
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thalidomide Accord, 50 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka, twarda zawiera 50 mg talidomidu (*Thalidomidum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera około 1,81 mg sodu i 28,8 mg izomaltu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Białe, nieprzezroczyste kapsułki twarde w rozmiarze nr 4.

Wypełnienie kapsułki stanowi proszek w kolorze białym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Thalidomide Accord w połączeniu z melfalanem i prednizonem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.

Thalidomide Accord jest przepisywany i wydawany zgodnie z „Programem Zapobiegania Cięży Thalidomide Accord” (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia musi być rozpoczynana i prowadzona pod nadzorem lekarzy mających doświadczenie w zakresie stosowania środków immunomodulujących lub chemioterapeutycznych oraz w pełni świadomych ryzyka związanego z terapią talidomidem oraz doświadczonych w monitorowaniu tej terapii (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Zalecana dawka talidomidu wynosi 200 mg na dobę, doustnie.

Należy stosować maksymalną liczbę 12 sześciotygodniowych (42 dni) cykli.

Tabela 1: Dawki początkowe talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem

Wiek (lata)	Bezwzględna liczba neutrofilii (/ μ l)		Liczba płytek krwi (/ μ l)	Talidomid ^{a,b}	Melfalan ^{c,d,e}	Prednizon ^f
≤ 75	≥ 1 500	ORAZ	≥ 100 000	200 mg na dobę	0,25 mg/kg na dobę	2 mg/kg na dobę
≤ 75	< 1 500 ale ≥ 1 000	LUB	< 100 000 ale ≥ 50 000	200 mg na dobę	0,125 mg/kg na dobę	2 mg/kg na dobę
> 75	≥ 1 500	ORAZ	≥ 100 000	100 mg na dobę	0,20 mg/kg na dobę	2 mg/kg na dobę
> 75	< 1 500 ale ≥ 1 000	LUB	< 100 000 ale ≥ 50 000	100 mg na dobę	0,10 mg/kg na dobę	2 mg/kg na dobę

a Talidomid przyjmowany raz na dobę przed snem w dniach od 1. do 42. każdego 42-dniowego cyklu.

b Przyjmowanie talidomidu przed snem zazwyczaj poprawia tolerancję, ze względu na jego działanie uspokajające.

c Melfalan przyjmowany raz na dobę w dniach od 1. do 4. każdego 42-dniowego cyklu.

d Dawkę melfalanu należy zmniejszyć o 50 % w przypadku umiarkowanej (klirens kreatyniny ≥ 30, ale <50 ml/min) oraz ciężkiej (klirens kreatyniny < 30 ml/min) niewydolności nerek.

e Maksymalna dawka dobową melfalanu: 24 mg (pacjenci ≤ 75 lat) lub 20 mg (pacjenci > 75 lat).

f Prednizon przyjmowany raz na dobę w dniach od 1. do 4. każdego 42-dniowego cyklu.

Konieczne jest kontrolowanie stanu pacjentów w celu wykrycia powikłań zakrzepowo-zatorowych, neuropatii obwodowej, ciężkich reakcji skórnych, bradykardii, utraty świadomości, senności, neutropenii i trombocytopenii (patrz punkty 4.4. i 4.8). Konieczne może być opóźnienie podania dawki, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania, zależnie od wyniku w skali oceny stopnia nasilenia NCI CTC (ang. *National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria*).

Jeśli upłynęło mniej niż 12 godzin od pominięcia dawki, pacjent może ją przyjąć. Jeśli upłynęło więcej niż 12 godzin od pominięcia dawki o zwykłej porze, pacjent nie powinien przyjmować dawki, ale przyjmując kolejną dawkę następnego dnia o zwykłej porze.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

W okresie co najmniej pierwszych 5 miesięcy terapii, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowych, należy zastosować profilaktykę przeciwzakrzepową. Zaleca się zastosowanie profilaktyczne leków przeciwzakrzepowych, takich jak heparyna drobnocząsteczkowa lub warfaryna, w szczególności u pacjentów obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka występowania zakrzepów. Decyzję o stosowaniu profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po dokonaniu dokładnej oceny czynników ryzyka dotyczących danego pacjenta (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.8).

W razie wystąpienia u pacjenta powikłań zakrzepowo-zatorowych należy przerwać terapię i rozpocząć standardowe leczenie przeciwzakrzepowe. Po ustabilizowaniu stanu i opanowaniu powikłań zakrzepowo-zatorowych, zależnie od analizy korzyści i ryzyka można wznowić terapię talidomidem stosując wcześniej ustaloną dawkę. Pacjent powinien kontynuować leczenie przeciwzakrzepowe przez cały okres trwania terapii talidomidem.

Neutropenia

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia onkologicznego należy na bieżąco monitorować liczbę i wzór odsetkowy białych krwinek, szczególnie u pacjentów, którzy mogą być bardziej podatni na wystąpienie neutropenii. Konieczne może być opóźnienie podania dawki, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania, zależnie od wyniku w skali oceny stopnia nasilenia NCI CTC.

Trombocytopenia

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia onkologicznego należy na bieżąco monitorować liczbę płytek krwi. Konieczne może być opóźnienie podania dawki, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania, zależnie od wyniku w skali oceny stopnia nasilenia NCI CTC.

Neuropatie obwodowe

Modyfikacje dawek ze względu na neuropatie obwodowe opisano w Tabeli 2.

Tabela 2: Zalecane modyfikacje dawek talidomidu w związku z występującą neuropatią w leczeniu pierwszego rzutu szpiczaka mnogiego.

Ciężkość neuropatii	Modyfikacja dawki i trybu leczenia
Stopień 1 (parestezja, osłabienie i(lub) utrata odruchów) bez występowania utraty funkcji	Należy w dalszym ciągu kontrolować pacjenta przeprowadzając badanie podmiotowe i przedmiotowe. W przypadku nasilenia objawów należy rozważyć zmniejszenie dawki. Jakkolwiek zmniejszenie dawki nie zawsze przynosi złagodzenie objawów.
Stopień 2 (wpływający na funkcję, lecz nie na codzienne czynności)	Zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie i w dalszym ciągu kontrolować stan pacjenta przeprowadzając badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz badanie neurologiczne. W razie braku poprawy lub pogłębiania się neuropatii należy przerwać terapię. Jeśli nastąpi redukcja neuropatii do stopnia 1 lub w jeszcze większym stopniu, terapię można wznowić rozpoczynając, jeśli wskazuje na to korzystny wynik analizy korzyść/ryzyko.
Stopień 3 (zakłócający codzienne czynności)	Należy przerwać terapię.
Stopień 4 (neuropatia powodująca niepełnosprawność)	Należy przerwać terapię.

Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne

W przypadku wystąpienia wysypki skórnej 2. lub 3. stopnia należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie stosowania talidomidu. W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej, wysypki 4. stopnia, złuszczonej się lub pęcherzowej wysypki bądź w przypadku podejrzenia wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome - SJS), martwicy toksycznej naskórki (ang. toxic epidermal necrolysis - TEN) lub reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS), należy zaprzestać stosowania talidomidu i po zaprzestaniu jego stosowania z powodu wystąpienia tych reakcji nie należy wznowiać jego stosowania.

Osoby w podeszłym wieku

W odniesieniu do osób w podeszłym wieku ≤ 75 lat nie są zalecane żadne modyfikacje dawek. Zalecana dawka początkowa talidomidu dla pacjentów w wieku > 75 lat to 100 mg na dobę. U osób w wieku > 75 lat dawka początkowa melfalanu jest zmniejszona, ze względu na wyjściową rezerwę szpiku kostnego i czynność nerek. Zalecana dawka początkowa melfalanu to 0,1 do 0,2 mg/kg na dobę, zgodnie z rezerwą szpiku kostnego oraz biorąc pod uwagę dalsze zmniejszenie dawki o 50 % w przypadku umiarkowanej (klirens kreatyniny ≥ 30 ale < 50 ml/min) lub ciężkiej (klirens kreatyniny < 30 ml/min) niewydolności nerek. Maksymalna dawka dobową melfalanu dla pacjentów w wieku > 75 lat to 20 mg (patrz Tabela 1).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Thalidomide Accord nie był formalnie poddawany badaniom u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby. Nie ustalono żadnych określonych zaleceń w odniesieniu do dawki stosowanej u takich pacjentów. Należy regularnie kontrolować występowanie objawów niepożądanych u pacjentów z poważnymi uszkodzeniami organów.

Dzieci i młodzież

Brak uzasadnienia stosowania produktu leczniczego Thalidomide Accord u dzieci i młodzieży we wskazaniu szpiczak mnogi.

Sposób podawania

Thalidomide Accord należy przyjmować w pojedynczej dawce na noc, w celu ograniczenia objawu senności. Kapsułek nie wolno otwierać ani łamać (patrz punkt 6.6).

W celu wyjęcia kapsułki z blistra, kapsułkę należy nacisnąć wyłącznie z jednej strony, zmniejszając w ten sposób ryzyko jej zniekształcenia lub uszkodzenia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na talidomid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Kobiety w ciąży (patrz punkt 4.6).
- Kobiety mogące zajść w ciążę, chyba że spełnione są warunki Programu Zapobiegania Ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Mężczyźni niezdolni do przestrzegania zasad antykoncepcji lub postępowania zgodnie z ich wymogami (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania teratogenne

Talidomid jest środkiem o znanym silnym działaniu teratogennym u ludzi, powodującym często ciężkie i zagrażające życiu wady wrodzone. Talidomid nie może być stosowany przez kobiety w ciąży lub przez kobiety mogące zajść w ciążę, chyba że spełnione są wszystkie wymagania Programu Zapobiegania Ciąży. Wszyscy pacjenci, zarówno kobiety jak i mężczyźni, muszą spełniać wymagania Programu Zapobiegania Ciąży.

Kryteria dotyczące kobiet niemogących zajść w ciążę

Pacjentka lub partnerka pacjenta płci męskiej jest uznawana za osobę mogącą zajść w ciążę, chyba że spełnia co najmniej jeden z poniższych kryteriów:

- Wiek ≥ 50 lat i naturalny brak miesiączki przez okres ≥ 1 roku (brak miesiączki występujący w wyniku terapii przeciwnowotworowej nie wyklucza możliwości zajścia w ciążę).
- Przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa.
- Uprzednie obustronne wycięcie przydatków macicy lub macicy.
- Genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

Poradnictwo

Stosowanie talidomidu jest przeciwwskazane u kobiet mogących zajść w ciążę, o ile nie zostaną spełnione wszystkie poniższe warunki:

- Kobieta rozumie ryzyko powstania wad wrodzonych u nienarodzonego dziecka.

- Kobieta rozumie konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji, kontynuowanej nieprzerwanie przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem terapii, przez cały okres terapii oraz przez co najmniej 4 tygodnie po jej zakończeniu.
- Nawet jeśli u kobiety mogącej zajść w ciążę wystąpi zanik menstruacji, musi ona postępować zgodnie ze wszystkimi zaleceniami dotyczącymi skutecznej antykoncepcji.
- Kobieta powinna być zdolna do przestrzegania zasad skutecznej antykoncepcji.
- Kobieta została poinformowana i rozumie możliwe konsekwencje zajścia w ciążę oraz konieczność natychmiastowego skonsultowania się z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia ryzyka ciąży.
- Kobieta rozumie konieczność podjęcia terapii niezwłocznie po wydaniu jej talidomidu, po uzyskaniu ujemnego wyniku testu ciążyowego.
- Kobieta rozumie konieczność i zgadza się na poddawanie badaniom na obecność ciąży co 4 tygodnie, z wyjątkiem przypadku potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów.
- Kobieta potwierdza, że rozumie zagrożenia i konieczne środki ostrożności związane ze stosowaniem talidomidu.

Ze względu na to, że talidomid występuje w nasieniu, w ramach środków ostrożności wszyscy pacjenci płci męskiej zażywający talidomid muszą spełniać następujące warunki:

- Mężczyzna rozumie ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u dziecka w przypadku podjęcia stosunków seksualnych z kobietą w ciąży lub z kobietą mogącą zajść w ciążę.
- Mężczyzna rozumie konieczność stosowania prezerwatywy w przypadku podjęcia stosunków seksualnych z kobietą w ciąży lub kobietą mogącą zajść w ciążę, która nie stosuje skutecznej antykoncepcji (nawet jeśli mężczyzna został poddany wazektomii) podczas leczenia, w okresie przerwania dawkowania oraz przez co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia.
- Mężczyzna rozumie, że jeżeli jego partnerka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania przez niego talidomidu lub 7 dni po zaprzestaniu jego przyjmowania, powinien natychmiast poinformować tym lekarza prowadzącego oraz, że zaleca się, aby partnerkę skierować do teratologa lub lekarza mającego doświadczenie w dziedzinie teratologii, w celu przeprowadzenia oceny i uzyskania porady.

Lekarz przepisujący lek musi się upewnić, że:

- Pacjent postępuje zgodnie z warunkami Programu Zapobiegania Ciąży oraz potwierdzić, że wykazał wystarczający poziom zrozumienia.
- Pacjent uzna wymienione powyżej warunki.

Antykoncepcja

Kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować jedną skuteczną metodę antykoncepcyjną w okresie co najmniej 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia talidomidem, podczas trwania leczenia oraz co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia talidomidem, a także w przypadku przerwania terapii, chyba że pacjentka zobowiąże się do całkowitej wstrzeźliwości potwierdzonej co miesiąc. Jeśli kobieta nie stosuje skutecznej metody antykoncepcji, musi zwrócić się najlepiej do odpowiednio przeszkolonego specjalisty w celu uzyskania porady, aby możliwe było rozpoczęcie stosowania skutecznej metody antykoncepcyjnej.

Poniżej wymieniono przykłady skutecznych metod antykoncepcyjnych:

- Implant
- System wewnątrzmaciczny uwalniający lewonorgestrel
- Octan medroksyprogesteronu
- Sterylizacja jajowodowa

- Stosunki seksualne wyłącznie z partnerem poddanym wazektomii; wazektomia musi być potwierdzona dwoma ujemnymi wynikami analizy nasienia
- Pigułki hamujące owulację zawierające wyłącznie progesteron (np. dezogestrel)

Ze względu na zwiększone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, nie zaleca się stosowania złożonych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjentka stosuje obecnie złożony doustny środek antykoncepcyjny, powinna zmienić stosowaną metodę antykoncepcji na jedną ze skutecznych metod wymienionych powyżej. Zwiększone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej utrzymuje się przez okres 4-6 tygodni po przerwaniu stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Testy ciążowe

U kobiet mogących zajść w ciążę konieczne jest przeprowadzanie nadzorowanych medycznie testów ciążowych o minimalnej czułości wynoszącej 25 mIU/ml. Badanie przeprowadza się zgodnie z poniższymi wskazaniem. Ten wymóg dotyczy również kobiet mogących zajść w ciążę, które absolutnie i nieprzerwanie powstrzymują się od stosunków płciowych.

Przed rozpoczęciem terapii

Test ciążowy pod kontrolą personelu medycznego należy przeprowadzić podczas konsultacji, w dniu przepisania talidomidu lub w okresie 3 dni przed wizytą u lekarza zlecającego talidomid, po 4 tygodniach stosowania przez pacjentkę skutecznej metody antykoncepcji. Badanie to ma na celu potwierdzenie, że pacjentka nie jest w ciąży w chwili podjęcia terapii z zastosowaniem talidomidu.

Okres kontrolny i zakończenie terapii

Test ciążowy pod kontrolą personelu medycznego powinien być powtarzany co 4 tygodnie, łącznie z okresem 4 tygodni po zakończeniu terapii z wyjątkiem przypadku potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów. Test ciążowy powinien zostać wykonany w dniu wizyty, podczas której zostanie przepisany lek lub w ciągu 3 dni przed tą wizytą.

Mężczyźni

Ponieważ stwierdzono obecność talidomidu w nasieniu, w ramach środków ostrożności wszyscy pacjenci płci męskiej muszą stosować prezerwatywy w całym okresie terapii, w okresie przerwania dawkowania oraz w okresie co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia, jeśli utrzymują stosunki seksualne z kobietą w ciąży lub kobietą mogącą zajść w ciążę, która nie stosuje skutecznej antykoncepcji.

Podczas trwania leczenia (łącznie z okresami przerwania dawkowania) oraz w okresie co najmniej 7 dni po zakończeniu przyjmowania talidomidu pacjenci płci męskiej nie powinni być dawcami nasienia (spermy).

Restrykcje dotyczące przepisywania i wydawania leku

W przypadku kobiet mogących zajść w ciążę wystawianie recept na talidomid powinno być ograniczone do maksymalnie 4 tygodni leczenia zgodnie ze schematami dawkowania stosowanymi w zarejestrowanych wskazaniach (patrz punkt 4.2), a kontynuacja leczenia wymaga wystawienia nowej recepty. Najlepiej, aby badanie ciążowe, wystawienie recepty i wydanie leku odbyły się tego samego dnia. Wydanie talidomidu powinno nastąpić w okresie nie dłuższym niż 7 dni od przepisania leku.

Dla wszystkich innych pacjentów wystawianie recept na talidomid mogą być wystawiane na maksymalnie 12 tygodni leczenia, a kontynuacja leczenia wymaga wystawienia nowej recepty.

Dodatkowe środki ostrożności

Pacjentów należy poinstruować, aby nigdy nie przekazywali tego produktu leczniczego innym osobom oraz aby po zakończeniu terapii zwrócili niewykorzystane kapsułki do apteki.

Podczas trwania leczenia (łącznie z okresami przerwania dawkowania) oraz w okresie co najmniej 7 dni po zakończeniu przyjmowania talidomidu pacjenci nie powinni być krwiodawcami.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego i opiekunowie powinni nosić rękawiczki jednorazowe podczas pracy z blistrem lub kapsułką. Kobiety w ciąży lub podejrzewające, że mogą być w ciąży, nie powinny dotykać blistra ani kapsułki (patrz punkt 6.6).

Materiały szkoleniowe

Aby pomóc pacjentom w uniknięciu narażenia płodu na działanie talidomidu, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zapewni fachowemu personelowi medycznemu materiały szkoleniowe, aby wzmocnić ostrzeżenia dotyczące teratogennego działania talidomidu, zapewnić porady w zakresie antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia oraz udzielić wskazówek dotyczących konieczności przeprowadzania testów ciążowych. Lekarz musi przekazać pacjentowi i pacjentce informacje o spodziewanym ryzyku działania teratogennego oraz ścisłych zasadach postępowania dotyczącego zapobiegania ciąży, określonych w Programie Zapobiegania Cięży i wydać odpowiednie broszury edukacyjne przeznaczone dla pacjentów, kartę pacjenta i (lub) równoważne narzędzia, zgodnie z wdrożonym w danym kraju systemem kart pacjentów. Kontrolowany system dystrybucji wdrożono na poziomie krajowym we współpracy z właściwym organem krajowym. Przez kontrolowany system dystrybucji rozumie się korzystanie z kart pacjentów i (lub) równoważnego narzędzia do kontroli przepisywania i (lub) wydawania produktów, jak również gromadzenie szczegółowych danych dotyczących wskazania w celu ścisłego monitorowania zastosowania produktu niezgodnego ze wskazaniami na terenie danego kraju. W idealnym przypadku wykonanie testu ciążowego, wystawienie recepty oraz wydanie leku powinno nastąpić w tym samym dniu. Wydanie talidomidu kobietom mogącym zajść w ciążę powinno nastąpić w ciągu 7 dni od wystawienia recepty oraz po uzyskaniu ujemnego wyniku testu ciążowego wykonywanego pod nadzorem medycznym.

Brak miesiączki

Stosowanie talidomidu może wiązać się z występowaniem zaburzeń miesiączkowania, w tym z brakiem miesiączki. W razie braku miesiączki w trakcie leczenia talidomidem należy przyjąć, że jest on wynikiem ciąży, aż do chwili potwierdzenia przez lekarza, że pacjentka nie jest w ciąży. Mechanizm wywoływania braku miesiączki przez talidomid nie został wyjaśniony. Odnotowane zdarzenia wystąpiły u młodych (przed okresem menopauzy) kobiet (średnia wieku 36 lat) otrzymujących talidomid we wskazaniach innych niż szpiczak mnogi, które miały początek w okresie 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia i ustępowały po odstawieniu talidomidu. W udokumentowanych zgłoszonych przypadkach, w których oceniano stężenie hormonów, wystąpienie braku miesiączki wiązało się ze zmniejszonymi stężeniami estradiolu i zwiększonymi stężeniami FSH/LH. Ewentualne wyniki badania przeciwciał przeciw antygenom jajnika były negatywne, a stężenie prolaktyny było w zakresie normy.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Zawał mięśnia sercowego

U pacjentów otrzymujących talidomid zgłaszano występowanie zawału mięśnia sercowego, zwłaszcza jeżeli występowały u nich czynniki ryzyka. Pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka w kierunku zawału mięśnia sercowego, w tym z występującą wcześniej zakrzepicą, powinni być ściśle monitorowani, aby zminimalizować wszystkie czynniki ryzyka, w przypadku których jest to

możliwe (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia).

Incydenty choroby zakrzepowo-zatorowej żył i tętnic

U pacjentów leczonych talidomidem opisywano podwyższone ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej żył (jak zakrzepica żył głębokich oraz zator płucny) oraz choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic (jak zawał mięśnia sercowego oraz incydenty naczyniowo-mózgowe) (patrz punkt 4.8). Ryzyko to zdaje się być największe w okresie pierwszych 5 miesięcy terapii. Profilaktyka przeciwzakrzepowa i dawkowanie oraz zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego zostały omówione w punkcie 4.2.

Incydenty zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie, jak też jednoczesne stosowanie środków zwiększających erytropoezę lub innych środków, takich jak hormonalna terapia zastępcza, mogą także zwiększyć ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych u tych pacjentów. Dlatego u pacjentów ze szpiczakiem mnogim przyjmujących talidomid jednocześnie z prednizonem i melfalanem, należy stosować te środki ostrożnie. Szczególnie, jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl, należy przerwać leczenie środkami erytropoetycznymi. Należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich czynników ryzyka, w przypadku których jest to możliwe (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia).

Pacjentom i lekarzom zaleca się zwracanie uwagi na objawy przedmiotowe i podmiotowe żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy poinstruować pacjentów, że w przypadku objawów takich jak zadyszka, ból w klatce piersiowej czy puchnięcie kończyn należy zgłosić się do lekarza.

Neuropatia obwodowa

Neuropatia obwodowa stanowi bardzo częste, potencjalnie groźne niepożądane działanie terapii talidomidem, które może powodować powstanie nieodwracalnych uszkodzeń (patrz punkt 4.8). W badaniu 3 fazy średni czas przed wystąpieniem pierwszego zdarzenia neuropatycznego wyniósł 42,3 tygodnie.

Jeśli u pacjenta wystąpi neuropatia obwodowa, należy zastosować zmodyfikowane dawkowanie i tryb leczenia zamieszczony w punkcie 4.2.

Zaleca się staranne nadzorowanie pacjentów w celu wykrycia objawów neuropatii obwodowej. Do jej objawów zaliczają się parestezje, zaburzenie czucia, dyskomfort, nieprawidłowa koordynacja ruchów lub osłabienie.

Zaleca się przeprowadzenie badań klinicznych i neurologicznych u pacjentów przed rozpoczęciem terapii talidomidem. Ponadto zaleca się także wykonywanie rutynowych badań kontrolnych w okresie trwania terapii. U pacjentów otrzymujących talidomid należy zachować ostrożność w stosowaniu leków o znanym działaniu neuropatycznym (patrz punkt 4.5).

Talidomid może także zaostrzać istniejące neuropatie. Z tego względu lek ten nie powinien być stosowany u pacjentów wykazujących kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe neuropatii obwodowej, chyba że za zastosowaniem leku przemawiają przeważające korzyści kliniczne.

Omdlenia, bradykardia i blok przedsionkowo-komorowy

Pacjentów należy monitorować w kierunku występowania omdleń, bradykardii i bloku przedsionkowo-komorowego. W pewnych przypadkach konieczne może być zmniejszenie dawki leku lub przerwanie terapii.

Nadciśnienie płucne

U pacjentów otrzymujących talidomid zgłaszano występowanie nadciśnienia płucnego, w tym przypadki śmiertelne. Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia talidomidem należy badać pacjentów w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej układu krążenia i układu oddechowego.

Zaburzenia hematologiczne

Neutropenia

Zgłaszane jako działania niepożądane przypadki neutropenii 3. lub 4. stopnia występowały częściej u pacjentów otrzymujących MPT (melfalan, prednizon, talidomid) niż u pacjentów otrzymujących MP (melfalan, prednizon): odpowiednio 42,7 % wobec 29,5 % (badanie IFM 99-06). Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu, w związku z talidomidem zgłaszano takie działania niepożądane, jak gorączka neutropeniczna oraz pancytopenia. Pacjentów należy monitorować i może być konieczne opóźnienie podania dawki, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania (patrz punkt 4.2).

Trombocytopenia

Zgłaszano trombocytopenię, w tym działanie niepożądane stopnia 3. lub 4. u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących MPT. Pacjentów należy monitorować i może być konieczne opóźnienie podania dawki, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania (patrz punkt 4.2). Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawienia, w tym wybroczyny, krwawienie z nosa i krwawienie z przewodu pokarmowego, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych mogących wywoływać krwawienie (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Zaburzenia wątroby

Zgłaszano zaburzenia wątroby, głównie nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. Nie określono specyficznego wzoru występowania zaburzeń wątroby typu komórkowego i cholestatycznego, a w kilku przypadkach zaburzenia miały charakter mieszany. Większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych dwóch miesięcy terapii i ustąpiła samoistnie po zaprzestaniu leczenia talidomidem. Pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich zaburzenia czynności wątroby, szczególnie w przypadku, gdy zaburzenia czynności wątroby występowały wcześniej, lub podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych mogących wywoływać zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.8).

Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne

Podczas stosowania talidomidu zgłaszano przypadki reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej oraz ciężkich reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS), martwica toksyczna naskórka (TEN) i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS). Lekarze powinni poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych tych reakcji i poinstruować, że w przypadku rozwinięcia się tych objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej. W przypadku wystąpienia wysypki skórnej 2. lub 3. stopnia należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie stosowania talidomidu. W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej, wysypki 4. stopnia, złuszczonej lub pęcherzowej wysypki bądź w przypadku podejrzenia wystąpienia SJS, TEN lub DRESS, należy zaprzestać stosowania talidomidu i po zaprzestaniu jego stosowania z powodu wystąpienia tych reakcji nie należy wznowiać jego stosowania (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Senność

Zdarza się bardzo często, że talidomid powoduje senność. Pacjentom należy zalecić, aby unikali sytuacji, w których senność może stanowić problem, oraz aby zasięgnęli porady lekarza przed zażyciem innych produktów leczniczych o znanym działaniu nasennym. Pacjenci powinni znajdować się pod stałym nadzorem i w razie potrzeby należy zmniejszyć dawkę leku.

Pacjentów należy poinformować o możliwym wystąpieniu zaburzeń psychofizycznych koniecznych do wykonywania czynności niebezpiecznych (patrz punkt 4.7).

Zespół rozpadu guza

Ryzyko zespołu rozpadu guza dotyczy pacjentów z dużym rozmiarem guza przed zastosowaniem leczenia. Tacy pacjenci powinni być ściśle monitorowani i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.

Zakażenia

Pacjentów należy monitorować w kierunku występowania ciężkich zakażeń, w tym posocznicy oraz wstrząsu septycznego.

U pacjentów otrzymujących talidomid zgłaszano występowanie reaktywacji zakażenia wirusowego, w tym ciężkich przypadków reaktywacji wirusa półpaśca lub zapalenia wątroby typu B (HBV).

W niektórych przypadkach reaktywacja wirusa półpaśca prowadziła do wystąpienia rozszanego półpaśca, co wymagało tymczasowego wstrzymania podawania talidomidu oraz wprowadzenia odpowiedniego leczenia przeciwwirusowego.

W niektórych przypadkach reaktywacja HBV prowadziła do ostrej niewydolności wątroby, co skutkowało zakończeniem leczenia talidomidem. Przed rozpoczęciem leczenia talidomidem należy wykonać badanie w kierunku nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B. W przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem zakażenia HBV zaleca się konsultację z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Pacjentów zakażonych w przeszłości należy ściśle monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych reaktywacji zakażenia wirusowego, w tym aktywnego zakażenia HBV, przez cały okres leczenia.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)

W związku ze stosowaniem talidomidu zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, w tym również przypadki śmiertelne. PML była zgłaszana od kilku miesięcy do kilku lat po rozpoczęciu leczenia talidomidem. Przypadki te zwykle zgłaszano u pacjentów przyjmujących jednocześnie deksametazon lub wcześniej leczonych inną chemioterapią immunosupresyjną. Lekarze powinni monitorować pacjentów w regularnych odstępach czasu, a także uwzględnić PML w diagnostyce różnicowej u osób z nowymi lub nasilającymi się objawami neurologicznymi oraz przedmiotowymi i podmiotowymi objawami kognitywnymi lub behawioralnymi. Lekarze powinni również doradzić pacjentom, aby poinformowali oni swoich partnerów lub opiekunów o tym, że są w trakcie leczenia, ponieważ osoby trzecie mogą zauważyć objawy, których pacjent nie jest świadomy.

Ocena PML powinna opierać się na badaniu neurologicznym, obrazowaniu mózgu metodą rezonansu magnetycznego i analizie płynu mózgowo-rdzeniowego pod kątem DNA wirusa JC

(JCV) za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) lub biopsji mózgu z badaniem w kierunku JCV. Ujemny wynik badania PCR w kierunku JCV nie wyklucza PML. Jeśli nie będzie możliwe postawienie innej diagnozy, mogą być uzasadnione dodatkowe badania kontrolne i oceny.

Jeśli zachodzi podejrzenie PML, należy wstrzymać dalsze podawanie leku do momentu jej wykluczenia. Jeśli badanie potwierdza PML, podawanie talidomidu musi zostać natychmiast przerwane.

Ostra białaczka szpikowa (ang. Acute Myeloid Leukaemia - AML) i zespoły mielodysplastyczne (ang. Myelodysplastic Syndromes - MDS)

W jednym badaniu klinicznym zaobserwowano statystycznie znaczący wzrost występowania AML oraz MDS u pacjentów z nieleczonym wcześniej szpiczakiem mnogim, otrzymujących leczenie skojarzone - melfalan, prednizon oraz talidomid (MPT). Ryzyko zwiększyło się z czasem i wyniosło około 2 % po dwóch latach oraz około 4 % po trzech latach terapii. U pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid, również zaobserwowano zwiększoną częstość występowania drugich pierwotnych nowotworów (ang. Second primary malignancies - SPM). Wśród inwazyjnych SPM, obserwowano przypadki MDS i (lub) AML u pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem lub bezpośrednio po podaniu dużych dawek melfalanu i autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.

Przed rozpoczęciem leczenia talidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, należy uwzględnić korzyść z leczenia talidomidem i ryzyko wystąpienia AML i MDS. Przed leczeniem oraz w trakcie leczenia, lekarze powinni dokładnie oceniać, czy u pacjentów nie występują drugie pierwotne nowotwory, stosując standardowe onkologiczne metody przesiewowe, oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Badania przeprowadzone na zdrowych osobach i pacjentach ze szpiczakiem mnogim sugerują, że czynność wątroby lub nerek nie ma znaczącego wpływu na talidomid (patrz punkt 5.2). Jednakże, nie zostały przeprowadzone oficjalne badania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek; w związku z tym, pacjenci z poważnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby powinni być bacznie obserwowani pod kątem jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych.

Zaburzenia czynności tarczycy

Opisano przypadki niedoczynności tarczycy. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się optymalną kontrolę współistniejących chorób mających wpływ na czynność tarczycy. Zaleca się kontrolowanie czynności tarczycy na początku i podczas leczenia.

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kapsułce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Thalidomide Accord zawiera izomalt. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na to, że talidomid jest słabym substratem izoenzymów cytochromu P450 (CYP), wystąpienie klinicznie istotnych interakcji z produktami leczniczymi, które są inhibitorami i (lub) indukują ten układ enzymów jest mało prawdopodobne. Hydroliza nieenzymatyczna talidomidu,

będąca głównym mechanizmem usuwania leku sugeruje, że możliwość wystąpienia interakcji talidomidu z innymi lekami jest niewielka.

Wzmocnienie działania uspokajającego innych produktów leczniczych

Talidomid wykazuje działanie uspokajające, może więc wzmacniać działanie leków uspokajających, nasennych, antypsychotycznych, przeciwhistaminowych H1, pochodnych opioidowych, barbituranów i alkoholu. Należy zachować ostrożność podając talidomid w połączeniu z produktami leczniczymi wywołującymi senność.

Bradykardia

Ze względu na możliwość wywoływania bradykardii przez talidomid, należy zachować szczególną ostrożność stosując produkty lecznicze wywierające takie same skutki farmakodynamiczne, np. substancje aktywne wywołujące częstoskurcz typu *torsade de pointes*, beta-blokery lub środki blokujące esterazę cholinową.

Produkty lecznicze o potwierdzonym działaniu wywołującym neuropatię obwodową

Należy zachować ostrożność stosując u pacjentów otrzymujących talidomid produkty lecznicze, o których wiadomo, że związane są z występowaniem neuropatii obwodowej (np. winkrystyna i bortezomib).

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Talidomid nie wchodzi w interakcje z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi. Profile farmakokinetyczne noretyndronu i etynyloestradolu po podaniu pojedynczej dawki zawierającej 1,0 mg octanu noretyndronu oraz 0,75 mg etynyloestradolu zbadano u 10 zdrowych kobiet. Wyniki uzyskane w przypadku jednoczesnego podawania talidomidu w dawce 200 mg/dobę oraz bez podawania talidomidu były zbliżone. Jednakże nie zaleca się jednoczesnego stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Warfaryna

Wielokrotne podawanie dawki 200 mg talidomidu na dobę przez 4 dni nie miało wpływu na wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) u zdrowych ochotników. Jednakże ze względu na zwiększone ryzyko występowania zakrzepicy u pacjentów z chorobą nowotworową oraz potencjalnie przyspieszony metabolizm warfaryny pod wpływem kortykosteroidów, zaleca się ścisłą kontrolę wartości INR podczas terapii łączonej z zastosowaniem talidomidu i prednizonu, a także podczas pierwszych tygodni po zakończeniu tej terapii.

Digoksyna

Talidomid nie wchodzi w interakcje z digoksyną. U 18 zdrowych ochotników płci męskiej wielokrotne podawanie dawki 200 mg talidomidu nie miało wyraźnego wpływu na farmakokinetykę pojedynczej dawki digoksyny. Dodatkowo podanie pojedynczej dawki 0,5 mg digoksyny nie miało wyraźnego wpływu na farmakokinetykę talidomidu. Nie wiadomo, czy lek wywołuje taki sam efekt u pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety mogące zajść w ciążę / Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować jedną, skuteczną metodę antykoncepcji przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, podczas leczenia (łącznie z okresami przerwania

dawkowania) oraz przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia talidomidem (patrz punkt 4.4). Jeśli kobieta leczona talidomidem zajdzie w ciążę, terapia musi zostać natychmiast przerwana, a pacjentkę należy skierować do lekarza specjalisty lub lekarza z doświadczeniem w teratologii w celu przeprowadzenia badań i uzyskania porady.

Ze względu na to, że stwierdzono obecność talidomidu w nasieniu, w ramach środków ostrożności wszyscy pacjenci płci męskiej muszą stosować prezerwatywy przez cały okres terapii, w okresie przerwania dawkowania oraz przez co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia, jeśli utrzymują stosunki seksualne z kobietą w ciąży lub mogącą zajść w ciążę niestosującą skutecznej antykoncepcji.

Dotyczy to również mężczyzn, którzy zostali poddani wazektomii.

Jeżeli partnerka pacjenta płci męskiej przyjmującego talidomid zajdzie w ciążę, należy ją skierować do teratologa lub lekarza mającego doświadczenie w dziedzinie teratologii w celu przeprowadzenia oceny i uzyskania porady.

Ciąża

Talidomid jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet mogących zajść w ciążę, o ile nie są spełnione wszystkie warunki Programu Zapobiegania Ciąży (patrz punkt 4.3).

Talidomid jest środkiem o silnym działaniu teratogennym obejmującym często występujące (około 30 %), poważne i zagrażające życiu wady wrodzone, takie jak: ektromelia (amelia, fokomelia, hemimelia) kończyn górnych i (lub) dolnych, mikrocja z niedrożnością lub brakiem zewnętrznego przewodu słuchowego, uszkodzenia ucha środkowego lub wewnętrznego (rzadziej), uszkodzenia oczu (wrodzony brak oczu, małowocze), wrodzona choroba serca, nieprawidłowy rozwój nerek. Opisywano także inne, rzadziej występujące wady.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy talidomid przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały, że talidomid przenika do mleka. Z tego względu podczas leczenia talidomidem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

W badaniach nad królikami wykazano brak wpływu na wskaźniki płodności samców i samic, choć u samców zaobserwowano zwyrodnienie jąder.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Thalidomide Accord podawany zgodnie z zalecanym sposobem dawkowania wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Talidomid może powodować zmęczenie (bardzo często), zawroty głowy (bardzo często), senność (bardzo często) i zaburzenia widzenia (często) (patrz punkt 4.8). Należy pouczyć pacjentów, aby w trakcie terapii z zastosowaniem talidomidu nie prowadzili pojazdów, nie obsługiwali maszyn i nie wykonywali czynności o podwyższonym stopniu ryzyka, jeśli wystąpią u nich zmęczenie, zawroty głowy, senność lub zaburzenia widzenia.

4.8 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

Wystąpienia działań niepożądanych można spodziewać się u większości pacjentów. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem talidomidu w połączeniu z melfalanem i prednizonem są: neutropenia, leukopenia, zaparcia, senność, parestezja, neuropatia obwodowa, anemia, limfopenia, trombocytopenia, zawroty głowy, zaburzenie czucia, drżenie i obrzęki obwodowe.

Poza reakcjami niepożądanymi wymienionymi powyżej, w innych badaniach klinicznych wykazano, że talidomid w skojarzeniu z deksametazonem prowadzi do bardzo często występujących reakcji niepożądanych w postaci zmęczenia, częstych reakcji niepożądanych w postaci przemijających napadów niedokrwiennych, omdleń, zawrotów głowy, niedociśnienia tętniczego, zmian nastroju, niepokoju, zaburzeń widzenia, nudności i dyspepsji oraz niezbyt częstych reakcji niepożądanych w postaci incydentów naczyniowo-mózgowych, perforacji uchyłka, zapalenia otrzewnej, niedociśnienia ortostatycznego i zapalenia oskrzeli.

Najbardziej istotne klinicznie działania niepożądane związane ze stosowaniem talidomidu w połączeniu z melfalanem i prednizonem lub deksametazonem obejmują: zakrzepicę żył głębokich i zator tętnicy płucnej, neuropatię obwodową, ostre reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona, martwicę rozplywną naskórka oraz wysypkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi, omdlenia, bradykardię i zawroty głowy (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 3 zawarto jedynie te działania niepożądane, w stosunku do których można było ustalić zależność przyczynowo-skutkową z terapią z zastosowaniem produktu leczniczego, zaobserwowane w kluczowym badaniu klinicznym oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu. Podane w niej częstości występowania oparte są na obserwacjach uzyskanych w toku kluczowych porównawczych badań klinicznych nad wpływem talidomidu w terapii skojarzonej z melfalanem i prednizonem u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Częstości określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznanie (nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3: Działania niepożądane (ang. *adverse drug reaction*, ADR) zgłaszane w kluczowym badaniu klinicznym talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie płuc
	Not Known	Ciężkie zakażenia (np. posocznica zakończona zgonem, w tym wstrząs septyczny) [†] , zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja zakażenia wirusem półpaśca oraz zapalenia wątroby typu B [†]
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Ostra białaczka szpikowa* [^]
	Niezbyt często	Zespół mielodysplastyczny* [^]
	Nieznana	Zespół rozpadu guza [†]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u>	Neutropenia, leukopenia, anemia, limfopenia, trombocytopenia
	<u>Często</u>	Gorączka neutropeniczna [†] , pancytopenia [†]
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Nieznana</u>	Reakcje alergiczne (nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy, reakcja anafilaktyczna, pokrzywka) [†]
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Nieznana</u>	Niedoczynność tarczycy [†]
Zaburzenia psychiczne	<u>Często</u>	Stan splątania, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo często</u>	Neuropatia obwodowa*, drżenie, zawroty głowy, parestezja, zaburzenie czucia, senność
	<u>Często</u>	Drgawki [†] , zaburzenia koordynacji
	<u>Nieznana</u>	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. <i>Posterior reversible encephalopathy syndrome</i> — PRES)* [†] , pogorszenie się objawów choroby Parkinsona [†]
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Często</u>	Oslabienie słuchu lub głuchota [†]
Zaburzenia serca	<u>Często</u>	Niewydolność serca, bradykardia
	<u>Niezbyt często</u>	Zawał mięśnia sercowego [†] , migotanie przedsionków [†] , blok przedsionkowo-komorowy [†]
Zaburzenia naczyniowe	<u>Często</u>	Zakrzepica żył głębokich *
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Często</u>	Zator tętnicy płucnej*, śródmiąższowa choroba płuc, bronchopneumopatia, duszność
	<u>Nieznana</u>	Nadciśnienie płucne [†]
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u>	Zaparcie
	<u>Często</u>	Wymioty, suchość w ustach
	<u>Niezbyt często</u>	Niedrożność jelit [†]
	<u>Nieznana</u>	Perforacja żołądka lub jelit [†] , zapalenie trzustki [†] , krwawienie z żołądka lub jelit [†]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Nieznana</u>	Zaburzenia wątroby [†]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Często</u>	Toksyczne wykwity skórne, wysypka, suchość skóry
	<u>Nieznana</u>	Zespół Stevensa-Johnsona* [†] , martwica toksyczna naskórka* [†] , reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi* [†] leukocytoklastyczne zapalenie naczyń [†]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Często</u>	Niewydolność nerek [†]
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Nieznana</u>	Zaburzenia czynności płciowych [†] , zaburzenia miesiączkowania, w tym brak miesiączki [†]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u>	Obrzęk obwodowy
	<u>Często</u>	Gorączka, astenia, złe samopoczucie

* patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych

[†] zidentyfikowane na podstawie danych po wprowadzeniu produktu do obrotu

[^] Ostrą białaczkę szpikową i zespół mielodysplastyczny zgłoszono w jednym badaniu klinicznym u pacjentów z nieleczonym wcześniej szpiczakiem mnogim, otrzymujących leczenie skojarzone — melfalan, prednizon oraz talidomid (MPT)

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Działania niepożądane obejmujące zaburzenia hematologiczne przedstawiono w zestawieniu z produktem porównawczym, ponieważ ma on znaczący wpływ na występowanie tych zaburzeń (Tabela 4).

Tabela 4: Porównanie zaburzeń hematologicznych wywoływanych przez terapie skojarzone melfalan, prednizon (MP) oraz melfalan, prednizon, talidomid (MPT) w ramach badania IFM 99-06 (patrz punkt 5.1)

	n (% pacjentów)	
	MP (n=193)	MPT (n=124)
	Stopnie 3 i 4*	
Neutropenia	57 (29,5)	53 (42,7)
Leukopenia	32 (16,6)	32 (25,8)
Anemia	28 (14,5)	17 (13,7)
Limfopenia	14 (7,3)	15 (12,1)
Trombocytopenia	19 (9,8)	14 (11,3)

* Kryteria WHO

Dodatkowe działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu talidomidu do obrotu, ale niestwierdzone w kluczowym badaniu, obejmują gorączkę neutropeniczną i pancytopenię.

Teratogenność

Ryzyko wystąpienia śmierci wewnątrzmacicznej lub poważnych wad wrodzonych, w szczególności fokomelii, jest bardzo wysokie. Talidomidu nie wolno stosować w żadnym okresie ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Incydenty choroby zakrzepowo-zatorowej żył i tętnic

U pacjentów leczonych talidomidem opisywano podwyższone ryzyko zakrzepicy żył (jak zakrzepica żył głębokich oraz zator płucny) oraz choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic (jak zawał mięśnia sercowego oraz incydenty naczyniowo-mózgowe) (patrz punkt 4.4).

