	MPT (n = 124)
	Grad 3 und 4*	
Neutropenie	57 (29,5)	53 (42,7)
Leukopenie	32 (16,6)	32 (25,8)
Anämie	28 (14,5)	17 (13,7)
Lymphopenie	14 (7,3)	15 (12,1)
Thrombozytopenie	19 (9,8)	14 (11,3)

* WHO-Kriterien

angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Venöse und arterielle thromboembolische Ereignisse
Bei Patienten, die mit Thalidomid behandelt wurden, wurde über ein erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (wie tiefe Venenthrombose und pulmonale Embolie) sowie arterielle thromboembolische Ereignisse (wie Myokardinfarkt und zerebrovaskuläre Ereignisse) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Periphere Neuropathie
Periphere Neuropathie ist eine sehr häufige und potenziell schwere Nebenwirkung der Behandlung mit Thalidomid, die zu irreversiblen Schäden führen kann (siehe Abschnitt 4.4). Die periphere Neuropathie tritt im Allgemeinen nach chronischer Anwendung über einen Zeitraum von mehreren Monaten auf. Es wurden jedoch auch nach relativ kurzzeitiger Anwendung Fälle von peripherer Neuropathie berichtet. Die Inzidenz von Neuropathien, welche zu Behandlungsabbrüchen, Dosisreduktionen oder Behandlungsunterbrechungen führen, steigt mit kumulativer Dosis und Therapiedauer. Die Symptome können einige Zeit nach Abschluss der Thalidomid-Behandlung auftreten und möglicherweise nur langsam oder gar nicht zurückgehen.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) / Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)
Fälle von PRES/RPLS wurden berichtet. Zu den Anzeichen und Symptomen gehörten Sehstörungen, Kopfschmerzen, Krämpfe und veränderter mentaler Zustand, mit oder ohne assoziierte Hypertonie. Die Diagnose PRES/RPLS bedarf der Bestätigung durch bildgebende Untersuchungen des Gehirns. Bei der Mehrzahl der gemeldeten Fälle lagen anerkannte Risikofaktoren für PRES/RPLS vor, darunter Hypertonie, Nierenfunktionsstörung und gleichzeitige Anwendung hochdosierter Kortikosteroide und/oder von Chemotherapie.

Akute myeloische Leukämie (AML) und myelodysplastische Syndrome (MDS)
In einer klinischen Studie wurde von AML und MDS bei Patienten mit zuvor unbehandeltem multiplem Myelom berichtet, welche die Kombination Melphalan, Prednison und Thalidomid erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Allergische Reaktionen und schwere Hautreaktionen
Es wurden Fälle von allergischen Reaktionen, darunter Angioödem, anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) und Medikamentenreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), im Zusammenhang mit der Anwendung von Thalidomid-Therapie berichtet. Falls ein Angioödem, eine anaphylaktische Reaktion, ein SJS, eine TEN oder ein DRESS auftritt, darf die Anwendung von Thalidomid nicht wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Ältere Patienten

Das Nebenwirkungsprofil bei Patienten > 75 Jahre, die mit 100 mg Thalidomid einmal täglich behandelt wurden, war vergleichbar mit dem Nebenwirkungsprofil bei Patienten ≤ 75 Jahre, die mit 200 mg Thalidomid einmal täglich behandelt wurden (siehe Tabelle 3). Bei Patienten > 75 Jahren besteht jedoch möglicherweise das Risiko eines vermehrten Auftretens schwerwiegender Nebenwirkungen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In der Literatur wurden 18 Fälle von Überdosierung mit Dosen von bis zu 14,4 Gramm berichtet. In 13 dieser Fälle nahmen die Patienten Thalidomid alleine in Mengen zwischen 350 mg und 4000 mg. Diese Patienten zeigten entweder keine Symptome oder aber Symptome wie Schläfrigkeit, Reizbarkeit, Übelkeit und/oder Kopfschmerzen. Bei einem 2-jährigen Kind, das 700 mg einnahm, zeigte sich eine abnormale Plantarreaktion zusätzlich zu Somnolenz und Reizbarkeit. Es wurden keine Todesfälle berichtet, und alle Patienten, die eine Überdosis eingenommen hatten, erholten sich ohne weitere Folgeerscheinungen. Es gibt kein spezifisches Antidot gegen eine Überdosis von Thalidomid. Im Fall einer Überdosierung sollten die Vitalzeichen des Patienten überwacht und geeignete unterstützende Maßnahmen ergriffen werden, um den Blutdruck und die Respiration stabil zu halten.

