

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Thalidomide BMS 50 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje thalidomidum 50 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Bílé neprůhledné tobolky s označením „Thalidomide BMS 50 mg“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Thalidomide BMS v kombinaci s melfalanem a prednisonem je indikován jako léčba první volby u pacientů ve věku  $\geq 65$  let s neléčeným mnohočetným myelomem nebo u pacientů neschopných podstoupit vysokodávkovou chemoterapii.

Předepisování a vydávání přípravku Thalidomide BMS upravuje Program prevence početí pro Thalidomide BMS (viz bod 4.4).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit a monitorovat lékař se zkušenostmi s používáním imunomodulačních nebo chemoterapeutických přípravků, který dokonale rozumí rizikům léčby thalidomidem a požadavkům na její monitorování (viz bod 4.4).

#### Dávkování

Doporučená dávka thalidomidu je 200 mg denně, perorálně.

Léčbu lze podávat v maximálním počtu 12 šestitýdenních cyklů (42 dní).

**Tabulka 1: Počáteční dávky thalidomidu v kombinaci s melfalanem a prednisonem**

Věk (roky)	ANC* ( $\mu\text{l}$ )		Počet trombocytů ( $\mu\text{l}$ )	Thalidomid <sup>a,b</sup>	Melfalan <sup>c,d,e</sup>	Prednison <sup>f</sup>
$\leq 75$	$\geq 1\,500$	A	$\geq 100\,000$	200 mg denně	0,25 mg/kg denně	2 mg/kg denně
$\leq 75$	$< 1\,500$ , ale $\geq 1\,000$	NEBO	$< 100\,000$ , ale $\geq 50\,000$	200 mg denně	0,125 mg/kg denně	2 mg/kg denně
$> 75$	$\geq 1\,500$	A	$\geq 100\,000$	100 mg denně	0,20 mg/kg denně	2 mg/kg denně
$> 75$	$< 1\,500$ , ale $\geq 1\,000$	NEBO	$< 100\,000$ , ale $\geq 50\,000$	100 mg denně	0,10 mg/kg denně	2 mg/kg denně

\* ANC: absolutní počet neutrofilů

<sup>a</sup> Dávkování thalidomidu je jednou denně před spaním 1. až 42. den každého 42denního cyklu.

<sup>b</sup> Vzhledem k sedativnímu účinku spojenému s thalidomidem, podání před spaním zlepšuje obecně snášenlivost přípravku.

<sup>c</sup> Dávkování melfalanu je jednou denně 1. až 4. den každého 42denního cyklu.

<sup>d</sup> Dávkování melfalanu: snižte o 50 % u středně těžké renální insuficience (clearance kreatininu:  $\geq 30$ , ale  $< 50$  ml/min) nebo těžké renální insuficience Clcr:  $< 30$  ml/min).

<sup>e</sup> Maximální denní dávka melfalanu: 24 mg (pacienti ≤ 75 let) nebo 20 mg (pacienti > 75 let).

<sup>f</sup> Dávkování prednisonu je jednou denně 1. až 4. den každého 42denního cyklu.

U pacientů je třeba sledovat následující ukazatele: tromboembolické příhody, periferní neuropatie, závažné kožní reakce, bradykardie, synkopa, ospalost, neutropenie a trombocytopenie (viz bod 4.4 a 4.8). V případě potřeby je nutno cyklus oddálit nebo dávku snížit nebo léčbu přerušit v závislosti na stupni toxicity podle NCI CTC (Obecná kritéria toxicity podle amerického Národního ústavu pro výzkum rakoviny).

Pokud od vynechané dávky uplynulo méně než 12 hodin, pacient může dávku užít. Pokud od vynechání dávky v obvyklou dobu uplynulo více než 12 hodin, pacient dávku neužije a užije až další dávku v následující den a obvyklou dobu.

#### *Tromboembolické příhody*

Profylaktické podávání antitrombotik má trvat nejméně po dobu prvních 5 měsíců léčby zejména u pacientů s dalšími rizikovými trombotickými faktory. Doporučuje se profylaktické podávání antitrombotik, například nízkomolekulárních heparinů nebo warfarinu. O profylaktickém podávání antitrombotik by mělo být rozhodnuto po pečlivém zhodnocení základních rizikových faktorů u jednotlivých pacientů (viz bod 4.4, 4.5 a 4.8).

Pokud u pacienta dojde k jakékoli tromboembolické příhodě, musí být léčba přerušena a musí být zahájena standardní antikoagulační terapie. Po stabilizaci pacienta pomocí antikoagulační léčby a po zvládnutí všech komplikací tromboembolické příhody lze opět zahájit léčbu thalidomidem původní dávkou v závislosti na posouzení přínosů a rizik. Během léčby thalidomidem musí u pacienta pokračovat antikoagulační léčba.

#### *Neutropenie*

Počet a diferenciální rozpočet leukocytů je třeba průběžně sledovat v souladu s doporučeními pro onkologickou léčbu, a to zejména u pacientů, kteří mohou mít sklon k neutropenii. V případě potřeby je nutno cyklus oddálit nebo dávku snížit nebo léčbu přerušit v závislosti na stupni toxicity podle NCI CTC.

#### *Trombocytopenie*

Počet trombocytů je třeba průběžně sledovat v souladu s doporučeními pro onkologickou léčbu. V případě potřeby je nutno cyklus oddálit nebo dávku snížit nebo léčbu přerušit v závislosti na stupni toxicity podle NCI CTC.

#### *Periferní neuropatie*

Úpravy dávky v případě periferní neuropatie jsou popsány v tabulce 2.

**Tabulka 2: Doporučené úpravy dávky při neuropatii související s léčbou thalidomidem v první linii léčby mnohočetného myelomu**

<b>Závažnost neuropatie</b>	<b>Úprava dávky a podávání</b>
1. stupeň (parestázie, slabost a/nebo ztráta reflexů) bez ztráty funkce	Pacienta trvale sledujte za použití klinických vyšetření. Pokud se symptomy zhorší, zvažte snížení dávky. Po snížení dávky však nemusí nutně dojít ke zlepšení symptomů.
2. stupeň (změněné funkce, ale denní aktivity v běžném životě nenarušeny)	Snižte dávku nebo přerušete léčbu a pokračujte ve sledování pacienta pomocí klinických a neurologických vyšetření. Pokud nedojde ke zlepšení nebo pokud se neuropatie nadále zhoršuje, přerušete léčbu. Pokud se neuropatie zlepší na 1. stupeň závažnosti, nebo dojde-li k ještě většímu zlepšení, léčbu lze opět zahájit za předpokladu příznivého poměru přínosů a rizik.

Závažnost neuropatie	Úprava dávky a podávání
3. stupeň (denní aktivity v běžném životě ovlivněny)	Přerušete léčbu
4. stupeň (invalidizující neuropatie)	Přerušete léčbu

#### *Alergické reakce a závažné kožní reakce*

Při výskytu kožní vyrážky 2.-3. stupně je nutné zvážit přerušit nebo ukončit podávání thalidomidu. Při výskytu angioedému, anafylaktické reakce, vyrážky 4. stupně, exfoliativní nebo bulózní vyrážky, nebo při podezření na Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) či reakci na léky s eosinofilií a systémovými příznaky (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) je nutné vysadit thalidomid. Po ukončení podávání z důvodu těchto reakcí se opětovné podávání nesmí znovu zahájit.