Neuropatia obwodowa

Neuropatia obwodowa stanowi bardzo częstą, potencjalnie groźną, reakcję niepożądaną terapii talidomidem, mogącą powodować powstanie nieodwracalnych uszkodzeń (patrz punkt 4.4). Neuropatia obwodowa pojawia się zwykle po długotrwałym stosowaniu leku przez kilka miesięcy. Jednakże istnieją także doniesienia o jej występowaniu po stosunkowo krótkim stosowaniu leku. Częstość występowania neuropatii prowadzącej do odstawienia, zmniejszenia dawki lub przerwania podawania leku wzrasta w miarę kumulacji leku i czasu trwania terapii. Objawy mogą pojawić się po pewnym czasie po zakończeniu terapii talidomidem i mogą ustępować powoli lub nie ustąpić wcale.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES) / zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome - RPLS)

Zgłaszano przypadki PRES i (lub) RPLS. Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały zaburzenia widzenia, ból głowy, napady padaczkowe oraz zmiany stanu psychicznego związane lub niezwiązane z nadciśnieniem. Rozpoznanie PRES i (lub) RPLS należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu. Większości zgłaszanych przypadków towarzyszyły czynniki ryzyka PRES i (lub) RPLS, obejmujące nadciśnienie, zaburzenia czynności nerek oraz jednoczesne stosowanie kortykosteroidów w dużych dawkach i (lub) chemioterapii.

Ostra białaczka szpikowa (AML) i zespoły mielodysplastyczne (MDS)

W jednym badaniu klinicznym zgłoszono występowanie AML oraz MDS u pacjentów z nieleczonym wcześniej szpiczakiem mnogim, otrzymujących leczenie skojarzone - melfalan, prednizon oraz talidomid (patrz punkt 4.4).

Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne

U pacjentów leczonych talidomidem odnotowano przypadki wystąpienia reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej i ciężkich reakcji skórnych, takich jak SJS, TEN i DRESS. Jeśli podejrzewa się występowanie obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej, zespołu Stevensa-Johnsona, TEN lub DRESS, nie należy wznawiać stosowania talidomidu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

Profil działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów w wieku > 75 lat leczonych talidomidem w dawce 100 mg raz na dobę był podobny do profilu działań niepożądanych obserwowanego u pacjentów w wieku ≤ 75 lat leczonych talidomidem w dawce 200 mg raz na dobę (patrz Tabela 3). Pacjenci w wieku powyżej 75 lat są potencjalnie narażeni na częstsze występowanie ciężkich działań niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309
strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

W literaturze opisano osiemnaście przypadków przedawkowania, dotyczyły one dawek do 14,4 gramów. W trzynastu spośród tych przypadków pacjenci przyjmowali talidomid w monoterapii, w dawce od 350 mg do 4000 mg. U pacjentów tych nie obserwowano żadnych objawów lub występowały u nich senność, drażliwość, pogorszone samopoczucie i (lub) ból głowy. U jednego dwuletniego dziecka, które przyjmowało dawkę 700 mg, zaobserwowano nieprawidłowy odruch podeszwowy oraz senność i drażliwość. Nie donoszono o przypadkach śmierci, a wszyscy pacjenci, którzy przedawkowali, wrócili do zdrowia bez następstw. Nie ma specyficznego antidotum na przedawkowanie talidomidu. W przypadku przedawkowania należy kontrolować czynności życiowe pacjenta i zapewnić mu odpowiednią opiekę, aby utrzymać odpowiednie ciśnienie krwi i wydolność oddechową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX02.

Talidomid posiada centrum chiralności i w praktyce klinicznej używany jest jako racemat talidomidu (+)-(R)- i (-)-(S). Zakres aktywności talidomidu nie został w pełni scharakteryzowany.

Mechanizm działania

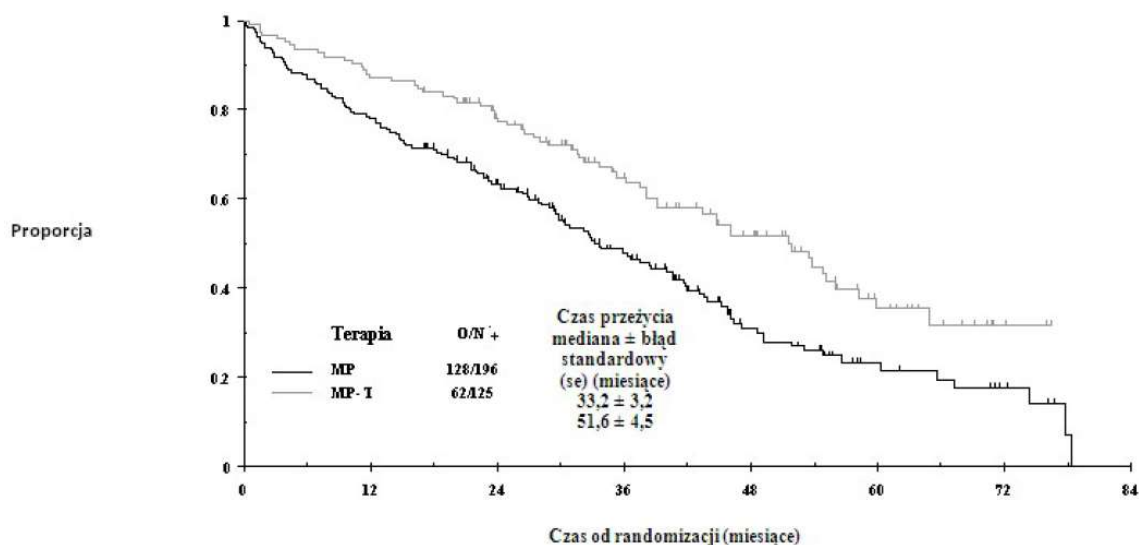
Talidomid wykazuje działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i potencjalnie przeciwnowotworowe. Dane uzyskane w badaniach *in vitro* oraz w badaniach klinicznych sugerują, że działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i przeciwnowotworowe talidomidu może być związane z hamowaniem nadmiernej produkcji czynnika martwicy nowotworu-alfa (TNF-alfa), hamowania wybranych cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję, znajdujących się na powierzchni komórek i zaangażowanych w migrację leukocytów oraz działaniem antyangiogennym. Talidomid jest także niebarbituranowym środkiem uspokajającym o działaniu nasennym. Lek nie wywiera działania przeciwbakteryjnego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wyniki uzyskane w badaniu IFM 99-06, wielośrodowym badaniu fazy 3, otwartym, w układzie równoległym, wykazały przewagę w odniesieniu do przeżywalności, gdy talidomid był stosowany w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w obrębie 12 cykli po 6 tygodni, w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem mnogim. W badaniu tym wiek pacjentów mieścił się w zakresie od 65 do 75 lat, przy czym 41 % (183/447) pacjentów było w wieku 70 lat lub starszych. Mediana dawki talidomidu wynosiła 217 mg, a > 40 % pacjentów otrzymało 9 cykli terapii. Melfalan i prednizon podawano w dawkach odpowiednio 0,25 mg/kg/dobę i 2 mg/kg/dobę, w dniach od 1 do 4 w każdym 6-tygodniowym cyklu.

Zgodnie z analizą według protokołu przeprowadzono aktualizację w ramach badania IFM 99-06, zapewniając dodatkowe dane z 15-miesięcznego dodatkowego okresu kontrolnego. Mediana całkowitego czasu przeżycia (OS) wyniosła $51,6 \pm 4,5$ oraz $33,2 \pm 3,2$ miesięcy, odpowiednio w grupach MPT i MP (97,5 % przedział ufności 0,42 do 0,84). Ta różnica 18 miesięcy była statystycznie istotna ze spadkiem współczynnika ryzyka zgonu w grupie MPT o 0,59; 97,5 % przedział ufności 0,42-0,84, $p < 0,001$ (patrz rysunek 1).