Thalidomid Lipomed 100 mg überzogene Tabletten

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, andere Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AX02

Thalidomid hat ein chirales Zentrum und wird in Form des Razemats aus (+)-(R)- und (–)-(S)-Thalidomid verwendet. Das Wirkungsspektrum von Thalidomid ist nicht vollständig charakterisiert.

Wirkmechanismus

Thalidomid zeigt immunmodulatorische, anti-inflammatorische und potenziell anti-neoplastische Wirkungen. Daten aus *in vitro*- und klinischen Studien legen nahe, dass der immunmodulatorische, anti-inflammatorische und anti-neoplastische Effekt von Thalidomid möglicherweise mit einer Unterdrückung der übermäßigen Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α)-Produktion, Hemmung bestimmter, an der Leukozytenmigration beteiligter Adhäsionsmoleküle der Zelloberfläche und der anti-angiogenetischen Aktivität in Zusammenhang steht. Außerdem ist Thalidomid ein nicht zu den Barbituraten gehörendes, zentral aktives, hypnotisches Sedativum. Es hat keine antibakteriellen Wirkungen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Ergebnisse der IFM 99-06-Studie, einer randomisierten, multizentrischen, offenen Phase III-Studie im Parallelgruppenvergleich, zeigen einen Überlebensvorteil, wenn Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison über 12 Zyklen von je 6 Wochen zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom angewendet wird. In dieser Studie lag der Altersbereich der Patienten zwischen 65 – 75 Jahren, wobei 41 % (183/447) der Patienten 70 Jahre oder älter waren. Die mediane Thalidomid-Dosis betrug 217 mg und > 40 % der Patienten erhielten 9 Zyklen. Die Dosis von Melphalan lag bei 0,25 mg/kg pro Tag und die Dosis von Prednison bei 2 mg/kg pro Tag an den Tagen 1 bis 4 eines jeden 6-wöchigen Zyklus.

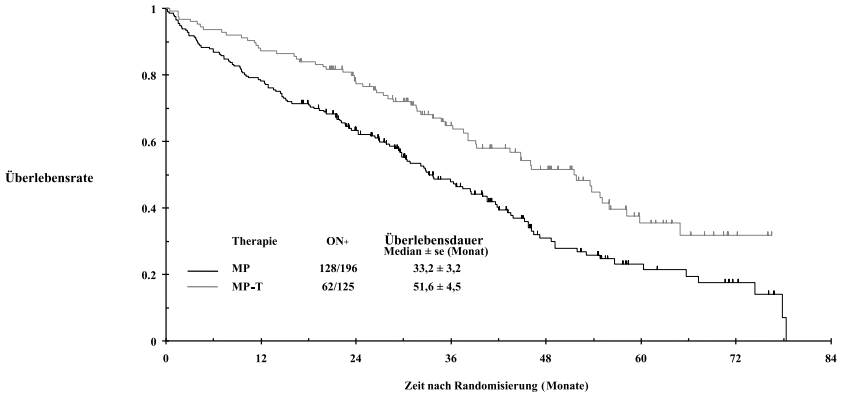
Zusätzlich zu der laut Protokoll vorgesehenen Analyse wurde für die IFM 99-06-Studie eine weitere Analyse durchgeführt, welche die Daten eines zusätzlichen Nachbeobachtungszeitraums von 15 Monaten berücksichtigt. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 51,6 ± 4,5 Monate in der MPT-Behandlungsgruppe bzw. 33,2 ± 3,2 Monate in der MP-Behandlungsgruppe (97,5 % KI: 0,42 bis 0,84). Diese Differenz von 18 Monaten war statistisch signifikant. Für den MPT-Arm ergab sich eine Verringerung des Sterberisikos mit einer *Hazard Ratio* von 0,59 (97,5 % Konfidenzintervall: 0,42 – 0,84 und p-Wert von < 0,001 [siehe Abbildung 1]).

Siehe Abbildung 1

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien, bei denen das Referenzarzneimittel Thalidomid enthält, in allen pädiatrischen Altersklassen für das multiple Myelom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Abbildung 1: Gesamtüberleben gemäß Behandlung



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der oralen Gabe verläuft die Absorption von Thalidomid langsam. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden 1 – 5 Stunden nach Einnahme erreicht. Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme führte zu einer Verzögerung der Resorption, das Gesamtausmaß der Resorption war jedoch nicht verändert.

