

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТАЛІДОМІД
(THALIDOMIDE)

Склад:

діюча речовина: thalidomide;

1 таблетка містить талідоміду 50 мг або 100 мг;

допоміжні речовини:

таблетки по 50 мг: лактози моногідрат, коповідон, тальк, магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, каолін, сахароза, акація, кальцію карбонат, титану діоксид (E 171), повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію карбоксиметилцелюлоза, хіноліновий жовтий (E 104), гліцерин;

таблетки по 100 мг: лактози моногідрат, коповідон, тальк, магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, каолін, сахароза, акація, кальцію карбонат, титану діоксид (E 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Імуносупресанти. Код АТХ L04A X02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії талідоміду у хворих із множинною мієломою дуже різний і охарактеризований не повністю. Відомий тератогенний ефект був спричинений антиангіогенними властивостями талідоміду у результаті інгібування фактора росту ендотелію судин (VEGF) і β -фібробластів.

У пацієнтів з множинною мієломою препарат чинить імуномодулюючу, протизапальну дію та виявляє потенційно неопластичний ефект. Механізм дії пов'язаний з пригніченням ангіогенезу та утворенням фактора некрозу пухлин (TNF- α), зниженням модуляції адгезивних молекул поверхні окремих клітин (ICAM-1, VCAM-1 і E-селектину), втягнутих у міграцію лейкоцитів, стимуляцією первинних Т-клітин (спричиняючи розповсюдження, синтез цитокінів і цитотоксичність) і відхиленням у співвідношенні допоміжних Т-клітин та цитотоксичних Т-клітин, інгібуванням виробництва інтерлейкіну 12. Дія препарату також пов'язана з підвищенням рівня інтерлейкіну-2 і γ -інтерферону, зниженням фагоцитозу поліморфноядерних лейкоцитів.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

При застосуванні внутрішньо одноразової дози талідомід повільно всмоктується з травного тракту. Максимальна концентрація, що становить 1,15-3,47 мкг/мл, досягається через 2,5-4,4 години. Дослідження показали, що талідомід у дозі 200 мг демонструє однокамерну фармакокінетичну модель константи швидкості всмоктування першого порядку і виведення.

Слабке розчинення у травному тракті може зменшити швидкість всмоктування великих доз талідоміду. Таким чином, швидкість всмоктування може бути дозозалежною.

Однчасне застосування талідоміду з їжею з високим вмістом жирів призводило до незначних змін площі під кривою «концентрація-час» (AUC) і максимальної концентрації у плазмі крові, однак пік концентрації збільшувався (близько 6 годин). Це пов'язано із затримкою випорожнення шлунка, спричиненого жирною їжею. Їжа незначно впливає на ступінь всмоктування талідоміду у формі таблеток.

Розподіл.

Об'єм розподілу, описаний у дослідженнях, становить приблизно 1 л/кг маси тіла. Середнє значення зв'язування з білками плазми крові – 55 % (R-ізомер) і 66 % (S-ізомер).

Розподіл у плазмі крові становить 0,86 і 0,95 відповідно.

Талідомід виявляється у спермі чоловіків.

Метаболізм.

Талідомід не зазнає значної біотрансформації у печінці, а більше піддається неферментативному гідролізу у плазмі крові з утворенням багатьох метаболітів. Гідроліз в організмі відбувається рівномірно.

Елімінація.

Середній період напіввиведення талідоміду становить 5,5 – 7,3 години залежно від застосованої добової дози. Незначна кількість виводиться з сечею, що становить менше 1 % загальної дози, протягом 24 годин з нирковим кліренсом 0,08 л/год, решта – приблизно 6,4-10,4 л/год.

Більшість метаболітів спонтанного гідролізу виводиться з сечею. У клінічних дослідженнях застосування талідоміду хворим із порушеннями функції нирок фармакокінетика була такою ж самою, як і у пацієнтів з нормальною функцією нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Множинна мієлома, у разі неефективності стандартної терапії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату.