Rysunek 1: Przeżywalność ogółem (OS) w zależności od terapii



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek złożenia wyników badań produktu leczniczego talidomid we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu szpiczaka mnogiego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym wchłanianie talidomidu jest powolne. Maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest w 1-5 godzin po podaniu. Przyjęcie leku z posiłkiem powoduje opóźnienie wchłaniania, lecz nie zmienia jego ogólnej wielkości.

Dystrybucja

Stwierdzono, że wiązanie enancjomerów (+)-(R) i (-)-(S) przez białka osocza wynosi odpowiednio 55 % i 65 %. Talidomid jest obecny w nasieniu pacjentów w stężeniu zbliżonym do stężenia leku w osoczu (patrz punkt 4.4). Wiek, płeć, czynność nerek lub skład krwi nie mają istotnego wpływu na dystrybucję talidomidu.

Metabolizm

Talidomid jest metabolizowany prawie wyłącznie na drodze hydrolizy nieenzymatycznej. W surowicy krwi talidomid w 80 % występuje w niezmienionej postaci. Tylko niewielka część talidomidu (< 3 % dawki) występuje w moczu w postaci niezmienionej. Oprócz talidomidu w osoczu są także obecne, powstające na drodze nieenzymatycznej, produkty hydrolizy N-(o-karboksybenzoilo) glutarimid oraz ftaloiloizoglutamina, jednak w większości występują w moczu. Metabolizm talidomidu poprzez utlenianie nie jest istotną ścieżką metabolizmu talidomidu. Występuje także minimalny metabolizm talidomidu w wątrobie, katalizowany przez cytochrom P450. Dane z badań in vitro wskazują, że prednizon może powodować indukcję enzymatyczną, co może być przyczyną zmniejszenia działania jednocześnie zażywanych środków leczniczych na organizm. Znaczenie in vivo wyników tych badań nie jest znane.

Eliminacja

Średni okres półtrwania talidomidu w fazie eliminacji z osocza, po przyjęciu pojedynczej dawki doustnej wynoszącej od 50 mg do 400 mg to 5,5 do 7,3 godzin. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 400 mg talidomidu znakowanego radioaktywnie, całkowity średni odzysk do 8. dnia stanowił 93,6 % podanej dawki. Większość radioaktywnej dawki została wydalona w ciągu 48 godzin od jej podania. Lek był wydalany głównie z moczem (> 90 %) i w znacznie mniejszym stopniu z kałem.

Istnieje liniowa zależność pomiędzy masą ciała a szacunkowym klirensiem talidomidu. U pacjentów ze szpiczakiem mnogim o masie ciała 47-133 kg, klirens talidomidu wyniósł około 6-12 l/h. Zaobserwowano przyrost klirensu o 0,621 l/h przy wzroście masy ciała o 10 kg.

Liniowość lub nieliniowość

Całkowite narażenie ogólnoustrojowe (AUC) jest wprost proporcjonalne do dawki po podaniu jednorazowym. Nie stwierdzono zależności parametrów farmakokinetycznych od czasu.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Udział cytochromu P450 w wątrobie w metabolizmie talidomidu jest niewielki, a talidomid w niezmienionej postaci nie jest wydalany przez nerki. Oznaczenia czynności nerek (CrCl) oraz czynności wątroby (skład krwi) wskazują na niewielki udział czynności nerek i wątroby na farmakokinetykę talidomidu. W związku z tym, oczekuje się, że niewydolność wątroby lub nerek nie będzie miała wpływu na metabolizm talidomidu. Dane od pacjentów w końcowej fazie choroby nerek sugerują, że czynność nerek nie ma wpływu na farmakokinetykę talidomidu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przeprowadzonych na psie płci męskiej, po roku podawania leku zaobserwowano powstanie nawracających się czopów żółciowych w kanalikach po podawaniu dawek 1,9 razy większych niż dawki stosowane u ludzi.

Podczas badań na myszach i szczurach zaobserwowano zmniejszoną liczbę płytek krwi. U szczurów może mieć to związek z faktem, że podawano im dawkę 2,4 razy większą niż dawka stosowana u ludzi. To zmniejszenie przebiegło bez objawów klinicznych.

W badaniu na jednorocznych psach, u samic zaobserwowano powiększone i (lub) zabarwione na niebiesko gruczoły mlekowe i wydłużony okres rui odpowiednio po podawaniu dawki równej 1,8 lub 3,6 razy większej niż dawka stosowana u ludzi. Znaczenie wyników tego badania dla organizmu ludzkiego nie jest znane.

Wpływ talidomidu na czynność tarczycy oceniano u szczurów i psów. W przypadku psów nie zaobserwowano wpływu, natomiast u szczurów występowało wyraźne, zależne od dawki zmniejszenie całkowitej ilości i wolnej ilości T4, silniej zaznaczone u samic.

W wyniku przeprowadzenia standardowego zestawu testów genotoksyczności nie stwierdzono działania mutagennego ani genotoksycznego talidomidu. Nie stwierdzono dowodów na działanie rakotwórcze w wyniku narażenia na odpowiednio około 15, 13 i 39-krotnie większe wartości AUC zalecanej dawki początkowej u myszy, samców szczurów i samic szczurów.

W badaniach na zwierzętach wykazano istnienie gatunkowych różnic w zakresie wrażliwości na teratogenne skutki talidomidu. W przypadku ludzi talidomid wykazuje dowiedzione działanie teratogenne.

W badaniach nad królikami wykazano brak wpływu na wskaźniki płodności samców i samic, choć u samców zaobserwowano zwyrodnienie jąder.

W wyniku badania toksyczności przed i po urodzeniu na królikach, którym podawano dawkę talidomidu do 500 mg/kg/dobę doszło do poronień, martwych urodzeń oraz zmniejszonej żywotności młodych w okresie laktacji. U matek, którym podawano talidomid, częściej dochodziło do poronienia, a u ich młodych występowały redukcja przyrostu masy ciała, zmiany w procesie uczenia się i zapamiętywania, zmniejszona płodność oraz zmniejszona liczba ciąż.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skład kapsułki

Izomalt (E 953)

Kroskarmeloza sodowa

Sodu stearylofumarany

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z PVC/PCTFE/Aluminium zawierający 14 kapsułek.

Wielkości opakowań: 28 kapsułek (2 blistry) w opakowaniu tekturowym typu wallet card.

Blister jednodawkowy z PVC/PCTFE/Aluminium zawierający 7 kapsułek.

Wielkości opakowań: 28 kapsułek (4 blistry) w pudełku tekturowym.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Kapsułek nie wolno otwierać ani łamać. W razie kontaktu proszku zawierającego talidomid ze skórą, należy natychmiast dokładnie ją umyć wodą z mydłem. W razie kontaktu talidomidu z błonami śluzowymi, należy je dokładnie przepłukać wodą.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego i opiekunowie powinni nosić rękawiczki jednorazowe podczas pracy z blistrem lub kapsułką. Rękawiczki należy następnie ostrożnie zdjąć, aby uniknąć narażenia skóry, umieścić w zamkniętej polietylenowej torebce plastikowej i usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Następnie należy dokładnie umyć ręce mydłem i wodą. Kobiety w ciąży lub podejrzewające, że mogą być w ciąży, nie powinny dotykać blistra ani kapsułki (patrz punkt 4.4).

Po zakończeniu leczenia wszystkie nieużyte kapsułki trzeba oddać do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25955

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.07.2020

9. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.12.2021