

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

THALIDOMIDE CELGENE® 50 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 50 mg talidomid

Yardımcı madde: Propilen glikol y.m.
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Üzerinde "Thalidomide CELGENE 50 mg" yazan beyaz, opak sert jelatin kapsüller.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

65 yaş üzeri ve otolog transplantasyon şansı olmayan Multipl Miyelom (MM) hastalarında veya 13. delesyonu saptanan MM hastalarında çoklu ajanlı kemoterapi şeması yanında ilk basamakta THALIDOMIDE CELGENE® (talidomid) veya yine uygun kombinasyon kemoterapi şemasıyla bortezomib eklenebilir.

Diğer tüm MM hastalarında en az 2 kür VAD (vinkristin, adriablastin, deksametazon) ve/veya MP (melfalan, prednizon) tedavisi sonrası hastalık progresyonu geliştiğinde THALIDOMIDE CELGENE® (talidomid) veya bortezomib tedavileri başlanabilir.

Talidomid, daha önceki konvansiyonel tedavilere yanıt vermemiş miyelodisplastik sendrom hastalarının tedavisinde endikedir.

Talidomid Eritema Nodosum Leprosum'un (ENL) orta dereceden şiddetliye kadar kutanöz tutulumunun akut tedavisinde endikedir. Talidomid, daha önce talidomid ile tedavi edilip tekrarlayan ENL hastalarının tedavisinde de endikedir.

THALIDOMIDE CELGENE®, THALIDOMIDE CELGENE Gebelik Önleme Programına göre reçete edilir ve kullanılır (bkz. Bölüm 4.4).

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Talidomid tedavisinin immunomodülatör ve kemoterapötik ilaç tedavisinde ve talidomid tedavisinin riskleri konusunda deneyimli hekimler tarafından yapılması esastır.

Gün içindeki merkezi sinir sistemi etkilerini azaltmak için (örneğin, uyku hali, sedasyon) talidomid normal olarak yatmadan önce tek doz olarak alınır. Aç veya tok karnına alınabilir.

Multipl Miyelom (Yetişkinlerde ve ergenlik çağındakilerde dozaj):

Tedavinin gereken toplam süresi, hastanın toleransına ve hastalığın ilerlemesine göre her hasta için ayrı ayrı belirlenmelidir.

Daha önceden tedavi edilmemiş multipl miyelom hastaları

- Melfalan ve prednizon ile birlikte kullanım: Önerilen günlük talidomid oral dozu 200 mg'dır. Maksimum 6 haftalık 12 tedavi siklusu (42 gün) kullanılmalıdır.

Tablo 1: Melfalan ve prednizon ile birlikte kombinasyon olarak verilecek talidomid başlangıç dozları

Yaş	Toplam Nötrofil sayısı (μL)		Trombosit sayısı (μL)	Talidomid ^{a,b}	Melfalan ^{c,d,e}	Prednizon ^f
≤ 75	$\geq 1,500$	ve	$\geq 100,000$	Günlük 200 mg	Günlük 0.25 mg/kg	Günlük 2 mg/kg
≤ 75	$< 1,500$ ila $\geq 1,000$	veya	$\geq 50,000$ ila $< 100,000$	Günlük 200 mg	Günlük 0.125 mg/kg	Günlük 2 mg/kg
> 75	$\geq 1,500$	ve	$\geq 100,000$	Günlük 100 mg	Günlük 0.20 mg/kg	Günlük 2 mg/kg
> 75	$< 1,500$ ila $\geq 1,000$	veya	$\geq 50,000$ ila $< 100,000$	Günlük 100 mg	Günlük 0.10 mg/kg	Günlük 2 mg/kg

^a Talidomid her 42 günlük siklus boyunca 1. günden 42. güne kadar yatmadan önce günde bir defa alınır.

^b Talidomidin sedatif etkisinden ötürü, yatmadan önce alınmasının genel olarak ilaca karşı tolerabiliteyi artırdığı bilinmektedir.

^c Melfalan her 42 günlük siklusta 1. günden 4. güne kadar günde bir defa alınır.

^d Melfalan dozu: Orta (kreatinin klerensi ≥ 30 ila < 50 mL/dk) veya ciddi (kreatinin klerensi: < 30 mL/dk) böbrek yetmezliği olan hastalarda % 50 oranında azaltılır.

^e Maksimum günlük melfalan dozu: 24 mg (75 yaş ve altı hastalarda) veya 20 mg (75 yaş üstü hastalarda).

^f Prednizon her 42 günlük siklusta 1. günden 4. güne kadar günde 1 defa alınır.

Zayıf performans gösteren yaşlı hastalar için, hastaya günde 50 mg talidomid ile başlanarak ve 4 haftalık bir sürede bu dozu 200 mg'a kadar artırarak hastanın toleransı iyileştirilebilir.

Hastalar tromboembolik olaylar, periferik nöropati, döküntü /deri reaksiyonları, bradikardi, senkop, uyku hali, nötropeni ve trombositopeni için izlenmelidir (bkz. 4.4 ve 4.8). Amerikan Ulusal Kanseri (NCI) Enstitüsü'nün Ortak Toksik Kriter (CTC) derecesine göre doz geciktirilmesi, azaltılması veya tedavinin kesilmesi gerekebilir.

En az 2 kür VAD ve/veya MP tedavisi sonrası hastalık progresyonu gelişen diğer tüm MM hastaları

200 mg günlük oral doz olarak başlanmalı, tolerans ve toksisiteye göre haftada 100 mg artırılarak maksimum 400 mg günlük doz şeklinde uygulanmalıdır. Tolerans ve gözlenen toksisiteye bağlı olarak, daha düşük idame dozları kullanılabilir.

Eritema Nodosum Leprosum (Yetişkinlerde ve ergenlik çağındakilerde dozaj):

Talidomid, akşamları yemekten en az 1 saat sonra, oral yoldan günlük 400 mg tek doz olarak başlanmalıdır. Bu doz, klinik cevaba bağlı olarak 1-4 hafta devam edilmeli ve her 2 haftada bir 100 mg kadar azaltılarak 50 mg idame dozuna ulaşılmalıdır. Toplam tedavi süresi, hastalığın geçmişine, ENL şiddetine ve ENL tekrarlarının sıklığına bağlı olarak her hasta için ayrı ayrı belirlenmelidir. Minimum 7 haftalık toplam tedavi süresi önerilmektedir. Ağırlığı 50 kg'dan az olan hastalar için başlangıç dozu, günlük 300 mg olmalıdır.

Miyelodisplastik sendrom (Yetişkinlerde ve ergenlik çağındakilerde dozaj):

Başlangıç dozu olarak 100 mg talidomid gece yatmadan önce alınır. Yan etki görülmemesi ve ilacın iyi tolere edilmesine bağlı olarak 2 hafta sonra 200 mg ve 1 ay sonra 300 mg talidomid dozu uygulanır.

Tedavi sırasında doz ayarlaması:

Hastalar, tromboembolik olaylar; periferik nöropati, döküntü/deri reaksiyonları; bradikardi ve uyku haline karşı izlenmelidirler (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Oluşan toksisitenin derecesine bağlı olarak dozaj geciktirilebilir veya azaltılabilir.