Виражена нейтропенія (вміст нейтрофілів < $0,75 \times 10^9/\text{л}$).

Наявність в анамнезі токсичного епідермального некролізу (ТЕН), синдрому Стівенса – Джонсона, ексфолювативного дерматиту, оскільки талідомід може спричинити такі захворювання.

Талідомід протипоказаний жінкам репродуктивного віку, які не застосовують або нездатні застосовувати адекватні протизаплідні засоби, а також жінкам репродуктивного віку, у яких можливе лікування менш токсичними препаратами.

Талідомід протипоказаний чоловікам, які не застосовують адекватні протизаплідні засоби (латексний презерватив).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Талідомід посилює седативну дію барбітуратів, алкоголю, хлорпромазину, резерпіну, також підсилює ефекти опіатних анагетиків, бензодіазепінів та інших анксиолітиків, снодійних, антидепресантів із седативним ефектом, нейролептиків, антигістамінних препаратів із седативним ефектом, антигіпертензивних препаратів центральної дії, баклофену.

Посилюється ризик периферичної нейропатії при одночасному застосуванні талідоміду із зальцитабіном, вінкристином, ставудином, диданозином.

Підвищується ризик тромбозу та тромбоемболічних ускладнень при одночасному застосуванні талідоміду з доксорубіцином.

Повторні комбінації талідоміду з глюкокортикоїдами (дексаметазон) і цитотоксичними препаратами (цисплатин, циклофосфамід, доксорубіцин і етопозид) збільшують ризик тромбозу глибоких вен.

Одночасне застосування талідоміду з пероральними контрацептивами, що містять етинілестрадіол або норетиндрон, не призводить до зміни концентрації талідоміду в крові.

У 10 здорових жінок вивчалися фармакокінетичні профілі норетиндрону та етинілестрадіолу після введення однієї дози, що містила 1 мг норетиндронацетату і 0,75 мг етинілестрадіолу. Як при комбінованому застосуванні, так і при монотерапії талідомідом у рівноважних концентраціях 200 мг на добу результати були подібними.

Одночасне застосування цитохром Р450-індукуючих агентів, таких як лопінавір, невірапін, ефавіренц, гризеофульвін, рифампіцин, рифабутин, фенітоїн або карбамазепін, з

гормональними контрацептивними засобами, може зменшити ефективність протизаплідних засобів. Таким чином, жінки репродуктивного віку, яким необхідне лікування одним або кількома із зазначених засобів, мають використовувати два інші ефективні методи контрацепції.

Особливості застосування.

Перед початком лікування талідомідом жінки репродуктивного віку мають пройти тест на вагітність (мінімальна чутливість 50 МОД/мл). Тест необхідно пройти за 24 години до початку лікування. Не можна призначати талідомід жінкам репродуктивного віку, поки не буде отримано підтвердження про негативний тест на вагітність.

Тести на вагітність слід проводити, якщо пацієнтка пропустила прийом засобу контрацепції або якщо з'явилися будь-які порушення менструального циклу.

Про будь-яку підозру на ембріональні порушення у період лікування Талідомідом слід повідомити місцевий фармнагляд або представника Заявника/Виробника. Пацієнтку слід негайно направити до лікаря для подальшої діагностики і консультації щодо проблем репродуктивної токсичності.

Спеціальні застереження для ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Сучасні клінічні дослідження довели, що талідомід може призвести до збільшення вірусного навантаження у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують тривалу терапію. Таким пацієнтам рекомендується регулярний моніторинг. Зальцитабін, диданозин і ставудин можуть збільшити ризик і тяжкість периферичної нейропатії внаслідок посилення негативних побічних ефектів (див. розділ «Побічні реакції»). Рекомендується клінічне спостереження.