#### *Starší populace*

Žádné specifické úpravy dávky pro pacienty  $\leq 75$  let nejsou doporučeny. Pro pacienty  $> 75$  let je doporučena počáteční dávka thalidomidu 100 mg na den. Úvodní dávka melfalanu je u pacientů  $> 75$  let snížena s ohledem na stávající rezervy kostní dřeně a s ohledem na renální funkci. Doporučená počáteční dávka melfalanu je 0,1 až 0,2 mg/kg denně s ohledem na rezervy kostní dřeně, ale dále se snižuje o 50 % při středně těžké renální insuficienci (clearance kreatininu:  $\geq 30$ , ale  $< 50$  ml/min) nebo těžké renální insuficienci (Clcr:  $< 30$  ml/min). Pro pacienty  $> 75$  let je maximální denní dávka melfalanu 20 mg (viz tabulka 1).

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater*

Účinky přípravku Thalidomide BMS u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyly formálně zkoumány a pro tuto skupinu neexistují specifická dávkovací doporučení. U pacientů se závažným poškozením orgánů se mají pečlivě sledovat nežádoucí účinky.

#### *Pediatriká populace*

Použití přípravku Thalidomide BMS v indikaci mnohočetného myelomu u pediatriké populace není relevantní.

#### Způsob podání

Thalidomide BMS se má užívat v jedné dávce před spaním, aby se snížil vliv ospalosti. Tobolky se nesmí otvírat ani drtit (viz bod 6.6).

Pro vyjmutí tobolky z blistru se doporučuje zatlačit pouze na jedné straně, aby se minimalizovalo riziko deformace či rozlomení tobolky.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na thalidomid nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Ženy, které jsou těhotné (viz bod 4.6).
- Ženy, které mohou otěhotnět, pokud nejsou splněny všechny podmínky Programu prevence početí (viz bod 4.4 a 4.6).
- Pacienti mužského pohlaví, kteří nejsou schopni nebo ochotni plnit požadovaná antikoncepční opatření (viz bod 4.4).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Teratogenní účinky

Thalidomid je silný lidský teratogen, který způsobuje časté těžké a život ohrožující vrozené vady. Thalidomid nikdy nesmějí užívat ženy, které jsou těhotné nebo ženy, které mohou otěhotnět, pokud nejsou splněny všechny podmínky Programu prevence početí. Podmínky Programu prevence početí musí splňovat všichni pacienti, tj. muži i ženy.

### Kritéria pro ženy, které nemohou otěhotnět

Pacientka nebo partnerka pacienta-muže je považována za schopnou otěhotnět, pokud nesplňuje alespoň jedno z následujících kritérií:

- věk  $\geq 50$  let a přirozená amenorea po dobu  $\geq 1$  roku (amenorea po protinádorové terapii nebo během kojení nevylučuje možnost otěhotnění pacientky);
- předčasné selhání vaječníků potvrzené gynekologem;
- předchozí oboustranná adnexektomie nebo hysterektomie;
- genotyp XY, Turnerův syndrom, ageneze dělohy.

### Poradenství

U žen, které mohou otěhotnět, je thalidomid kontraindikován, pokud nejsou splněny všechny následující podmínky:

- Žena si je vědoma teratogenního rizika pro nenarozené dítě.
- Žena chápe nutnost účinné antikoncepce praktikované bez přerušení alespoň po 4 týdny před začátkem léčby, v celém průběhu léčby a alespoň 4 týdny po ukončení léčby.
- I když má žena, která může otěhotnět, amenoreu, musí používat účinnou antikoncepci.
- Žena musí být schopna dodržovat účinná antikoncepční opatření.
- Žena je informována o potenciálních následcích těhotenství a nutnosti rychle informovat svého lékaře, pokud hrozí riziko těhotenství, a je si těchto skutečností vědoma.
- Žena chápe nutnost zahájení léčby ihned po vydání thalidomidu, kterému předchází negativní těhotenský test.
- Žena chápe nutnost opatření a je ochotna absolvovat těhotenské testy každé 4 týdny, vyjma žen s potvrzeným podvazem vejcovodů.
- Žena potvrdí, že si je vědoma rizik a nutných bezpečnostních opatření spojených s užíváním thalidomidu.

Protože je thalidomid přítomen ve spermatu, všichni muži užívající thalidomid musí jako bezpečnostní opatření splňovat následující podmínky:

- Je si vědom teratogenního rizika při pohlavním styku s těhotnou ženou nebo se ženou, která může otěhotnět.
- Chápe nutnost používání kondomu, pokud má pohlavní styk s těhotnou ženou nebo s ženou, která může otěhotnět a která nepoužívá účinnou antikoncepci (i v případě, že muž podstoupil vazektomii), během léčby, během případného přerušení léčby a po dobu alespoň 7 dní po ukončení léčby.
- Chápe nutnost ihned informovat ošetřujícího lékaře v případě, že partnerka otěhotní během pacientova užívání thalidomidu nebo 7 dní po ukončení léčby thalidomidem, je si vědom, že je vhodné odeslat partnerku na vyšetření a poradenství k lékaři se specializací v teratologii.

Předepisující lékař musí zajistit, že:

- Pacientka dodržuje podmínky Programu prevence početí, a potvrdit, že pacientka má dostatečnou úroveň porozumění.
- Pacient (pacientka) vzal (a) výše uvedené podmínky na vědomí.

### Antikoncepce

Ženy, které mohou otěhotnět, musí používat jednu účinnou metodu antikoncepce po dobu alespoň 4 týdnů před zahájením léčby, během léčby a po dobu alespoň 4 týdnů po léčbě thalidomidem, a také po dobu případného přerušení léčby, pokud se nezavážou k absolutní kontinuální pohlavní abstinenci, kterou musí každý měsíc potvrdit. Pokud pacientka nepoužívá účinnou antikoncepci, musí být odkázána pokud možno k vyškolenému zdravotníkovi, který jí poradí s výběrem antikoncepční metody, aby antikoncepce mohla být zahájena.

Vhodné účinné metody antikoncepce jsou například následující:

- implantát;
- nitroděložní tělíčko uvolňující levonorgestrel;
- postupně se uvolňující depozit medroxyprogesteron-acetátu;
- podvaz vejcovodů;

- pohlavní styk výhradně s mužem po vazektomii, přičemž vazektomie musí být potvrzena dvěma negativními testy spermatu;
- antikoncepční tablety inhibující ovulaci obsahující pouze progesteron (tj. desogestrel).

Vzhledem ke zvýšenému riziku žilní tromboembolie u pacientek s mnohočetným myelomem (MM) se kombinovaná perorální antikoncepce nedoporučuje (viz také bod 4.5). Pokud pacientka v současnosti užívá kombinovanou perorální antikoncepci, je třeba přejít na některou z účinných antikoncepčních metod uvedených výše. Riziko žilní tromboembolie trvá po dobu 4–6 týdnů po ukončení kombinované perorální antikoncepce.

#### Těhotenské testy

Je třeba zajistit provádění těhotenských testů s minimální citlivostí 25 mIU/ml pod dohledem lékaře u žen, které mohou otěhotnět, jak je uvedeno níže. Tento požadavek se týká také žen, které mohou otěhotnět, a praktikují úplnou a kontinuální abstinenci.

#### *Před zahájením léčby*

Je třeba provést těhotenský test pod lékařským dohledem při návštěvě lékaře, kdy je thalidomid předepsán, nebo během 3 dnů před návštěvou předepisujícího lékaře a zároveň poté, co pacientka nejméně 4 týdny užívala účinnou antikoncepci. Test musí potvrdit, že pacientka není v době zahájení léčby thalidomidem těhotná.

#### *Průběžné sledování a ukončení léčby*

Těhotenský test pod lékařským dohledem musí být opakován každé 4 týdny včetně 4 týdnů po ukončení léčby, vyjma žen s potvrzeným podvazem vejcovodů. Tyto těhotenské testy je třeba provést v den předepsání přípravku nebo během 3 dnů před návštěvou předepisujícího lékaře.

#### Muži

Protože je thalidomid přítomen ve spermatu, všichni pacienti mužského pohlaví musí jako bezpečnostní opatření používat kondom po celou dobu léčby, během přerušení léčby a po dobu alespoň 7 dní po ukončení léčby, je-li jejich partnerka těhotná nebo může otěhotnět a nepoužívá účinnou antikoncepci.

Pacienti mužského pohlaví nesmí darovat sperma během léčby (včetně během případného přerušení léčby) a po dobu alespoň 7 dní po ukončení léčby thalidomidem.

#### Další opatření

Pacienti musí být poučeni, aby tento léčivý přípravek nikdy nedávali jiným osobám a aby všechny nepoužité tobolky vrátili na konci léčby lékárníkovi.

Pacienti nesmí darovat krev během léčby (včetně během případného přerušení léčby) a alespoň 7 dní po ukončení léčby thalidomidem.

Zdravotničtí pracovníci a ošetřující personál musí při manipulaci s blistrem nebo tobolkou používat jednorázové rukavice. Ženy, které jsou těhotné, nebo mají podezření, že by mohly být těhotné, nesmí s blistrem ani tobolkou manipulovat (viz bod 6.6).

#### Edukační materiály, omezení týkající se předepisování a výdeje

Držitel rozhodnutí o registraci poskytne zdravotnickým pracovníkům edukační materiály, aby poradili pacientům, jak zabránit expozici thalidomidu u plodu, aby zdůraznili varování o teratogenních účincích thalidomidu, aby poskytli rady ohledně antikoncepce před začátkem léčby a aby informovali pacientky o nutnosti provádění těhotenských testů.

Předepisující lékař musí pacienty informovat o očekávaném teratogenním riziku a přísných antikoncepčních opatřeních, jak jsou uvedeny v Programu prevence početí, a poskytnout jim příslušnou edukační brožuru pacienta, kartu pacienta a/nebo obdobný nástroj v souladu s tím, jako je dohodnuto s příslušnou národní lékovou agenturou. Ve spolupráci s příslušnou národní lékovou agenturou je zaveden systém kontrolovaného přístupu, který zahrnuje používání karty pacienta a/nebo obdobného nástroje ke kontrole předepisování a/nebo výdeje léku a shromažďování informací týkajících se indikací za účelem monitorování používání přípravku mimo schválenou indikaci v rámci

území státu. V ideálním případě mají proběhnout těhotenské testy a předepsání a vydání léku ve stejný den. K vydání thalidomidu ženám, které mohou otěhotnět, má dojít do 7 dnů od vydání lékařského předpisu a po získání negativního výsledku těhotenského testu prováděného pod lékařským dohledem. Ženám, které mohou otěhotnět, lze přípravek předepsat na maximální dobu léčby 4 týdny dle dávkovacího režimu ve schválených indikacích (viz bod 4.2) a všem ostatním pacientům lze přípravek předepsat na maximální dobu 12 týdnů.

#### Amenorea

Použití thalidomidu může být spojeno s poruchami menstruace včetně amenorey. Je třeba však předpokládat, že amenorea v průběhu léčby thalidomidem je důsledkem těhotenství, dokud se lékařsky nepotvrdí, že pacientka není těhotná. Jasný mechanismus, kterým může thalidomid vyvolat amenoreu, není objasněn. Hlášené případy se objevily u mladých žen (před menopauzou) (střední věk 36 let), které byly léčeny thalidomidem v jiných indikacích, než je léčba mnohočetného myelomu, jejich výskyt byl pozorován do 6 měsíců od zahájení léčby a ustoupily po vysazení thalidomidu.

V dokumentovaných případech hlášení s provedeným hormonálním vyšetřením byl případ amenorey spojen se sníženými hladinami estradiolu a zvýšenými hladinami FSH/LH. Pokud bylo provedeno další vyšetření, antiovariální protilátky byly negativní a hladina prolaktinu byla v normálním rozmezí.

#### Kardiovaskulární poruchy

##### Infarkt myokardu

Infarkt myokardu (IM) byl hlášen u pacientů užívajících thalidomid, zejména u pacientů se známými rizikovými faktory. Pacienty se známými rizikovými faktory IM, včetně dříve prodělané trombózy, je třeba pozorně sledovat a je nutné učinit taková opatření, aby se pokud možno minimalizovaly veškeré modifikovatelné rizikové faktory (např. kouření, hypertenze a hyperlipidemie).

##### Žilní a tepenné tromboembolické příhody

Pacienti léčení thalidomidem mají zvýšené riziko žilní tromboembolie (např. hluboká žilní trombóza a plicní embolie) a tepenné tromboembolie (např. infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) (viz bod 4.8). Riziko je pravděpodobně nejvyšší v prvních 5 měsících léčby. Doporučení pro antitrombotickou profylaxi a dávkování antikoagulační léčby jsou uvedena v bodě 4.2.

Tromboembolické příhody v anamnéze nebo současné podávání erytropoetických látek nebo jiných látek, jako například hormonální substituční terapie, mohou u těchto pacientů také zvýšit riziko výskytu tromboembolie. Tyto látky se proto u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří se léčí thalidomidem v kombinaci s prednisonem a melfalanem, mají používat s opatrností. Obzvláště nutné je přerušit podávání erytropoetických látek, pokud jsou zjištěny hladiny hemoglobinu nad 12 g/dl. Je nutné učinit taková opatření, aby se pokud možno minimalizovaly veškeré modifikovatelné rizikové faktory (např. kouření, hypertenze a hyperlipidemie).

Pacientům a lékařům se doporučuje, aby si všimli jakýchkoliv známek nebo symptomů tromboembolismu. Pacienti mají být poučeni, aby v případě takových příznaků, jakými je dušnost, bolest na hrudi, otoky paží nebo nohou, vyhledali lékařskou pomoc.

#### Porucha štítné žlázy

Byly hlášeny případy hypotyreózy. Před začátkem léčby se doporučuje optimalizovat kontrolu komorbidních onemocnění ovlivňujících funkci štítné žlázy. Doporučuje se počáteční a průběžné sledování funkce štítné žlázy.

#### Periferní neuropatie

Periferní neuropatie je velmi častý a potenciálně závažný nežádoucí účinek léčby thalidomidem, který může způsobit nevratné poškození (viz bod 4.8). Ve studii fáze 3 byla střední doba do vzniku první neuropatie 42,3 týdnů.

Pokud se u pacienta vyskytne periferní neuropatie, dodržujte dávku a pokyn o úpravě dávky a dávkovacího schématu uvedený v bodě 4.2.

Doporučuje se u pacientů pečlivě sledovat výskyt symptomů neuropatie. Mezi tyto symptomy patří

parestézie, dysestézie, neklid, abnormální koordinace nebo slabost.

Před zahájením léčby thalidomidem se doporučuje provést klinické a neurologické vyšetření pacienta a během léčby provádět pravidelné sledování. Při předepisování léčivých přípravků se známou souvislostí s neuropatií pacientům užívajícím thalidomid musí lékař postupovat obezřetně (viz bod 4.5).

Thalidomid také může potenciálně zhoršit existující neuropatii, a proto se nesmí používat u pacientů s klinickými známkami nebo příznaky periferní neuropatie, pokud klinické přínosy této léčby nepřevyšují její rizika.

#### Synkopa, bradykardie a atrioventrikulární blok

U pacientů je třeba sledovat potenciální výskyt synkopy, bradykardie a atrioventrikulárního bloku; může být potřeba snížit dávku nebo přerušit léčbu.

#### Plicní hypertenze

U pacientů léčených thalidomidem byly hlášeny případy plicní hypertenze, z nichž některé byly fatální. Před zahájením léčby thalidomidem a v jejím průběhu je nutné vyhodnotit stav pacienta z hlediska výskytu známek a příznaků základního kardiopulmonálního onemocnění.

#### Hematologické poruchy

##### Neutropenie

Incidence neutropenie 3. a 4. stupně, která byla hlášena jako nežádoucí účinky, byla vyšší u pacientů s mnohočetným myelomem léčených MPT (melfalanem, prednisonem a thalidomidem) než u pacientů léčených MP (melfalanem a prednisonem): 42,7 % oproti 29,5 % (studie IFM 99-06). Po uvedení přípravku na trh byly při léčbě thalidomidem hlášeny nežádoucí účinky, jako jsou febrilní neutropenie a pancytopenie. Pacienty je třeba sledovat a může být nutné oddálit cyklus nebo snížit dávku nebo přerušit léčbu (viz bod 4.2).

##### Trombocytopenie

Trombocytopenie, včetně nežádoucích účinků 3. a 4. stupně, byla hlášena u pacientů s mnohočetným myelomem léčených MPT. Pacienty je třeba sledovat a může být nutné oddálit cyklus nebo snížit dávku nebo přerušit léčbu (viz bod 4.2). Pacientům a lékařům se doporučuje sledovat možné známky a příznaky krvácení, včetně petechií, epistaxe a gastrointestinálního krvácení, zvláště v případě současného podávání léčivého přípravku, který by mohl vyvolat krvácení (viz body 4.5 a 4.8).

#### Jaterní poruchy

Byly hlášeny jaterní poruchy, především abnormální výsledky vyšetření jaterní funkce. Nebyla zjištěna žádná specifická souvislost mezi hepatocelulárními a cholestatickými abnormalitami; v některých případech se oba typy abnormalit vyskytovaly současně. Většina reakcí se vyskytla během prvních 2 měsíců léčby a po ukončení léčby thalidomidem spontánně odezněla bez další léčby. U pacientů je nutné sledovat jaterní funkce, a to zejména v případě preexistující jaterní poruchy nebo souběžného podávání léčivého přípravku, který by mohl navodit jaterní dysfunkci (viz bod 4.8).

#### Alergické reakce a závažné kožní reakce

Při podávání thalidomidu byly hlášeny případy alergických reakcí zahrnujících angioedém, anafylaktickou reakci a závažné kožní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a reakce na léky s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS). Předepisující lékař musí pacienty poučit o známkách a příznacích těchto reakcí a o nutnosti bezodkladného vyhledání lékařské péče v případě, že se u nich tyto příznaky rozvinou. Při výskytu kožní vyrážky 2.-3. stupně je nutné zvážit přerušení nebo ukončení podávání thalidomidu. Při výskytu angioedému, anafylaktické reakce, vyrážky 4. stupně, exfoliativní nebo bulózní vyrážky, nebo při podezření na SJS, TEN či DRESS je nutné thalidomid vysadit a jeho opětovné podávání nesmí být po ukončení podávání z důvodu těchto reakcí znovu zahájeno (viz body 4.2 a 4.8).

#### Somnolence

Je velmi častým jevem, že thalidomid způsobuje somnolenci. Pacienti musí být poučeni, aby se



vyhnuli situacím, ve kterých může somnolence způsobovat problémy, a aby se poradili s lékařem, než začnou užívat léky, o nichž je známo, že způsobují ospalost. Pacienti mají být sledováni, přičemž může být nutné snížení dávek.

Pacienti mají být poučeni o možném zhoršení duševních a/nebo fyzických schopností nezbytných k provádění nebezpečných úkonů (viz bod 4.7).

#### Syndrom nádorového rozpadu

U pacientů s vysokým nádorovým zatížením před zahájením léčby je riziko vzniku syndromu nádorového rozpadu. Tyto pacienty je třeba pozorně sledovat a přijmout příslušná opatření.

#### Infekce

Pacienty je třeba sledovat z hlediska možného rozvoje závažných infekcí včetně sepse a septického šoku.

Případy reaktivace viru, včetně závažných případů herpes zoster nebo reaktivace viru hepatitidy B (HBV), byly hlášeny u pacientů léčených thalidomidem.

Některé případy reaktivace viru herpes zoster vedly k diseminovanému onemocnění herpes zoster. Tento stav vyžadoval dočasné pozastavení léčby thalidomidem a adekvátní antivirovou léčbu.

Některé z případů reaktivace HBV progredovaly do akutního selhání jater a vedly k ukončení léčby thalidomidem. Před zahájením léčby thalidomidem je třeba určit stav viru hepatitidy B. U pacientů, jejichž vyšetření na infekci HBV je pozitivní, se doporučuje konzultace s odborníkem na léčbu hepatitidy B.

Pacienty, kteří byli v minulosti infikováni, je třeba po celou dobu terapie pečlivě sledovat z hlediska známek a příznaků virové reaktivace, včetně aktivní infekce HBV.

#### Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

Při užívání thalidomidu byly hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie, včetně fatálních případů. PML byla hlášena v rozmezí od několika měsíců do několika let od zahájení léčby thalidomidem. Případy byly obecně hlášeny u pacientů, kteří souběžně užívali dexamethason nebo podstoupili předchozí jinou imunosupresivní chemoterapii. Lékaři mají pacienty pravidelně sledovat a u pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými příznaky, kognitivními nebo behaviorálními známkami nebo příznaky mají při diferenciální diagnostice zvažovat i PML. Pacientům se také doporučuje, aby svého partnera nebo ošetřující osobu/pečovatele o léčbě informovali, protože mohou zaznamenat příznaky, které si pacient neuvědomuje.

Hodnocení z hlediska PML se má opírat o neurologické vyšetření, vyšetření mozku magnetickou rezonancí a analýzu mozkomíšního moku na DNA JC viru polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) nebo biopsii mozku s testováním na JC virus. Negativní výsledek PCR na JC virus ovšem PML nevylučuje. Pokud nelze stanovit jinou diagnózu, může být nutné další sledování a vyhodnocování.

