

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Talidomid Accord 50 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 50 mg talidomida.

### Pomožna snov z znanim učinkom

Ena kapsula vsebuje približno 1,81 mg natrija in 28,8 mg izomalta.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Trde kapsule, motno bele barve, velikosti številka 4.

Kapsula je napolnjena z belim praškom.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Talidomid Accord je v kombinaciji z melfalanom in prednizonom indicirano kot zdravilo prvega izbora bolnikov z nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, starih  $\geq 65$  let, ali za bolnike, pri katerih zdravljenje z visokimi odmerki kemoterapije ni primerno.

Zdravilo Talidomid Accord se predpisuje in izdaja v skladu s Programom za preprečevanje nosečnosti za zdravilo Talidomid Accord (glejte poglavje 4.4).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje lahko začne in vodi samo zdravnik, ki ima strokovno znanje za uporabo imunomodulatorjev ali kemoterapevtikov in popolnoma razume tveganja zdravljenja s talidomidom ter zahteve glede nadzora (glejte poglavje 4.4).

### Odmerjanje

Priporočeni odmerek talidomida je 200 mg na dan peroralno.

Dovoljenih je največ 12 ciklov po 6 tednov (42 dni).

### **Preglednica 1: Začetni odmerki talidomida v kombinaciji z melfalanom in prednizonom**

Starost (leta)	ANC* ( $\mu\text{l}$ )		Število trombocitov ( $\mu\text{l}$ )	talidomid <sup>a,b</sup>	melfalan <sup>c,d,e</sup>	prednizon <sup>f</sup>
$\leq 75$	$\geq 1.500$	IN	$\geq 100.000$	200 mg na dan	0,25 mg/kg na dan	2 mg/kg na dan
$\leq 75$	$< 1.500$ , vendar $\geq 1.000$	ALI	$< 100.000$ , vendar $\geq 50.000$	200 mg na dan	0,125 mg/kg na dan	2 mg/kg na dan

Starost (leta)	ANC* (/μl)		Število trombocitov (/μl)	talidomid <sup>a,b</sup>	melfalan <sup>c,d,e</sup>	prednizon <sup>f</sup>
> 75	≥ 1.500	IN	≥ 100.000	100 mg na dan	0,20 mg/kg na dan	2 mg/kg na dan
> 75	< 1.500, vendar ≥ 1.000	ALI	< 100.000, vendar ≥ 50.000	100 mg na dan	0,10 mg/kg na dan	2 mg/kg na dan

\*ANC: absolutno število nevtrofilcev (*Absolute Neutrophil Count*)

<sup>a</sup> Talidomid se daje enkrat dnevno pred spanjem od 1. do 42. dne vsakega 42-dnevnega cikla.

<sup>b</sup> Znano je, da zaradi sedativnega učinka, povezanega s talidomidom, dajanje pred spanjem na splošno izboljša prenašanje.

<sup>c</sup> Melfalan se daje enkrat dnevno od 1. do 4. dne vsakega 42-dnevnega cikla.

<sup>d</sup> Odmerjanje melfalana: zmanjšajte odmerek za 50 % pri zmerni (očistek kreatinina: ≥ 30, vendar < 50 ml/min) ali hudi (CrCl: < 30ml/min) insuficienci ledvic.

<sup>e</sup> Največji dnevni odmerek melfalana: 24 mg (osebe, stare ≤ 75 let) ali 20 mg (osebe, stare > 75).

<sup>f</sup> Prednizon se daje enkrat na dan od 1. do 4. dne vsakega 42-dnevnega cikla.

Bolnike je treba nadzorovati za: trombembolične dogodke, periferno nevropatijo, hude kožne reakcije, bradikardijo, sinkopo, somnolenco, nevtropenijo in trombocitopenijo (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Glede na stopnjo toksičnosti po splošnih merilih Nacionalnega inštituta za raka (NCI CTC – *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) bo morda potrebna odložitev, zmanjšanje odmerka ali ukinitvev zdravljenja.

Če je od izpuščenega odmerka preteklo manj kot 12 ur, bolnik odmerek lahko vzame. Če je od izpuščenega odmerka preteklo več kot 12 ur, bolnik odmerka ne sme vzeti, pač pa naj vzame naslednji odmerek ob običajnem času naslednji dan.

#### *Trombembolični dogodki*

Tromboprofilakso je treba dajati vsaj prvih pet mesecev zdravljenja, še zlasti pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja za nastanek tromboze. Priporočena je uporabo profilaktičnih antitrombotikov, kakršni so nizkomolekularni heparini ali varfarin. O uvajanju zaščitnih ukrepov proti trombozi je potrebno odločiti po skrbni oceni dejavnikov tveganja pri posameznem bolniku (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.8).

Če se pri bolniku pojavijo katerikoli trombembolični dogodki, se mora zdravljenje ukiniti in uvesti standardno antikoagulacijsko terapijo. Ko se bolnika stabilizira z antikoagulacijskim zdravljenjem in so odpravljeni vsi zapleti trombemboličnega dogodka, se lahko ponovno prične zdravljenje s talidomidom v prvotnem odmerku, odvisno od ocene tveganja in koristi. Med zdravljenjem s talidomidom naj bolnik nadaljuje z antikoagulacijsko terapijo.

#### *Nvtropenija*

Redno je treba kontrolirati število belih krvničk in diferencialno krvno sliko v skladu z onkološkimi smernicami, zlasti pri bolnikih, ki so nagnjeni k nevtropeniji. Glede na stopnjo NCI CTC bo morda potrebna odložitev, zmanjšanje odmerka ali ukinitvev zdravljenja.

#### *Trombocitopenija*

Redno je treba kontrolirati število trombocitov v skladu z onkološkimi smernicami. Glede na stopnjo NCI CTC bo morda potrebna odložitev, zmanjšanje odmerka ali ukinitvev zdravljenja.

#### *Periferna nevropatija*

Prilagoditve odmerjanja zaradi periferne nevropatije so opisane v preglednici 2.

### **Preglednica 2: Priporočene prilagoditve odmerjanja za nevropatijo, povezano s talidomidom, za primarno zdravljenje diseminiranega plazmocitoma**

Resnost nevropatije	Prilagoditev odmerka in režima
1. stopnja (parestezija, slabotnost in/ali izguba refleksov) brez izgube funkcij	Nadaljujte z nadzorovanjem bolnika s kliničnimi pregledi. Premislite o zmanjšanju odmerka, če se

	simptomi poslabšajo, vendar pa ni nujno, da se bodo simptomi po zmanjšanju odmerka izboljšali.
2. stopnja (ovira funkcije, vendar ne dnevnih aktivnosti)	Zmanjšajte odmerek ali prekinite zdravljenje in nadaljujte z nadzorovanjem bolnika s kliničnimi in nevrološkimi pregledi. Če ni izboljšanja ali se nevropatija nenehno slabša, ukinite zdravljenje. Če se nevropatija izboljša do 1. stopnje ali še bolj, se lahko ponovno prične z zdravljenjem, če je razmerje med koristjo in tveganjem ugodno.
3. stopnja (ovira dnevne aktivnosti)	Ukinite zdravljenje.
4. stopnja (nevropatija, ki bolnika onemogoči)	Ukinite zdravljenje.

#### *Alergijske reakcije in hude reakcije na koži*

O prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja s talidomidom je treba razmisliti pri kožnem izpuščaju 2.–3. stopnje. Talidomid je treba ukiniti pri angioedemu, anafilaktični reakciji, izpuščaju 4. stopnje, eksfoliativnem ali buloznem izpuščaju in pri sumu na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) ali reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) in ga po ukinitvi zaradi teh reakcij ne smemo spet začeti dajati.