Слід застосовувати контрацептиви протягом як мінімум 4 тижнів до початку застосування препарату, протягом усього періоду застосування, а також, як мінімум, протягом 12 тижнів після завершення лікування. Необхідно враховувати, що інгібітори ВІЛ-протеази, гризеофульвін, рифампіцин, рифабутин, фенітоїн, карбамазепін при одночасному застосуванні з контрацептивами зменшують ефективність гормональних контрацептивів, тому у цих випадках при лікуванні талідомідом необхідно застосовувати надійніші методи контрацепції.

Талідомід виявляється у спермі чоловіків. Тому чоловікам, які приймають Талідомід, необхідно завжди користуватися латексними презервативами під час статевого контакту з жінками репродуктивного віку.

Забороняється донорство крові та сперми під час лікування та протягом 12 тижнів після терапії талідомідом.

Протягом лікування Талідомідом не можна вживати алкогольні напої.

Талідомід може спричинити сонливість, млявість і седативний ефект. Талідомід посилює сонливість при застосуванні разом з алкоголем. Пацієнтам не слід приймати лікарські засоби, що можуть спричинити сонливість, без попередньої консультації з лікарем.

Периферична нейропатія є потенційно тяжким побічним ефектом, що виникає під час лікування талідомідом (див. розділ «Побічні реакції»). Зазвичай побічні ефекти минають після зниження дози або припинення прийому препарату. У деяких випадках периферична нейропатія носить необоротний характер, наприклад, після прийому великих доз протягом тривалого часу. Якщо передбачена довготривала терапія талідомідом, то необхідно визначити вихідну нервову чутливість і контролювати її протягом 6 місяців. Якщо такий контроль неможливий, то необхідне регулярне клінічне обстеження.

Пацієнти мають повідомити лікарю про появу поколювання, оніміння або парестезії. Крім того, пацієнтів слід регулярно опитувати про появу симптомів периферичної нейропатії (оніміння, поколювання або біль у руках і ногах). Якщо спостерігаються симптоми периферичної нейропатії, слід реєструвати ці дані.

Якщо спричинена талідомідом нейропатія підтверджена під час лікування або після його припинення, необхідно обмежити подальше застосування Талідоміду. Лікарські засоби, які, як відомо, були пов'язані з нейропатією, слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які

лікуються талідомідом (наприклад зальцитабін, диданозин і ставудин) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Мірин може також потенційно погіршити існуючу нейропатію, і тому його не слід застосовувати пацієнтам з клінічними ознаками периферичної нейропатії, якщо тільки очікувана користь не перевищує потенційний ризик.

Причинний зв'язок між талідомідом і епілептичним нападом припускається. Протягом лікування талідомідом за пацієнтами з наявністю в анамнезі епілептичних нападів або за схильними до таких нападів необхідне ретельне клінічне спостереження для запобігання гострим епілептичним нападам.

Венозна тромбоемболія – головне ускладнення на тлі онкологічних захворювань. У пацієнтів, які отримують талідомід, підвищується ризик виникнення емболій або тромбозу глибоких вен, особливо коли талідомід застосовують у комбінації з хіміотерапією та/або дексаметазоном.

Пацієнтам з ризиком появи тромбозів і тим, хто отримує талідомід у комбінації з хіміотерапією та/або дексаметазоном, слід призначати низькі дози антикоагулянтів.

При застосуванні талідоміду були зареєстровані випадки зниження кількості нейтрофілів. Лікування не слід розпочинати хворим з абсолютною кількістю нейтрофілів менше $0,75 \times 10^9/\text{л}$ (див. розділ «Протипоказання»). Пацієнтам, схильним до нейтропенії, рекомендується подальший моніторинг.

Талідомід не застосовують пацієнтам із токсичним епідермальним некролізом (ТЕН) як невідкладну терапію при тяжких проявах медикаментозних висипань. У плацебо-контрольованих дослідженнях у пацієнтів з раніше виявленим ТЕН, які проходили лікування талідомідом, збільшувався рівень летальності. Описаний один випадок, коли талідомід спричинив ТЕН.

