

Informacje dla szpitala lub odpowiedniej instytucji

(Talidomid, tabletki 100 mg)

THALIPRIN

OSTRZEŻENIE: LEK POWODUJE USZKODZENIA LUB ŚMIERĆ PŁODU. LEK POWODUJE CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWE ŻYŁ.

Nie stosować leku u kobiet ciężarnych lub planujących kiedykolwiek ciążę. Jedna dawka leku może spowodować poważne uszkodzenia lub śmierć płodu.

CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWE

Stosowanie talidomidu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim powoduje zwiększone ryzyko wystąpienia chorób zakrzepowo-zatorowych, w tym zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Ryzyko wystąpienia tych chorób zwiększa się, gdy talidomid włączony jest do chemioterapii z użyciem deksametazonu.

OPIS

THALIPRIN (Talidomid) jest pochodną kwasu α -N-ftalimidoglutarymidowego wpływającą na układ odpornościowy.

Talidomid ma postać bezwonnego krystalicznego proszku o białym lub białawym zabarwieniu.

Talidomid rozpuszcza się w temperaturze 25° w dimetylosulfotlenku oraz częściowo w wodzie i w etanolu. Reszta glutarymidowa ma postać cząsteczki asymetrycznej, co oznacza, że może występować w dwóch optycznie aktywnych formach oznaczanych S-(-) lub R-(+). Talidomid zawiera taką samą ilość S-(-) i R-(+), w związku z czym skręcalność optyczna związku wynosi zero.

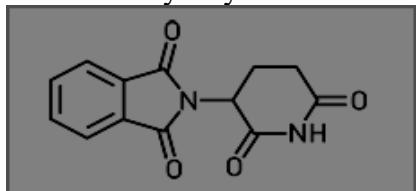
SKŁAD

THALIPRIN 100 mg

Każda tabletki zawiera 100 mg talidomidu.

STRUKTURA CHEMICZNA

Wzór sumaryczny: C₁₃H₁₀N₂O₄. Masa molowa: 258.2. Wzór strukturalny:



FARMAKOLOGIA

Mechanizm działania talidomidu nie jest do końca poznany. Badania in vitro oraz in vivo wskazują, że talidomid ma wpływ na aktywność czynnika martwicy nowotworu alfa w monocytach.

Talidomid może indukować regulację negatywną receptorów integrynowych oraz adhezyn, redukuje wytwarzanie IgM, wpływa na poziom komórek T CD4/CD8, a także bierze udział w procesie angiogenezy. Przeciwwzapalne właściwości talidomidu przejawiają się przez zmniejszenie produkcji wolnych rodników i innych przekaźników uczestniczących w powstawaniu stanu zapalnego. Talidomid może zwiększać odporność komórkową poprzez bezpośrednią stymulację cytotoksycznych komórek T.

Farmakokinetyka

Okres półtrwania w osoczu wynosi od 2.9 do 5.7 godzin, co wskazuje na powolne wchłanianie leku z układu pokarmowego. Talidomid w większości nie jest metabolizowany w wątrobie, ale podlega nieenzymatycznej hydrolizie do w osoczu. Okres półtrwania od przyjęcia dawki do całkowitego wydalania wynosi od 5 do 7 godzin, a metabolizm leku. Talidomid wchłania się niemal całkowicie, a jego metabolity wydalone są przez nerki (krylens 1.15 ml/min). W niezmienionej postaci z moczem wydalone jest mniej niż 0.7% dawki leku.

WSKAZANIA:

Zaleca się THALIPRIN (Talidomid w tabletkach) w leczeniu stanów ostrych skórnych średnio zaawansowanej i zaawansowanej postaci rumienia guzowatego trądzowego (ENL) oraz w chemioterapii szpiczaka mnogiego.

PRZECIWWSKAZANIA:

Ciąża

Z uwagi na udowodnione działanie teratogenne, nie należy podawać kobietom ciężarnym lub planującym ciążę talidomidu nawet w postaci pojedynczej dawki.

Nadwrażliwość na lek

Nie należy podawać talidomidu pacjentom wykazującym przejawy nadwrażliwości na lek i jego składniki.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:

Do poważnych działań niepożądanych talidomidu zalicza się

- ☐ Teratogenność
- ☐ Choroby zakrzepowo-zatorowe
- ☐ Senność i półsen
- ☐ Neuropatię obwodową
- ☐ Zawroty głowy i niedociśnienie ortostatyczne
- ☐ Zwiększone stężenie wirusa HIV we krwi
- ☐ Bradykardię
- ☐ zespół Stevensa i Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka
- ☐ Ataki padaczkowe i zespół lizy guza
- ☐ Neutropenię
- ☐ Nadwrażliwość na lek

Teratogenność

Najpoważniejszym działaniem toksycznym talidomidu jest jego udowodnione działanie teratogenne. Stosowanie talidomidu u kobiet ciężarnych wywołuje poważne uszkodzenia płodu.

Choroby zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych talidomidem zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia chorób zakrzepowo-zatorowych (m. in. zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej).

Neuropatia obwodowa

Talidomid może powodować poważne i nieodwracalne uszkodzenia nerwów. Neuropatia obwodowa jest jednym z częstych i potencjalnie najbardziej ryzykownych skutków ubocznych stosowania talidomidu. Neuropatia obwodowa występuje zazwyczaj w następstwie długotrwałego przyjmowania leku, choć zgłaszano również przypadki wystąpienia neuropatii u pacjentów, u których terapia talidomidem trwała relatywnie krótko. Objawy wystąpić mogą po zaprzestaniu przyjmowania leku, a efekt może być nieodwracalny lub powoli ustępować.

Neutropenia

Przypadki zmniejszonej liczby leukocytów, w tym neutropenii, zgłaszano u pacjentów, u których stosowano talidomid w trybie klinicznym. Nie należy rozpoczynać terapii u pacjentów, u których całkowita liczba neutrofili (ANC) wynosi $2 < 750/\text{mm}^3$. Liczba białych krwinek i rozpoznanie różnicowe powinny być pod ścisłą kontrolą lekarską, szczególnie u pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko neutropenii, w tym pacjentów seropozytywnych.

Nadwrażliwość na lek

U pacjentów nadwrażliwych na działanie leku może wystąpić wysypka rumieniowata, często z gorączką, tachykardią, niedociśnieniem. W przypadku dużego nasilenia objawów, konieczne jest przerwanie terapii.

Zawroty głowy i niedociśnienie ortostatyczne

Pacjent powinien zostać powiadomiony o prawdopodobieństwie wystąpienia objawów takich jak zawroty głowy i niedociśnienie ortostatyczne.

Często występującymi objawami są senność i półsen.

W terapii klinicznej stwierdzono również zwiększenie obecności wirusa HIV w osoczu u pacjentów seropozytywnych.

Zgłaszano również przypadki ostrych i potencjalnie śmiertelnych reakcji skórnych, w tym zespołu Stevensa i Johnsona i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka.

Znane są przypadki wystąpienia takich objawów jak bradykardia i ataki padaczki.

Odnotowano również, na podstawie niepozwalających na określenie wielkości grupy badawczej i faktycznej korelacji z lekiem zgłoszeń pacjentów, wymienione poniżej działania niepożądane:

arytmia serca i migotanie przedsionków, bradykardię, tachykardię, zespół chorego węzła zatokowego, nieprawidłowości w obrazie EKG, zawał mięśnia sercowego, perforację jelita, niedrożność jelit, zaburzenia elektrolitowe (w tym hiper- i hipokalcemia, hiper- i hipokaliemia, hiponatremia), niedoczynność tarczycy, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zespół lizy guza, zmiany myślenia, zmiany nastroju (w tym depresja i występowanie myśli samobójczych), zaburzenia świadomości (w tym apatia, omdlenia, utrata świadomości, odrętwienie), ataki padaczkowe (w tym napady typu grand mal i stany padaczkowe), choroba Parkinsona, rumień wielopostaciowy, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zmniejszona liczba krwinek białych (w tym neutropenia i gorączka neutropeniczna), zmiany czasu protrombinowego, pancytopenia, wysięk opłucnowy, amenorrhea, dysfunkcje seksualne, nadwrażliwość, obrzęk Quinckiego/pokrzywka, niedosłuch/głuchota, niewydolność nerek.

W literaturze i ze zgłoszeń pojedynczych pacjentów znane są także przypadki występowania takich działań niepożądanych jak:

ciężka niewydolność nerek, amenorrhea, aftowe zapalenie jamy ustnej, niedrożność dróg żółciowych, zespół cieśni nadgarstka, przewlekła białaczka szpikowa, diplopia, zaburzenia czucia, duszność, moczenie mimowolne, rumień guzowaty, białaczka erytroblastyczna, opadająca stopa, mlekotok, ginekomastia, efekt dnia następnego, hipomagnezemia, niedoczynność tarczycy, obrzęk limfatyczny, limfopenia, krwotok maciczny, bóle migrenowe, obrzęk śluzowaty, stwardnienie guzkowe, choroba Hodgkina, oczopląs, skąpomocz, pancytopenia, wybroczyny, róża, zespół Raynauda, wrzody żołądka, próby samobójcze, choroba śródmiąższowa płuc i ostre infekcje (z przypadkami sepsy z następstwem śmiertelnym i szoku septycznego).

INTERAKCJE Z INNYMI LEKAMI:

Talidomid nie jest substratem izoenzymu cytochromu P450 (CYP450) i nie bierze czynnego udziału ani nie pobudza działania enzymów CYP450 in vitro. W przypadku podaży talidomidu równolegle z lekami będącymi substratami, inhibitorami lub induktorami cytochromu P450, nie powinna wystąpić interakcja pomiędzy substancjami.

Należy unikać stosowania talidomidu równolegle z lekami z grupy opioidów antyhistaminowych, przeciwpsychotycznymi, przeciwłękowymi i innymi wpływającymi na OUN, gdyż połączenie to może powodować uzależniający efekt sedatywny.

Leki spowalniające czynność serca

Należy zachować ostrożność podczas stosowania talidomidu równocześnie z lekami spowalniającymi pracę serca, z uwagi na możliwość uzależnienia. Leki kardiologiczne spowalniające pracę serca to m.in. antagoniści kanału wapniowego, betablokery, leki alfa- i beta-adrenolityczne, digoksyna. Leki niekardiologiczne mogące wywoływać bradykardię to m.in. blokery H (m.in. famotydyna, cymetydyna), lit, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i blokery nerwowo-mięśniowe (sukcynylocholina).

Leki powodujące neuropatię obwodową

Należy zachować ostrożność podczas stosowania talidomidu równocześnie z lekami powodującymi neuropatię obwodową (m. in. bortezomibu, amidaronu, cysplatyny, docetakselu, paklitakselu, winkrystyny, disulfiramu, fenytoiny, metronidazolu, alkoholu) z uwagi na możliwość uzależnienia.

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Przyjmowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia chorób zakrzepowo-zatorowych. Nie wiadomo, czy równoczesne stosowanie talidomidu nasila to ryzyko.

Warfaryna

Przyjęcie pojedynczej dawki wafaryny nie miało wpływu na profil farmakokinetyczny talidomidu.

Leki zaburzające działanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych

Równoczesne przyjmowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych oraz inhibitorów proteazy HIV, gryzeofulwiny, modafinilu, penicyliny, ryfampicyny, ryfabutyny, fenytoiny, karbamazepiny i niektórych środków roślinnych może osłabiać efektywność antykoncepcji do miesiąca po zakończeniu terapii równoległych. Kobiety, których leczenie wymaga stosowania jednego lub kilku z wymienionych środków powinny w trakcie terapii talidomidem stosować inne typy wysoce skutecznej antykoncepcji.

OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI:

Embriotoksyczność

Talidomid ma silne działanie teratogenne powodujące poważne uszkodzenia płodu nawet po przyjęciu pojedynczej dawki. Śmiertelność płodu przy lub wkrótce po narodzinach wynosi ok. 40%. w przypadku braku równie skutecznych terapii, kobiety zdolne do zajścia w ciążę powinny przedsięwziąć odpowiednie działania w celu wdrożenia skutecznej antykoncepcji. Jedyną dotychczas poznaną drogą przyjmowania talidomidu prowadzącą do efektów embriotoksycznych jest podaż doustna. Nie są znane informacje na temat embriotoksyczności w wyniku przyjmowaniu talidomidu drogą przezskórną lub wziewną. Kobiety zdolne do zajścia w ciążę lub planujące ciążę powinny unikać przyjmowania talidomidu w tabletkach.

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę muszą być bezwzględnie pewne, że nie zaszły w ciążę przez co najmniej cztery tygodnie przed rozpoczęciem, w takcie i przynajmniej cztery tygodnie po zakończeniu terapii talidomidem. W tym czasie należy unikać stosunków seksualnych lub stosować równocześnie dwie wysoce skuteczne metody antykoncepcji. Przed rozpoczęciem terapii należy wykonać dwa testy ciążowe, których wynik musi być bezwzględnie negatywny. Pierwszy test należy wykonać na 10-14 dni, a drugi na 24 godziny przed zalecaną chemioterapią, a następnie co tydzień przez pierwszy miesiąc terapii, a w trakcie terapii co miesiąc (w przypadku kobiet z regularnym cyklem menstruacyjnym) lub co dwa tygodnie (w przypadku kobiet z nieregularnym cyklem menstruacyjnym).

Mężczyźni

Talidomid przenika do spermy pacjentów poddanych terapii lekiem, w związku z tym konieczne jest stosowanie przez cały czas i do 28 dni po zakończeniu terapii prezerwatywy lateksowej lub syntetycznej każdorazowo podczas stosunków seksualnych z kobietami zdolnymi zająć w ciążę. Dotyczy to także pacjentów, którzy poddali się w przeszłości zabiegowi wazektomii. Mężczyźni przyjmujący talidomid nie mogą być dawcami spermy.

Krwiodawstwo

Pacjenci poddani terapii talidomidem nie mogą oddawać krwi w trakcie i przez miesiąc po zakończeniu terapii z uwag na potencjalne ryzyko późniejszego przetoczenia krwi kobiecie ciężarnej i konsekwencje związane z embriotoksycznością leku.

Choroby zakrzepowo-zatorowe żył

Stosowanie talidomidu w terapii szpiczaka mnogiego może nasilać liczbę wystąpień chorób

zakrzepowo-zatorowych, takich jak zakrzepica żył głębokich i zatorowości płuc. Ryzyko to zwiększa się znacznie, gdy talidomid przyjmowany jest równocześnie ze standardowymi lekami stosowanymi w chemioterapii, w tym deksametazonu. Przed rozpoczęciem chemioterapii należy rozważyć potencjalne korzyści w stosunku do ryzyka, jakie niesie ze sobą przyjmowanie talidomidu. Pacjenci, tak jak i lekarze, powinni być uważnie obserwowani, czy nie występują objawy wewnętrzne i zewnętrzne chorób zakrzepowo-zatorowych. Pacjent powinien bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeżeli występują u niego takie objawy jak: skrócony oddech, bóle w klatce piersiowej, obrzęki rąk i nóg.

Senność i półsen

Pacjenci powinni unikać sytuacji, w których senność może powodować zagrożenie. O ile lekarz nie zaleci inaczej, pacjenci powinni także unikać równoczesnego stosowania innych leków mogących powodować podobne objawy. Należy poinstruować pacjenta o możliwości wystąpienia zaburzeń psychofizycznych koniecznych przy wykonywaniu czynności obciążonych potencjalnym ryzykiem zagrożenia (prowadzenie samochodu, operowanie skomplikowanymi i niebezpiecznymi urządzeniami). Może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki leku.

Neuropatia obwodowa

Jeżeli wystąpią objawy neuropatii obwodowej, należy natychmiast przerwać podawanie talidomidu w celu zapobiegnięcia dalszym uszkodzeniom nerwów. Terapię talidomidem zazwyczaj można wznowić, jeżeli objawy ustąpią. Należy zachować szczególną ostrożność przy równoczesnej z terapią talidomidem podaży innych leków powodujących podobne objawy.

Zawroty głowy i niedociśnienie ortostatyczne

Po podaniu leku pacjent powinien pozostać przez kilka minut w pozycji siedzącej, gdyż zbyt szybkie wstawanie może powodować zawroty głowy.

Neutropenia

Jeżeli podczas chemioterapii u pacjentów z neutropenią liczba neutrofili spadnie poniżej 750/mm, należy skorygować podawaną dawkę leku. W przypadku nieustąpienia objawu, należy rozważyć przerwanie terapii talidomidem.

U pacjentów seropozytywnych należy monitorować poziom obecności wirusa HIV po pierwszym i trzecim miesiącu, a także co trzy miesiące po zakończeniu chemioterapii.

Należy monitorować pacjentów pod kątem bradykardii i omdleń. Może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki lub przerwania terapii.

Należy zachować szczególną ostrożność przy podawaniu leków o działaniu spowalniającym pracę serca równoległe z terapią talidomidem.

Należy przerwać podawanie talidomidu jeżeli pojawią się objawy skórne; kontynuowanie terapii zależne jest od wyniku badania lekarskiego. Jeżeli wysypka ma charakter złuszczący, rumieniowy lub pęcherzowy lub jeżeli pojawi się podejrzenie wystąpienia zespołu Stevensa i Johnsona lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka, nie należy wznowiać chemioterapii z użyciem talidomidu.

Należy uważnie obserwować pacjentów, u których w przeszłości występowały ataki padaczkowe lub jeżeli istnieje ryzyko wystąpienia ataków padaczkowych pod kątem objawów i zmian klinicznych mogących prowadzić do wystąpienia ostrego ataku epilepsji.

Należy uważnie obserwować pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia zespołu lizy guza (np. pacjentów z dużą masą guza przed rozpoczęciem terapii) i przedsięwziąć odpowiednie środki ostrożności.

Niektóre metody antykoncepcji mogą zwiększać ryzyko i nasilenie działań niepożądanych, w związku z czym ich stosowanie może być niewskazane u niektórych pacjentów przyjmujących talidomid.

Z uwagi na ryzyko nagłego wystąpienia ciężkiej neutropenii i/lub trombocytopenii, stosowanie u pacjentek wkładki wewnątrzmacicznej lub implantowanych środków antykoncepcyjnych może zwiększać ryzyko zakażenia lub krwawienia podczas zakładania, usuwania lub użytkowania metody. Jeżeli reakcje nadwrażliwości na lek powracają po ponownym wdrożeniu talidomidu, należy całkowicie przerwać terapię.

Karcynogenność, mutagenność, zaburzenia płodności

Prowadzone przez dwa lata badania na samcach i samicach myszach i szczurach nie wykazały karcynogennego działania talidomidu przy najwyższej ze stosowanych dawek wynoszącej 3,000 mg/kg/dzień.

Talidomid nie wykazywał działania mutagennego ani genotoksycznego w następujących próbach:

test bakteryjnej odwrotnej mutacji Ames (S. typhimurium i E. coli), testach na aberracje chromosomowe w komórkach CHO oraz mikrojąderkowych testach in vivo u myszy.

Badania pod kątem płodności przeprowadzone na samcach i samicach królików nie wykazały wpływu talidomidu na płodność przy żadnej z przyjmowanych doustnie dawek.

Ciąża

Talidomid może powodować poważne uszkodzenia płodu i nie zaleca się stosowania tego leku w trakcie ciąży. Talidomid ma działanie teratogenne na ludzki płód i może skutkować poważnymi uszkodzeniami zagrażającymi życiu, takimi jak amelia (brak kończyn), fokomelia (niedorozwój kończyn), hipoplazja kości, brak kości, zniekształcenia ucha zewnętrznego (anocja, mikrocja, niedorozwój lub brak zewnętrznego przewodu słuchowego), porażenie nerwu twarzowego, zniekształcenia oka (anofthalmia, mikroftalmia), wady serca.

Zgłaszano również przypadki deformacji przewodu pokarmowego, moczowego i rozrodczego oraz przypadki śmierci w trakcie lub tuż po urodzeniu. Pacjentka ciężarna lub pacjentka, która zaszła w ciążę podczas chemioterapii z użyciem talidomidu powinna bezwzględnie zostać poinformowana o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Jeżeli do zapłodnienia doszło w trakcie chemioterapii z użyciem talidomidu, należy natychmiast zaprzestać podawania leku.

Po spełnieniu powyższych warunków, pacjentka powinna zostać skierowana na dalsze badania i konsultacje do ginekologa/położnika wyspecjalizowanego w dziedzinie embriotoksycznego działania leków.

Matki karmiące

Nie wiadomo, czy talidomid przenika do mleka matki. Z uwagi na fakt, że wiele substancji przyjmowanych przez matki karmiące przenika do mleka oraz na ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych, zaleca się zaprzestania karmienia piersią lub podawania leku w zależności od stanu matki.

Dzieci

Nie ustalono, czy podawanie talidomidu dzieciom poniżej 12 r.ż. jest bezpieczne i skuteczne.

Osoby w wieku podeszłym

Badania wykazują, że u pacjentów powyżej 65 r.ż. występuje zwiększone ryzyko wystąpienia takich objawów jak migotanie przedsionków, zmęczenie, zaparcia, mdłości, hipokaliemia, zakrzepica żył głębokich, hiperglikemia, zatorowość płucna i astenia.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono dotychczas badań dotyczących wpływu talidomidu na pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi lub poważnymi zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono dotychczas badań dotyczących wpływu talidomidu na pacjentów z zaburzeniami wątroby.

SPÓSÓB PODAWANIA I DAWKOWANIE:

Chemioterapia szpiczaka mnogiego:
200 mg/dzień

Chemioterapia ENL:

100-300 mg/dzień do ustąpienia objawów (zazwyczaj dwa tygodnie)

PRZEDAWKOWANIE:

Znane są przypadki przyjmowania dawek do 14.4 g. Żaden z przypadków przedawkowania nie zakończył się śmiercią pacjenta; wszyscy pacjenci poddani zostali leczeniu objawowemu. Nie jest znane skuteczne antidotum pozwalające na zastosowanie w przypadku przedawkowania talidomidu.

PRZECHOWYWANIE:

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, chronić przed dostępem światła i wilgocią.

OKRES PRZYDATNOŚCI:

24 miesiące

PRZYGOTOWANIE I UTYLIZACJA:

Z uwag na ryzyko związane z działaniem środków cytotoksycznych, należy przedsięwziąć odpowiednie środki ostrożności.

OPAKOWANIE I POSTAĆ LEKU:

THALIPRIN 100 mg, 3 blistry po 10 tabletek

BIBLIOGRAFIA:

1. Prescribing Information Thalomid (talidomid) capsules, Celgene Corporation, Summit, NJ 07901, February 2013.
2. Prescribing Information, Thalinat, Natco Pharrna Ltd. Banjara Hills, Hyderabad, April 2005.

Producent:

INTERMED

No. 4, G.K. Industrial Estate,

Arcot Road, Porur, Chennai - 600 116, India

Dystrybutor:

Lotus International 806/206, Unique Tower,

Gaiwadi Ind. Estate, S.V. Road

Mumbai 400 062, India.

e-mail: lotus@lotusinternational.com

www: www.lotusinternational.com