Verteilung

Es hat sich gezeigt, dass die (+)-(R)- und (–)-(S)-Enantiomere zu 55 % bzw. 65 % an Plasmaproteine gebunden werden. Thalidomid liegt in der Samenflüssigkeit männlicher Patienten in Konzentrationen vor, die denen im Plasma ähnlich sind (siehe Abschnitt 4.4). Die Verteilung von Thalidomid wird weder von Alter, Geschlecht, Nierenfunktion noch den Werten der Blutchemie in signifikantem Umfang beeinflusst.

Biotransformation

Thalidomid wird fast ausschließlich durch nicht-enzymatische Hydrolyse verstoffwechselt. Bei 80 % der im Plasma zirkulierenden Bestandteile handelt es sich um unverändertes Thalidomid. Im Urin wurde Thalidomid nur zu einem geringen Teil (< 3 % der Dosis) unverändert wiedergefunden. Neben Thalidomid sind auch die über nicht-enzymatische Prozesse gebildeten hydrolytischen Abbauprodukte N-(o-Carboxybenzoyl)-Glutarimid und Phthaloylisoglutamin im Plasma vorhanden sowie zu einem überwiegenden Anteil im Urin. Der oxidative Metabolismus trägt zum Gesamtmetabolismus von Thalidomid nicht nennenswert bei. Der durch Cytochrom P450-Enzyme katalysierte hepatische Metabolismus von Thalidomid ist minimal. *In vitro*-Daten legen nahe, dass Prednison eine Enzyminduktion hervorrufen kann, die die systemische Exposition von gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln reduzieren könnte. Die Relevanz dieser Ergebnisse *in vivo* ist nicht bekannt.

Elimination

Die mittlere Eliminations-Halbwertszeit von Thalidomid im Plasma betrug nach oralen Einzel-Dosen von 50 mg bis 400 mg zwischen 5,5 und 7,3 Stunden. Nach einer oralen Einzeldosis von 400 mg radioaktiv markiertem Thalidomid wurden bis zum Tag 8 im Mittel insgesamt 93,6 % der verabreichten Dosis wiedergefunden. Der größte Teil der radioaktiv markierten Dosis wurde innerhalb von 48 Stunden nach Verabreichung ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgte hauptsächlich über den Urin (> 90 %), während die fäkale Ausscheidung eine untergeordnete Rolle spielte.

Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und der geschätzten Thalidomid-Clearance. Bei Patienten mit multiplem Myelom, deren Körpergewicht zwischen 47 und 133 kg lag, bewegte sich die Thalidomid-Clearance zwischen ca. 6 und 12 l/h, was einen Anstieg der Thalidomid-Clearance von 0,621 l/h pro 10 kg Körpergewichtszunahme bedeutet.

Linearität/Nicht-Linearität

Die gesamte systemische Exposition (AUC) ist proportional zur Dosis unter Einzeldosis-Bedingungen. Für die Pharmakokinetik konnte keine zeitliche Abhängigkeit beobachtet werden.

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Der Umfang der Metabolisierung von Thalidomid durch das Cytochrom-P450-System der Leber ist minimal und intaktes Thalidomid wird nicht über die Niere ausgeschieden. Parameter für die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance) und die Leberfunktion (chemische Blutwerte) weisen auf einen minimalen Einfluss der Nieren- und Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Thalidomid hin. Es wird nicht erwartet, dass die Metabolisierung von Thalidomid als solche durch Leber- oder Nierenfunktionsstörungen beeinflusst wird. Daten von Patienten mit terminalem Nierenversagen lassen nicht auf Auswirkungen der Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Thalidomid schließen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Beim männlichen Hund wurden nach einem Jahr der Behandlung reversible Gallenthromben in den Canaliculi bei dem mehr als 1,9-fachen der humantherapeutischen Exposition beobachtet.

Verminderte Thrombozytenzahlen wurden in Studien mit Mäusen und Ratten beobachtet. Letztere scheinen in Zusammenhang mit Thalidomid zu stehen und traten bei mehr als dem 2,4-fachen der humantherapeutischen Exposition auf. Diese Abnahme führte zu keinen klinischen Symptomen.