Препарат Талідомід слід приймати тільки за призначенням та під наглядом лікаря, який має досвід застосування талідоміду.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Талідомід протипоказаний у період вагітності.

Талідомід, як відомо, спричиняє тератогенний ефект у вигляді тяжких вроджених дефектів і внутрішньоутробної загибелі плода. Разова доза, прийнята вагітними, може спричинити тяжкі аномалії розвитку плода. Тяжкі аномалії розвитку плода спостерігалися приблизно у 30 % вагітних, які приймали цей препарат. До них належать: ектромелія (амелія, фокомелія, гемімелія) верхніх та/або нижніх кінцівок, мікротія з порушеннями розвитку зовнішнього слухового проходу (замаскований або відсутній), ураження середнього і внутрішнього вуха (рідко), ураження очей (анофтальмія, мікрофтальмія), вроджені вади серця, порушення функції нирок. Також були описані інші порушення, що спостерігалися рідше.

Ризик тяжких вроджених дефектів, у першу чергу фокомелія або загибель плода, є надзвичайно високим у критичний період вагітності (від 35 до 50 днів після останнього циклу менструації). Ризик виникнення потенційно тяжких вроджених дефектів в інші періоди вагітності невідомий, але може бути значним. Тому, з огляду на наведені дані, застосування талідоміду у будь-який період вагітності протипоказано.

Якщо пацієнтка завагітніла під час лікування талідомідом, незважаючи на застосування контрацептивних засобів, має високий ризик тяжких вад розвитку або загибелі плода.

Якщо пацієнтка або її партнер не вжили запобіжних заходів або якщо у пацієнтки відмічаються порушення менструального циклу чи вона підозрює, що вагітна, необхідно провести тест на вагітність або проконсультуватися з лікарем.

Якщо пацієнтка завагітніла під час застосування талідоміду, лікування цим препаратом слід негайно припинити.

Пацієнтка або її партнер мають звернутися до лікаря для подальшої оцінки безпеки і консультації щодо проблем тератології.

Талідомід протипоказаний у період годування груддю. Невідомо, чи потрапляє талідомід у грудне молоко.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Пацієнтам, які приймають талідомід, слід утримуватися від керування транспортними засобами та роботи з потенційно небезпечними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки призначають внутрішньо. Рекомендовано приймати препарат перед сном з огляду на седативний ефект лікарського засобу. Початкова доза для дорослих становить 200 мг на добу з підвищенням дози на 100 мг кожен тиждень до максимальної добової дози 800 мг з урахуванням переносимості препарату, однак через токсичність у середньому доза зазвичай залишається нижче 400 мг на добу. Залежно від переносимості, токсичності та ефективності можна застосовувати нижчі підтримуючі дози (25-100 мг на добу). Для досягнення необхідного дозування застосовують препарат з відповідним вмістом діючої речовини в таблетці.

Пацієнти з порушеннями функції нирок або печінки

Немає даних щодо застосування хворим з печінковою недостатністю. Таким пацієнтам препарат застосовують з обережністю і під ретельним наглядом лікаря через можливість виникнення ознак токсичності.

Клінічні дослідження, проведені за участю пацієнтів з порушеннями функції нирок, показали, що зміна дози таким пацієнтам не потрібна. Однак, як і хворим з печінковою недостатністю, таким пацієнтам необхідно проводити ретельний моніторинг.

Діти.

Не застосовують.

Передозування.

Високі дози талідоміду не спричиняють порушення координації рухів або пригнічення дихання і не має даних щодо летальних випадків при дозах до 14,4 г.

Побічні реакції.

Периферична нейропатія є потенційно тяжким побічним ефектом. Зазвичай побічні ефекти зникають після зниження дози або припинення лікування препаратом. У деяких випадках периферична нейропатія має необоротний характер, наприклад, після прийому великих доз протягом тривалого часу.