V případě podezření na PML musí být další léčba přerušena, dokud se PML nevytloučí. Pokud se PML potvrdí, podávání thalidomidu musí být trvale ukončeno.

#### Akutní myeloidní leukemie (AML) a myelodysplastické syndromy (MDS)

V jedné klinické studii bylo u pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem, kteří dostávali kombinaci melfalanu, prednisonu a thalidomidu (MPT), pozorováno statisticky významné zvýšení výskytu AML a MDS. Riziko se časem zvyšovalo a činilo přibližně 2 % po dvou letech a přibližně 4 % po třech letech léčby. U pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem (MM) užívajících lenalidomid byla také pozorována zvýšená incidence dalších primárních malignit (SPM). V rámci invazivních SPM byly případy MDS/AML pozorovány u pacientů užívajících lenalidomid v kombinaci s melfalanem nebo bezprostředně po vysoké dávce melfalanu a autologní transplantaci kmenových buněk.

Před zahájením léčby thalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem je nutné vzít v úvahu přínosy dosažené podáváním thalidomidu a riziko AML a MDS. Lékař má pečlivě vyhodnotit stav pacienta před léčbou a v jejím průběhu za použití standardního screeningu nádorů a zahájit léčbu podle indikace.

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Studie provedené u zdravých jedinců a u pacientů s mnohočetným myelomem naznačují, že thalidomid nijak významně neovlivňuje funkci ledvin nebo jater (viz bod 5.2). U pacientů s poruchou funkce ledvin a jater však formální studie nebyly provedeny, proto se mají u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater pečlivě sledovat jakékoli nežádoucí příhody.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Thalidomid není metabolizován enzymy cytochromu P450, a proto jsou klinicky významné interakce s léčivými přípravky, které jsou inhibitory nebo induktory tohoto enzymatického systému nepravděpodobné. Neenzymatická hydrolyza thalidomidu, která je hlavním mechanismem jeho clearance, naznačuje, že potenciál pro lékové interakce s thalidomidem je nízký.

#### Zesílení sedativních účinků jiných léčivých přípravků

Thalidomid má sedativní účinky, a proto může zesilovat sedaci navozenou anxiolytiky, hypnotiky, antipsychotiky, H<sub>1</sub> antihistaminiky, opioidními deriváty, barbituráty a alkoholem. Při podávání thalidomidu v kombinaci s léčivými přípravky způsobujícími ospalost je třeba postupovat s opatrností.

#### Vlivy způsobující bradykardii

V důsledku potenciálu thalidomidu navodit bradykardii je třeba postupovat obezřetně při předepisování léčivých přípravků se stejným farmakodynamickým účinkem, jako jsou léčivé látky, o nichž je známo, že mohou navodit arytmií typu torsade de pointes, například betablokátory nebo inhibitory cholinesterázy.

#### Léčivé přípravky, o nichž je známo, že vyvolávají periferní neuropatii

Při předepisování léčivých přípravků se známou souvislostí s periferní neuropatií (např. vinkristin a bortezomib) pacientům užívajícím thalidomid je třeba postupovat obezřetně.

#### Hormonální antikoncepce

Thalidomid nemá interakce s hormonálními kontraceptivy. U 10 zdravých žen byla provedena studie farmakokinetických profilů norethindronu a ethinylestradiolu po podání jedné dávky obsahující 1,0 mg norethindron-acetátu a 0,75 mg ethinylestradiolu. Výsledky byly podobné jak bez thalidomidu, tak po současném podání thalidomidu v dávce 200 mg/den až do ustáleného stavu. Nicméně vzhledem ke zvýšenému riziku žilní tromboembolie se kombinovaná perorální antikoncepce nedoporučuje.

#### Warfarin

Současné podávání opakovaných dávek 200 mg thalidomidu jednou denně po dobu 4 dní nemělo vliv na hodnotu INR u zdravých dobrovolníků. Nicméně v důsledku zvýšeného rizika trombózy u onkologických pacientů a kvůli potenciálnímu zrychlení metabolismu warfarinu působením kortikosteroidů je třeba během léčby kombinací thalidomidu a prednisonu a po dobu jednoho týdne po ukončení této léčby pečlivě sledovat hodnoty INR.

#### Digoxin

Thalidomid nemá interakce s digoxinem. Současné podávání opakovaných dávek 200 mg thalidomidu nemělo žádný zjevný vliv na farmakokinetiku jedné dávky digoxinu u 18 zdravých dobrovolníků mužského pohlaví. Kromě toho jednorázové podání 0,5 mg digoxinu nemělo žádný zjevný vliv na farmakokinetiku thalidomidu. Není známo, zdali výsledek bude jiný u pacientů s mnohočetným myelomem.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Ženy, které mohou otěhotnět/antikoncepce u mužů a žen

Ženy, které mohou otěhotnět, musí používat jednu účinnou metodu antikoncepce po alespoň 4 týdny před zahájením léčby, během léčby, včetně během případného přerušení léčby, a po dobu alespoň 4 týdnů po léčbě thalidomidem (viz bod 4.4). Pokud žena léčená thalidomidem otěhotní, léčbu je nutno okamžitě ukončit a pacientku odeslat k lékaři se specializací nebo praxí v teratologii, který provede odborné vyšetření a poskytne potřebnou radu.

Protože je thalidomid přítomen ve spermatu, všichni pacienti mužského pohlaví musí jako bezpečnostní opatření během pohlavního styku s těhotnou ženou nebo ženou, která může otěhotnět, jež nepoužívá účinnou metodu antikoncepce, používat kondom po celou dobu léčby, během případného přerušení léčby a po dobu alespoň 7 dní po ukončení léčby. To platí i v případě, že muž podstoupil vazektomii.

Pokud partnerka muže užívajícího thalidomid otěhotní, je nutno odeslat ji k lékaři, který se specializuje nebo má zkušenosti s teratologií, za účelem vyšetření a poskytnutí potřebných informací.

### Těhotenství

Thalidomid je kontraindikován u těhotných žen a u žen, které mohou otěhotnět, pokud nejsou splněny všechny podmínky Programu prevence početí (viz bod 4.3).

Thalidomid je silný lidský teratogen, který způsobuje vysoký výskyt (cca 30 %) těžkých a život ohrožujících vrozených vad, jako jsou: ektromelie (amelie, fokomelie, hemimelie) horních a/nebo dolních končetin, mikrocie s abnormalitou vnějšího ústí zvukovodu (uzavřené nebo chybějící), léze středního a vnitřního ucha (méně časté), léze oka (anofthalmie, mikroftalmie), vrozené srdeční onemocnění a abnormality ledvin. Byly také popsány další, méně časté abnormality.

### Kojení

Není známo, zda se thalidomid vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech ukázaly, že se thalidomid do mléka vylučuje. Kojení má proto být během léčby thalidomidem přerušeno.

### Fertilita

Studie na králících nezjistila žádné účinky na fertilitu u samců ani u samic, ačkoliv u samců byla pozorována degenerace varlat.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Thalidomide BMS (podávaný v doporučeném dávkování) má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Thalidomid může způsobovat únavu (velmi časté), závratě (velmi časté), ospalost (velmi časté) a rozmazané vidění (časté) (viz bod 4.8). Pacienti mají být poučeni, že pokud při léčbě thalidomidem pociťují únavu, závratě nebo ospalost nebo mají rozmazané vidění, nemají řídit, obsluhovat stroje ani provádět nebezpečné úkony.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

U většiny pacientů užívajících thalidomid lze očekávat výskyt nežádoucích účinků.

