

19. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Thalidomid "Accord", hårde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

31300

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Thalidomid "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 50 mg thalidomid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel indeholder ca. 1,81 mg natrium og 28,8 mg isomalt.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

Hvide, matte, hårde kapsler, størrelse 4.

Kapselindholdet består af hvidt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Thalidomid "Accord" i kombination med melphalan og prednison er indiceret som førstevalgsbehandling af patienter med ubehandlet myelomatose, i alderen ≥65 år eller som er uegnede til højdosis kemoterapi.

Thalidomid "Accord" ordineres og gives i overensstemmelse med Graviditetsforebyggelsesprogram for Thalidomid "Accord" (se pkt. 4.4).

**4.2 Dosering og administration**

Behandling skal initieres og monitoreres af læger med erfaring i brug af immunmodulerende eller kemoterapeutiske midler og med fuld indsigt i risici forbundet med thalidomidbehandling samt kravene om monitorering (se pkt. 4.4).

Dosering

Den anbefalede thalidomiddosis er 200 mg oralt daglig.

Der bør anvendes højst 12 cyklusser af 6 ugers (42 dages) varighed.

**Tabel 1: Startdoser for thalidomid i kombination med melphalan og prednison**

| **Alder**  **(år)** | **Absolut neutrofiltal**  **(/μl)** |  | **Trombocyttal**  **(/μl)** | **Thalidomida,b** | **Melphalanc,d,e** | **Prednisonf** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ≤75 | ≥1.500 | OG | ≥100.000 | 200 mg daglig | 0,25 mg/kg daglig | 2 mg/kg daglig |
| ≤75 | <1.500, men ≥1.000 | ELLER | <100.000, men ≥50.000 | 200 mg daglig | 0,125 mg/kg daglig | 2 mg/kg daglig |
| >75 | ≥1.500 | OG | ≥100.000 | 100 mg daglig | 0,20 mg/kg daglig | 2 mg/kg daglig |
| >75 | <1.500, men ≥1.000 | ELLER | <100.000, men ≥50.000 | 100 mg daglig | 0,10 mg/kg daglig | 2 mg/kg daglig |

a Thalidomid indtaget en gang daglig ved sengetid på dag 1 til dag 42 i hver cyklus på 42 dage.

b På grund af thalidomids sedative virkning har indtagelse ved sengetid generelt en positiv indvirkning på tolerabiliteten.

c Melphalan indtaget en gang daglig på dag 1 til dag 4 i hver cyklus på 42 dage.

d Dosering af melphalan: Nedsæt dosis med 50 % ved moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30, men < 50 ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 30 ml/min).

e Maksimal daglig melphalandosis: 24 mg (personer ≤ 75 år) eller 20 mg (personer > 75 år).

f Prednison indtaget en gang daglig på dag 1 til dag 4 i hver cyklus på 42 dage.

Patienterne skal monitoreres for tromboemboliske hændelser, perifer neuropati, alvorlige hudreaktioner, bradykardi, synkope, døsighed, neutropeni og trombocytopeni (se pkt. 4.4 og 4.8). Dosisudsættelse, dosisreduktion eller seponering kan være nødvendig afhængigt af toksicitetsgraden (NCI CTC - National Cancer Institute Common Toxicity Criteria).

Hvis der er gået mindre end 12 timer siden en dosis er glemt, kan patienten tage dosen. Hvis der er gået mere end 12 timer siden en dosis er glemt på det sædvanlige tidspunkt, må patienten ikke tage dosen, men skal tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt den følgende dag.

*Tromboemboliske hændelser*

Der bør gives tromboseprofylakse minimum de første 5 måneder af behandlingen, især hos patienter med yderligere risikofaktorer for trombose. Forebyggende antitrombotiske lægemidler såsom lavmolekylært heparin eller warfarin anbefales. Beslutningen om at tage antitrombotiske profylaktiske forholdsregler bør træffes efter nøje vurdering af den enkelte patients underliggende risikofaktorer (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

Hvis patienten oplever tromboemboliske hændelser, skal behandlingen seponeres, og der skal iværksættes antikoagulerende standardbehandling. Så snart patienten er stabiliseret med den antikoagulerende behandling, og passende foranstaltninger er truffet vedrørende eventuelle komplikationer af den tromboemboliske hændelse, kan thalidomidbehandlingen genoptages med den oprindelige dosis, såfremt dette understøttes af en vurdering af fordele og risici. Patienten skal fortsætte med den antikoagulerende behandling under thalidomidbehandlingen.

*Neutropeni*

Tælling af hvide blodlegemer og differentialtælling bør udføres løbende i henhold til onkologiske retningslinjer, især hos patienter, som kan have en større tendens til neutropeni. Dosisudsættelse, dosisreduktion eller seponering kan være nødvendig afhængigt af toksicitetsgraden (NCI CTC).

*Trombocytopeni*

Trombocyttallet bør monitoreres løbende i henhold til onkologiske retningslinjer. Dosisudsættelse, dosisreduktion eller seponering kan være nødvendig afhængigt af toksicitetsgraden (NCI CTC).

*Perifer neuropati*

Dosisændringer pga. perifer neuropati er beskrevet i tabel 2.

**Tabel 2: Anbefalede dosisændringer for thalidomid-relateret neuropati under førstevalgsbehandling af myelomatose**

|  |  |
| --- | --- |
| **Neuropatigrad** | **Ændring af dosering og behandling** |
| Grad 1 (paræstesi, svækkelse og/eller reflekstab) uden funktionstab | Fortsæt monitorering af patienten med klinisk undersøgelse. Overvej at nedsætte dosis, hvis symptomerne forværres. Dosisreduktion efterfølges dog ikke nødvendigvis af en bedring af symptomerne. |
| Grad 2 (funktionsforstyrrelser som ikke påvirker daglige aktiviteter) | Reducér dosis eller afbryd behandlingen og fortsæt monitorering af patienten med klinisk og neurologisk undersøgelse. Hvis der ikke sker en bedring, eller hvis der sker en forværring af neuropatien, seponeres behandlingen. Hvis neuropatien remitterer til grad 1 eller bedre, kan behandlingen genstartes, hvis dette understøttes af en vurdering af fordele og risici. |
| Grad 3 (påvirker daglige aktiviteter) | Behandlingen seponeres |
| Grad 4 (neuropati, der er invaliderende) | Behandlingen seponeres |

*Allergiske reaktioner og svære hudreaktioner*   
Det bør overvejes at afbryde eller seponere thalidomid ved grad 2-3 hududslæt. Thalidomid skal seponeres ved angioødem, anafylaksi, grad 4 udslæt, eksfoliativt udslæt eller udslæt med blæredannelser, eller hvis der er mistanke om Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) eller lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). Behandlingen må ikke genoptages, hvis den er blevet seponeret på grund af disse reaktioner.

*Ældre population*

Specifik doseringsjustering til ældre ≤ 75 år anbefales ikke. Til patienter >75 år er den anbefalede startdosis af thalidomid 100 mg daglig. Startdosis af melphalan nedsættes til ældre >75 år under hensyntagen til knoglemarvsreserve og nyrefunktion ved baseline. Den anbefalede startdosis af melphalan er 0,1-0,2 mg/kg daglig i henhold til knoglemarvsreserve sammen med yderligere dosisnedsættelse på 50 % ved moderat nedsat nyrefunktion (CrCl ≥30, men <50 ml/minut) eller svært nedsat nyrefunktion (CrCl <30 ml/minut). Den maksimale daglige melphalandosis er 20 mg til patienter >75 år (se tabel 1).

*Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion*

Thalidomid "Accord" er ikke formelt blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Der findes ingen specifik doseringsanbefaling for disse patientgrupper. Patienter med alvorlig organsvækkelse skal overvåges nøje for bivirkninger.

*Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende Thalidomid "Accord" hos den pædiatriske population til indikationen myelomatose.

Administration

Thalidomid "Accord" skal tages som engangsdosis ved sengetid for at reducere den døsige virkning. Kapslerne må ikke åbnes eller knuses (se pkt. 6.6).

Det anbefales kun at trykke på den ene ende af kapslen for at få den ud af blister. Derved nedsættes risikoen for at deformere eller knække kapslen.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for thalidomid eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Kvinder, som er gravide (se pkt. 4.6).
* Kvinder i den fertile alder, medmindre alle betingelserne i svangerskabsforebyggelsesprogrammet er opfyldt (se pkt. 4.4 og 4.6).
* Mandlige patienter, der ikke er i stand til at overholde de nødvendige præventionsforholdsregler (se pkt. 4.4).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

|  |
| --- |
| Teratogene virkninger  Thalidomid er et kraftigt humant teratogen, der inducerer en høj frekvens af alvorlige og livstruende fødselsdefekter. Thalidomid må aldrig benyttes af kvinder, der er gravide, eller af kvinder, der kan blive gravide, medmindre alle betingelserne i svangerskabsforebyggelsesprogrammet er opfyldt. Betingelserne i svangerskabsforebyggelsesprogrammet skal opfyldes af alle mandlige og kvindelige patienter. |

Kriterier for kvinder, som ikke er i den fertile alder

En kvindelig patient eller en kvindelig partner til en mandlig patient anses for at være i den fertile alder, medmindre hun opfylder et af følgende kriterier:

* Alder ≥ 50 år og naturligt amenorrhoisk i ≥ 1 år (Amenorré som følge af cancerbehandling eller under amning udelukker ikke muligheden for at blive gravid).
* Tidligt ovariesvigt bekræftet af speciallæge i gynækologi
* Tidligere bilateral salpingo-ooforektomi eller hysterektomi
* XY-genotype, Turner-syndrom, uterus-agenesi.

Rådgivning

For kvinder i den fertile alder er thalidomid kontraindiceret, medmindre alle efterfølgende betingelser er opfyldt:

* Hun forstår den teratogene risiko for det ufødte barn.
* Hun forstår nødvendigheden af sikker prævention uden afbrydelse, mindst 4 uger før behandlingen påbegyndes og under hele behandlingsforløbet samt mindst 4 uger efter endt behandling.
* Selv hvis en kvinde i den fertile alder har været uden menstruation, skal hun følge råd og vejledning om sikker prævention.
* Hun skal være i stand til at følge effektive forholdsregler for prævention.
* Hun er blevet oplyst om og forstår de potentielle konsekvenser ved graviditet samt nødvendigheden af øjeblikkeligt at kontakte lægen, hvis der er risiko for graviditet.
* Hun forstår nødvendigheden af påbegyndelse af behandling, så snart som thalidomid ordineres efter en negativ graviditetstest.
* Hun forstår dette behov og accepterer, at der skal foretages graviditetstest hver 4. uge med undtagelse af tilfælde med bekræftet sterilisation ved lukning af æggeledere.
* Hun bekræfter, at hun forstår risici og nødvendigheden af de forholdsregler, der er forbundet med anvendelsen af thalidomid.

Da thalidomid kan findes i sæd, skal alle mandlige patienter, der tager thalidomid, som forholdsregel opfylde følgende betingelser:

* Han forstår den teratogene risiko ved seksuelt samvær med en kvinde, som er gravid eller i den fertile alder.
* Han forstår nødvendigheden af brug af kondom ved seksuelt samvær med en gravid kvinde eller en kvinde i den fertile alder, der ikke anvender sikker prævention (selv hvis manden er vasektomeret) under behandling, ved pausering af behandlingen og i mindst 7 dage efter seponering af behandlingen.
* Han forstår, at hvis hans kvindelige partner bliver gravid, mens han tager thalidomid eller 7 dage efter, han er stoppet med at tage thalidomid, skal han straks informere den behandlende læge, og at det anbefales at henvise den kvindelige partner til vurdering og rådgivning hos en læge, der er specialist i eller har erfaring med teratologi.

Ordinerende læge skal sikre at:

* Patienten overholder betingelserne i svangerskabsforebyggelsesprogrammet, herunder bekræftelse af, at hun har forstået dette i tilstrækkelig grad.
* Patienten har accepteret de førnævnte betingelser.

Prævention

Kvinder i den fertile alder skal benytte sikker prævention i mindst 4 uger før påbegyndelse af behandlingen, under behandlingen samt indtil mindst 4 uger efter thalidomidbehandlingen, også ved pausering af behandlingen, medmindre patienten forpligter sig til fuldstændig og vedvarende seksuel afholdenhed, som bekræftes månedligt. Hvis der ikke benyttes sikker prævention, skal patienten henvises til relevante uddannede sundhedspersoner med henblik på rådgivning og påbegyndelse af svangerskabsforebyggelse.

*Følgende er eksempler på sikker prævention*

* Implantat
* Spiral, som frigiver levonorgestrel
* Depotform af medroxyprogesteronacetat
* Sterilisation af æggeledere
* Kun samleje med vasektomeret mandlig partner. Vasektomien skal være bekræftet med to negative sædprøver.
* Ovulationshæmmende progesteronpiller (dvs. desogesterel)

På grund af den forøgede risiko for venøs tromboemboli hos patienter med myelomatose (MM) frarådes hormonal kontraception med orale kombinationspræparater (se pkt. 4.5). Hvis en patient benytter orale kombinationspræparater, bør hun skifte til en af de effektive metoder, der er angivet herover. Risikoen for venøs tromboemboli vedvarer i 4-6 uger efter ophør med orale kombinationspræparater.

Graviditetstestning

Der skal foretages lægeligt overvågede graviditetstests med en følsomhed på mindst 25 mIE/ml på kvinder i den fertile alder som angivet herunder. Dette krav omfatter også kvinder i den fertile alder, der praktiserer fuldstændig og vedvarende seksuel afholdenhed.

*Før påbegyndelse af behandling*

Der bør foretages en lægeligt overvåget graviditetstest i løbet af den konsultation, hvor thalidomid ordineres, eller tidligst 3 dage før besøget hos den ordinerende læge, og når patienten har anvendt sikker prævention i mindst 4 uger. Testen skal sikre, at patienten ikke er gravid, når hun starter behandlingen med thalidomid.

*Opfølgning og afslutning af behandling*

En lægeligt overvåget graviditetstest bør gentages hver 4. uge samt 4 uger efter, at behandlingen er afsluttet, med undtagelse af tilfælde med bekræftet sterilisation ved lukning af æggeledere. Disse graviditetstests bør udføres samme dag thalidomid ordineres, eller i løbet af de 3 dage, der går forud for besøget hos den ordinerende læge.

Mænd

Da thalidomid kan findes i sæd, skal alle mandlige patienter som forholdsregel benytte kondom i behandlingsperioden, ved pausering af behandlingen samt i mindst 7 dage efter seponering af behandling, hvis deres partner er gravid eller er i den fertile alder og ikke anvender sikker prævention. Mandlige patienter må ikke donere sæd under behandling (herunder ved pausering af behandlingen) samt i mindst 7 dage efter, at de er ophørt med at tage thalidomid.

Begrænsninger vedrørende ordination og udlevering

Ordinationer af thalidomid kan være til en maksimal behandlingsvarighed på 4 uger i henhold til dosisregimerne for de godkendte indikationer for kvinder i den fertile alder (se pkt. 4.2), og en ny ordination er påkrævet ved fortsat behandling. Ideelt set bør graviditetstest, ordination samt udlevering foretages samme dag. Udlevering af thalidomid bør ske højst 7 dage efter ordination.

Ordinationer af thalidomid kan være til en maksimal behandlingsvarighed på 12 uger for alle andre patienter, og en ny ordination er påkrævet ved fortsat behandling.

Yderligere forholdsregler

Patienterne skal instrueres i aldrig at videregive dette lægemiddel til andre personer og i at returnere ubenyttede kapsler til apoteket efter endt behandling.

Patienter må ikke donere blod under behandlingen (herunder ved pausering af behandlingen) samt i mindst 7 dage efter, at de er ophørt med at tage thalidomid.

Sundhedspersoner og omsorgspersoner skal bære engangshandsker, når de håndterer blisteren eller kapslen. Kvinder, der er gravide eller tror, de kan være gravide, må ikke håndtere blisteren eller kapslen (se pkt. 6.6).

Undervisningsmateriale

Med henblik på at hjælpe patienter med at undgå føtal eksponering for thalidomid vil indehaveren af markedsføringstilladelsen udlevere undervisningsmateriale til sundhedspersoner for at understrege advarslerne om thalidomids teratogene virkninger, for at vejlede omkring prævention før behandlingen påbegyndes og give retningslinjer mht. nødvendigheden af graviditetstests.

Den ordinerende læge skal informere mandlige og kvindelige patienter om den forventede teratogene risiko og de strenge svangerskabsforebyggende foranstaltninger, som er specificeret i svangerskabsforebyggelsesprogrammet, og uddele passende patientuddannelsesmateriale, patientkort og/eller tilsvarende værktøj til patienterne i overensstemmelse med det nationalt implementerede patientkortsystem. Der er implementeret et nationalt kontrolleret distributionssystem i samarbejde med hver nationale, kompetente myndighed. Det kontrollerede distributionssystem omfatter brug af et patientkort og/eller tilsvarende værktøj til kontrol af ordination og/eller udlevering samt indsamling af detaljerede data i forbindelse med indikationen for at monitorere off-label-anvendelse nøje inden for det pågældende land. Ideelt skal graviditetstest, ordination og udlevering ske samme dag. Udlevering af thalidomid til kvinder i den fertile alder skal ske inden for 7 dage efter ordinationen og efter en medicinsk monitoreret graviditetstest med negativt udfald.

Amenorré

Brugen af thalidomid kan være forbundet med menstruationsforstyrrelser, herunder amenorré. Amenorré under behandling med thalidomid skal antages at skyldes graviditet, indtil det er bekræftet, at patienten ikke er gravid. En præcis mekanisme, hvorved thalidomid kan inducere amenorré, er ikke klarlagt. De rapporterede hændelser forekom hos unge (præmenopausale) kvinder (medianalder 36 år), der fik thalidomid for andre indikationer end myelomatose. De startede inden for 6 måneder efter, at behandlingen var påbegyndt, og var reversible ved seponering af thalidomid. I de dokumenterede sagsrapporter med hormonevaluering var hændelsen amenorré forbundet med nedsatte østrogenniveauer og forhøjede FSH/LH-niveauer. I de tilfælde hvor de forelå, var antiovarie- antistoffer negative og prolaktinniveauet inden for normalområdet.

Kardiovaskulære sygdomme

*Myokardieinfarkt*

Myokardieinfarkt (MI) er blevet rapporteret hos patienter, der får thalidomid, især hos patienter med kendte risikofaktorer. Patienter med kendte risikofaktorer for MI, herunder trombose i anamnesen, skal overvåges nøje, og alle risikofaktorer, der kan påvirkes (f.eks. rygning, hypertension og hyperlipidæmi), skal søges minimeret.

*Venøse og arterielle tromboemboliske hændelser*

Patienter behandlet med thalidomid har en øget risiko for venøs tromboemboli (såsom dyb venetrombose og lungeemboli) og arteriel tromboemboli (såsom myokardieinfarkt og cerebrovaskulær hændelse), se pkt. 4.8. Risikoen synes at være størst i de første 5 måneder af behandlingen. Anbefalinger for tromboseprofylakse og dosering/antikoagulationsbehandling gives i pkt. 4.2.

Tidligere tilfælde af tromboemboliske hændelser eller samtidig administration af erytropoietiske midler eller andre midler såsom hormonsubstitution kan også øge risikoen for tromboemboli hos disse patienter. Derfor skal disse midler anvendes med forsigtighed hos patienter med myelomatose, som får thalidomid sammen med prednison og melphalan. Specielt bør behandling med erytropoietiske midler afbrydes ved en hæmoglobinkoncentration på over 12 g/dl. Alle risikofaktorer, der kan påvirkes (f.eks. rygning, hypertension og hyperlipidæmi), skal søges minimeret.

Patienter og læger opfordres til at være opmærksomme på tegn og symptomer på tromboemboli. Patienterne skal instrueres i at søge lægehjælp, hvis de udvikler symptomer såsom åndenød, smerter i brystet, hævelse af arme eller ben.

Perifer neuropati

Perifer neuropati er en meget almindelig, potentielt alvorlig bivirkning ved behandling med thalidomid, som kan medføre irreversible skader (se pkt. 4.8). I et fase 3-forsøg var mediantiden til den første neuropatiske hændelse 42,3 uger.

Hvis patienten oplever perifer neuropati, følges doserings- og modificeringsanvisningerne i pkt. 4.2.

Nøje monitorering af patienterne for symptomer på neuropati anbefales. Symptomerne omfatter paræstesi, dysæstesi, ubehag, abnorm koordinationsevne eller svækkelse.

Det anbefales, at kliniske og neurologiske undersøgelser udføres på patienter før påbegyndelse af behandling med thalidomid samt at rutinemæssig monitorering udføres jævnligt under behandlingen.

Lægemidler, der forbindes med neuropati, bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der modtager thalidomid (se pkt. 4.5).

Thalidomid kan potentielt også forværre eksisterende neuropati og bør derfor ikke benyttes til patienter med kliniske tegn eller symptomer på neuropati, medmindre de kliniske fordele opvejer risici.

Synkope, bradykardi og atrioventrikulært blok

Patienterne skal monitoreres for synkope, bradykardi og atrioventrikulært blok; dosisreduktion eller seponering kan være påkrævet.

Pulmonal hypertension

Der er rapporteret tilfælde af pulmonal hypertension, nogle dødelige, hos patienter behandlet med thalidomid. Patienterne bør evalueres for tegn og symptomer på underliggende kardiopulmonal sygdom før påbegyndelse af og under behandling med thalidomid.

Hæmatologiske sygdomme

*Neutropeni*

Neutropeni grad 3 og 4 er rapporteret som bivirkning med højere frekvens hos patienter med myelomatose, der fik MPT (melphalan, prednison, thalidomid) end hos patienter, der fik MP (melphalan, prednison): hhv. 42,7 % versus 29,5 % (forsøg IFM 99-06). Efter markedsføring er der rapporteret bivirkninger såsom febril neutropeni og pancytopeni med thalidomid. Patienterne bør monitoreres, og dosisudsættelse, dosisreduktion eller seponering kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

*Trombocytopeni*

Trombocytopeni, herunder grad 3 og 4, er blevet rapporteret hos patienter med myelomatose, der fik MPT. Patienterne bør monitoreres, og dosisudsættelse, dosisreduktion eller seponering kan være nødvendig (se pkt. 4.2). Patienter og læger rådes til at være opmærksomme på tegn og symptomer på blødning, herunder petekkier, næseblod og gastrointestinal blødning, især ved samtidig brug af et lægemiddel, der har tendens til at inducere blødning (se pkt. 4.5 og 4.8).

Leversygdomme

Leversygdomme, overvejende unormale leverfunktionstests, er blevet rapporteret. Intet særligt mønster blev identificeret mellem hepatocellulære og kolestatiske anomalier, og nogle tilfælde havde en blandet forekomst. Størstedelen af reaktionerne fandt sted i løbet af de første 2 måneders behandling og forsvandt spontant uden behandling efter seponering af thalidomid. Patienternes leverfunktion skal monitoreres, især i tilfælde af eksisterende leversygdom eller samtidig brug af et lægemiddel, der har tendens til at inducere leverdysfunktion (se pkt. 4.8).

Allergiske reaktioner og svære hudreaktioner

Der er rapporteret tilfælde af allergiske reaktioner, herunder angioødem, anafylaksi og svære kutane reaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ved brug af thalidomid. Den ordinerende læge skal informere patienterne om tegn og symptomer på disse reaktioner, og patienterne skal informeres om straks at søge lægehjælp, hvis de udvikler disse symptomer. Det bør overvejes at afbryde eller seponere thalidomid ved grad 2-3 hududslæt. Thalidomid skal seponeres ved angioødem, anafylaksi, grad 4 udslæt, eksfoliativt udslæt eller udslæt med blæredannelser, eller hvis der er mistanke om SJS, TEN eller DRESS. Behandlingen må ikke genoptages, hvis den er blevet seponeret på grund af disse reaktioner (se pkt. 4.2 og 4.8).

Døsighed

Det er meget almindeligt, at thalidomid forårsager døsighed. Patienterne bør instrueres i at undgå situationer, hvor døsighed kan være et problem, og søge lægens råd før indtagelse af andre lægemidler, der kan forårsage døsighed. Patienterne bør monitoreres, og reduceret dosis kan være påkrævet.

Patienterne bør oplyses om den mulige svækkelse af mentale og/eller fysiske evner, som kræves ved udførelsen af farlige opgaver (se pkt. 4.7).

Tumorlysesyndrom

Det er de patienter, der har stor tumorbyrde inden behandlingen, som har risiko for at få tumorlysesyndrom. Disse patienter skal monitoreres nøje, og der skal tages passende forholdsregler.

Infektioner

Patienterne skal monitoreres for svære infektioner, herunder sepsis og septisk chok.

Der er rapporteret tilfælde af viral reaktivering hos patienter, der har fået thalidomid, herunder alvorlige tilfælde af reaktivering af herpes zoster- eller hepatitis B-virus (HBV).

Nogle af tilfældene af reaktivering af herpes zoster resulterede i dissemineret herpes zoster, som krævede et midlertidigt stop af behandlingen med thalidomid og passende antiviral behandling.

Nogle af tilfældene af HBV-reaktivering udviklede sig til akut leverinsufficiens og resulterede i afbrydelse af behandlingen med thalidomid. Hepatitis B-virusstatus bør fastlægges før påbegyndelse af behandling med thalidomid. For patienter, der testes positive for HBV-infektion, anbefales konsultation med en læge med ekspertise i behandling af hepatitis B.

Patienterne der tidligere er blevet inficeret bør monitoreres nøje for tegn og symptomer på viral reaktivering, herunder aktiv HBV-infektion, under hele behandlingen.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Der er indberettet tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati, herunder med dødelig udgang, ved behandling med thalidomid. PML blev indberettet fra flere måneder til flere år efter påbegyndelse af behandling med thalidomid. Der er generelt indberettet tilfælde hos patienter, der var i samtidig behandling med dexamethason, eller som tidligere var blevet behandlet med anden immunsupprimerende kemoterapi. Læger bør overvåge patienterne med regelmæssige intervaller og overveje PML ved differentialdiagnostik hos patienter med nye eller forværrede neurologiske symptomer eller kognitive eller adfærdsmæssige tegn eller symptomer. Patienterne bør også have at vide, at de skal orientere deres partner eller omsorgspersoner om behandlingen, da disse kan bemærke symptomer, som patienten ikke selv er klar over.

Undersøgelsen for PML omfatter neurologisk udredning, MR-scanning af hjernen og analyse af cerebrospinalvæsken for JC-virus (JCV)-DNA ved hjælp af polymerasekædereaktion (PCR) eller en JCV-test på en biopsi af hjernevæv. En negativ JCV-PCR udelukker ikke PML. Yderligere opfølgning og undersøgelser kan være nødvendige, hvis der ikke kan stilles en alternativ diagnose.

Hvis der er formodning om PML, skal behandlingen standses, indtil PML er udelukket. Hvis PML bekræftes, skal thalidomid seponeres permanent.

Akut myeloid leukæmi (AML) og myelodysplastiske syndromer (MDS)

En statistisk signifikant hyppigere forekomst af AML og MDS blev observeret i ét klinisk forsøg med patienter med tidligere ubehandlet MM, der fik kombinationen med melphalan, prednison og thalidomid (MPT). Risikoen øgedes med tiden og var ca. 2 % efter to år og ca. 4 % efter tre år. En hyppigere forekomst af anden primær malignitet (second primary malignancies - SPM) er også blevet observeret hos patienter med nydiagnosticeret MM, der fik lenalidomid. Bland de invasive SPM’er blev der observeret tilfælde af MDS/AML hos patienter, der fik lenalidomid i kombination med melphalan, eller umiddelbart efter højdosis melphalan og autolog stamcelletransplantation.

Fordelen, der kan opnås med thalidomid, og risikoen for AML og MDS skal overvejes, før behandling med thalidomid i kombination med melphalan og prednison indledes. Lægerne skal evaluere patienterne omhyggeligt før og under behandlingen ved hjælp af standard-cancerscreening og iværksætte behandling efter gældende retningslinjer.

Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion

Forsøg med raske personer og patienter med myelomatose tyder på, at thalidomid ikke påvirkes i nogen betydelig grad af nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 5.2). Dette er dog ikke blevet formelt undersøgt hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, og derfor bør patienter med svært nedsat nyre- eller leverfunktion monitoreres omhyggeligt for alle bivirkninger.

Thyroideasygdomme

Der er rapporteret tilfælde af hypotyroidisme. Optimal kontrol af komorbide tilstande, der påvirker thyreoideafunktionen, anbefales før behandlingen påbegyndes. Overvågning af thyreoideafunktionen anbefales ved behandlingsstart og fortløbende.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

Thalidomid "Accord" indeholder isomalt. Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Thalidomid er et dårligt substrat for CYP-isoenzymer, og derfor er klinisk vigtige interaktioner med lægemidler, der inhiberer og/eller inducerer dette enzymsystem, usandsynlige. Non-enzymatisk hydrolyse af thalidomid, som er den primære clearance-mekanisme, tyder på, at potentialet for lægemiddel-lægemiddelinteraktioner med thalidomid er lille.

Forøgede sedative virkninger af andre lægemidler

Thalidomid har sedative egenskaber og kan derfor forøge den sedative virkning af anxiolytika, hypnotika, antipsykotika, H1-antihistaminer, opiumderivater, barbiturater og alkohol. Forsigtighed bør udvises, når thalidomid gives i kombination med lægemidler, der kan forårsage døsighed.

Bradykardiel virkning

På grund af thalidomids potentiale for at fremkalde bradykardi bør forsigtighed udvises ved samtidig brug af lægemidler, der har samme farmakodynamiske virkning, såsom betablokkere, kolinesterasehæmmere og aktive stoffer, der vides at kunne inducere torsade de pointes.

Lægemidler, der kan fremkalde perifer neuropati

Lægemidler, der er kendt for at være forbundet med perifer neuropati (f.eks. vincristin og bortezomib) bør anvendes med forsigtighed til patienter i behandling med thalidomid.

Hormonale kontraceptiva

Thalidomid interagerer ikke med hormonelle præventionsmidler. Farmakokinetiske profiler for norethindron og ethinylestradiol blev undersøgt hos 10 raske kvinder efter indtagelse af en enkelt dosis, der indeholdt 1,0 mg norethinronacetat og 0,75 mg ethinylestradiol. Resultaterne var enslydende med og uden samtidig indtagelse af thalidomid 200 mg/dag indtil steady-state-niveau. Kombination med hormonale præventionsmidler frarådes dog pga. den forhøjede risiko for venøs tromboemboli.

Warfarin

Flere doser givet som 200 mg thalidomid 1 gang daglig i 4 dage havde ingen virkning på INR hos raske frivillige. På grund af den forøgede risiko for trombose hos cancerpatienter og muligheden for accelereret metabolisme af warfarin med kortikosteroider, anbefales dog omhyggelig monitorering af INR-værdier ved kombinationsbehandling med thalidomid og prednison indtil en uge efter denne behandlingsseponering.

Digoxin

Thalidomid interagerer ikke med digoxin. Hos 18 raske mandlige personer havde flere doser 200 mg thalidomid ingen tydelig virkning på farmakokinetikken for en enkelt dosis digoxin. Desuden havde en enkelt dosis 0,5 mg digoxin ingen tydelig virkning på thalidomids farmakokinetik. Det vides ikke, om virkningen vil være en anden hos patienter med myelomatose.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder/prævention hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal benytte en sikker prævention i mindst 4 uger før påbegyndelse af behandling, under behandlingen, herunder ved pausering af behandlingen, og indtil mindst 4 uger efter behandlingen med thalidomid (se pkt. 4.4). Hvis en kvinde, der behandles med thalidomid, bliver gravid, skal behandlingen straks seponeres og patienten henvises til vurdering og rådgivning hos en læge, der er specialist i eller har erfaring med teratologi.

Da thalidomid kan findes i sæd, skal alle mandlige patienter som forholdsregel benytte kondom i behandlingsperioden, ved pausering af behandlingen og i mindst 7 dage efter seponering af behandlingen ved samleje med en gravid kvinde eller en kvinde i den fertile alder, der ikke benytter sikker prævention. Dette gælder, selv hvis manden er vasektomeret.

Hvis graviditet forekommer hos en partner til en mand, der tager thalidomid, skal den kvindelige partner henvises til vurdering og rådgivning hos en læge, der er specialist i eller har erfaring med teratologi.

Fertilitet

Et forsøg med kaniner viste ingen påvirkning af fertilitetsindeks hos hverken hanner eller hunner, skønt testikeldegeneration blev observeret hos hanner.

Graviditet

Thalidomid er kontraindiceret under graviditet og til kvinder i den fertile alder, medmindre alle betingelserne i svangerskabsforebyggelsesprogrammet er opfyldt (se pkt. 4.3).

Thalidomid er stærkt teratogent hos mennesker og har en høj frekvens (ca. 30 %) af alvorlige og livstruende fødselsdefekter såsom ektromeli (ameli, fokomeli, hemimeli) af over- og/eller underekstremiteter, mikroti med misdannelse af ydre øregang (blind eller manglende), misdannelser af mellem- og indre øre (mindre hyppigt), okulære misdannelser (anoftalmi, mikroftalmi), medfødte hjertesygdomme, nyremisdannelser. Andre mindre hyppige misdannelser er også beskrevet.

Amning

Det vides ikke, om thalidomid udskilles i modermælk. Dyreforsøg har vist, at thalidomid udskilles i brystmælk. Amning skal derfor ophøre under behandling med thalidomid.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Thalidomid "Accord" i den anbefalede dosering påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Thalidomid kan medføre træthed (meget almindelig), svimmelhed (meget almindelig), døsighed (meget almindelig) og sløret syn (almindelig) (se pkt. 4.8). Patienterne bør instrueres i ikke at føre motorkøretøjer, betjene maskiner eller udføre farlige opgaver under behandlingen med thalidomid, hvis de føler sig trætte, svimle, døsige eller har sløret syn.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De fleste patienter, der tager thalidomid, kan forvente at opleve bivirkninger. De mest almindeligt observerede bivirkninger forbundet med anvendelse af thalidomid kombineret med melphalan og prednison er: neutropeni, leukopeni, obstipation, døsighed, paræstesi, perifer neuropati, anæmi, lymfopeni, trombocytopeni, svimmelhed, dysæstesi, tremor og perifert ødem.

Ud over de ovennævnte bivirkninger medførte thalidomid i kombination med dexamethason i andre kliniske forsøg træthed som en meget almindelig bivirkning samt almindelige bivirkninger i form af forbigående iskæmisk hændelse, synkope, vertigo, hypotension, stemningsforandringer, ængstelse, sløret syn, kvalme og dyspepsi og ikke almindelige bivirkninger i form af cerebrovaskulær hændelse, divertikelperforation, peritonitis, ortostatisk hypotension og bronkitis.

De klinisk vigtigste bivirkninger forbundet med anvendelse af thalidomid kombineret med melphalan og prednison eller dexamethason er: dyb venøs trombose og lungeemboli, perifer neuropati, alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer, synkope, bradykardi samt svimmelhed (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

Tabel over bivirkninger

Tabel 3 indeholder kun bivirkninger, der har en beviselig sammenhæng med thalidomidbehandling observeret i det pivotale forsøg og efter markedsføring. Hyppighederne er baseret på observationer fra et afgørende klinisk forsøg, der undersøgte virkningen af thalidomid i kombination med melphalan og prednison hos patienter med tidligere ubehandlet myelomatose.

Hyppighed er defineret som meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering fremstilles bivirkningerne efter aftagende alvorlighed.

**Tabel 3: Bivirkninger rapporteret i afgørende klinisk forsøg med thalidomid i kombination med melphalan og prednison og fra anvendelse efter markedsføring**

| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Almindelig | Pneumoni |
| Ikke kendt | Alvorlige infektioner (f.eks. fatal sepsis, herunder septisk chok)†, virusinfektioner, herunder reaktivering af herpes zoster og hepatitis B-virus† |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inklusive cyster og polypper)** | Almindelig | Akut myeloid leukæmi\*^ |
| Ikke almindelig | Myelodysplastisk syndrom\*^ |
| Ikke kendt | Tumorlysesyndrom† |
| **Blod- og lymfesystem** | Meget almindelig | Neutropeni, leukopeni, anæmi, lymfopeni, trombocytopeni |
| Almindelig | Febril neutropeni†, pancytopeni† |
| **Immunsystemet** | Ikke kendt | Allergiske reaktioner (overfølsomhed, angioødem, anafylaksi, urticaria)† |
| **Det endokrine system** | Ikke kendt | Hypotyroidisme† |
| **Psykiske forstyrrelser** | Almindelig | Forvirring, depression |
| **Nervesystemet** | Meget almindelig | Perifer neuropati\*, tremor, svimmelhed, paræstesi, dysæstesi, somnolens |
| Almindelig | Kramper†, koordinationsforstyrrelser |
| Ikke kendt | Posteriort reversibelt encepfalopati-syndrom (PRES)\*†, forværring af symptomer på Parkinsons sygdom† |
| **Øre og labyrint** | Almindelig | Nedsat hørelse eller døvhed† |
| **Hjerte** | Almindelig | Hjertesvigt, bradykardi |
| Ikke almindelig | Myokardieinfarkt†, atrieflimren†, atrioventrikulært blok† |
| **Vaskulære sygdomme** | Almindelig | Dyb venetrombose\* |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Almindelig | Lungeemboli\*, interstitial lungesygdom, bronkopneumopati, dyspnø |
| Ikke kendt | Pulmonal hypertension† |
| **Mave-tarm-kanalen** | Meget almindelig | Obstipation |
| Almindelig | Opkastning, mundtørhed |
| Ikke almindelig | Tarmobstruktion† |
| Ikke kendt | Gastrointestinal perforation†, pankreatitis†, gastrointestinal blødning† |
| **Lever og galdeveje** | Ikke kendt | Leversygdomme† |
| **Hud og subkutane væv** | Almindelig | Toksisk hududslæt, udslæt, tør hud |
| Ikke kendt | Stevens-Johnson's syndrom\*,†, toksisk epidermal nekrolyse\*,†, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer\* ,† , leukocytoklastisk vaskulitis† |
| **Nyrer og urinveje** | Almindelig | Nyresvigt† |
| **Det reproduktive system og mammae** | Ikke kendt | Seksuel dysfunktion†, menstruationsforstyrrelser, herunder amenorré† |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Meget almindelig | Perifert ødem |
| Almindelig | Pyreksi, asteni, utilpashed |

\* se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

† identificeret i data efter markedsføring

^ Akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom blev rapporteret i ét klinisk forsøg med patienter med tidligere ubehandlet MM, som fik en kombination af melphalan, prednison og thalidomid (MPT)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Blod- og lymfesystem*

Hæmatologiske bivirkninger er sammenlignet med behandlingen i kontrolgruppen, hvor behandlingen i sig selv havde betydelige virkninger på blod- og lymfesystem (tabel 4).

**Tabel 4: Sammenligning af hæmatologiske bivirkninger ved kombinationer af melphalan og prednison (MP) over for melphalan, prednison og thalidomid (MPT) i IFM 99-06-forsøget (se pkt. 5.1)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **n (% af patienterne)** | |
|  | **MP (n=193)** | **MPT (n=124)** |
|  | **Grad 3 og 4\*** | |
| **Neutropeni** | 57 (29,5) | 53 (42,7) |
| **Leukopeni** | 32 (16,6) | 32 (25,8) |
| **Anæmi** | 28 (14,5) | 17 (13,7) |
| **Lymfopeni** | 14 (7,3) | 15 (12,1) |
| **Trombocytopeni** | 19 (9,8) | 14 (11,3) |

\* WHO-kriterier

Yderligere bivirkninger fra erfaring med thalidomid efter markedsføring, som ikke blev set i det pivotale forsøg, er febril neutropeni og pancytopeni.

*Teratogenicitet*

Risikoen for fosterdød eller alvorlige fødselsdefekter, primært fokomeli, er ekstremt høj. Thalidomid må ikke indtages på noget tidspunkt under graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).

*Venøse og arterielle tromboemboliske hændelser*

Der er observeret en øget risiko for venøs tromboemboli (såsom dyb venetrombose og lungeemboli) og arteriel tromboemboli (såsom myokardieinfarkt og cerebrovaskulær hændelse) ved behandling med thalidomid (se pkt. 4.4).

*Perifer neuropati*

Perifer neuropati er en meget almindelig, potentielt alvorlig bivirkning ved behandling med thalidomid, som kan medføre irreversible skader (se pkt. 4.4). Perifer neuropati forekommer almindeligvis efter langvarig anvendelse i et antal måneder. Imidlertid er det også rapporteret efter relativt korte anvendelsesperioder. Forekomsten af neuropatiske hændelser, der fører til afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af behandlingen øges med den kumulerede dosis og behandlingens varighed. Der kan forekomme symptomer nogen tid efter, at behandlingen med thalidomid er seponeret, og disse kan forsvinde langsomt eller slet ikke.

*Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)/reversibelt leukoencefalopati-syndrom (RPLS)*

Tilfælde af PRES/RPLS er blevet rapporteret. Tegn og symptomer inkluderede visuelle forstyrrelser, hovedpine, krampeanfald og ændret mentalstatus, med eller uden associeret hypertension. En diagnose på PRES/RPLS kræver bekræftelse via hjernescanning. Hovedparten af de rapporterede tilfælde havde erkendte risikofaktorer for PRES/RPLS, herunder hypertension, nedsat nyrefunktion og samtidig brug af højdosis kortikosteroider og/eller kemoterapi.

*Akut myeloid leukæmi (AML) og myelodysplastiske syndromer (MDS)*

AML og MDS blev rapporteret i ét klinisk forsøg hos patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, der fik kombinationen melphalan, prednison og thalidomid (se pkt. 4.4).

*Allergiske reaktioner og svære hudreaktioner*   
Der er rapporteret tilfælde af allergiske reaktioner, herunder angioødem, anafylaksi og svære kutane reaktioner, herunder Stevens-Johnson syndrom, TEN og DRESS ved anvendelse af thalidomidbehandling. Hvis der er mistanke om angioødem, anafylaksi, Stevens-Johnson syndrom, TEN eller DRESS, må anvendelse af thalidomid ikke genoptages (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ældre population

Den bivirkningsprofil, som blev rapporteret hos patienter > 75 år, der blev behandlet med 100 mg thalidomid en gang daglig, svarede til den bivirkningsprofil, der blev set hos patienter ≤75 år, der blev behandlet med 200 mg thalidomid en gang daglig (se tabel 3). Patienter >75 år har dog en mulig risiko for en øget hyppighed af alvorlige bivirkninger.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

18 tilfælde af overdosering er beskrevet i litteraturen med doser op til 14,4 gram. I tretten af disse tilfælde tog patienterne udelukkende thalidomid; mængden varierede fra 350 mg til 4.000 mg. Disse patienter udviste enten ingen symptomer eller udviste symptomerne døsighed, irritabilitet, en "utilpashed" og/eller hovedpine. Hos et 2-årigt barn, som fik 700 mg, var der et unormalt plantarrespons i tillæg til døsighed og irritabilitet. Der er ikke rapporteret om dødsfald, og alle overdoserede patienter kom sig uden sequelae. Der er ingen specifik antidot ved thalidomidoverdosering. I tilfælde af overdosering monitoreres patientens vitale tegn, og relevant understøttende behandling gives til opretholdelse af blodtryk og respiration.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: L 04 AX 02. Immunsuppressiva, andre immunsuppressiva.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Thalidomid har et kiralt center og benyttes klinisk som racemisk blanding af (+)-(R)-

og (-)-(S)-thalidomid. Thalidomids aktivitetsspektrum er ikke fuldt ud beskrevet.

Virkningsmekanisme

Thalidomid udviser immunmodulerende, antiinflammatorisk og potentielt antineoplastisk aktivitet. Data fra in vitro-forsøg samt kliniske forsøg synes at pege i retning af, at de immunmodulerende, antiinflammatoriske og antineoplastiske virkninger af thalidomid er forbundet med supprimering af en for kraftig tumornekrosefaktor-alfa(TNF-α)-produktion, nedregulering af udvalgte celleoverflade- adhæsionsmolekyler involveret i leukocytmigration samt antiangiogenetisk aktivitet. Thalidomid er endvidereet centralt aktivt, non-barbiturat hypnotisk sedativ. Det har ingen antibakterielle virkninger.