Tromboembolik Olaylar:

Özellikle ilave olarak trombotik risk faktörü taşıyan hastalara tedavinin en azından ilk 5 ayı içinde tromboprofilaksi uygulanmalıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparin veya varfarin gibi profilaktik antitrombotik tıbbi ürünler tavsiye edilmelidir. Risk faktörü taşıyan her bir hasta dikkatle değerlendirildikten sonra, antitrombotik profilaktik ürünlerin verilmesi kararı alınmalıdır (bkz. 4.4, 4.5 ve 4.8).

Hasta, talidomid tedavisi sırasında herhangi bir tromboembolik olay yaşarsa, tedavi durdurulur ve standart antikoagülasyon tedavisine başlanır. Hasta, antikoagülasyon tedavisinde stabilize edildiğinde ve tromboembolik olayın herhangi bir komplikasyonu ortadan kalktığında, yarar-risk değerlendirmesine göre talidomid tedavisine orijinal dozda tekrar başlanabilir. Hasta, talidomid tedavisi sırasında antikoagülasyon tedavisine devam etmelidir.

Nötropeni

Özellikle nötropeniye daha yatkın olan hastalarda beyaz kan hücresi sayımı ve farklılaşması, onkoloji kılavuzlarına uygun olarak sürekli izlenmelidir. NCI CTC (Ulusal Kanser Enstitüsü genel toksisite kriterleri) derecesine göre dozun geciktirilmesi, azaltılması veya sonlandırılması gerekebilir.

Trombositopeni

Onkoloji kılavuzlarına uygun olarak trombosit sayımı, sürekli izlenmelidir. NCI CTC derecesine göre dozun geciktirilmesi, azaltılması veya sonlandırılması gerekebilir.

Periferik nöropati:

Periferik nöropatiye bağlı doz değişimleri Tablo 2’de tanımlanmaktadır.

Tablo 2: Multipl miyelom teşhisi sonrası ilk tedavisinde nöropatiye ilişkin tavsiye edilen THALIDOMIDE CELGENE® doz değişimleri

Nöropatinin şiddeti	Doz değişimi ve rejim
Fonksiyon kaybı olmayan Derece 1 (parestezi, halsizlik ve/veya refleks kaybı)	Hastanın klinik inceleme ile izlenmesine devam edilir. Hastanın durumu kötüleşirse %50’ye kadar doz azaltılır. Bununla birlikte dozun azaltılması sonrasında semptomlar iyileşmeyebilir.
Derece 2 (fonksiyonların engellenip, günlük yaşam aktivitelerinin engellenmemesi)	Doz azaltılır veya tedavi kesilir ve hasta klinik ve nörolojik inceleme ile izlenmeye devam edilir. Hiçbir iyileşme yoksa veya nöropati ilerliyorsa, tedavi kesilmelidir. Eğer hasta nöropati semptomları Derece 1 veya daha iyiye gerilerse ve yarar/zarar oranı uygun ise, tedaviye tekrar başlanabilir.
Derece 3 (günlük yaşam aktivitelerinin engellenmesi)	Tedavi kesilmeli
Derece 4 (sakat bırakan)	Tedavi kesilmeli

Uygulama şekli:

Aç veya tok karnına alınabilir. Kapsüller bütün olarak bir bardak su ile yutulmalıdır. Ezilmemeli ve çiğnenmemelidir. Gece yatmadan önce tek doz halinde alınmalıdır. Bu hastanın diğer zamanlara göre kendini daha az uykulu hissetmesini sağlar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

THALIDOMIDE CELGENE®’in pediyatrik popülasyonda multipl miyelom endikasyonunda kullanımı yoktur.

18 yaş altındaki gençlerde kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon: 75 yaş ve altı yaşlı hastalar için özel doz önerileri belirlenmemiştir. 75 yaş üstü yaşlı hastalarda THALIDOMIDE CELGENE® başlangıç dozu günde 100 mg'dır. 75 yaş üstü hastalarda melfalan başlangıç dozu temel kemik iliği rezervi ve böbrek fonksiyonları göz önüne alınarak azaltılabilir. Kemik iliği rezervine bağlı olarak ve orta (kreatinin klerensi: ≥ 30 ila < 50 mL/dk) veya ciddi (kreatinin klerensi: < 30 mL/dk) böbrek yetmezliği durumlarında % 50 doz azaltılması ile birlikte önerilen melfalan başlangıç dozu 0.1 mg/kg ila 0.2 mg/kg'dır. 75 yaş üstü hastalarda maksimum günlük melfalan dozu 20 mg'dır (bkz. Tablo 1).

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar: Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir spesifik çalışma yapılmamıştır. Bu hasta popülasyonları için herhangi bir doz önerisi mevcut değildir. Ciddi organ yetmezliği olan hastalar istenmeyen etkiler bakımından dikkatle izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Talidomide veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalar,
- Gebe kadınlar (bkz. Bölüm 4.6),
- THALIDOMIDE CELGENE gebelik önleme programının tüm koşullarına uymadığı takdirde, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6),
- Gereken kontraseptif yöntemleri kullanmak istemeyen veya kullanamayan hastalar (bkz. Bölüm 4.4),

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

TERATOJENİK ETKİLER:

Talidomid, insanlarda ciddi ve yaşamı tehdit edici doğumsal kusurların sıklığını artırdığı bilinen, güçlü bir teratojen maddedir. Talidomid, gebe kadınlar veya THALIDOMIDE CELGENE Gebelik Önleme Programının bütün koşulları yerine getirilmediğinde gebe kalabilecek kadınlar tarafından kesinlikle kullanılmamalıdır. THALIDOMIDE CELGENE Gebelik Önleme Programı koşulları tüm kadın ve erkek hastalar tarafından eksiksiz olarak yerine getirilmelidir.

Cocuk doğurma potansiyeli olmayan kadınlar için kriterler

Aşağıdaki kriterlerden en az biri bulunmadıkça, kadın hastaların ya da erkek hastanın eşinin çocuk doğurma potansiyelinin olduğu düşünülmelidir:

- Yaş ≥ 50 ve doğal olarak ≥ 1 * yıl amenore durumunda,
- Uzman bir jinekolog tarafından onaylanan prematüre over yetmezliği,
- Geçirilmiş bilateral salpingo-oofektomi veya histerektomi,

- XY genotipi, Turner sendromu, uterus agenezisi.

* Kanser tedavisinden sonra görülen amenore çocuk doğurma potansiyelini ortadan kaldırmaz.

Danışmanlık

Çocuk doğurma potansiyeli olan **kadınlar** için aşağıdakilerin tümü sağlanmadıkça talidomid kullanımı kontrendikedir:

- Doğmamış çocuk için teratojenik riski anlaması,
- Tedaviye başlamadan 4 hafta önce, tüm tedavi boyunca ve tedavinin sonlanmasından 4 hafta sonrasına kadar, etkili bir doğum kontrol yönteminin kesintisiz olarak uygulanması gerektiğini anlaması,
- Çocuk doğurma potansiyeli bulunan bir kadın amenoresi olsa bile, etkili doğum kontrolü konusundaki tüm önerilere uymalıdır,
- Etkili doğum kontrol yöntemlerine uyabilir nitelikte olması,
- Gebeliğin potansiyel sonuçları ve gebelik riski bulunuyorsa hemen doktoruna danışmasının gerekliliği konusunda bilgi verilmesi ve bunu anlaması,
- Negatif bir gebelik testini takiben talidomid tedavisine başlaması gerektiğini anlaması,
- Her 4 haftada bir gebelik testi yapılması gerektiğini anlaması ve kabul etmesi,
- Talidomid kullanımı ile ilgili tehlikeleri ve gerekli önlemleri anladığını belirtmesi.

Talidomid semende bulunduğu için, kullanan **erkek hastalar** aşağıdaki koşullara mutlaka uymalıdır:

- Gebe bir kadınla cinsel ilişkiye girmesi durumunda beklenen teratojenik riski anlamalı,
- Gebe veya çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadınla cinsel ilişkiye girmesi durumunda prezervatif kullanması gerektiğini anlamalıdır.

İlacı reçete eden doktor şunları sağlamalıdır:

- Hastanın, THALIDOMIDE CELGENE Gebelik Önleme Programının koşullarına uygun olması,
- Hastanın önceden bahsedilen bu koşulları anlamış olması.

Doğum Kontrolü

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavinin 4 hafta öncesinden başlayarak, tedavi sırasında, talidomid tedavisinden 4 hafta sonrasına kadar ve doza ara verildiğinde bile; cinsel ilişkiden bütünüyle ve sürekli olarak uzak duracağını her ay taahhüt etmedikçe, etkili doğum kontrol yöntemlerinden birini kullanmalıdır. Etkili bir yöntem belirlenmediyse, hasta etkili bir

korunmanın başlatılması için uygun şekilde eğitim almış bir sağlık profesyoneline yönlendirilmelidir.

Aşağıdakiler etkili doğum kontrol yöntemlerine örnek olarak değerlendirilebilir:

- Subkutan hormonal implant,
- Levenorgestrel salan rahim içi araçlar (RİA),
- Medroksiprogesteron asetat depo,
- Tubal sterilizasyon,
- Sadece vazektomi yapılmış erkek partner ile cinsel ilişki; vazektomi iki negatif semen analiziyle doğrulanmalıdır,
- Sadece progesteron içeren ovülasyon inhibitörü haplar (örneğin; desogestrel).

Multipl miyelomlu hastalarda artan venöz tromboembolizm riski nedeniyle, kombine oral kontraseptif haplar önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5). Eğer hasta kombine bir oral kontraseptif kullanıyorsa, yukarıda listelenen etkili yöntemlerden birine geçmelidir. Venöz tromboembolizm riski kombine oral kontrasepsiyonun kesilmesi sonrası 4-6 hafta boyunca sürer.

Gebelik testi

Minimum 25 mIU/mL hassasiyetli tıbbi olarak denetlenmiş gebelik testleri aşağıda belirtildiği şekilde çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar için uygulanmalıdır. Bu gereklilik, bütünüyle ve sürekli olarak cinsel ilişkiden uzak duracağını taahhüt eden çocuk doğurma potansiyelindeki kadınları da kapsar.

Tedaviye başlamadan önce

Tıbbi olarak denetlenmiş gebelik testi, talidomidin reçetelendiği konsültasyon sırasında veya en az 4 hafta boyunca etkili bir koruma yöntemi kullanan hastanın reçeteyi yazacak doktora gelmesinden önceki 3 gün içinde yapılmalıdır. Bu test, hasta talidomid ile tedaviye başladığında gebe olmadığını göstermelidir.

İzleme ve tedavinin sona ermesi

Tıbbi olarak denetlenmiş gebelik testi, tedavinin sona ermesinden sonraki 4 hafta dahil her 4 haftada bir tekrarlanmalıdır. Gebelik testi ilacın reçetelendiği gün veya reçeteyi yazacak doktora gelmesinden önceki 3 gün içinde yapılmalıdır.

Erkekler

Talidomid semende bulunduğu için, erkek hastalar eşlerinin gebe ya da çocuk doğurma potansiyelinin olması ve herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaması durumunda tedavi süresince, tedaviye ara verilmesi sırasında ve tedavi kesildikten sonra 1 hafta boyunca prezervatif kullanılmalıdır.

İlacın reçetelenmesi ve hastaya ulaşmasındaki sınırlamalar

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar için, THALIDOMIDE CELGENE reçeteleri 4 haftalık tedavi süresi ile sınırlı olmalı ve tedavinin devamı için yeni bir reçete yazılmalıdır.

İdeal olarak, gebelik testi, ilacın reçetelenmesi ve hastaya verilmesi aynı günde olmalıdır. Talidomid hastaya en geç reçete yazıldıktan sonraki 7 gün içinde verilmelidir.

Diğer tüm hastalar için, THALIDOMIDE CELGENE reçetesi en fazla 12 hafta ile sınırlı olmalı ve yeni bir reçete ile tedavinin devamı yapılmalıdır.

Ek önlemler

Hastalar, bu ilacı başka bir kişiye vermemeleri gerektiği ve kullanılmayan kapsüllerin tedavi sonunda eczacılara teslim edilmesi gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Hastalar, tedavi süresince veya talidomidin kesilmesinden 1 hafta sonrasına kadar kan ve sperm bağıışı yapmamalıdır.

Eğitim malzemeleri

Ruhsat sahibi, talidomidin fetal maruziyetini önlemede hastalara yardımcı olmak ve önemli ek güvenlik bilgilerini sağlamak için sağlık profesyonellerine eğitim malzemesi temin edecektir. THALIDOMIDE CELGENE Gebelik Önleme Programı, talidomidin teratojenitesi ile ilgili uyarıları yapmakta, tedavi başlamadan önce kontrasepsiyon ile ilgili öneriler sunmakta ve gebelik testine olan ihtiyaçla ilgili rehberlik sağlamaktadır. THALIDOMIDE CELGENE Gebelik Önleme Programında belirtildiği gibi teratojenik risk ve gebelikten korunma önlemleri hakkında hasta için tüm bilgiler çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara ve uygunsu erkek hastalara doktor tarafından verilmelidir.

Amenore:

Talidomid kullanımı, amenoreyi de içeren menstrüel bozukluklar ile ilgili olabilir. Hastanın tıbbi olarak gebe olmadığı doğrulanana kadar talidomid tedavisi sırasında görülen amenore net bir mekanizmayla açıklanmamıştır. Rapor edilen olaylar, multipl miyelom dışındaki endikasyonlar için talidomid alan, tedavi başladıktan sonra 6 ay içinde amenore gelişen ve talidomid kullanımının durdurulmasıyla amenoresi kaybolan, genç (premenapozal) kadınlarda (medyan yaş 36 yıl) görülmüştür. Hormon değerlendirilmesiyle belgelenen vaka raporlarında, amenore, azalan estradiol seviyeleri ve artan FSH/LH seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Ek tetkik yapılan vakalarda antiover antikorları negatif ve prolaktin düzeylerinin normal sınırlar içerisinde olduğu gösterilmiştir.

Kardiyovasküler hastalıklar:

Miyokard infarktüsü

Özellikle bilinen risk faktörleri olan ve talidomide alan hastalarda Miyokard infarktüsü (MI), rapor edilmiştir. Daha önce tromboz geçirmiş vakalar dahil olmak üzere , MI için bilinen risk faktörleri olan hastalar, yakından takip edilmeli ve tüm değiştirilebilir risk faktörlerini (örneğin; sigara kullanımı, hipertansiyon ve hiperlipidemi) en aza indirmek için önlem alınmalıdır.

Venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar

Talidomid ile tedavi edilen hastalarda venöz tromboembolizm (derin ven trombozu ve pulmoner embolizm gibi) ve arteriyel tromboembolizm (miyokard infarktüsü ve serobrovasküler olay gibi) riski artmıştır (bkz. Bölüm 4.8).

Risk tedavinin ilk 5 ayı boyunca en yüksek düzeyde görülmektedir. Tromboprofilaksi ve dozlama/antikoagülasyon tedavisi önerileri bölüm 4.2’de verilmektedir.

Daha önceden tromboembolik olaylar yaşanmış olması veya eritropoietik maddelerin veya hormon replasman tedavisi gibi diğer maddelerin birlikte uygulanması da bu hastalarda tromboembolik olay riskini arttırabilir. Dolayısıyla, bu maddeler prednizolon ve melfalan ile birlikte talidomid alan multipl miyelom hastalarında dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Özellikle, 12 g/dL’nin üzerinde bir hemoglobin konsantrasyonunda eritropoietik maddeler kesilmelidir. Tüm değiştirilebilir risk faktörlerini (örneğin; sigara kullanımı, hipertansiyon ve hiperlipidemi) en aza indirmek için önlem alınmalıdır.

Hastalara ve doktorlara tromboembolizm belirtilerini ve semptomlarını gözlemeleri önerilmektedir. Hastalara, nefes darlığı, göğüs ağrısı, kol veya bacak şişmesi gibi semptomlar görülmesi halinde tıbbi bakım desteği istemeleri söylenmelidir.

Periferik nöropati:

Periferik nöropati, talidomid tedavisinin geri dönüşümsüz zararlara sebep olabilen, yaygın olarak görülen ve potansiyel olarak riskli bir yan etkisidir (bkz. Bölüm 4.8). Yapılan bir faz 3 çalışmasında, nöropati ilk olarak 42.3 hafta sonra görülmüştür.

Eğer hastada periferik nöropati görülürse, bölüm 4.2’de verilen doz ve değişiklik programı takip edilmelidir.

Hastaların nöropati semptomları için dikkatlice izlenmesi önerilmektedir. Semptomlar parestezi, diastezi, rahatsızlık, koordinasyon bozukluğu veya halsizliktir.

Hastalarda talidomid tedavisi başlamadan önce klinik ve nörolojik incelemelerin yapılması ve tedavi sırasında rutin izlemenin düzenli olarak yapılması önerilmektedir. Nöropati ile ilişkili olabilecek ilaçlar, talidomid alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Talidomid, mevcut nöropatiyi şiddetlendirebilir ve bu yüzden bu tip hastalarda yararları risklerinden daha ağır basmıyorsa kullanılmamalıdır.

Senkop, bradikardi ve atrioventriküler blok:

Hastalar senkop, bradikardi ve atrioventriküler blok için izlenmelidir. Dozun azaltılmasına veya tedavinin kesilmesine gerek duyulabilir.

Hematolojik hastalıklar:

Nötropeni

MPT (Melfalan, Prednizon, Talidomid) alan multipl miyelom hastalarında, yan etki olarak bildirilmiş evre 3 veya 4 nötropeni insidansı, MP (Melfalan, Prednizon) alanlara göre daha fazladır (IFM 99-06 çalışmasına göre %42.7’ye karşı %29.5). Pazarlama sonrası deneyimlere göre talidomid kullanımı ile birlikte febril nötropeni ve pansitopeni gibi yan etkiler rapor edilmiştir. Hastalar izlenmelidir ve dozun geciktirilmesi, azaltılması veya sonlandırılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Trombositopeni

MPT alan multipl miyelom hastalarında evre 3 veya 4 trombositopeni, rapor edilmiştir. Hastalar izlenmelidir ve dozun geciktirilmesi, azaltılması veya sonlandırılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2). Özellikle kanamaya sebep olabilecek ilaçların birlikte kullanılması

durumunda hastalar ve doktorların peteşi, epistaksis ve gastrointestinal kanamayı da içeren kanama belirti ve semptomlarına karşı dikkatli olmaları önerilir (bkz. Bölüm 4.8).

Hepatik hastalıklar:

Anormal karaciğer test sonuçları gibi hepatik bozukluklar bildirilmiştir. Hepatoselüler ve kolestatik anormallikler arasında spesifik bir şekil saptanamamıştır. Bazı vakalarda her iki tür anomali de gözlenmiştir. Reaksiyonların çoğunluğu, tedavinin ilk 2 ayı içerisinde oluşmuştur ve talidomidin kesilmesinden sonra tedaviye gerek duymadan kendiliğinden ortadan kalkmıştır. Özellikle daha önce karaciğer hastalığı olanlarda veya karaciğer fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilecek ilaçların birlikte kullanılması durumunda, hastaların karaciğer fonksiyonları dikkatlice izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Cilt reaksiyonları:

Eğer herhangi bir zamanda hasta Stevens-Johnson sendromu gibi toksik bir cilt reaksiyonu yaşarsa, tedavi kalıcı olarak kesilmelidir.

Uyku hali:

Talidomid, sık sık uyku haline neden olur. Hastalar, uyuşukluğun problem olabileceği durumlardan kaçınmaları ve hekim önerisi olmaksızın uyuşukluğa neden olan diğer ilaçları almamaları konusunda uyarılmalıdırlar. Hastalar dikkatle izlenmelidir ve dozun azaltılması gerekebilir.

Hastalar dikkat gerektiren tehlikeli işlerin yapılması için gerekli olan mental ve/veya fiziksel yeteneklerinin olumsuz etkilenebileceği konusunda uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.7).

Tümör lizis sendromu:

Tedavi öncesinde yüksek tümör yükü (burden) olan hastalar tümör lizis sendromu açısından risk altındadır. Bu hastalar yakın takip edilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

Şiddetli enfeksiyonlar:

Hastalar, sepsis ve septik şok da dahil olmak üzere ciddi enfeksiyonlar açısından dikkatle izlenmelidir.

Akut myeloid lösemi (AML) ve miyelodisplastik sendrom (MDS):

Daha önceden tedavi edilmemiş ve Melfalan, prednizon ve talidomid kombinasyonu (MPT) alan MM hastalarında, sürmekte olan bir klinik çalışmada AML ve MDS'in önemli istatistiksel artışı gözlenmiştir. Risk zaman içinde artmış ve 2 yıl sonrasında yaklaşık %2 ve 3 yıl sonrasında yaklaşık %4 olmuştur. İkinci primer malin tümörlerde insidans artışı, lenalidomid alan, yeni MM teşhisi konmuş hastalarda da gözlenmiştir. İnvazif ikinci primer malin tümörler arasında, melfalan lenalidomid kombinasyonu alan veya yüksek doz melfalan ve otolog kök hücre transplantasyonu uygulanan hastalarda MDS/AML vakaları gözlenmiştir.

Melfalan ve prednizon kombinasyonu ile birlikte talidomid tedavisine başlamadan önce, talidomid ile elde edilen yarar ve AML ve MDS riski değerlendirilmelidir. Doktorlar, standart kanser izleme prosedürleri kullanarak hastaları tedavi öncesinde ve sonrasında dikkatle değerlendirmelidirler.

Böbrek veya karaciğer bozukluğu olan hastalar:

Sağlıklı kişilerde ve multipl miyelom hastalarında yapılan çalışmalar, böbrek veya karaciğer fonksiyonu ile talidomidin önemli bir oranda etkilenmediğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.2). Bununla birlikte, bu durum, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda ayrıntılı olarak incelenmemiştir; bu nedenle ağır böbrek veya karaciğer bozukluğu olan hastalar yan etkiler için dikkatlice izlenmelidir.

Alerjik reaksiyonlar:

Alerjik reaksiyon/ anjiyoödem vakaları rapor edilmiştir. Cillte bir döküntü oluşursa talidomid kullanımına son verilmeli ve sadece uygun klinik değerlendirme sonrasında tekrar başlanmalıdır. Anjiyoödem oluşursa, talidomid kullanımına tekrar başlanmamalıdır.

Diğer uyarılar:

Hastalar sadece reçetelendiği şekilde THALIDOMIDE CELGENE® kullanmaları ve talidomidlerini başkalarıyla paylaşmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

Bu ürün her dozunda yeteri miktarda propilen glikol içerir. Propilen glikol miktarından dolayı herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Talidomid sitokrom P450 izoenzimlerinin zayıf bir substratıdır. Bu nedenle klinik olarak CYP enzim sistemi ile metabolize olan tıbbi ürünler ile önemli etkileşimleri olası değildir. Primer klerens mekanizması non-enzimatik hidroliz olan talidomidin ilaç-ilaç etkileşme potansiyelinin düşük olduğu varsayılmaktadır.

Diğer ilaçların sedatif etkilerinin artışı:

Talidomid, sedatif özellikleri nedeniyle, anksiyolitiklerin, hipnotiklerin, antipsikotiklerin, H₁ reseptör blokörü antihistaminiklerin, morfin türevlerinin, barbitüratların ve alkolün sedatif etkilerini artırabilir.

Talidomid uyuşukluk yapan tıbbi ürünler ile birlikte verildiğinde önlemler alınmalıdır.

Bradikardi etkisi:

Talidomidin bradikardiyi indüklemeye potansiyeline bağlı olarak, torsades de pointes'e neden olan ilaçlarla, beta blokör veya antikolinesteraz ajanlar gibi aynı farmakodinamik etkiye sahip tıbbi ürünler ile kullanıldığında önlem alınmalıdır.

Periferik nöropatiye neden olduğu bilinen tıbbi ürünler:

Periferik nöropatiye neden olduğu bilinen ilaçlar (örneğin vinkristin ve bortezomib) talidomid alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdırlar.

Oral kontraseptifler:

Talidomid hormonal kontraseptiflerle etkileşmez. 10 sağlıklı kadında, 1.0 mg noretindron asetat ve 0.75 mg etinil estradiol içeren tek bir doz uygulaması sonrasında noretindron ve etinil estradiol'ün farmakokinetik profilleri incelenmiştir. Talidomidin 200 mg/gün değerine kadar olan sabit dozların kullanıldığı, talidomidle birlikte veya talidomidsiz çalışmalarda elde edilen sonuçlar benzerdir. Ancak kombine hormonal kontraseptifler venöz tromboembolik riski artan hastalarda önerilmemektedir.

Varfarin:

Sağlıklı gönüllülerde 200 mg talidomidin günde 4 defa 4 gün boyunca çok doz uygulanması ile Uluslararası Normalize Edilmiş Oran Parametresinde (INR) bir etki görülmemiştir.

Ancak varfarin kortikosteroidlerle kullanıldığında potansiyel olarak metabolizmasının hızlanmasına bağlı olarak talidomid - prednizolon tedavisinde olduğu gibi tedavi bitiminden sonraki ilk haftalar boyunca da, kanser hastalarında trombozis riskinin artmasından dolayı, INR değerlerinin yakından izlenmesi tavsiye edilmektedir.

Digoksin:

Talidomid digoksin ile etkileşmez. 18 sağlıklı gönüllü erkekte 200 mg talidomidin çoklu doz uygulanmasının digoksinin tek doz farmakokinetiği üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Buna ek olarak 0.5 mg digoksinin tek doz uygulanmasının talidomidin farmakokinetiği üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Multipl miyelom hastalarında etkinin farklı olup olmayacağı bilinmemektedir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, talidomid tedavisinden 4 hafta önce, tedavi sırasında ve tedaviden sonra 4 hafta süre ile etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdırlar (bkz. Bölüm 4.4). Talidomid tedavisi sırasında bir hastada gebelik oluşur ise, talidomid tedavisine derhal son verilmelidir. Hasta veya gebe partner, değerlendirme ve konsültasyon için teratolojide uzman olan bir doğum uzmanına veya jinekoloğa yönlendirilmelidir.

Talidomid semende bulunduğu için, erkek hastalar eşlerinin gebe olması ya da çocuk doğurma potansiyelinin olup herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaması durumunda tedavi süresince, tedaviye ara verilmesi sırasında ve tedavi kesildikten sonra 1 hafta boyunca prezervatif kullanılmalıdır.

Eğer talidomid alan bir erkek hastanın kadın partnerinde gebelik oluşursa, kadın partner değerlendirme ve konsültasyon için teratolojide uzman olan bir doğum uzmanına veya jinekoloğa yönlendirilmelidir.

Gebelik dönemi

THALIDOMIDE CELGENE Gebelik Önleme Programında verilen koşullar yerine getirilmediği sürece, talidomid, gebelik sırasında ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Talidomid, güçlü bir teratojendir, çok sık görülen (yaklaşık %30) ciddi ve hayatı tehdit edici doğum anomalileri şunlardır: alt veya üst ekstremitelerde ektromeli (ameli, fökomeli, hemimeli), dış kulak yolunun anormal mikrotiası (olmaması veya eksik olması), orta ve iç kulak lezyonları (az sıklıkta), oküler lezyonlar (anoftalmi, mikroftalmi), konjenital kalp rahatsızlığı, renal anormallikler. Diğer anormallikler de daha az sıklıkta gözlenmiştir.

Laktasyon dönemi

İnsanlarda talidomidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda talidomid anne sütüne geçmektedir. Bu yüzden talidomid tedavisi sırasında emzirme işlemine son verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Tavşanlarda yapılan bir çalışmada, talidomidin erkeklerin testislerinde dejenerasyona neden olmasına rağmen erkek veya kadınlarda fertilité indeksi üzerinde bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Talidomidin, araç ve makine kullanımı üzerinde az veya orta derecede etkisi vardır. Ancak talidomid yorgunluk, baş dönmesi, bulanık görme ve uyku haline neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, talidomid tedavisi sırasında araç ve makine kullanmamaları veya tehlikeli görevler yapmamaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Hastaların çoğunda yan etki beklenir. Talidomidin melfalan ve prednizon ile birlikte kullanımıyla ilişkili en yaygın gözlenen istenmeyen etkiler: nötropeni, lökopeni, kabızlık, uyku hali, halsizlik, parestezi, periferik nöropati, anemi, lenfopeni, trombositopeni, baş dönmesi, diastezi, titreme ve periferik ödem.