Під час лікування талідомідом можливі такі побічні реакції:

інфекції та інвазії: бронхіт, грибовий дерматит, інфекції, кандидоз ротової порожнини, фарингіт, риніт, синусит;

новоутворення доброякісні, злоякісні та нез'ясовані (включаючи кісти і поліпи): синдром лізису пухлини;

з боку системи крові і лімфатичної системи: анемія, еозинофілія, гемолітичний уремічний синдром, лейкопенія, лімфаденопатія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромботична мікроангіопатія;

з боку імунної системи: реакції підвищеної чутливості;

з боку ендокринної системи: гіпотиреоз;

метаболічні порушення: анорексія, гіперглікемія, гіперліпідемія, гіпоглікемія, затримка рідини, підвищений апетит;

з боку психіки: збудження, сплутаність свідомості, депресія, зменшення лібідо, безсоння, зміни настрою, нервозність;

з боку нервової системи: парестезія, головний біль, тремор, сонливість, запаморочення, епілепсія, гіперестезія, зап'ястковий сухожильний синдром, порушення координації руху, млявість, відсутність координації, нейропатія, оніміння у ногах, седативний ефект, пароксизм, непритомність, вазовагальна непритомність, тремор, дизестезія, цереброваскулярні події;

з боку органів зору: світлобоязнь, зниження зору, втрата зору;

з боку органів слуху: зниження слуху, глухота, шум у вухах, вертиго;

з боку серцево-судинної системи: брадикардія, тахікардія, аритмії, венозний тромбоз, ортостатична гіпотензія, тромбоемболічні ускладнення, артеріальний тромбоз, стенокардія, фібриляція шлуночків, серцево-судинні розлади, хронічна серцева недостатність, інфаркт міокарда, відчуття серцебиття, перикардит, плевроперикардит, тромбоз глибоких вен, фібриляція передсердь;

з боку дихальної системи: бронхоспазм, задишка, закладеність носа, емболія легеневої артерії, порушення дихання, пневмонія, інтерстиціальне захворювання легень, бронхопневмопатія;

з боку травного тракту: біль у животі, запор, діарея, сухість у роті, метеоризм, кишкова непрохідність, нудота, гіпертрофія навколочушної залози, блювання, зубний біль, сухість у роті, шлунково-кишкова перфорація, префорація дивертикулів, перитоніт;

з боку шкіри: акне, алопеція, сухість шкіри, еритема, екзантема, ексфолюативний дерматит, ураження нігтів, ліхеноїдні зміни у роті, везикулярні висипання, свербіж, висипання, макулопапульозні висипання, макулопапульозна екзантема, бульозні шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса – Джонсона і токсичний епідермальний некроліз, фотосенсибілізація, підвищена пітливість, набряк шкіри, гострий генералізований екзентематозний пустульоз, кропив'янка, гіперемія, уртикарії, фотосенсибілізація;

з боку кістково-м'язової системи: асептичний некроз, біль у спині, біль у кістках, судоми ніг, м'язова слабкість, міалгія, біль у шії, ригідність м'язів шії;

з боку сечовидільної системи: альбумінурія, гематурія, ниркова недостатність, минуща олігурія, нетримання сечі;

з боку репродуктивної системи: імпотенція, зниження функції яєчників, порушення менструального циклу, вторинна аменорея;

вроджені, сімейні і генетичні порушення: тератогенність (наприклад, вроджені дефекти, фокомелія);

з боку системи крові: тромботична тромбоцитопенічна пурпура, лімфопенія, панцитопенія;

загальні порушення: астенія, біль у ділянці грудей, озноб, набряк нижніх кінцівок, набряк обличчя, втомлюваність, гарячка, нездужання, біль, периферичні набряки, тахіфілаксії, слабкість, бактеріальний менінгіт;

лабораторні показники: хибнопозитивний тест функції печінки, підвищення активності печінкових ферментів, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, збільшення маси тіла, підвищення рівня амілази в крові, підвищення рівня тригліцеридів, збільшення концентрації вірусу імунодефіциту в крові, відхилення від норми показників функції печінки.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі 15-30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Категорія відпуску.

За рецептом.