#### *Starejša populacija*

Ni priporočil o posebnem prilagajanju odmerkov za starejše bolnike, stare  $\leq 75$  let. Za bolnike, stare  $> 75$  let, je priporočeni začetni odmerek talidomida 100 mg na dan. Začetni odmerek melfalana je treba pri bolnikih, starejših od  $> 75$  let, zmanjšati, pri čemer upoštevamo izhodiščno rezervo kostnega mozga in funkcijo ledvic. Priporočeni začetni odmerek melfalana je 0,1 do 0,2 mg/kg na dan glede na rezervo kostnega mozga, odmerek se zmanjša še za nadaljnjih 50 % pri zmerni (očistek kreatinina:  $\geq 30$ , vendar  $< 50$  ml/minuto) ali hudi (CrCl:  $< 30$  ml/minuto) insuficienci ledvic. Največji dnevni odmerek melfalana pri bolnikih, starih  $> 75$  let, je 20 mg (glejte preglednico 1).

#### *Bolniki z ledvično ali jetrno okvaro*

Za zdravilo Talidomid Accord niso izvajali formalnih študij pri bolnikih z okvaro ledvične ali jetrne funkcije. Posebnih priporočil o odmerkih za to skupino bolnikov ni. Bolnike s hudo okvaro organov je treba skrbno spremljati v zvezi z neželenimi učinki.

#### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Talidomid Accord ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo diseminirani plazmocitom.

#### Način uporabe

Zdravilo Talidomid Accord se jemlje v enkratnem odmerku pred spanjem, za zmanjšanje vpliva somnolence. Kapsul se ne sme odpirati in drobiti (glejte poglavje 6.6).

Priporočljivo je pritisniti samo na en konec kapsule, da se kapsula odstrani iz pretisnega omota, s čimer se zmanjša nevarnost, da bi se kapsula deformirala ali prelomila.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na talidomid ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnice (glejte poglavje 4.6).
- Ženske v rodni dobi, razen če izpolnjujejo pogoje programa za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Moški bolniki, ki niso sposobni slediti kontracepcijskim ukrepom ali se ravnati v skladu z njimi (glejte poglavje 4.4).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Teratogeni učinki

Talidomid je močan humani teratogen, ki inducira visoko pogostnost resnih in smrtno nevarnih prirojenih okvar. Nosečnice ali ženske, ki lahko zanosijo, ne smejo nikoli jemati talidomida, razen če so izpolnjeni vsi pogoji programa za preprečevanje nosečnosti. Pogoji programa za preprečevanje nosečnosti morajo biti izpolnjeni pri vseh bolnikih in bolnicah.

### Merila za ženske, ki niso v rodni dobi

Predpostavlja se, da bolnica ali partnerica moškega bolnika lahko zanosi, razen če izpolnjuje vsaj eno od naslednjih meril:

- Starost  $\geq 50$  let in naravno amenoroična  $\geq 1$  leto. (Amenoreja kot posledica zdravljenja raka ali dojenja ne izključuje možnosti zanositve.).
- Prezgodnja odpoved jajčnikov, ki jo potrди specialist ginekolog.
- Predhodna bilateralna salpingo-ooforektomija ali histerektomija.
- Genotip XY, Turnerjev sindrom, agenezija maternice.

### Svetovanje

Za ženske v rodni dobi je talidomid kontraindiciran, razen če so izpolnjeni vsi naslednji pogoji:

- Bolnica razume tveganje teratogenih učinkov za nerojenega otroka.
- Bolnica razume potrebo po zanesljivi kontracepciji brez prekinitev, vsaj 4 tedne pred pričetkom zdravljenja, med celotnim trajanjem zdravljenja ter vsaj 4 tedne po koncu zdravljenja.
- Tudi če ima ženska v rodni dobi amenorejo, mora upoštevati vse nasvete za zanesljivo kontracepcijo.
- Bolnica mora biti zmožna ravnati v skladu z zanesljivimi kontracepcijskimi ukrepi.
- Bolnica je obveščena in razume možne posledice nosečnosti in potrebo po takojšnjem posvetovanju z zdravnikom, če obstaja tveganje za zanositev.
- Bolnica razume potrebo, da se prične zdravljenje kakor hitro je izdan talidomid po negativnem testu nosečnosti.
- Bolnica razume potrebo po opravljanju testa nosečnosti vsake 4 tedne in v to privoli, razen v primeru potrjene sterilizacije jajcevodov.
- Bolnica potrди, da razume nevarnosti in previdnostne ukrepe, potrebne v zvezi z uporabo talidomida.

Ker je talidomid prisoten v spermi, morajo vsi moški bolniki, ki jemljejo talidomid, iz previdnosti izpolnjevati naslednje pogoje:

- Bolnik razume tveganje teratogenih učinkov pri spolnem občevanju z nosečnico ali žensko v rodni dobi.
- Bolnik razume potrebo po uporabi kondoma pri spolnem občevanju z nosečnico ali žensko v rodni dobi, ki ne uporablja zanesljive kontracepcije (tudi če je moški prestal vazektomijo) med zdravljenjem, med prekinitvijo odmerjanja in še vsaj 7 dni po ukinitvi zdravljenja.
- Bolnik razume, da mora v primeru, da njegova partnerica zanosi, medtem ko on jemlje talidomid, ali v 7 dneh po tem, ko je prenehal jemati talidomid, o tem nemudoma obvestiti lečečega zdravnika in da je priporočljivo napotiti njegovo partnerico k zdravniku specialistu za teratologijo ali zdravniku z izkušnjami v teratologiji, da oceni stanje in bolnici ustrezno svetuje.

Zdravnik, ki predpiše zdravilo, mora zagotoviti naslednje:

- Bolnik/bolnica ravna v skladu s pogoji programa za preprečevanje nosečnosti, vključno s potrditvijo, da pogoje programa ustrezno razume.
- Bolnik/bolnica sprejema zgoraj navedene pogoje.

### Kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati zanesljivo metodo kontracepcije vsaj 4 tedne pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem ter vsaj 4 tedne po zdravljenju s talidomidom in celo v primeru prekinitve odmerjanja, razen če se bolnica zaveže k popolni in neprekinjeni spolni vzdržnosti, ki se potrjuje vsak mesec. Če bolnica ne uporablja zanesljive kontracepcije, jo je treba napotiti k ustrezno usposobljenemu zdravniku na posvet glede kontracepcije, da jo lahko prične uporabljati.

V nadaljevanju naštete kontracepcijske metode veljajo za zanesljive:

- vsadek
- intrauterini sistem (IUS), ki sprošča levonorgestrel
- depo medroksiprogesteronacetat
- sterilizacija jajcevodov
- spolni odnos samo z moškim partnerjem, ki je imel vazektomijo; vazektomijo je treba potrditi z dvema negativnima analizama sperme
- tablete, ki zavirajo ovulacijo in vsebujejo samo progesteron (tj. dezogestrel)

Zaradi povečanega tveganja za vensko tromboembolijo pri bolnicah z diseminiranim plazmocitomom (DP), uporaba kombiniranih peroralnih kontracepcijskih tablet ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5). Če bolnica trenutno uporablja kombinirano peroralno kontracepcijo, mora preiti na eno od zgoraj naštetih zanesljivih metod. Tveganje za vensko tromboembolijo se nadaljuje še 4–6 tednov po ukinitvi jemanja kombinirane peroralne kontracepcije.

#### Test nosečnosti

Pri ženskah v rodni dobi je treba izvesti test nosečnosti pod zdravniškim nadzorom z minimalno občutljivostjo 25 m i.e./ml, kot je opisano spodaj. Ta zahteva vključuje ženske v rodni dobi, ki se zavežejo k popolni in neprekinjeni spolni vzdržnosti.

#### Pred začetkom zdravljenja

Test nosečnosti pod zdravniškim nadzorom je treba izvesti med posvetovanjem, ko se predpiše talidomid, ali 3 dni pred obiskom zdravnika, ki predpiše zdravilo, ko bolnica že vsaj 4 tedne uporablja zanesljivo kontracepcijo. S testom je treba zagotoviti, da bolnica ob začetku zdravljenja s talidomidom ni noseča.

#### Sledenje in zaključek zdravljenja

Test nosečnosti pod zdravniškim nadzorom je treba ponoviti vsake 4 tedne, vključno s 4 tedni po koncu zdravljenja, razen v primeru potrjene sterilizacije jajcevodov. Te teste nosečnosti je treba izvesti na dan obiska, ko zdravnik predpiše zdravilo, ali v 3 dneh pred obiskom zdravnika.

#### Moški

Ker je talidomid prisoten v spermi, morajo vsi moški bolniki iz previdnosti uporabljati kondome med zdravljenjem, med prekinitvijo odmerjanja in še vsaj 7 dni po ukinitvi zdravljenja, če je partnerica noseča ali v rodni dobi in ne uporablja zanesljive kontracepcije. Moški bolniki med zdravljenjem (vključno med prekinitvijo odmerjanja) in še vsaj 7 dni po ukinitvi zdravljenja s talidomidom ne smejo darovati semenčic ali sperme.

#### Omejitve v zvezi s predpisovanjem in izdajanjem

Pri ženskah v rodni dobi se recept za talidomid lahko izda za največ 4 tedne zdravljenja, skladno s shemami odmerjanja za odobrene indikacije (glejte poglavje 4.2), za nadaljevanje zdravljenja pa je treba izdati nov recept. Najbolje je, da se test nosečnosti, izdaja recepta in izdaja zdravila opravijo na isti dan. Talidomid je treba izdati najkasneje v 7 dneh po predpisu zdravila.

Za vse ostale bolnike se recept za talidomid lahko izda za največ 12 tednov zdravljenja, za nadaljevanje zdravljenja pa je treba izdati nov recept.

#### Dodatna opozorila

Bolnike je treba poučiti, da tega zdravila nikoli ne dajo drugi osebi, in da po koncu zdravljenja vrnejo vse neuporabljene kapsule farmacevtu.

Bolniki med zdravljenjem (vključno med prekinitvijo odmerjanja) in še vsaj 7 dni po ukinitvi zdravljenja s talidomidom ne smejo darovati krvi.

Zdravstveni delavci in skrbniki morajo pri ravnanju s pretisnim omotom ali kapsulo nositi rokavice za

enkratno uporabo. Nosečnice ali ženske, ki menijo, da bi lahko bile noseče, s pretisnim omotom ali kapsulo ne smejo ravnati (glejte poglavje 6.6).

### Izobraževalna gradiva

Da bi pomagali bolnikom pri preprečevanju izpostavitve ploda talidomidu, bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom priskrbel izobraževalno gradivo za zdravnike, ki poudarja opozorila o teratogenosti talidomida ter nudi nasvete glede kontracepcije pred začetkom zdravljenja in navodila glede potrebe po testiranju nosečnosti.

Zdravnik, ki predpiše zdravilo, mora bolnike in bolnice seznaniti s pričakovanim tveganjem za teratogenost in strogimi ukrepi za preprečevanje nosečnosti, kot je določeno v programu za preprečevanje nosečnosti, in bolnikom priskrbeti ustrezno izobraževalno brošuro za bolnike, kartico za bolnika in/ali drugo ustrezno orodje v skladu z nacionalno izvajanem sistemom kartic za bolnike. V sodelovanju z vsakim nacionalnim pristojnim organom se izvaja nacionalno nadzorovan sistem distribucije. Nadzorovani sistem distribucije vključuje uporabo kartice za bolnika in/ali drugega orodja za nadzor predpisovanja in/ali izdajanja zdravila ter zbiranje podrobnih podatkov v zvezi z indikacijo, da bi skrbno nadzorovali neodobreno uporabo (*off-label use*) znotraj nacionalnega območja. Najbolje je, da test nosečnosti, izdaja recepta in izdaja zdravila potekajo na isti dan. Izdajanje talidomida ženskam v rodni dobi je dovoljeno v 7 dneh po izdaji recepta in po zdravniško nadzorovanem negativnem testu nosečnosti.

### Amenoreja

Uporaba talidomida je lahko povezana z menstrualnimi motnjami, vključno z amenorejo. Upoštevati morate možnost, da je amenoreja med zdravljenjem s talidomidom lahko posledica nosečnosti, dokler ni medicinsko potrjeno, da bolnica ni noseča. Mehanizma, s katerim lahko talidomid povzroči amenorejo, še niso ugotovili. Dogodke, o katerih so poročali, so zabeležili pri mladih (predmenopavznih) ženskah (mediana starost 36 let), ki so se zdravile s talidomidom zaradi indikacij, ki niso bile diseminirani plazmocitom, z začetkom v 6 mesecih od uvedbe zdravljenja, izzveneli pa so po ukinitvi talidomida. V dokumentiranih poročilih primerov z ovrednotenimi vrednostmi hormonov so dogodek amenoreje povezali z zmanjšanjem ravni estradiola in zvišanjem ravni FSH/LH. Protiovarijska protitelesa so bila negativna, raven prolaktina pa je bila v mejah normale.

### Srčne in žilne bolezni

#### Miokardni infarkt

Pri bolnikih, zlasti pri tistih z znanimi dejavniki tveganja, ki so prejeli talidomid, so poročali o miokardnem infarktu (MI). Bolnike z znanimi dejavniki tveganja za MI, vključno s predhodnimi trombozami, je potrebno skrbno nadzirati in z ustreznimi ukrepi poskusiti zmanjšati tiste dejavnike tveganja, na katere lahko vplivamo (npr. kajenje, hipertenzija in hiperlipidemija).

#### Venski in arterijski trombembolični dogodki

Pri bolnikih, ki so se zdravili s talidomidom, je tveganje za vensko trombembolijo (kot sta globoka venska tromboza in pljučna embolija) in arterijski tromboembolizem (kot sta miokardni infarkt in možgansko-žilni dogodki) večje (glejte poglavje 4.8). Kaže, da je tveganje največje prvih 5 mesecev zdravljenja. Priporočila glede tromboprolifakse in odmerjanja/zdravljenja z antikoagulanti so v poglavju 4.2.

Anamneza trombemboličnih dogodkov ali sočasna uporaba eritropoetskih ali drugih zdravil, kot je nadomestno hormonsko zdravljenje, lahko prav tako poveča tveganje za trombembolijo pri teh bolnikih. Zato je treba ta zdravila pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki prejemajo talidomid s prednizonom in melfalanom, uporabljati previdno. Posebej pomembno je ukiniti zdravljenje z eritropoetskimi zdravili, če se koncentracija hemoglobina dvigne nad 12 g/dl. Z ustreznimi ukrepi je treba zmanjšati vse dejavnike tveganja, na katere lahko vplivamo (npr. kajenje, hipertenzija in hiperlipidemija).

Bolnike in zdravnike se opozarja, da so pozorni na znake in simptome trombembolizma. Bolnikom je treba dati navodila, da poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo simptomi kot so kratka sapa, bolečine v prsih ali otekanje rok ali nog.

#### Periferna nevropatija

Periferna nevropatija je razširjen, potencialno resen neželen učinek pri zdravljenju s talidomidom, ki lahko privede do nepopravljivih okvar (glejte poglavje 4.8). V 3. stopnji študije je bil mediani čas do prvega dogodka nevropatije 42,3 tedne.

Če se pri bolniku pojavi periferna nevropatija, je treba upoštevati navodila za prilagoditev odmerka režima odmerjanja v poglavju 4.2.

Priporoča se skrbno spremljanje bolnikov v zvezi s simptomi nevropatije. Simptomi zajemajo parestezijo, disestezijo, nelagodje, nenavadno koordinacijo ali šibkost.

Priporočljivi so klinični in nevrološki pregledi pri bolnikih pred pričetkom zdravljenja s talidomidom in redni rutinski pregledi med zdravljenjem.

Zdravila, za katera je znano, da povzročijo nevropatijo, morajo bolniki, ki prejemajo talidomid, jemati s previdnostjo (glejte poglavje 4.5).

Talidomid lahko tudi poslabša obstoječo nevropatijo. zato ga bolniki s kliničnimi znaki ali simptomi periferne nevropatije ne smejo uporabljati, razen če so klinične koristi večje kot tveganja.

#### Sinkopa, bradikardija in atrioventrikularni blok

Bolnike je treba spremljati za sinkopo, bradikardijo in atrioventrikularni blok. Morda bo treba odmerek zmanjšati ali ukiniti zdravljenje.

#### Pljučna hipertenzija

Pri bolnikih, zdravljenih s talidomidom, so poročali o primerih pljučne hipertenzije, ki se je včasih končala s smrtjo. Bolnike je treba oceniti glede znakov in simptomov obstoječe kardiopulmonalne bolezni pred uvedbo zdravljenja s talidomidom in med njim.

#### Hematološke bolezni

##### Nevtropenija

Incidenca nevtropenije 3. ali 4. stopnje v okviru poročanj neželenih učinkov je bila višja pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli MPT (melfalan, prednizon, talidomid), kot pri tistih, ki so prejeli MP (melfalan, prednizon): 42,7 % v primerjavi z 29,5 % (študija IFM 99-06). Pri talidomidu so poročali o neželenih učinkih v okviru izkušenj v obdobju trženja, kot sta febrilna nevtropenija in pancitopenija. Bolnike je treba spremljati in odmerek odložiti, zmanjšati ali ukiniti (glejte poglavje 4.2).

##### Trombocitopenija

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli MPT, so poročali o trombocitopeniji, vključno z neželenimi učinki 3. ali 4. stopnje. Bolnike je treba spremljati in odmerek odložiti, zmanjšati ali ukiniti (glejte poglavje 4.2). Bolnikom in zdravnikom se svetuje, naj bodo pozorni na znake in simptome krvavitve, vključno s petehijami, epistakso in gastrointestinalno krvavitvijo, posebno v primeru sočasnega jemanja zdravil, ki lahko povzročijo krvavitve (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

#### Bolezni jeter

Poročali so o boleznih jeter, v glavnem o nenormalnih rezultatih jetrnih testov. Specifičnega vzorca med hepatocelularnimi in holestatskimi nenormalnostmi niso ugotovili, pri čemer so bili nekateri primeri mešani. Večina reakcij se je pojavila v prvih 2 mesecih zdravljenja, nato pa je spontano izzvenela brez zdravljenja, ko je bila uporaba talidomida prekinjena. Pri bolnikih je treba spremljati delovanje jeter, posebno v primeru obstoječe bolezni jeter ali sočasnega jemanja zdravil, ki lahko povzročijo disfunkcijo jeter (glejte poglavje 4.8).



### Alergijske reakcije in hude reakcije na koži

Pri uporabi talidomida so poročali o primerih alergijskih reakcij, vključno z angioedemom, anafilaktično reakcijo in hudimi reakcijami na koži, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, morajo bolnike opozoriti na znake in simptome teh reakcij in jim svetovati, naj ob pojavu teh simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč. O prekinitvi ali ukinitvi talidomida je treba razmisliti pri izpuščaju 2.–3. stopnje. Talidomid je treba ukiniti pri angioedemu, anafilaktični reakciji, izpuščaju 4. stopnje, eksfoliativnem ali buloznem izpuščaju ali če obstaja sum na SJS, TEN ali DRESS in ga po ukinitvi zaradi teh reakcij ne smemo spet začeti dajati (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

### Somnolenca

Talidomid zelo pogosto povzroči somnolenco. Bolnike je treba poučiti, da naj se izognejo situacijam, kjer somnolenca lahko povzroča težave, in se posvetujejo z zdravnikom, preden vzamejo druga zdravila, za katera je znano, da povzročajo somnolenco. Bolnike je treba spremljati in jim po potrebi prilagoditi odmere.

Bolnikom je treba svetovati glede možnega poslabšanja mentalnih in/ali fizičnih sposobnosti, potrebnih za izvajanje nevarnih nalog (glejte poglavje 4.7).

### Sindrom tumorske lize

Bolniki s tveganjem sindroma tumorske lize so bolniki, ki imajo pred zdravljenjem veliko tumorsko breme. Te bolnike je treba skrbno spremljati in pri njih uvesti ustrezne previdnostne ukrepe.

### Okužbe

Bolnike je treba spremljati glede pojava hudih okužb, vključno s sepsom in septičnim šokom.

Pri bolnikih, ki so prejeli talidomid, so poročali o primerih reaktivacije virusov, vključno z resnimi primeri reaktivacije virusa herpes zoster ali virusa hepatitisa B (HBV – hepatitis B virus).

Nekateri primeri reaktivacije herpesa zostra so napredovali v diseminirani herpes zoster, zaradi katerega je bilo treba začasno prekiniti zdravljenje s talidomidom in uvesti ustrezno protivirusno zdravljenje.

Nekateri primeri reaktivacije HBV so napredovali v akutno odpoved jeter in imeli za posledico ukinitve talidomida. Status virusa hepatitisa B je treba ugotoviti pred začetkom zdravljenja s talidomidom. Pri bolnikih s pozitivnim testom na okužbo s HBV se priporoča posvet z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hepatitisa B.

Bolnike, ki so bili predhodno okuženi, je treba ves čas zdravljenja skrbno spremljati glede znakov in simptomov virusne reaktivacije, vključno z aktivno okužbo s HBV.

### Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Pri zdravljenju s talidomidom so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije, vključno s smrtnimi izidi. O nastopu PML so poročali od več mesecev do več let po začetku zdravljenja s talidomidom. O primerih so na splošno poročali pri bolnikih, ki so sočasno jemali deksametazon ali so se predhodno zdravili z drugo imunosupresivno kemoterapijo. Zdravniki morajo redno spremljati bolnike in PML upoštevati pri diferencialni diagnozi pri bolnikih z novimi ali napredujočimi nevrološkimi simptomi, ali s kognitivnimi ali vedenjskimi znaki ali simptomi. Bolnikom je treba tudi priporočiti, naj svojega partnerja ali skrbnike obvestijo o svojem zdravljenju, ker lahko ti opazijo simptome, ki se jih bolnik ne zaveda.

Diagnostika PML mora temeljiti na nevrološkem pregledu, magnetnoresonančnem slikanju možganov in preiskavi cerebrospinalnega likvorja glede prisotnosti DNK virusa JC (JCV) z verižno reakcijo s

polimerazo (PCR) ali na biopsiji možganov s preiskavo glede prisotnosti JCV. Negativen test PCR na prisotnost JCV ne izključuje PML. Če ni mogoče postaviti alternativne diagnoze, sta potrebna dodatno spremljanje in diagnostika.

Pri sumu na PML, je treba nadaljnje odmerke začasno ustaviti do izključitve PML. Če se PML potrdi, je treba zdravljenje s talidomidom trajno ukiniti.

#### Akutna mieloična levkemija (AML) in mielodisplastični sindromi (MDS)

V eni klinični študiji so pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli kombinacijo melfalana, prednizona in talidomida (MPT), opazili statistično pomembno povečanje AML in MDS. Tveganje se je s časom povečalo in je bilo približno 2 % po dveh letih in približno 4 % po treh letih. Pri bolnikih z novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli lenalidomid, so opazili tudi zvišano incidenco drugih primarnih malignosti. Med invazivnimi drugimi primarnimi malignostmi so opazili MDS/AML pri bolnikih, ki so prejeli lenalidomid v kombinaciji z melfalanom ali takoj po visokem odmerku melfalana in avtologni presaditvi matičnih celic.

Pred uvedbo zdravljenja s talidomidom v kombinaciji z melfalanom in prednizonom je treba upoštevati oboje, koristi talidomida in tveganje AML in MDS. Zdravniki naj pred zdravljenjem in med njim s standardnimi pregledi bolnike skrbno ocenjujejo in uvedejo zdravljenje, kot je indicirano.

#### Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter

Študije, ki so jih opravili pri zdravih preizkušancih in bolnikih z diseminiranim plazmocitomom kažejo, da delovanje ledvic ali jeter nima pomembnega vpliva na talidomid (glejte poglavje 5.2). Vendar pa formalnih študij pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter niso izvedli; zato je treba bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter skrbno spremljati glede katerihkoli neželenih dogodkov.

#### Bolezni ščitnice

Poročali so o primerih hipotiroidizma. Pred začetkom zdravljenja je priporočljivo optimalno nadziranje sočasnih bolezenskih stanj, ki vplivajo na delovanje ščitnice. Priporočljivo je spremljanje delovanja ščitnice v izhodišču in med zdravljenjem.

#### Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo Talidomid Accord vsebuje izomalitol. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Talidomid je slab substrat za izoenzyme citokroma P450, zato je verjetnost klinično pomembnih interakcij z zdravili, ki so zaviralci in/ali induktorji tega encimskega sistema, majhna. Neencimska hidroliza talidomida, ki je primarni mehanizem izločanja, kaže, da je možnost interakcij med zdravili majhna.

#### Okrepitev sedativnih učinkov drugih zdravil

Talidomid ima sedativne lastnosti in lahko poveča sedacijo, ki jo povzročijo anksiolitiki, hipnotiki, antipsihotiki, antihistaminiki H<sub>1</sub>, derivati opioidov, barbiturati in alkohol. Potrebna je previdnost, če se talidomid daje v kombinaciji z zdravili, ki povzročajo zaspanost.

#### Učinek bradikardije

Zaradi potenciala talidomida, da povzroči bradikardijo, je potrebna previdnost pri zdravilih, ki imajo isti farmakodinamični učinek, kot na primer učinkovine, za katere je znano, da inducirajo *torsade de pointes*, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta ali antiholinesteraze.

### Zdravila, za katera je znano, da povzročajo periferno nevropatijo

Zdravila, za katera je znano, da povzročajo periferno nevropatijo (npr. vinkristin, bortezomib), morajo bolniki, ki prejemajo talidomid, jemati s previdnostjo.

### Hormonski kontraceptivi

Med talidomidom in hormonskimi kontraceptivi ni medsebojnega delovanja. Pri 10 zdravih ženskah so bili raziskani farmakokinetični profili noretindrona in etinilestradiola po uporabi enega odmerka z 1,0 mg noretindron acetata in 0,75 mg etinilestradiola. Rezultati so bili podobni pri sočasni uporabi talidomida v odmerku 200 mg/dan in brez sočasne uporabe talidomida do ravni stanja dinamičnega ravnovesja. Vendar pa kombinirani hormonski kontraceptivi niso priporočljivi zaradi povečanega tveganja za vensko tromboembolično bolezen.

### Varfarin

Večkratni odmerki po 200 mg talidomida, enkrat na dan 4 dni, niso imeli učinka na internacionalno normalizirano razmerje (INR – international normalized ratio) pri zdravih prostovoljcih. Zaradi povečanega tveganja tromboze pri bolnikih z rakom in potencialnim pospeševanjem metabolizma varfarina s kortikosteroidi se priporoča natančno spremljanje ravni INR med zdravljenjem s kombinacijo talidomid-prednizon in v prvih tednih po koncu teh zdravljenj.

### Digoksin

Medsebojnega delovanja med talidomidom in digoksinom ni. Pri 18 zdravih prostovoljcih uporaba večkratnih 200-mg odmerkov talidomida ni imela vidnega učinka na farmakokinetiko enega odmerka digoksina. Tudi uporaba enega 0,5-mg odmerka digoksina ni imela nobenega vidnega učinka na farmakokinetiko talidomida. Ni znano, ali je učinek pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom drugačen.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati zanesljivo metodo kontracepcije vsaj 4 tedne pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem, vključno med prekinitvijo odmerjanja, ter vsaj 4 tedne po zdravljenju s talidomidom (glejte poglavje 4.4). Če ženska, ki se zdravi s talidomidom, zanosi, je treba zdravljenje nemudoma ustaviti in bolnico napotiti k zdravniku specialistu za teratologijo ali k zdravniku z izkušnjami v teratologiji, da oceni stanje in bolnici ustrezno svetuje.

Ker je talidomid prisoten v spermi, morajo vsi moški bolniki iz previdnosti uporabljati kondome med zdravljenjem, med prekinitvijo odmerjanja in še vsaj 7 dni po ukinitvi zdravljenja ob spolnih odnosih z nosečnico ali z žensko v rodni dobi, ki ne uporablja zanesljive kontracepcije. To velja tudi, če je moški prestal vazektomijo.

Če partnerica moškega, ki jemlje talidomid, zanosi, jo je treba napotiti k zdravniku specialistu za teratologijo ali zdravniku z izkušnjami v teratologiji, da oceni stanje in bolnici ustrezno svetuje.

### Nosečnost

Talidomid je kontraindiciran med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, razen če so izpolnjeni vsi pogoji programa za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Talidomid je močan humani teratogen, ki inducira visoko pogostnost (okrog 30 %) resnih in smrtno nevarnih prirojenih okvar, kot so: ektromelija (amelija, fokomelija, hemimelija) zgornjih in/ali spodnjih okončin, mikrotija z okvarami zunanjega slušnega kanala (slep ali manjkajoč), lezije srednjega in notranjega ušesa (manj pogosto), lezije oči (anoftalmija, mikroftalmija), prirojena srčna bolezen, okvare ledvic. Poročali so tudi o drugih manj pogostih okvarah.

### Dojenje

Ni znano, ali se talidomid izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale izločanje talidomida v materino mleko. Zato je treba dojenje med zdravljenjem s talidomidom ukiniti.

#### Plodnost

Študije na kuncih niso pokazale nobenega učinka na kazalce plodnosti samcev ali samic kljub testikularni degeneraciji, opaženi pri samcih.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Če se zdravilo Talidomid Accord jemlje v skladu s priporočenim odmerjanjem, ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Talidomid lahko povzroči utrujenost (zelo pogosto), omotico (zelo pogosto), somnolenco (zelo pogosto) in zamegljen vid (pogosto) (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba poučiti, da v času zdravljenja s talidomidom ne smejo voziti avtomobilov, upravljati strojev ali izvajati nevarnih nalog, če so utrujeni, omotični, zaspani ali imajo zamegljen vid.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Pričakuje se, da se bodo neželeni učinki pojavili pri večini bolnikov, ki jemljejo talidomid. Najbolj pogosto opaženi neželeni učinki, povezani z uporabo talidomida v kombinaciji z melfalanom in prednizonom, so: nevtropenija, levkopenija, zaprtje, somnolenca, parestezija, periferna nevropatija, anemija, limfopenija, trombocitopenija, vrtoglavica, disestezijska, tremor in periferni edem.

Poleg zgoraj opisanih neželenih učinkov je talidomid v kombinaciji z deksametazonom v drugih kliničnih študijah povzročil zelo pogost neželeni učinek: utrujenost; pogoste neželene učinke: prehodni ishemični dogodek, sinkopo, vrtoglavico, hipotenzijo, spremembo razpoloženja, anksioznost, zamegljen vid, slabost in dispepsijo; in občasne neželene učinke: cerebrovaskularni insult, divertikularno perforacijo, peritonitis, ortostatsko hipotenzijo in bronhitis.

Klinično najpomembnejši neželeni učinki, povezani z uporabo talidomida v kombinaciji z melfalanom in prednizonom ali deksametazonom, vključujejo: globoko vensko trombozo in pljučno embolijo, periferno nevropatijo, resne kožne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, sinkopo, bradikardijo in vrtoglavico (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

#### Seznam neželenih učinkov, prikazan v preglednici

Preglednica 3 zajema samo neželene učinke, za katere je bilo mogoče razumno vzpostaviti vzročno povezavo z zdravljenjem z zdravilom in so jih opazili v ključni študiji in v obdobju trženja zdravila. Navedene pogostnosti temeljijo na opazovanjih med ključno primerjalno klinično študijo, ki je raziskovala učinek talidomida v kombinaciji z melfalanom in prednizonom pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom.

Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

### **Preglednica 3: Neželeni učinki, o katerih so poročali v ključni klinični študiji za talidomid v kombinaciji z melfalanom in prednizonom ter med uporabo v obdobju trženja**

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	<u>pogosti</u>	pljučnica
	<u>neznana pogostnost</u>	hude okužbe (npr. smrtno nevarna sepsa, vključno s septičnim šokom) <sup>†</sup> , virusne okužbe, vključno z

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
		reaktivacijo virusa herpes zoster in virusa hepatitisa B <sup>†</sup>
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	<u>pogosti</u>	akutna mieloična levkemija* <sup>^</sup>
	<u>občasni</u>	mielodisplastični sindrom* <sup>^</sup>
	<u>neznana pogostnost</u>	sindrom tumorske lize <sup>†</sup>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<u>zelo pogosti</u>	nevtropenija, levkopenija, anemija, limfopenija, trombocitopenija
	<u>pogosti</u>	febrilna nevtropenija <sup>†</sup> , pancitopenija <sup>†</sup>
Bolezni imunskega sistema	<u>neznana pogostnost</u>	alergijske reakcije (preobčutljivost, angioedem, anafilaktična reakcija, urtikarija) <sup>†</sup>
Bolezni endokrinega sistema	<u>neznana pogostnost</u>	hipotiroidizem <sup>†</sup>
Psihiatrične motnje	<u>pogosti</u>	zmedenost, depresija
Bolezni živčevja	<u>zelo pogosti</u>	periferna nevropatija*, tremor, omotica, parestezija, disestezija, somnolenca
	<u>pogosti</u>	konvulzije <sup>†</sup> , nenormalna koordinacija
	<u>neznana pogostnost</u>	sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES – Posterior reversible encephalopathy syndrome)* <sup>†</sup> , poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni <sup>†</sup>
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<u>pogosti</u>	poslabšanje sluha ali gluhost <sup>†</sup>
Srčne bolezni	<u>pogosti</u>	popuščanje srca, bradikardija
	<u>občasni</u>	miokardni infarkt <sup>†</sup> , atrijska fibrilacija <sup>†</sup> , atrioventrikularni blok <sup>†</sup>
Žilne bolezni	<u>pogosti</u>	globoka venska tromboza*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<u>pogosti</u>	pljučna embolija*, intersticijska pljučna bolezen, bronhopnevmopatija, dispneja
	<u>neznana pogostnost</u>	pljučna hipertenzija <sup>†</sup>
Bolezni prebavil	<u>zelo pogosti</u>	zaprtje
	<u>pogosti</u>	bruhanje, suha usta
	<u>občasni</u>	zapora črevesa <sup>†</sup>
	<u>neznana pogostnost</u>	perforacije v prebavilih <sup>†</sup> , pankreatitis <sup>†</sup> , gastrointestinalna krvavitev <sup>†</sup>
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<u>neznana pogostnost</u>	bolezni jeter <sup>†</sup>
Bolezni kože in podkožja	<u>pogosti</u>	toksični kožni izpuščaj, izpuščaj, suha koža
	<u>neznana pogostnost</u>	Stevens-Johnsonov sindrom* <sup>†</sup> , toksična epidermalna nekroliza* <sup>†</sup> , reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi* <sup>†</sup> , levkocitoklastični vaskulitis <sup>†</sup>
Bolezni sečil	<u>pogosti</u>	odpoved ledvic <sup>†</sup>
Motnje reprodukcije in dojk	<u>neznana pogostnost</u>	spolna disfunkcija <sup>†</sup> , menstrualne motnje, vključno z amenorejo <sup>†</sup>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>zelo pogosti</u>	periferni edem
	<u>pogosti</u>	pireksija, astenija, splošno slabo počutje

\* glejte poglavje 4.8 Opis izbranih neželenih učinkov

<sup>†</sup> na osnovi podatkov v obdobju trženja

<sup>^</sup> o akutni mieloični levkemiji in mielodisplastičnem sindromu so poročali v klinični študiji pri bolnikih s predhodno nezdravljenim disseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli kombinacijo melfalana, prednizona in talidomida (MPT)

## Opis izbranih neželenih učinkov

### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neželeni učinki za hematološke bolezni so navedeni v primerjavi s primerjalno skupino, saj ima primerjalno zdravilo pomemben vpliv na te bolezni (preglednica 4).

**Preglednica 4: Primerjava hematoloških bolezni za kombinacijo melfalana, prednizona (MP) in melfalana, prednizona in talidomida (MPT) v študiji IFM 99-06 (glejte poglavje 5.1)**

	n (% bolnikov)	
	MP (n = 193)	MPT (n = 124)
	<b>3. in 4. stopnja*</b>	
<b>nevtropenija</b>	57 (29,5)	53 (42,7)
<b>levkopenija</b>	32 (16,6)	32 (25,8)
<b>anemija</b>	28 (14,5)	17 (13,7)
<b>limfopenija</b>	14 (7,3)	15 (12,1)
<b>trombocitopenija</b>	19 (9,8)	14 (11,3)

\* Kriteriji Svetovne zdravstvene organizacije

Dodatna neželena učinka talidomida, ki so ju opazili po prihodu zdravila na trg in ki ju v ključni študiji niso opazili, sta febrilna nevtropenija in pancitopenija.

### Teratogenost

Tveganje intrauterine smrti ali resnih prirojenih okvar, zlasti fokomelije, je izjemno veliko. Talidomid se ne sme uporabljati v nobenem obdobju nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

### Venski in arterijski tromboembolični dogodki

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s talidomidom, so poročali o povečanem tveganju za vensko tromboembolijo (kot sta globoka venska tromboza in pljučna embolija) in arterijsko tromboembolijo (kot sta miokardni infarkt in možgansko-žilni dogodek) (glejte poglavje 4.4).

### Periferna nevropatija

Periferna nevropatija je zelo pogost, potencialno resen neželen učinek pri zdravljenju s talidomidom, ki lahko privede do nepopravljivih okvar (glejte poglavje 4.4). Periferna nevropatija se na splošno pojavlja po kronični uporabi v obdobju več mesecev. Poročajo pa tudi o pojavljanju po relativno kratkem času uporabe. Incidenca nevropatskih dogodkov, ki so povzročili ukinitev, zmanjšanje odmerka ali prekinitvev jemanja, se s kumulativnim odmerkom ali trajanjem terapije povečuje. Simptomi se lahko pojavijo nekaj časa po prenehanju zdravljenja s talidomidom in lahko izginejo počasi ali pa sploh ne izginejo.

### Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES – Posterior reversible encephalopathy syndrome) / sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS – Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome)

Poročali so o primerih PRES/ RPLS. Znaki in simptomi vključujejo motnje vida, glavobol, epileptične napade in spremenjeni mentalni status s pridružno hipertenzijo ali brez nje. Za diagnozo PRES/ RPLS je potrebna potrditev s slikanjem možganov. Večina primerov, o katerih so poročali, je imela znane dejavnike tveganja za PRES/ RPLS, med drugim hipertenzijo, okvare ledvic in sočasno uporabo kortikosteroidov v velikih odmerkih in/ali kemoterapije.

### Akutna mieloična levkemija (AML) in mielodisplastični sindromi (MDS)

V klinični študiji so poročali o AML in MDS pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli kombinacijo melfalana, prednizona in talidomida (glejte poglavje 4.4).

### Alergijske reakcije in hude reakcije na koži

Pri zdravljenju s talidomidom so poročali o primerih alergijskih reakcij, vključno z angioedemom, anafilaktično reakcijo in hudimi kožnimi reakcijami, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom,

TEN in DRESS. Ob sumu na angioedem, anafilaktično reakcijo, Stevens-Johnsonov sindrom, TEN ali DRESS se zdravljenje s talidomidom ne sme nadaljevati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### Starejši bolniki

Profil neželenih učinkov, o katerih so poročali pri bolnikih, starih > 75 let, zdravljenih s talidomidom 100 mg enkrat na dan, je bil podoben profilu neželenih učinkov, ugotovljenemu pri bolnikih, starih ≤ 75 let, zdravljenih s talidomidom v odmerku 200 mg enkrat na dan (glejte preglednico 3). Vendar pa je pri bolnikih, starejših od 75 let, možno tveganje večje pogostnosti resnih neželenih učinkov.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V literaturi so poročali o osemnajstih primerih prevelikega odmerjanja za odmerke do 14,4 grama. Pri trinajstih od teh primerov so bolniki jemali samo talidomid v odmerkih med 350 mg in 4000 mg. Pri teh bolnikih se simptomi niso pojavili ali pa so se pojavili simptomi zaspanosti, razdražljivosti, siljenja na bruhanje in/ali glavobola. Pri dvoletnem otroku, ki je vzel odmerek 700 mg, je poleg zaspanosti in razdražljivosti prišlo tudi do nenormalnega plantarnega odziva. Niso poročali o smrtnih primerih in vsi bolniki, ki so vzeli prevelik odmerek, so okrevali brez posledic. Za prevelik odmerek talidomida ni posebnega antidota. V primeru prevelikega odmerka je treba nadzirati življenjske znake bolnika in nuditi ustrezno podporno zdravljenje za vzdrževanje krvnega tlaka in stanje dihanja.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, druga zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AX02.

Talidomid ima kiralni center in se uporablja klinično kot racemat (+)-(R)- in (-)-(S)-talidomida. Spekter aktivnosti talidomida ni v celoti podrobno opisan.

#### Mehanizem delovanja

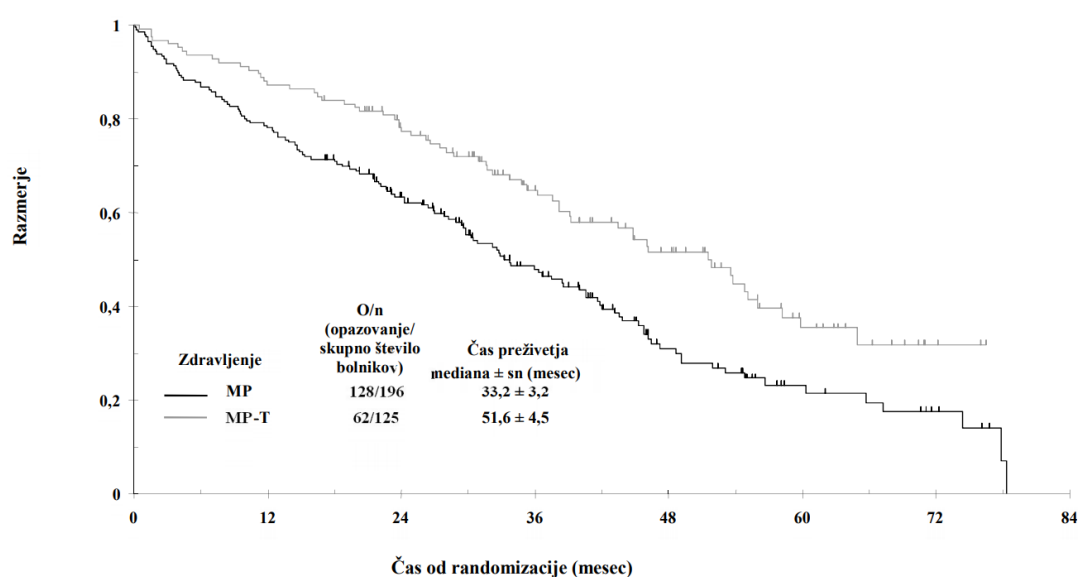
Talidomid kaže imunomodulatorne protivnetne in potencialno antineoplastične učinke. Podatki študij *in vitro* in kliničnih preskušanj kažejo, da so lahko imunomodulatorni, protivnetni in antineoplastični učinki talidomida povezani z zaviranjem prekomerne produkcije tumorskega nekroznega faktorja alfa (TNF- $\alpha$ ), modulacijo navzdol izbranih adhezijskih molekul celične površine, vpletenih v migracijo levkocitov, in antiangiogeno aktivnostjo. Talidomid je tudi nebarbituratni hipnotik in sedativ z osrednjim delovanjem. Nima nobenih antibakterijskih učinkov.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Rezultati randomizirane, odprte, multicentrične študije IFM 99-06 III. faze s paralelnimi skupinami so pokazali prednost preživetja pri uporabi talidomida v kombinaciji z melfalanom in prednizonom 12 ciklov po 6 tednov pri zdravljenju bolnikov z novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom. V tej študiji je znašal starostni razpon bolnikov 65–75 let, z 41 % (183/447) bolnikov, starih 70 let ali več. Mediana odmerka talidomida je znašala 217 mg in > 40 % bolnikov je prejelo 9 ciklov. Odmerek melfalana je znašal 0,25 mg/kg/dan in prednizona 2 mg/kg/dan od 1. do 4. dne vsakega 6-tedenskega cikla.

Poleg analize po protokolu so izvedli posodobitev za študijo IFM 99-06 z dodatnimi 15-mesečnimi podatki sledenja. Mediana celokupnega preživetja (OS) je bila  $51,6 \pm 4,5$  meseca za skupino MPT in  $33,2 \pm 3,2$  meseca za skupino MP (97,5 % IZ 0,42 do 0,84). Ta 18-mesečna razlika je bila statistično pomembna z znižanjem razmerja nevarnosti tveganja za smrti v skupini MPT z 0,59; 97,5 % interval zaupanja 0,42–0,84 in vrednostjo  $p < 0,001$  (glejte sliko 1).

Slika 1: Celokupno preživetje glede na zdravljenje



## Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s talidomidom za vse podskupine pediatrične populacije z diseminiranim plazmocitomom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Talidomid se po peroralni uporabi absorbira počasi. Največje koncentracije v plazmi se dosežejo 1–5 ur po uporabi. Sočasno zaužitje hrane je absorpcijo upočasnilo, a ni vplivalo na njen skupni obseg.

### Porazdelitev

Vezava na plazemske proteine (+)-(R) enantiomerov je znašala 55 % in (-)-(S) enantiomerov 65 %. Talidomid je prisoten v spermi moških bolnikov v podobnih koncentracijah kot v plazmi (glejte poglavje 4.4). Starost, spol, delovanje ledvic in parametri biokemičnih krvnih preiskav nimajo pomembnega vpliva na porazdelitev talidomida.

### Biotransformacija



Talidomid se presnavlja skoraj izključno z neencimsko hidrolizo. V plazmi nespremenjeni talidomid predstavlja 80 % sestavin v krvnem obtoku. V urinu je bil nespremenjeni talidomid manj pomembna sestavina (< 3 % odmerka). Poleg talidomida sta v plazmi in v večji meri v urinu prisotna hidrolitična produkta N-(o-karbonsibenzoil) glutarimid in ftaloil izoglutamin, ki nastaneta z neencimskimi procesi. Oksidativna presnova ne prispeva pomembno k celotni presnovi talidomida. Obstaja minimalna jetrna presnova talidomida, katalizirana s citokromom P450. Obstoječi podatki *in vitro* kažejo, da lahko prednizon povzroči induciranje encima, kar lahko zmanjša sistemsko izpostavljenost zdravilom, ki se uporabljajo hkrati. Pomembnost teh izsledkov *in vivo* ni znana.

#### Izločanje

Srednja razpolovna doba izločanja talidomida v plazmi po enkratnih peroralnih odmerkih med 50 mg in 400 mg je znašala 5,5 do 7,3 ure. Po enkratnem peroralnem odmerku 400 mg radioaktivno označenega talidomida so do 8. dne ponovno pridobili celokupno povprečno vrednost 93,6 % danega odmerka. Večina radioaktivnega odmerka se je izločila v 48 urah po dajanju odmerka. Večina odmerka se je izločila z urinom (> 90 %), izločanje s fecesom pa je bilo manj pomembno. Med telesno maso in ocenjenim očistkom talidomida je linearno razmerje; pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom s telesno maso med 47 in 133 kg je bil razpon očistka talidomida približno 6–12 l/h, kar predstavlja povečanje očistka talidomida za 0,621 l/h na 10 kg telesne mase.

#### Linearnost/nelinearnost

Skupna sistemska izpostavljenost (AUC) je sorazmerna z odmerkom pri pogojih enega odmerka. Časovne odvisnosti farmakokinetike niso opazili.

#### Okvara jeter in ledvic

Obseg presnove talidomida s pomočjo sistema jetrnega citokroma P450 je minimalen; ledvice ne izločajo nespremenjenega talidomida. Meritve delovanja ledvic (CrCl) in jeter (biokemične krvne preiskave) kažejo na minimalni učinek delovanja ledvic in jeter na farmakokinetiko talidomida. Ne pričakuje se, da bi jetna ali ledvična disfunkcija vplivala na presnovo talidomida. Podatki bolnikov z ledvično boleznijo končne stopnje ne kažejo na vpliv delovanja ledvic na farmakokinetiko talidomida.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Po enem letu odmerjanja pri pasjih samcih so opazili reverzibilne zamašitve izvodil žolča pri izpostavljenostih, višjih od 1,9-kratne izpostavljenosti pri ljudeh.

V študijah miši in podgan so opazili zmanjšano število trombocitov. Kaže, da je slednje povezano s talidomidom in se pojavi pri izpostavljenostih, ki so 2,4-krat višje od izpostavljenosti pri ljudeh. To zmanjšanje ni povzročilo kliničnih znakov.

V enoletni študiji na psih so opazili povečano in/ali modro razbarvanje mlečnih žlez in podaljšano obdobje parjenja pri psih ob izpostavljenostih, enakih 1,8-krat ali večjih kot 3,6-kratna izpostavljenost pri ljudeh. Pomen za ljudi ni znan.

Učinek talidomida na delovanje ščitnice je bil ocenjen pri podganah in pri psih. Učinkov pri psih niso opazili, pri podganah pa je bilo očitno od odmerka odvisno zmanjšanje pri skupnem in prostem T4, ki je bilo bolj enakomerno pri samicah.

Mutagenih ali genotoksičnih učinkov talidomida pri izsledkih v nizu standardnih genotoksičnih testiranj niso odkrili. Dokazov karcinogenosti pri izpostavitvi približno 15-, 13- in 39-kratni ocenjeni klinični AUC pri priporočljivem začetnem odmerku pri miših ter podganjih samcih in samicah niso opazili.

Študije na živalih so pokazale razlike pri dovzetnosti vrst za teratogeni učinek talidomida. Pri ljudeh je talidomid dokazano teratogen.

Študije na kuncih niso pokazale nobenega učinka na kazalce plodnosti samcev ali samic kljub testikularni degeneraciji, opaženi pri samcih.

Perinatalna in postnatalna študija toksičnosti, izvedena pri kuncih, z odmerki talidomida do 500 mg/kg/dan je povzročila abortuse, povečano število mrtvorojenih mladičev in zmanjšano sposobnost preživetja mladičev med laktacijo. Mladiči mater, zdravljenih s talidomidom, so imeli povišano stopnjo abortusov, zmanjšano pridobivanje telesne mase, spremenjeno učenje in pomnjenje, zmanjšano plodnost in znižan indeks nosečnosti.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Vsebina kapsule

izomalt (E953)

premreženi natrijev karmelozat

natrijev stearilfumarat

#### Ovojnica kapsule

želatina

titanov dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot iz PVC/PCTFE/aluminija, ki vsebuje 14 kapsul. Velikosti pakiranja z 28 kapsulami (2 pretisna omota) so na voljo v obliki zgibanke.

Deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki iz PVC/PCTFE/aluminija, ki vsebujejo 7 x 1 kapsulo. Velikosti pakiranja z 28 x 1 kapsulo (4 pretisni omoti) so na voljo v obliki škatle.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Kapsul ne odpirajte in ne drobite. Če pride prašek s talidomidom v stik s kožo, morate kožo takoj in temeljito sprati z milom in vodo. V primeru stika talidomida s sluznico jo morate temeljito sprati z obilico vode.

Zdravstveni delavci in skrbniki morajo pri ravnanju s pretisnim omotom ali kapsulo nositi rokavice za enkratno uporabo. Nato je treba rokavice previdno sneti, da se prepreči izpostavljenost kože, jih vstaviti v plastično polietilensko vrečko z nepredušnim zapiranjem ter jih odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi. Zatem je treba temeljito umiti roke z milom in vodo. Ženske, ki so noseče ali menijo, da bi lahko bile noseče, ne smejo ravnati s pretisnim omotom ali kapsulo (glejte poglavje 4.4).

Po koncu zdravljenja je treba vse neuporabljene kapsule vrniti farmacevtu.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/20/02685/001-002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

6. 2. 2020

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

2. 12. 2021