In einer 1-Jahresstudie an Hunden wurde bei weiblichen Tieren eine Vergrößerung und/oder Blaufärbung der Brustdrüsen sowie ein verlängerter Östrus bei dem 1,8-fachen bzw. mehr als dem 3,6-fachen der humantherapeutischen Exposition beobachtet. Die Relevanz für den Menschen ist fraglich.

Die Wirkung von Thalidomid auf die Schilddrüsenfunktion wurde bei Ratten und Hunden untersucht. Bei Hunden waren keine Befunde feststellbar, vorwiegend bei weiblichen Ratten fand sich jedoch eine deutliche, dosisabhängige Abnahme von Gesamt-T4 und freiem T4.

Bei standardmäßigen Untersuchungen zur Genotoxizität von Thalidomid zeigten sich keine Hinweise auf mutagene oder genotoxische Wirkungen. Bei Mäusen sowie männlichen und weiblichen Ratten wurden bei einer 15-, 13- und 39-mal höheren humantherapeutischen Exposition der empfohlenen Anfangsdosis keine Hinweise auf Karzinogenität beobachtet.

In Tierstudien wurden speziesspezifische Unterschiede bezüglich der Empfindlichkeit für die teratogenen Wirkungen von Thalidomid nachgewiesen. Thalidomid wirkt beim Menschen nachweislich teratogen.

In einer Studie an Kaninchen war die Fertilität der männlichen oder weiblichen Tiere nicht beeinträchtigt, obwohl bei männlichen Tieren eine testikuläre Degeneration beobachtet wurde.

In einer Studie zur peri- und postnatalen Toxizität, durchgeführt an Kaninchen, verursachten Dosierungen von bis zu 500 mg/kg/Tag Thalidomid Aborte, eine erhöhte Rate von Totgeburten und eine verringerte Überlebensfähigkeit der Nachkommen während der Laktation. Nachkommen von Muttertieren, die mit Thalidomid behandelt wurden, wiesen erhöhte Abortraten, eine verlangsamte Zunahme des Körpergewichts, Veränderungen der Lern- und Gedächtnisleistung, eine verringerte Fertilität und eine reduzierte Trächtigkeitsrate auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Copovidon (E 1208)
Talkum (E 553b)
Magnesiumstearat (E 470b)
Mikrokristalline Cellulose [E 460(i)]

Tablettenüberzug

Weißer Ton (E 559)
Saccharose
Arabisches Gummi (E 414)
Calciumcarbonat (E 170)
Talkum (E 553b)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung mit 10 überzogenen Tabletten.

Packungsgröße: 30 überzogene Tabletten (drei Blisterpackungen).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die überzogenen Tabletten sollten nicht zerkleinert werden. Wenn das Thalidomid-Pulver mit der Haut in Berührung kommt, ist die betroffene Hautstelle sofort gründlich mit Seife und Wasser zu reinigen. Bei Kontakt von Thalidomid mit Schleimhäuten sind diese sofort gründlich mit Wasser zu spülen.

Angehörige der Heilberufe und Pflegekräfte müssen bei der Handhabung der Blisterpackungen oder überzogenen Tabletten Einweghandschuhe tragen. Danach sind die Handschuhe vorsichtig auszuziehen, um Hautkontakt zu vermeiden, und in einem verschließbaren Plastikbeutel aus Polyethylen entsprechend den örtlichen Vorschriften zu entsorgen. Anschließend sind die Hände gründlich mit Wasser und Seife zu waschen. Schwangere oder Frauen, die schwanger sein könnten, dürfen die Blisterpackungen oder überzogenen Tabletten nicht handhaben (siehe Abschnitt 4.4).

Alle nicht verwendeten überzogenen Tabletten sollten nach Beendigung der Behandlung in der Apotheke zurückgegeben werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Lipomed GmbH
Hegenheimer Straße 2
79576 Weil am Rhein
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1676/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. September 2022

10. STAND DER INFORMATION

10. Mai 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter http://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. SCHULUNGSMATERIAL

Das aktuell genehmigte Schulungsmaterial zu diesem Arzneimittel ist durch Scannen des QR-Codes mit einem Smartphone/Lesegerät verfügbar:

Dieselben Informationen sind auch unter der folgenden Internetadresse verfügbar: www.lipomed.com/edumat-de

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt