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

THALİDOMİDE BMS® 50 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 50 mg talidomid

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül
Üzerinde "Thalidomide BMS 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 THALİDOMİDE BMS® (talidomid) veya yine uygun kombinasyon kemoterapi şemasıyla bortezomib eklenebilir.

Diğer tüm MM hastalarında en az 2 kür VAD (vinkristin, adriablastin, dekzametazon) ve/veya MP (melfalan, prednizon) tedavisi sonrası hastalık progresyonu geliştiğinde THALİDOMİDE BMS® (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, orta dereceden şiddetliye kadar olan nevrit varlığında bu tür ENL tedavisinde monoterapi olarak endike değildir.

Talidomid, ayrıca, ENL nüksetmesinin kutanöz bulgularının önlenmesi ve bastırılması için idame tedavisi olarak endikedir.

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavinin, 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	≥ 1,500	ve	≥ 100,000	Günlük 200 mg	Günlük 0,25 mg/kg	Günlük 2 mg/kg
≤ 75	< 1,500 ila ≥ 1,000	veya	≥ 50,000 ila < 100,000	Günlük 200 mg	Günlük 0,125 mg/kg	Günlük 2 mg/kg
> 75	≥ 1,500	ve	≥ 100,000	Günlük 100 mg	Günlük 0,2 mg/kg	Günlük 2 mg/kg
> 75	< 1,500 ila ≥ 1,000	veya	≥ 50,000 ila < 100,000	Günlük 100 mg	Günlük 0,1 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: <30mL/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, periferal nöropati, şiddetli deri reaksiyonları, bradikardi, senkop, uyku hali, nötropeni ve trombositopeni için izlenmelidir (bkz. 4.4 ve 4.8). Amerikan Ulusal Kanser (NCI) Enstitüsü'nün Ortak Toksik Kriter (CTC) derecesine göre doz geciktirilmesi, azaltılması veya tedavinin kesilmesi gerekebilir.

Bir dozun alınması unutulmuşsa, unutulduktan sonra 12 saate kadar alınabilir. Dozun normal alınma zamanından 12 saatten daha uzun süre geçmişse bu dozun atlanması ve bir sonraki dozun normal zamanında alınması gerekir.

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 arttırılarak 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; periferal 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 talidomid 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 nörapati)	Tedavi kesilmeli

Alerjik reaksiyonlar ve Ciddi deri reaksiyonları

2. veya 3. derece deri döküntüsü geliştiğinde THALİDOMİDE tedavisine ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Anjiyoödem, 4. derece döküntü, eksfoliyatif veya büllöz döküntü durumunda veya Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ya da Eozinofili ve Sistemik Semptomlar ile Seyreden İlaç Reaksiyonları (DRESS) şüphesi olduğunda THALİDOMİDE tedavisi durdurulmalı ve bu reaksiyonlar düzelse bile tekrar başlanmamalıdır.

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.

Kapsülün deformasyonunu veya kırılma riskini azaltmak için kapsülün bir tarafına bastırarak blisterden çıkartılması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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.

Pediyatrik popülasyon:

THALİDOMİDE BMS®'in pediyatrik popülasyonda multipl miyelom endikasyonunda kullanımı yoktur.

18 yaş altındaki gençlerde kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon: 75 yaş ve altı yaşlı hastalar için özel doz önerileri belirlenmemiştir. 75 yaş üstü yaşlı hastalarda THALİDOMİDE BMS® 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).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Talidomide veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalar,
- Hamile kadınlar (bkz. Bölüm 4.6),
- 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 erkek hastalar (bkz. Bölüm 4.4),

4.4.Özel kulanım 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 Gebelik Önleme Programının bütün koşulları yerine getirilmediğinde gebe kalabilecek kadınlar tarafından kesinlikle kullanılmamalıdır. Gebelik Önleme Programı koşulları tüm kadın ve erkek hastalar tarafından eksiksiz olarak yerine getirilmelidir.

Çocuk 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 (Kanser tedavisinden sonra görülen amenore çocuk doğurma potansiyelini ortadan kaldırmaz).

- Uzman bir jinekolog tarafından onaylanan prematüre over yetmezliği,
- Geçirilmiş bilateral salpingo-ooferektomi veya histerektomi,
- XY genotipi, Turner sendromu, uterus agenezisi.

Danışmanlık

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

- Doğmamış çocuk için teratojenik riski anlaması,
- Tedaviye başlamadan en az 4 hafta önce, tüm tedavi boyunca ve tedavinin sonlanmasından en az 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,
- Doğrulanmış kısırlaştırma haricinde 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, önlem olarak talidomid kullanan bütün **erkek hastalar** aşağıdaki koşullara mutlaka uymalıdır:

- Gebe veya çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadınla cinsel ilişkiye girmesi durumunda beklenen teratojenik riski anlamalı,
- Erkek vasektomi olsa bile, tedavi sırasında, doz kesintileri sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonra en az 7 gün boyunca gebe veya çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadınla cinsel ilişkiye girmesi durumunda prezervatif kullanması gerektiğini anlamalıdır.
- Erkek, talidomid kullanırken veya talidomid almayı 7 gün önce bıraktığında, kadın partneri hamile kalırsa, bu durumu kendisini tedavi eden doktora hemen bildirmesi gerektiğini anlamalıdır ve değerlendirme ve tavsiye için teratolojide uzmanlaşmış veya deneyimli bir doktora kadın eşini yönlendirmesi önerilir.

İlacı reçete eden doktor şunları sağlamalıdır:

- Kadın hastanın, yeterli düzeyde bir anlayışa sahip olduğuna dair onay da dahil olmak üzere Gebelik Önleme Programının koşullarına uygun olması,
- Hastanın önceden bahsedilen bu koşulları kabul etmiş olması.

<u>Doğum Kontrolü</u>

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedaviye başlamadan en az 4 hafta öncesinden başlayarak, tedavi sırasında, talidomid tedavisinden en az 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:

- İmplant,
- 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 kontrasepiyonun 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

Doğrulanmış kısırlaştırma haricinde, 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, önlem olarak bütün 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 7 gün boyunca prezervatif kullanmalıdır.

Erkek hastalar tedavi sırasında (doz kesintileri dahil) ve talidomidin kesilmesini takiben en az 7 gün boyunca meni veya sperm bağışlamamalıdır.

Ek önlemler

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

Hastalar, tedavi süresince (doz kesintileri dahil) veya talidomidin kesilmesinden en az 7 gün sonrasına kadar kan bağışı yapmamalıdırlar.

Sağlık çalışanları ve hasta bakıcılar blisteri veya kapsülü tutarken tek kullanımlık eldivenler giymelidir. Hamile olan veya hamile olabileceğinden şüphelenilen kadınlar blisteri veya kapsülü tutmamalıdır (bkz. bölüm 6.6).

Eğitim malzemeleri, ilacın reçetelenmesi ve hastaya ulaşmasındaki sınırlamalar

Ruhsat sahibi, talidomidin fetal maruziyetini önlemede hastalara yardımcı olmak, talidomidin teratojenitesi ile ilgili uyarıları yapmak, tedavi başlamadan önce kontrasepsiyon ile ilgili öneriler sunmak ve gebelik testine olan ihtiyaç ile ilgili rehberlik sağlamak için sağlık profesyonellerine eğitim malzemesi temin edecektir.

Doktor, beklenen teratojenik risk ve Gebelik Önleme Programında belirtildiği gibi sıkı gebelik önleme tedbirleri hakkında hastaları bilgilendirmeli ve her bir Ulusal Sağlık Otoritesi ile mutabakata varıldığı şekilde, uygun eğitim broşürü hasta kartı ve/veya eşdeğer araç

sağlamalıdır. Her bir Ulusal yetkili otorite ile iş birliği içinde, bir hasta kartının ve/veya kontrollerin reçetelenmesi ve/veya verilmesi için eşdeğer bir aracın kullanımını ve ulusal sınırlar içinde endikasyon dışı kullanımını izlemek için endikasyonla ilgili ayrıntılı verilerin toplanmasını içeren bir kontrollü erişim programı uygulanmıştır. Kontrollü dağıtım sistemi, bir hasta kartı ve/veya eşdeğer bir aracın reçete ve/veya dağıtım kontrolleri için kullanılmasını ve ulusal bölge içindeki onaylı endikasyonu dışında kullanımı yakından izlemek için endikasyona ilişkin ayrıntılı verilerin toplanmasını içerir. İdeal olarak, gebelik testi, reçete verilmesi ve dağıtımı aynı gün yapılmalıdır. Talidomidin çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara verilmesi, reçetenin 7 gün içinde ve tıbbi olarak denetlenen bir negatif gebelik testi sonucunu takiben yapılmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar için reçeteler, onaylanmış endikasyon doz rejimlerine göre en fazla 4 haftalık tedavi süresi için olabilir ve diğer tüm hastalar için talidomid reçetesi en fazla 12 haftalık tedavi ile sınırlı olmalı ve yeni bir reçete ile tedavinin devamı yapılmalıdır..

Amenore:

Talidomid kullanımı, amenoreyi de içeren menstrüel bozukluklar ile ilgili olabilir. Hastanın tıbbi olarak gebe olmadığı doğrulanana kadar talidomid tedavisi sırasında görülen amenorenin gebelikten kaynaklandığı düşünülmelidir. Talidomidin neden olabileceği 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 infarktüs (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.

Tiroid hastalıkları:

Hipotiroidizm vakaları bildirilmiştir. Tedaviye başlamadan önce tiroid fonksiyonunu etkileyen komorbid durumların optimal kontrolü önerilir. Tiroid fonksiyonunun temel olarak ve sürekli izlenmesi önerilir.

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.

Pulmoner hipertansiyon

Talidomid tedavisini takiben bazıları fatal olan pulmoner hipertansiyon olguları bildirilmiştir. Hastalar talidomid tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında altta yatan kardiyopulmoner hastalığın belirti ve bulguları için değerlendirilmelidir.

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 4.5 ve 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 tıbbi ürünlerin birlikte kullanılması durumunda, hastaların karaciğer fonksiyonları dikkatlice izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Alerjik reaksiyonlar:

Talidomid kullanımına bağlı alerjik reaksiyon/anjiyoödem ve Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve DRESS'i içeren ciddi kutanöz reaksiyonlar rapor edilmiştir. Hastalar reçete eden doktor tarafından bu reaksiyonların işaret ve semptomları hakkında bilgilendirilmeli ve eğer bu semptomlar gelişirese derhal tıbbi yardım almaları hastalara anlatılmalıdır. 2-3. Derece deri döküntüsü için talidomid tedavisine ara verilmesi veya tedavinin bırakılması düşünülmelidir. Anjiyoödem, 4. Derece döküntü, eksfolyatif veya büllöz döküntü durumunda veya SJS, TEN ya da DRESS şüphesi olduğunda talidomid kullanımı bırakılmalı ve bu reaksiyonların düzelmesinin ardından tekrar başlatılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Uyku hali:

Talidomid, çok yaygın olarak 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.

Talidomid alan hastalarda ciddi herpes zoster veya hepatit B virüsü (HBV) reaktivasyonu vakaları da dahil olmak üzere viral reaktivasyon vakaları bildirilmiştir.

Herpes zoster reaktivasyonu olgularının bazıları antiviral tedavi ve talidomid tedavisinin geçici kesilmesini gerektirecek şekilde yaygın herpes zoster ile sonuçlanmıştır. HBV reaktivasyonu olgularının bazıları akut hepatik yetmezliğe ilerlemiştir ve talidomidin tedavisinin kesilmesi ile sonuçlanmıştır.

Talidomid ile tedaviye başlamadan önce hepatit B virüsü durumu belirlenmelidir. HBV enfeksiyon testi pozitif olan hastalar için, hepatit B tedavisinde uzman olan bir hekim ile konsültasyon tavsiye edilmektedir.

Önceden enfekte olmuş hastaların tedavi boyunca HBV enfeksiyonu dahil viral reaktivasyon belirti ve bulguları bakımından yakından izlenmesi gerekmektedir.

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML):

Talidomid ile ölümcül vakaları da içeren progresif multifokal lökoensefalopati vakaları bildirilmiştir. PML, talidomid ile tedaviye başladıktan birkaç ay ila birkaç yıl sonra rapor edilmiştir. Vakalar genellikle, eşzamanlı deksametazon alan veya diğer immünosupresif kemoterapi ile önceden tedavi gören hastalarda görülmüştür. Doktorlar hastaları düzenli

aralıklarla izlemeli ve yeni veya kötüleşen nörolojik semptomları, bilişsel veya davranışsal belirti veya semptomları olan hastalarda ayırıcı tanıda PML'yi göz önünde bulundurmalıdır. Hastalara, hastanın farkında olmadığı semptomları fark edebileceklerinden, tedavileri hakkında eşlerini veya bakıcılarını bilgilendirmeleri de önerilmelidir.

PML değerlendirmesi nörolojik muayeneye, beynin manyetik rezonans görüntülemesine ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile JC virüsü (JCV) DNA'sı için beyin omurilik sıvısı analizine veya JCV testiyle birlikte bir beyin biyopsisine dayanmalıdır. Negatif bir JCV PCR, PML vakası olmadığını gösterir. Alternatif bir teşhis yapılamazsa, ilave takip ve değerlendirme garanti edilebilir.

PML'den şüpheleniliyorsa, PML hariç tutulana kadar daha fazla doz askıya alınmalıdır. PML vakası olduğu onaylanırsa, talidomid tamamen kesilmelidir.

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

Daha önceden tedavi edilmemiş ve melfalan, prednizon ve talidomid kombinasyonu (MPT) alan MM hastalarında, 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 etki olayları için dikkatlice izlenmelidir.

Diğer uyarılar:

Hastalar sadece reçetelendiği şekilde THALİDOMİDE BMS® kullanmaları ve talidomidlerini başkalarıyla paylaşmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

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, H_1 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 indükleme 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ait herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.
Pediyatrik popülasyon :

Pediyatrik popülasyona ait herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, talidomid tedavisine başlamadan en az 4 hafta önce, doz kesintileri dahil olmak üzere tedavi sırasında ve tedaviden sonra en az 4 hafta sonrasına kadar 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, önlem olarak bütün 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 en az 7 gün boyunca prezervatif kullanmalıdır. Bu durum, erkek vazektomi geçirmiş olsa bile geçerlidir.

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

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.

Hamile olan veya hamile olabileceğinden şüphelenilen kadınlar blisteri veya kapsülü tutmamalıdır (bkz. bölüm 6.6).

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 / Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Önerilen pozolojiye göre talidomidin, araç ve makine kullanımı üzerinde az veya orta derecede etkisi vardır. Ancak talidomid yorgunluk (çok yaygın), baş dönmesi (çok yaygın), bulanık görme (yaygın) ve uyku haline (çok yaygın) neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, yorgun, baş dönmesi, uykulu veya bulanık görme hissederlerse talidomid tedavisi sırasında araç ve makine kullanmamaları veya tehlikeli görevler yapmamaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Talidomid kullanan hastaların çoğunun advers reaksiyonlar göstermeleri beklenebilir. 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 en 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 ana çalışmada ve pazarlama sonrası deneyimde gözlemlenen 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.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥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: Ana çalışmada melfalan ve prednizon ile kombine olarak kullanılan talidomid ile pazarlama sonrası kullanımda görülen yan etkiler

Sistem Organ Sınıfı	**Sıklığı**	**Yan etki**
Enfeksiyon ve enfestasyonlar	Yaygın	Pnömoni
	Bilinmiyor	Şiddetli enfeksiyonlar (örnek olarak, septik şoku da içeren ölümcül sepsis) †, Herpes zoster ve hepatit B reaktivasyonunu içeren viral enfeksiyonlar †
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar	Yaygın	Akut miyeloid lösemi*,^
	Yaygın olmayan	Miyelodisplastik sendrom*,^
	Bilinmiyor	Tümör lizis sendromu†
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Nötropeni, Lökopeni, Anemi, Lenfopeni Trombositopeni
	Yaygın	Febril nötropeni†, Pansitopeni†
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Alerjik reaksiyonlar (Aşırı duyarlılık, anjiyoödem, ürtiker) †
Endokrin hastalıkları	Bilinmiyor	Hipotiroidizm †
Psikiyatrik hastalıkları	Yaygın	Konfüzyonal durum, Depresyon, Değişken ruh hali, Anksiyete
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Periferik nöropati†, Titreme,Vertigo, Parestezi, Diastezi, Uyku hali, Yorgunluk
	Yaygın	Konvülsiyonlar†, Koordinasyon bozukluğu, Normal hareket etmeyi ve ayağa kalkmayı zorlaştıran baş dönmesi

	Bilinmiyor	Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES)/Reversible porsterior lökoensefalopati sendromu (RPLS)*,†, Parkinson hastalığı semptomlarının kötüleşmesi†
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın	Duymada zayıflama ya da sağırlık†
Kardiyak hastalıklar	Yaygın	Kardiyak yetmezlik, Bradikardi, Hipotansiyon
	Yaygın olmayan	Miyokard infarktüsü†, Atriyal fibrilasyon†, Atrioventriküler blok†, Senkop
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Derin ven trombozu*
Solunum sistemi, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Yaygın	Pulmoner embolizm*, İnterstisyel akciğer hastalığı, Bronkopnömopati, Dispne
	Bilinmiyor	Pulmoner hipertansiyon†
	Yaygın olmayan	Bronşit
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Kabızlık
	Yaygın	Kusma, Ağız kuruluğu, Hazımsızlık, Mide bulantısı
	Yaygın olmayan	Bağırsak tıkanması†, Gastrit, Gastrointestinal perforasyonlar
	Bilinmiyor	Pankreatit†, Gastrointestinal kanama†
Hepato-bilier hastalıkları	Bilinmiyor	Hepatik bozukluklar†
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Toksik deri erüpsiyonu, Döküntü, Deride kuruluk
	Bilinmiyor	Stevens Johnson Sendromu*†, Toksik epidermal nekroliz*†, Eozinofili ve sistemik semptomları olan ilaç reaksiyonu*,†, Lökositoklastik vaskülit†
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın	Böbrek yetmezliği†
Gebelik, pueperiyum durumları ve perinatal hastalıkları	Bilinmiyor	Cinsel bozukluk†, Amenoreyi de içeren menstrüel bozukluklar†
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Çok yaygın	Periferik ödem
	Yaygın	Pireksi, Asteni, Kendini iyi hissetmeme, Bulanık görme

*Bakınız Bölüm 4.8-Seçili advers etkilerin tanımlanması

†Pazarlama sonrası verilerden bulunmuştur

^Bir klinik çalışmada, daha önceden tedavi edilmemiş, melfalan, prednizon ve talidomid kombinasyonu alan multipl miyelom hastalarında AML ve MDS rapor edilmiştir

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: IFM 99-06 çalışmasında 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.

Teratojenite:

İntra-uterin ölüm veya ciddi doğum kusurları, özellikle fokomeli riski çok 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). Periferal 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):

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).

Alerjik reaksiyonlar ve ciddi cilt reaksiyonları:
Stevens-Johnson sendromu, TEN ve DRESS gibi ciddi kutanöz reaksiyonlar talidomid tedavisinin kullanımı ile bildirilmiştir. Stevens-Johnson sendromu, TEN veya DRESS şüphesi varsa, talidomid kullanımına tekrar başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 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.

Pulmoner Hipertansiyon

Pazarlama sonrası deneyim olarak bazıları fatal olan pulmoner hipertansiyon olguları talidomid ile tedaviyi takiben bildirilmiştir. (bkz. Bölüm 4.4). Hastalar talidomid ile tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında altta yatan kardiyopulmoner hastalığın belirti ve bulguları için değerlendirilmelidir.

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 (TÜFAM)'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 grama kadar olan dozlarda, literatürde 18 doz aşımı vakası bildirilmiştir. Bu vakaların on üçünde hastalar 350 mg ile 4000 mg arasında tek başına talidomid almıştır. Bu hastalar ya herhangi bir semptom göstermemiş ya da uyuşukluk, sinirlilik, rahatsızlık ve/veya baş ağrısı semptomları göstermiştir. 700 mg alan 2 yaşındaki bir çocukta, uyku hali ve sinirliliğe ek olarak anormal bir plantar yanıt oluşmuştur. Hiçbir ölümcül sonuç rapor edilmemiştir ve tüm doz aşımı hastaları komplikasyon görülmeksizin 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 immünodülatör ajanlar, immünosüpresanlar, diğer immünosüpresanlar

ATC kodu: L04AX02.

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:

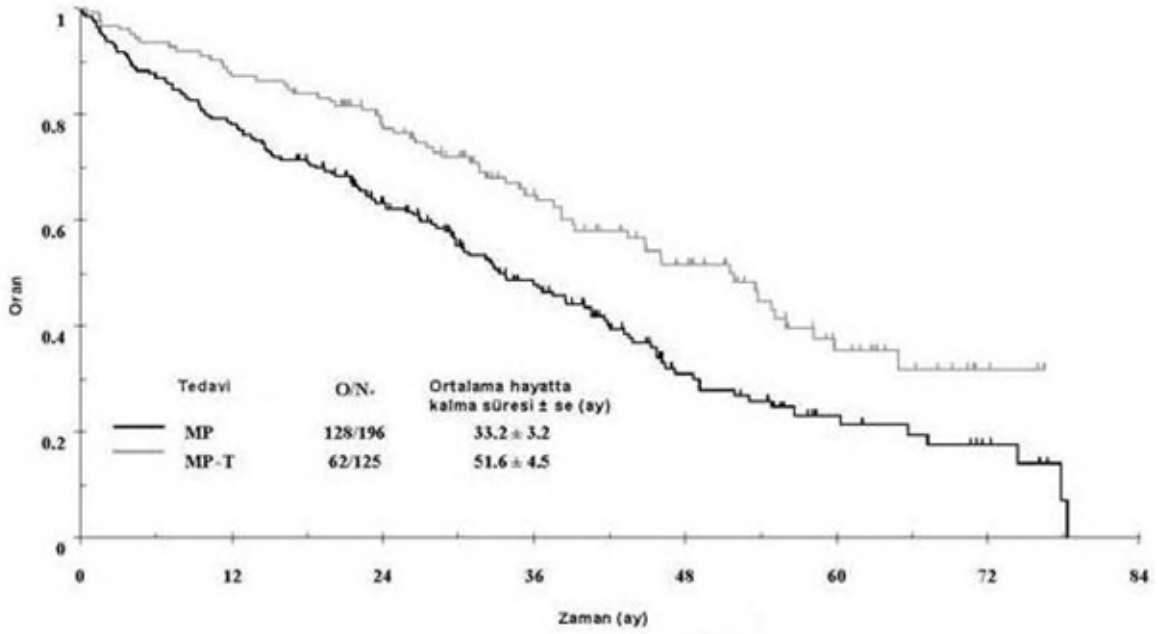
Talidomid önemli immunomodülatör, anti-enflamatuvar ve potansiyel antineoplastik aktivite göstermektedir. *İn vitro* çalışmalardan ve klinik çalışmalardan elde edilen veriler, talidomidin immünolojik, anti-enflamatuvar ve anti-neoplastik etkilerinin, aşırı tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) üretiminin 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'ından 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, (%97,5 güven aralığı, sırasıyla ±0,42; ±0,84'tür). Bu 18 aylık fark MPT kolundaki 0,59'luk 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

Pediatrik Popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, multipl miyelomda pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında talidomid ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünden feragat etmiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. bölüm 4.2).

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 (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 (CrCL/Kreatinin klerensi) 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.

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 fertilite 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, fertilite ve gebelik indeksi azalmaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Nişasta, prejelatinize
Magnezyum stearat

Kapsül kapağı:

Titanyum dioksit (E

171) Jelatin (Sığır

jelatini)

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

Kapsülü kırmayın, açmayın. Eğer kırılan THALIDOMID BMS kapsül içindeki toz deriyle temas ederse, derinizi hemen ve iyice sabun ve su ile yıkayınız. Müköz membran ile temas halinde tamamen su ile iyice yıkanmalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc.
İstanbul Şubesi

Sarıyer – İstanbul

Tel: 0 212 335 8900

Fax: 0 212 286 2496 - 97

e-mail: ruhsat@bmsilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2024/452

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.11.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