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky spojené s užíváním thalidomidu v kombinaci s melfalanem a prednisonem jsou: neutropenie, leukopenie, zácpa, ospalost, parastézie, periferní neuropatie, anémie, lymfopenie, trombocytopenie, závratě, dysestézie, třes a periferní edém.

Kromě nežádoucích účinků uvedených výše byly v jiných klinických studiích thalidomidu v kombinaci s dexamethasonem zjištěny velmi časté nežádoucí účinky zahrnující únavu, dále časté nežádoucí účinky, mezi něž patřily tranzitorní ischemická příhoda, synkopa, vertigo, hypotenze, změny nálady, úzkost, rozmazané vidění, nauzea a dyspepsie, a méně časté nežádoucí účinky, mezi něž patřily cévní mozková příhoda, perforace divertiklu, peritotinida, ortostatická hypotenze a

bronchitida.

Ke klinicky nejvíce významným nežádoucím účinkům spojeným s užíváním thalidomidu v kombinaci s melfalanem a prednisonem anebo dexamethasonem patří: hluboká žilní trombóza a plicní embolie, periferní neuropatie, závažné kožní reakce zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom, toxickou epidermální nekrolýzu a lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky, synkopa, bradykardie a závratě (viz bod 4.2, 4.4 a 4.5).

#### Tabulka se seznamem nežádoucích účinků

Tabulka 3 obsahuje pouze ty nežádoucí účinky, u nichž lze přiměřeným způsobem doložit příčinnou souvislost s léčbou léčivým přípravkem pozorovanou v pilotní studii a založenou na zkušenostech po uvedení přípravku na trh. Uvedená četnost je založena na pozorováních provedených během pilotní komparativní klinické studie, která zkoumala účinky thalidomidu v kombinaci s melfalanem a prednisonem u dříve neléčených pacientů trpících mnohočetným myelomem.

Četnost je definována takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

#### **Tabulka 3: Nežádoucí účinky léčivého přípravku (ADR) hlášené v pilotní klinické studii při užívání thalidomidu v kombinaci s melfalanem a prednisonem a hlášené po uvedení přípravku na trh**

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Pneumonie
	Není známo	Závažné infekce (např. fatální sepse včetně septického šoku) <sup>†</sup> , Virové infekce, včetně infekce herpes zoster a reaktivace viru hepatitidy B <sup>†</sup>
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Časté	Akutní myeloidní leukemie* <sup>•^</sup>
	Méně časté	Myelodysplastický syndrom* <sup>•^</sup>
	Není známo	Syndrom nádorového rozpadu <sup>†</sup>
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Neutropenie, leukopenie, anémie, lymfopenie, trombocytopenie
	Časté	Febrilní neutropenie <sup>†</sup> , pancytopenie <sup>†</sup>
Poruchy imunitního systému	Není známo	Alergické reakce (hypersenzitivita, angioedém, anafylaktická reakce, kopřivka) <sup>†</sup>
Endokrinní poruchy	Není známo	Hypotyreóza <sup>†</sup>
Psychiatrické poruchy	Časté	Stavy zmatenosti, deprese
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Periferní neuropatie*, třes, závratě, parestézie, dysestézie, ospalost
	Časté	Křeče <sup>†</sup> , abnormální koordinace
	Není známo	PRES syndrom (Posterior reversible encephalopathy syndrome)* <sup>•†</sup> , zhoršení příznaků Parkinsonovy choroby <sup>†</sup>
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Zhoršení sluchu nebo hluchota <sup>†</sup>
Srdeční poruchy	Časté	Srdeční selhání, bradykardie
	Méně časté	Infarkt myokardu <sup>†</sup> , fibrilace síní <sup>†</sup> , atrioventrikulární blok <sup>†</sup>
Cévní poruchy	Časté	Hluboká žilní trombóza*

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Plicní embolie*, plicní intersticiální onemocnění, bronchopneumopatie, dyspnoe
	Není známo	Plicní hypertenze†
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Zácpa
	Časté	Zvracení, sucho v ústech
	Méně časté	Obstrukce střeva†
	Není známo	Gastrointestinální perforace†, pankreatitida†, gastrointestinální krvácení†
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Jaterní poruchy†
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Toxická kožní vyrážka, vyrážka, suchá kůže
	Není známo	Stevensův-Johnsonův syndrom*,†, toxická epidermální nekrolýza*,†, reakce na léky s eosinofilií a systémovými příznaky*,†, leukocytoklastická vaskulitida†
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Selhání ledvin†
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	Sexuální dysfunkce†, poruchy menstruace včetně amenorey†
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Periferní edém
	Časté	Pyrexie, astenie, malátnost

\* viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků

† zjištěno z dat získaných po uvedení na trh

^ Akutní myeloidní leukemie a myelodysplastický syndrom byly hlášeny v jedné klinické studii u pacientů s dříve neléčeným MM léčených kombinací melfalanu, prednisonu a thalidomidu (MPT)

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### Poruchy krve a lymfatického systému

Nežádoucí účinky týkající se hematologických poruch jsou uvedeny ve srovnání se skupinou léčenou komparátorem, protože komparátor má významný vliv na tyto poruchy (tabulka 4).

**Tabulka 4: Srovnání hematologických poruch pro kombinace melfalan, prednison (MP) a melfalan, prednison, thalidomid (MPT) ve studii IFM 99-06 (viz bod 5.1)**

	n (% pacientů)	
	MP (n=193)	MPT (n=124)
	<b>Stupně 3 a 4*</b>	
<b>Neutropenie</b>	57 (29,5)	53 (42,7)
<b>Leukopenie</b>	32 (16,6)	32 (25,8)
<b>Anémie</b>	28 (14,5)	17 (13,7)
<b>Lymfopenie</b>	14 (7,3)	15 (12,1)
<b>Trombocytopenie</b>	19 (9,8)	14 (11,3)

\* Kritéria WHO

Další nežádoucí účinky, které byly získané ze zkušeností po uvedení thalidomidu na trh a nebyly zjištěny v pivotní studii, zahrnují febrilní neutropenii a pancytopenii.

#### Teratogenita

Existuje extrémně vysoké riziko nitroděložního úmrtí plodu nebo závažných vrozených vad, primárně fokomelie. Thalidomid se v těhotenství nikdy nesmí užívat (viz bod 4.4 a 4.6).

#### Žilní a tepenné tromboembolické příhody

U pacientů léčených thalidomidem bylo hlášeno zvýšené riziko žilní tromboembolie (např. hluboká

žilní trombóza a plicní embolie) a tepenné tromboembolie (např. infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) (viz bod 4.4).

#### Periferní neuropatie

Periferní neuropatie je velmi častý a potenciálně závažný nežádoucí účinek léčby thalidomidem, který může způsobit nevratné poškození (viz bod 4.4). Periferní neuropatie se obecně vyskytuje po dlouhodobém užívání po dobu několika měsíců. Existují však hlášení o výskytu po relativně krátké době užívání. Incidence neuropatie vedoucí k ukončení léčby, snížení dávky nebo přerušení léčby se zvyšuje s kumulativní dávkou a dobou trvání léčby. Symptomy se mohou projevit za nějakou dobu po ukončení léčby thalidomidem a mohou ustupovat pomalu nebo vůbec ne.

#### PRES syndrom (posterior reversible encephalopathy syndrome) / reverzibilní syndrom okcipitální leukoencefalopatie (RPLS, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome)

Byly hlášeny případy syndromu PRES/RPLS. Znamky a příznaky zahrnovaly poruchu zraku, bolest hlavy, křeče a změněný duševní stav, s přidruženou hypertenzí nebo bez ní. Diagnózu syndromu PRES/RPLS je nutné potvrdit vyšetřením mozku zobrazovací metodou. U většiny hlášených případů byly rozpoznány rizikové faktory syndromu PRES/RPLS, včetně hypertenze, poruchy funkce ledvin a souběžného užívání vysokých dávek kortikosteroidů a/nebo chemoterapie.

#### Akutní myeloidní leukemie (AML) a myelodysplastické syndromy (MDS)

AML a MDS byly hlášeny v jedné klinické studii u pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem, kteří užívali kombinaci melfalanu, prednisonu a thalidomidu (viz bod 4.4).

#### Alergické reakce a závažné kožní reakce

Při léčbě thalidomidem byly hlášeny případy alergických reakcí zahrnující angioedém, anafylaktickou reakci a závažné kožní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, TEN a DRESS. Pokud existuje podezření na angioedém, anafylaktickou reakci, Stevensův-Johnsonův syndrom, TEN nebo DRESS, podávání thalidomidu se nesmí znovu zahájit (viz body 4.2 a 4.4).

#### Starší populace

Profil nežádoucích účinků hlášený u pacientů > 75 let léčených thalidomidem 100 mg jednou denně byl podobný profilu nežádoucích účinků pozorovanému u pacientů ≤ 75 let léčených thalidomidem 200 mg jednou denně (viz tabulka 3). Nicméně u pacientů ve věku > 75 let je potenciální riziko vyšší frekvence závažných nežádoucích účinků.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41, Praha 10, webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

V literatuře bylo zaznamenáno osmnáct případů předávkování týkajících se dávek do 14,4 gramů. Ve třinácti z těchto případů užívali pacienti pouze thalidomid v dávkách od 350 mg do 4000 mg. U těchto pacientů buď nebyly pozorovány žádné příznaky, nebo byly pozorovány příznaky ospalosti, podrážděnosti, nevolnosti a/nebo bolesti hlavy. U dvouletého dítěte, které užilo 700 mg, byla kromě ospalosti a podrážděnosti pozorována abnormální plantární reakce. Nebyly zaznamenány žádné případy úmrtí a všichni předávkovaní pacienti se uzdravili bez následků. Pro předávkování thalidomidem neexistuje žádné specifické antidotum. V případě předávkování je nutno monitorovat vitální známky pacienta a vhodnou podpurnou léčbou udržovat krevní tlak a dýchání.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, jiná imunosupresiva, ATC kód: L04AX02.

Thalidomid má chirální centrum a klinicky se používá jako racemát (+)-(R)- a (-)-(S)-thalidomidu. Spektrum aktivity přípravku Thalidomide BMS není dosud plně charakterizováno.

### Mechanismus účinku

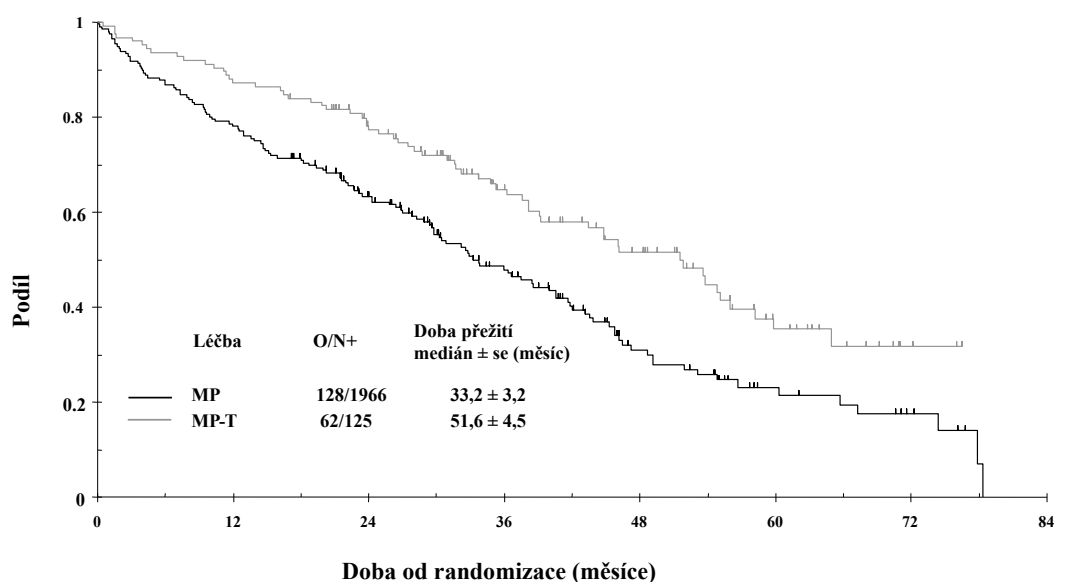
Thalidomid má imunomodulační a protizánětlivé účinky a potenciální protinádorové účinky. Údaje ze studií *in vitro* a z klinických studií naznačují, že imunomodulační, protizánětlivé a protinádorové účinky thalidomidu mohou být spojeny s potlačením nadměrné produkce tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ), se snížením exprese určitých povrchových buněčných adhezivních molekul zúčastněných v procesu migrace leukocytů a s antiangiogenní aktivitou. Thalidomid je také nebarbiturátové hypnotické sedativum působící v CNS. Nemá antibakteriální účinky.

### Klinická účinnost a bezpečnost

Výsledky randomizované, otevřené, multicentrické studie 3. fáze IFM 99-06 s paralelními skupinami ukázaly prospěch v přežití při použití thalidomidu v kombinaci s melfalanem a prednisonem po dobu 12 cyklů po 6 týdnech při léčbě pacientů s čerstvě diagnostikovaným mnohočetným myelomem. Věk pacientů zahrnutých do této studie byl 65-75 let, přičemž 41 % (183 ze 447) pacientů bylo ve věku 70 let nebo více. Střední dávka thalidomidu byla 217 mg a více než 40 % pacientů absolvovalo 9 cyklů. Dávkování melfalanu bylo 0,25 mg/kg/den a prednisonu 2 mg/kg/den v 1. až 4. dni každého šestitýdenního cyklu.

Co se týče analýzy subjektů, kteří dokončili studii podle protokolu (per protocol analysis), byla provedena aktualizace pro studii IFM 99-06, jež po dalších 15 měsících poskytla další údaje. Střední celková doba přežití byla  $51,6 \pm 4,5$  měsíců u skupiny MPT a  $33,2 \pm 3,2$  u skupiny MP (97,5 % CI 0,42 až 0,84). Tento osmnáctiměsíční rozdíl byl statisticky významný s poměrem rizik pro snížení rizika úmrtí v rameni MPT 0,59; 97,5 % interval spolehlivosti 0,42-0,84 a hodnotou  $p < 0,001$  (viz obr. 1).