Yukarıda özetlenen yan etkilere ilave olarak, diğer klinik çalışmalarda deksametazon ile birlikte talidomid kullanılmasının çok yaygın yan etki olan yorgunluğa; yaygın yan etkiler olan geçici iskemik olay, senkop, vertigo, hipotansiyon, değişken ruh hali, anksiyete, bulanık görme, bulantı ve dispepsiye; ve yaygın olmayan yan etkiler olan serobrovasküler olay, divertiküler perforasyon, peritonit, ortostatik hipotansiyon ve bronşite yol açtığı gösterilmiştir.

Talidomidin melfalan ve prednizon veya deksametazon ile kombine kullanımıyla ilişkili klinik olarak önemli istenmeyen etkiler, derin ven trombozu ve pulmoner embolizm, bradikardi, periferik nöropati, ortostatik hipotansiyon, Stevens Johnson Sendromu ve toksik epidermal nekroliz de dahil olmak üzere ciddi deri reaksiyonları, senkop, bradikardi ve uyuşukluktur. (bkz. 4.2, 4.4 ve 4.5)

Yan etkilerin tablolaştırılmış listesi

Tablo 3, ilaç tedavisi ile ilişkili advers etkileri içermektedir. Sıklıklar esas olarak karşılaştırmalı klinik çalışma araştırmaları sırasında, daha önce tedavi edilmemiş multipl miyelom hastalarında talidomid ile kombine kullanılan melfalan ve prednizonun etkisi üzerindeki gözlemlere dayanmaktadır. Ana çalışmada belirtilen yan etkilere ek olarak, ilaç tedavisi ile pazarlama sonrası deneyime dayanan yan etkiler Tablo 3'den sonra sunulmuştur.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubu içinde, yan etkiler azalan şiddete göre sınıflandırılırlar.

Tablo 3: Melfalan ve prednizon ile kombine olarak kullanılan talidomid ile görülen yan etkilerin sıklığı.

Sistem Organ Sınıfı	Tüm istenmeyen etkiler
Enfeksiyon ve enfestasyonlar	<u>Yaygın:</u> Pnömoni
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	<u>Çok yaygın:</u> Nötropeni Lökopeni Anemi Lenfopeni Trombositopeni
Psikiyatrik hastalıkları	<u>Yaygın:</u> Konfüzyonal durum Depresyon
Sinir sistemi hastalıkları	<u>Çok yaygın:</u> Periferik nöropati* Titreme Baş dönmesi Parestezi Diastezi Uyku hali <u>Yaygın:</u> Koordinasyon bozukluğu
Kardiyak hastalıklar	<u>Yaygın:</u> Kardiyak yetmezlik Bradikardi
Vasküler hastalıklar	<u>Yaygın:</u> Derin ven trombozu*
Solunum sistemi, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	<u>Yaygın:</u> Pulmoner embolizm* İntersitisiyel akciğer hastalığı Bronkopnömopati Dispne

* Seçili advers etkilere ilişkin aşağıdaki detaylı bölüme bakınız.

Sistem Organ Sınıfı	Tüm istenmeyen etkiler
Gastrointestinal hastalıklar	<u>Çok yaygın:</u> Kabızlık <u>Yaygın:</u> Kusma Ağız kuruluğu
Deri ve deri altı doku hastalıkları	<u>Yaygın:</u> Toksik deri erüpsiyonu Döküntü Deride kuruluk
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	<u>Çok yaygın:</u> Periferik ödem <u>Yaygın:</u> Pireksi Asteni Kendini iyi hissetmeme

* Seçili advers etkilere ilişkin aşağıdaki detaylı bölüme bakınız.

Pazarlama sonrası talidomid ile ilişkili olan kaynak gösterilen çalışmada görülmeyen yan etkiler şunlardır: toksik epidermal nekroliz (bkz. Bölüm 4.4), bağırsak tıkanması, hipotiroidi, cinsel bozukluk, tümör lizis sendromu (bkz. Bölüm 4.4), gastro-intestinal perforasyonlar, alerjik reaksiyonlar (aşırı duyarlılık, anjiyoödem/ürtiker) (bkz. Bölüm 4.4), duymada zayıflama ya da sağırılık, böbrek yetmezliği, miyokard infarktüsü (bkz. Bölüm 4.4), Parkinson hastalığı semptomlarının kötüleşmesi, ciddi enfeksiyonlar (örneğin, septik şoku da içeren fatal sepsis) (bkz. Bölüm 4.4), konvülsiyonlar, atriyal fibrilasyon, atrioventriküler blok (bkz. Bölüm 4.4), amenoreyi de içeren menstrüel bozukluklar (bkz. Bölüm 4.4), pankreatit, gastrointestinal kanama (bkz. Bölüm 4.4) , hepatik bozukluklar (bkz. Bölüm 4.4) ve posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES).

Seçili advers etkilerin tanımlanması

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları:

Karşılaştırma kolunun bu bozukluklar üzerinde önemli bir etkisi olduğu için, hematolojik bozukluklar için advers reaksiyonlar karşılaştırma koluna göre Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4: Melfalan, prednizon (MP) ve melfalan, prednizon ve talidomid (MPT) kombinasyonları için hematolojik bozuklukların karşılaştırılması (bkz. Bölüm 5.1)

	n (hastaların %'si)	
	MP (n= 193)	MPT (n=124)
	Sınıf 3 ve 4*	
Nötropeni	57 (29.5)	53 (42.7)
Lökopeni	32 (16.6)	32 (25.8)
Anemi	28 (14.5)	17 (13.7)
Lenfopeni	14 (7.3)	15 (12.1)
Trombositopeni	19 (9.8)	14 (11.3)

*WHO Kriteri

Pazarlama sonrası deneyimde talidomid ile görülen ek ve ana çalışmada görülmeyen yan etkiler, febril nötropeni ve pansitopenidir.

Standart tedavilerin başarısız olmasından sonra multipl miyelom tedavisi ve Eritema Nodosum Leprosum tedavisi

Talidomid kullanımı ile ilişkili en yaygın gözlenen advers reaksiyonlar uyku hali ve duyuşal periferik nöropatidir.

Teratojenite:

Esasen fökomeli veya fetüsün ölümü gibi ciddi doğum anomalisi riski oldukça yüksektir. Talidomid, gebelik sırasında hiçbir zaman kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4. ve 4.6.).

Venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar:

Talidomid ile tedavi edilen hastalarda venöz tromboembolizm (derin ven trombozu ve pulmoner embolizm gibi) ve arteriyel tromboembolizm (miyokard infarktüs ve serobrovasküler olay gibi) riskinin arttığı rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Periferik nöropati:

Periferik nöropati, geri dönüşümsüz hasara yol açabilen talidomid ile tedavide yaygın görülen, potansiyel olarak şiddetli bir advers etkidir (bkz. Bölüm 4.4). Periferik nöropati, birkaç ay süreyle kronik kullanım sonrasında genellikle oluşur, bununla birlikte, daha kısa süreli kullanım sonrasında da görülmüştür. İlacın sonlandırılması, doz azaltılması veya kesilmesine yol açan nöropati olaylarının insidansı kümülatif doz ve tedavi süresi ile artar. Semptomlar, talidomid tedavisinden bir süre sonra oluşabilir ve yavaş yavaş ortadan kaybolabilir veya hiç kaybolmaz.

Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES)/ Reversible posterior lökoensefalopati sendromu (RPLS)

PRES/RPLS vakaları bildirilmiştir. Bu tür vakalara ait belirti ve bulgular arasında bağlantılı hipertansiyonla birlikte veya hipertansiyon olmaksızın görme bozuklukları, baş ağrısı, havaleler ve mental durumda değişiklikler bulunabilir. PRES/RPLS tanısı konulması için beyin görüntüleme teknikleri ile konfirmasyon gerekir. Bildirilen vakaların çoğunluğunda

hipertansiyon, böbrek yetmezliği ve eşzamanlı yüksek doz kortikosteroid ve/veya kemoterapi uygulanması gibi PRES/RPLS açısından risk faktörleri olarak kabul edilen durumların bulunduğu belirlenmiştir.

Akut miyeloid lösemi (AML) ve miyelodisplastik sendrom (MDS):

Devam eden bir klinik çalışmada, daha önceden tedavi edilmemiş, melfalan, prednizon ve talidomid kombinasyonu alan multipl miyelom hastalarında AML ve MDS rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Geriyatrik popülasyon:

Günde 100 mg talidomid ile tedavi edilen 75 yaş üstü hastalarda raporlanan yan etkiler günlük 200 mg ile tedavi edilen 75 yaş ve altı hastalarda görülen yan etki profili ile benzerdir (bkz. Tablo 3). Buna rağmen, 75 yaş üstü hastalarda ciddi yan etki görülme riski potansiyel olarak daha fazladır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

14.4 g'a kadar olan dozlarda, literatürde 18 doz aşımı vakası bildirilmiştir. Hiçbir ölümcül sonuç rapor edilmemiştir ve tüm doz aşımı hastaları komplikasyon görülmezsizin iyileşmişlerdir. Talidomid doz aşımı için herhangi bir spesifik antidot yoktur. Doz aşımı durumunda, hastanın yaşam belirtileri izlenmeli ve kan basıncını ve solunum durumunu korumak için uygun destek bakım yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar, diğer immünosüpresanlar

ATC kodu: L04AX 02.

Talidomidin kiral bir merkezi vardır ve klinik olarak +R ve -S talidomid rasemik karışımı olarak kullanılır. Talidomidin aktivite spektrumu tam olarak karakterize edilmemiştir.

Etki mekanizması:

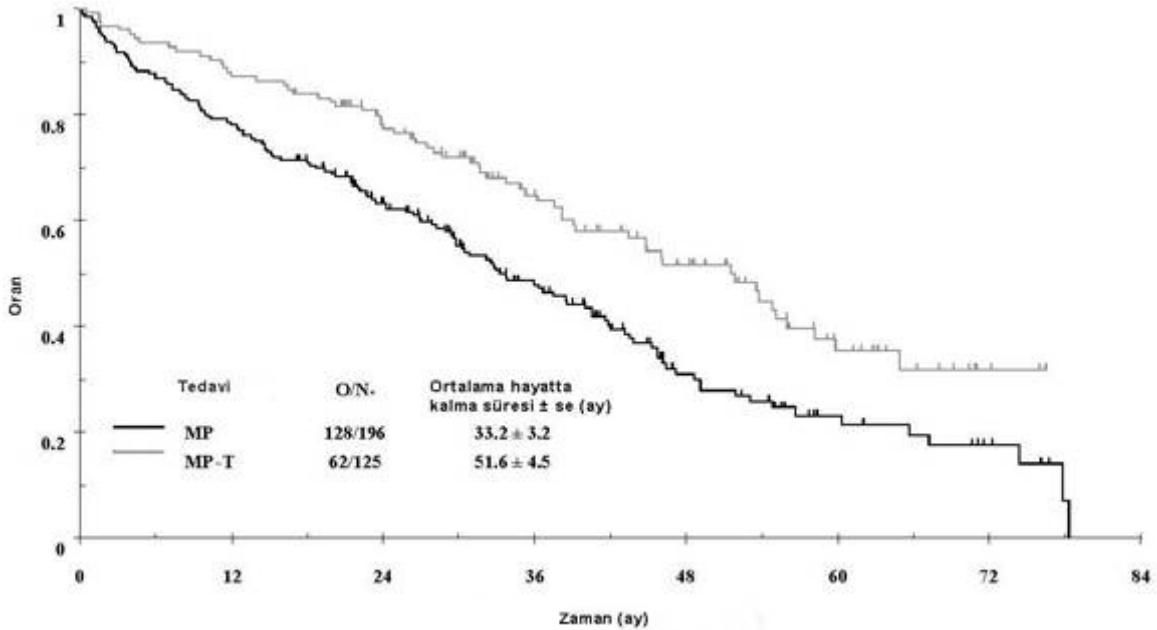
Talidomid önemli immünomodülatör, anti-enflamatuvar ve potansiyel antineoplastik aktivite göstermektedir. *In vitro* çalışmalardan ve klinik çalışmalardan elde edilen veriler, talidomidin immünojenik, anti-enflamatuvar ve anti-neoplastik etkilerinin, aşırı tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) üretiminin supresyonu ile lökosit göçünde yer alan seçilmiş hücre yüzey adhezyon moleküllerinin modülasyonunu azaltması ile ve anti-anjiyojenik aktivite ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir. Talidomid ayrıca, barbitürat olmayan merkezi olarak aktif hipnotik bir sedatiftir. Herhangi bir anti-bakteriyel etkisi yoktur.

Klinik etkililik:

IFM 99-06, faz III, randomize, açık etiketli, paralel grup, çok merkezli bir çalışmadan alınan sonuçlar, yeni teşhis edilen multipl miyelom hastalarının tedavisinde talidomid ile melfalan ve prednizolon (MPT) birlikte 6 haftalık 12 siklus halinde kullanıldığında hayatta kalmayı uzatıcı avantajı olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, hastalar 65-75 yaş arasındadır, bunların %41'i (183/447) 70 yaş veya daha üzeridir. Ortalama doz 217 mg'dır ve hastaların %40'undan çoğu 9 tedavi siklusu almıştır. Melfalan ve prednizolon her bir 6 haftalık siklusta 1. günden itibaren 4. güne kadar sırasıyla 0.25 mg/kg/gün ve 2 mg/kg/gün dozuyla verilmiştir.

Protokol analizine ilave olarak, IFM 99-06 çalışması için ilave 15 aylık takip verisi sunan bir güncelleme yürütülmüştür. Ortalama hayatta kalma süresi MPT ve MP gruplarında 51.6 ± 4.5 ay ve 33.2 ± 3.2 ay olup, (güven aralığı %97.5, sırasıyla ± 0.42 ; ± 0.84 'tür). Bu 18 aylık fark MPT kolundaki 0.59'lük ölüm riskinin azalma oranı ile istatistiksel olarak anlamlıdır, (güven aralığı %97.5, sırasıyla ± 0.42 ; ± 0.84 ve p-değeri <0.001 'dir.) (bkz. Şekil 1).

Şekil 1: Tedaviye göre hayatta kalma süresi (ay)



O/N = gözlenen toplam olay (ölüm, hastalığın ilerlemesi ve ilerleme olmaksızın ölüm, hastalığın ilerlemesi sonrası ölüm) sayısı/hasta sayısı

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Talidomidin gastro-intestinal yoldan emilimi yavaştır. Uygulama sonrası plazmadaki maksimum konsantrasyonuna 1-5 saatte ulaşır. Talidomidin gıda ile beraber verilmesi emilim miktarını değiştirmez, ancak emilimin başlamasını geciktirir.

Dağılım:

(+)-(R) ve (-)-(S) enantiyomerlerin plazma proteinlerine sırasıyla %55 ve %65 oranında bağlandığı bulunmuştur. Talidomid, erkek hastaların spermlerinde plazmadaki konsantrasyonuna benzer düzeyde bulunur. Bu nedenle, ilacın bilinen ciddi teratojenik etkileri

nedeniyle, talidomid ile tedavi sırasında ve tedavinin sonlandırılmasından 1 hafta sonrasına kadar, erkek hastalar ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadın partnerleri risk yönetim programında belirtilen uygun kontraseptif metodlarını kullanmaları gereklidir (bkz. Bölüm 4.4). Talidomidin dağılımı, yaş, cinsiyet, böbrek fonksiyonu ve kanın kimyasal değişkenleriyle önemli seviyede etkilenmez.

Biyotransformasyon:

Talidomid, hemen hemen sadece non-enzimatik hidroliz ile metabolize olur. Plazmada, değişmemiş talidomid, dolaşımdaki bileşenlerinin % 80'ini temsil eder. Değişmemiş talidomid idrarda çok az bulunur (dozun %3'ünden az). Talidomide ek olarak, non-enzimatik işlemler ile oluşan hidrolitik ürünler N-(o-karboksibenzoil) glutarimid ve ftaloil izoglutamin de plazmada ve çoğunlukla idrarda bulunur. Oksidatif metabolizma, talidomidin tüm metabolizmasına önemli bir katkıda bulunmaz. Talidomidin minimal düzeyde sitokrom P450 enzim sisteminin katalize ettiği hepatik metabolizması vardır. *In vitro* çalışmalar prednizonun bu enzimi indükleyerek birlikte kullanılan ilaçların sistemik maruziyetini azaltabileceğini göstermektedir. Bu bulguların *in vivo* koşullardaki ilişkisi bilinmemektedir.

Eliminasyon:

50 mg ve 400 mg arasındaki tek oral dozlardan sonra talidomidin ortalama eliminasyon yarı-ömrü 5.5-7.3 saattir. 400 mg radyoaktif olarak işaretlenmiş talidomidin tek oral dozundan sonra, 8.günde ortalama geri kazanma uygulanan dozun %93.6'sıdır. Radyoaktif dozun çoğunluğu doz uygulamasından sonra 48 saat içerisinde atılmıştır. Feçes ile atılım küçük iken esas atılım idrar yolu ile olur (>%90).

Vücut ağırlığı ve tahmin edilen talidomid klerensi arasında lineer bir ilişki vardır; 47 kg-133 kg arasındaki multipl miyelom hastalarında talidomid klerensi yaklaşık 6-12 L/saat arasında değişmektedir, bu da her 10 kg vücut ağırlığı artışı için talidomid klerensinde 0.621 L/saatlik artışı temsil eder.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan:

Toplam sistemik maruziyet (EAA), tek doz koşullarında dozla orantılıdır. Farmakokinetiğin zamana bağımlılığı gözlenmemiştir.

Hepatik ve renal yetmezlik:

Karaciğer sitokrom P450 sistemi ile talidomid metabolizması az olarak gerçekleşir ve değişmemiş talidomid böbreklerden atılmaz. Böbrek fonksiyonunun (CLcr) ve karaciğer fonksiyonunun (kanın kimyasal bileşenleri) ölçümleri, talidomidin farmakokinetiğinde böbrek ve karaciğer fonksiyonunun en az düzeyde olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, talidomidin metabolizmasının karaciğer veya böbrek yetmezliğinden etkilenmesi beklenmemektedir. İleri düzeyde böbrek hastalığı olan hastalardan alınan veriler, talidomid farmakokinetiğinde böbrek fonksiyonunun herhangi bir etkisi olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, farmakolojik olarak aktif olan metabolitlerin idrarla atıldığı düşünülürse, ciddi böbrek yetmezliği olan hastaların herhangi bir yan etki için dikkatle takip edilmeleri önerilmektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Erkek köpekte, insana verilen dozun 1.9 katından fazla verildiği takdirde 1 yıl sonra safra kanallarında tıkanma gözlemlenmiştir.

Fare ve sıçan çalışmalarında trombosit miktarında azalma kaydedilmiştir. Bunun daha sonrada talidomid ile ilişkili olduğu ve insana verilen dozun 2.4 katından fazla verildiği takdirde ortaya çıktığı belirlenmiştir. Bu azalma klinik belirtilerde görülmemiştir.

Bir yıllık köpek çalışmalarında, 1.8'e eşit veya insana verilen dozun 3.6 katından fazla doz verildiği takdirde dişilerde meme bezlerinde büyüme ve/veya mavi renklenmeler bunun yanı sıra uzayan kızışma dönemi gözlemlenmiştir. İnsanlarla ilişkisi bilinmemektedir.

Talidomidin tiroid fonksiyonu üzerindeki etkisi hem sıçan hem de köpekler üzerinde denenmiştir. Köpeklerde hiçbir etki gözlenmezken, dişi sıçanlarda daha fazla olmak üzere gözle görünür doza bağlı toplam ve serbest T4 düzeyinde azalma gözlemlenmiştir.

Standart genotoksisite testlerinde hiçbir mutajenik veya genotoksik etki ortaya çıkmamıştır. Farelerde, erkek sıçanlarda ve dişi sıçanlarda önerilen başlangıç dozunda tahmin edilen klinik EAA'larının sırasıyla yaklaşık 15,13 ve 39 katında herhangi bir karsinojenite gözlenmemiştir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, talidomidin teratojenik etkilerine türlerin farklı direnç gösterdikleri gözlenmiştir. İnsanlarda, talidomidin teratojen olduğu kanıtlanmıştır.

Tavşanlarda yapılan bir çalışmada, talidomidin erkeklerin testislerinde dejenerasyona neden olmasına rağmen erkek veya kadınlarda fertilité indeksi üzerinde bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir.

500 mg/kg/gün doza kadar talidomid uygulanan tavşanlarda yapılan peri ve postnatal toksisite çalışmaları düşük, artan ölü doğum ve laktasyon sırasında yavrunun yaşayabilirliğinin azalması ile sonuçlanmıştır. Talidomid ile tedavi edilen annelerin yavrularında ölü doğumlar artmakta, vücut ağırlıklarındaki artış azalmakta, öğrenme ve hafızada değişiklikler olmakta, fertilité ve gebelik indeksi azalmaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Prejelatinize nişasta
Magnezyum stearat

Kapsül kapağı:

Titanyum dioksit (E 171)

Jelatin

Baskı mürekkebi

Şellak
Siyah demir oksit (E172)
Propilen glikol

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, orijinal ambalajı içinde ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her biri 14 kapsül içeren 2 adet PVC/PCTFE alüminyum blister .

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ER-KİM İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Gaziumurpaşa sok. Bimar Plaza No:38 D:4
Balmumcu 34349 Beşiktaş - İSTANBUL
Tel: (0212) 275 39 69 Faks: (0212) 211 29 77
e-mail:erkim-erkim.ilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

116/6

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31/05/2004

Ruhsat yenileme tarihi: 31.05.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