**Obr. 1: Celkové přežití podle léčby**



### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s thalidomidem u všech podskupin pediatrické populace s mnohočetným myelomem (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Absorpce thalidomidu po perorálním podání je pomalá. Maximální koncentrace v plazmě je dosaženo za 1-5 hodin po podání. Při podání s jídlem se zpozdila absorpce, ale nezměnil se celkový rozsah absorpce.

### Distribuce

Bylo zjištěno, že (+)-(R) enantiomer se váže na plazmatické bílkoviny z 55 % a (-)-(S) enantiomer ze 65 %. Thalidomid je přítomen ve spermatu pacientů mužského pohlaví v koncentracích srovnatelných s koncentrací v plazmě (viz bod 4.4). Distribuce thalidomidu není významně ovlivněna věkem, pohlavím, funkcí ledvin ani biochemickými hodnotami v krvi.

### Biotransformace

Thalidomid je metabolizován téměř výhradně cestou non-enzymatické hydrolyzy. Thalidomid v nezměněné formě představuje v plazmě 80 % cirkulujících složek. V moči byl nezměněný thalidomid obsažen minimálně (< 3 % dávky). Kromě thalidomidu jsou v plazmě a především v moči přítomny také produkty hydrolyzy N-(o-karboxybenzoyl) glutarimid a ftaloylisoglutamin, které vznikají při neenzymatických procesech. Oxidační metabolismus nijak významně nepřispívá k celkovému metabolismu thalidomidu. Metabolismus thalidomidu v játrech, katalyzovaný cytochromem P450, je minimální. Existují *in vitro* údaje, které naznačují, že prednison může způsobit enzymatickou indukci, jež by mohla snížit celkovou expozici současně užívaných léčivých přípravků. Není známo, zdali jsou tato zjištění relevantní pro situaci *in vivo*.

### Eliminace

Průměrný eliminační poločas thalidomidu v plazmě po jednorázovém perorálním podání dávek 50 až 400 mg byl 5,5 až 7,3 hodiny. Po jednorázovém perorálním podání dávky 400 mg thalidomidu značeného radioaktivním izotopem bylo do 8. dne po podání nalezeno celkem průměrně 93,6 % podané dávky. Většina radioaktivní dávky byla vyloučena během 48 hodin po podání. Většina byla vyloučena močí (> 90 %), zatímco stolicí minimálně.

Mezi tělesnou hmotností a odhadovanou clearance thalidomidu existuje lineární vztah; u pacientů s mnohočetným myelomem s hmotností od 47 do 133 kg se clearance thalidomidu pohybovala v rozmezí 6-12 l/hod., což představuje nárůst clearance thalidomidu o 0,621 l/hod. na 10 kg tělesné hmotnosti.

### Linearita/nelinearita

Při jednorázovém podání je celková systémová expozice (AUC) úměrná dávce. Nebyla pozorována žádná závislost farmakokinetiky na čase.

### Porucha funkce jater a ledvin

Thalidomid je v minimální míře metabolizován jaterním systémem cytochromu P450 a nezměněný thalidomid není vylučován ledvinami. Měření renální funkce (Cl<sub>cr</sub>) a funkce jater (krevní testy) vykazují minimální vliv funkce ledvin a jater na farmakokinetiku thalidomidu. Nepředpokládá se, že by metabolismus thalidomidu jako takový byl ovlivněn dysfunkcí jater nebo ledvin. Údaje od pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin nenaznačují vliv funkce ledvin na farmakokinetiku thalidomidu.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U psů (sameců) bylo rok po podání dávky pozorováno reversibilní ucpaní žlučových kanálků (canaliculi) žlučí při expozicích 1,9násobně vyšších, než jsou expozice u člověka.

Studie na myších a potkanech zaznamenaly snížení počtu krevních destiček. Zdá se, že snížení počtu krevních destiček u potkanů je spojeno s užíváním thalidomidu a vyskytlo se při 2,4násobně vyšších expozicích než je expozice u lidí. Toto snížení nevedlo ke klinickým příznakům.



V roční studii na psech (samicích) bylo zjištěno zvětšení a/nebo modrá diskolorace prsních žláz při expozici rovnající se 1,8násobku expozice u člověka a prodloužené období říje (estrus) při expozicích 3,6násobně vyšších než je expozice u lidí. Relevance těchto nálezů pro člověka není známa.

Vliv thalidomidu na funkci štítné žlázy byl zkoumán na potkanech a psech. U psů nebyl pozorován žádný vliv, ale u potkanů byl zjištěn zjevný pokles celkového a volného T4, závislý na dávce, který měl konzistentnější povahu u samic.

Standardní baterie testů genotoxicity neodhalila žádné mutagenní nebo genotoxické účinky při hodnocení thalidomidu. Nebyly pozorovány žádné známky kancerogenity po expozicích přibližně 15násobku (myši), 13násobku (potkani-samci) a 39násobku (potkani-samice) odhadované klinické AUC při doporučené počáteční dávce.

Studie na zvířatech ukázaly rozdíly v citlivosti různých druhů vůči teratogenním účinkům thalidomidu. Teratogenní účinky thalidomidu u lidí jsou potvrzeny.

Studie na králících nezjistila žádné účinky na fertilitu u samců ani u samic, ačkoliv u samců byla pozorována degenerace varlat.

Studie perinatální a postnatální toxicity prováděná na králících při podávání thalidomidu v dávkách až 500 mg/kg/den měla za následek potraty, zvýšený počet mrtvě narozených mláďat a snížení životaschopnosti mláďat během laktace. Mláďata samic, jimž byl podáván thalidomid, měla vyšší četnost potratů, snížené váhové přírůstky, změny učení a paměti, sníženou plodnost a snížený index březosti.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

Předbobtnalý škrob  
Magnesium-stearát

#### Pouzdro tobolky

Želatina  
Oxid titaničitý (E 171)

#### Potisková barva

Šelak  
Černý oxid železitý (E 172)  
Propylenglykol

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PCTFE/hliníkový blistr obsahující 14 tobolek

Velikost balení: Krabička obsahující 28 tobolek (dva blistry).

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Tobolky se nesmí otvírat ani drtit. Pokud se prášek thalidomidu dostane do kontaktu s pokožkou, je nutné pokožku okamžitě a důkladně umýt mýdlem a vodou. Pokud se thalidomid dostane do kontaktu se sliznicemi, je nutné postižená místa důkladně opláchnout vodou.

Zdravotničtí pracovníci a ošetřující personál musí při manipulaci s blistrem nebo tobolkou používat jednorázové rukavice. Aby se zabránilo expozici kůže, mají se rukavice poté opatrně sundat, umístit do uzavíratelného plastového polyethylenového pytle a zlikvidovat v souladu s místními požadavky. Ruce je poté nutné důkladně omýt mýdlem a vodou. Ženy, které jsou těhotné, nebo mají podezření, že by mohly být těhotné, nesmí s blistrem ani tobolkou manipulovat (viz bod 4.4).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek je nutné po ukončení léčby vrátit do lékárny.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/08/443/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. dubna 2008  
Datum posledního prodloužení registrace: 8. února 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

07/2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>.