Klinisk virkning og sikkerhed

Resultater fra IFM 99-06, som var et fase 3, randomiseret, ublindet, parallelgruppe, multicenterforsøg har påvist en øget overlevelse, når thalidomid benyttes i kombination med melphalan og prednison i 12 cyklusser af 6 ugers varighed til behandling af nydiagnosticerede patienter med myelomatose. I dette forsøg var patienterne 65-75 år; 41 % (183/447) af patienterne var 70 år eller derover. Mediandosisen af thalidomid var 217 mg og >40 % af patienterne modtog 9 cyklusser. Melphalan og prednison blev givet i doser på henholdsvis 0,25 mg/kg/dag og 2 mg/kg/dag på dag 1 til 4 af hver 6-ugers-cyklus.

Ud over per protokol-analysen blev der foretaget en opdatering af IFM 99-06-forsøget, som leverede yderligere 15 måneders opfølgningsdata. Den mediane samlede overlevelse (OS) var 51,5 ± 4,5 og 33,2 ± 3,2 måneder i henholdsvis MPT- og MP- gruppenrne (97,5 % KI 0,42 - 0,84). Denne 18 måneders forskel var statistisk signifikant med en hazard-ratio på 0,59 for reduktion af risikoen for dødsfald i MPT-armen, et 97,5 % konfidensinterval på 0,42-0,84 og en p-værdi på < 0,001 (se figur 1).

Figur 1: Samlet overlevelse i henhold til behandling

Proportion

1

Behandling

O/N+

Overlevelsestid median ± se (måned)

MP 128/196

MP-T 62/125

33,2 ± 3,2

51,6 ± 4,5

0,8

0,6

0,4

0,2

0 12 24 36 48 60 72 84

Tid fra randomisering (måned)

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af forsøg med thalidomid i alle undergrupper af den pædiatriske population med myelomatose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Absorptionen af thalidomid er langsom efter oral administration. De maksimale plasmakoncentrationer nås 1-5 timer efter indgivelsen. Indtagelse sammen med måltider forsinkede absorptionen, men ændrede ikke den generelle absorptionsgrad.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen af (+)-(R) og (-)-(S) enantiomerer blev påvist at være henholdsvis 55 % og 65 %. Thalidomid er til stede i sæd hos mandlige patienter i mængder, der svarer til plasmakoncentrationen (se pkt. 4.4). Fordelingen af thalidomid er ikke signifikant påvirket af alder, køn, nyrefunktion og blodkemivariable.

Biotransformation

Thalidomid metaboliseres næsten udelukkende ved non-enzymatisk hydrolyse. I plasma udgør uomdannet thalidomid 80 % af de cirkulerende forbindelser. Uomdannet thalidomid udgør kun en mindre del af forbindelserne i urinen (< 3 % af dosis). Ud over thalidomid findes der hydrolyseprodukter, N-(o-karboxybenzoyl)-glutarimid og ftaloylisoglutamin dannet via non- enzymatiske processer, i plasma og hovedsageligt i urinen. Oxidativ metabolisme bidrager ikke signifikant til den overordnede thalidomid-metabolisme. En meget lille del af thalidomid metaboliseres af CYP i leveren. Der findes *in vitro*-data, der angiver, at prednison kan fremkalde enzyminduktion, hvilket muligvis kan reducere den systemiske eksponering af samtidigt anvendte lægemidler. Disse resultaters relevans *in vivo* er ikke kendt.

Elimination

Den gennemsnitlige halveringstid for thalidomid i plasma efter oral administration af doser på mellem 50 mg og 400 mg var 5,5 til 7,3 timer. Efter en enkelt oral dosis på 400 mg radioaktivt mærket thalidomid var den totale gennemsnitlige genfinding 93,6 % af den indgivne dosis på Dag 8. Hovedparten af den radioaktive dosis blev udskilt inden for 48 timer efter indgivelse. Den primære udskillelsesvej var via urinen (> 90 %), mens fækal udskillelse var begrænset.

Der er et lineært forhold mellem legemsvægt og estimeret thalidomid-clearance. Hos myelomatose- patienter med en legemsvægt mellem 47-133 kg varierede thalidomid-clearance fra ca. 6-12 l/t, hvilket repræsenterer en stigning i thalidomid-clearance på 0,621 l/t pr. 10 kg forøgelse af legemsvægt.

Linearitet/non-linearitet

Den totale systemiske eksponering (AUC) er proportional med dosis ved enkeltdosis-betingelser. Der er ikke observeret nogen tidsafhængighed for farmakokinetikken.

Nedsat lever- og nyrefunktion

Thalidomid metaboliseres kun minimalt via leverens CYP-system, og uomdannet thalidomid udskilles ikke gennem nyrerne. Foranstaltninger af nyrefunktion (CrCl) og leverfunktionen (Blodkemi) angiver minimal påvirkning af nyre- og leverfunktion på farmakokinetikken af thalidomid. Som sådan forventes thalidomids metabolisme ikke at blive påvirket af hepatisk eller renal dysfunktion. Data for patienter med nyresygdom i slutstadiet tyder ikke på, at nyrefunktionen påvirker thalidomids farmakokinetik.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Efter et års dosering blev der hos hanhunde observeret reversible galdepropper i canaliculi ved eksponering, der var over 1,9 gange større end human eksponering.

Nedsat trombocyttal fandtes i forsøg med mus og rotter. Sidstnævnte synes at være relateret til thalidomid og forekom ved eksponering, der var over 2,4 gange større end human eksponering. Det nedsatte trombocyttal medførte ikke kliniske tegn.

I et etårigt forsøg med hunde blev der observeret forstørrelse og/eller blålig misfarvning af mælkekirtlerne og forlænget østrus hos tæver ved eksponering på henholdsvis 1,8 gange og større end 3,6 gange human eksponering. Betydningen for mennesker er ukendt.

Thalidomids virkning på skjoldbruskkirtlens funktion blev vurderet hos både rotter og hunde. Der blev ikke observeret nogen virkning hos hunde; men hos rotter var der en synlig dosisafhægig reduktion af totalt og frit T4, som var mere ensartet hos hunnerne.

Der blev ikke påvist mutagene eller genotoksiske virkninger ved analyse af thalidomid med et standardpanel af genotoksiske tests. Der blev ikke observeret tegn på karcinogenicitet i mus, han- eller hunrotter ved eksponering på henholdsvis ca. 15, 13 og 39 gange den anslåede kliniske AUC ved anbefalet startdosis.

Dyreforsøg har vist forskelle i arternes følsomhed over for thalidomids teratogene virkninger. Hos mennesker er thalidomid et bevist teratogen.

Et forsøg med kaniner kaniner viste ingen påvirkning af fertilitetsindeks hos hverken hanner eller hunner, skønt testikeldegeneration blev observeret hos hannerne.

Et peri- og postnatal toksicitetsforsøg udført på kaniner med thalidomid indgivet ved doser på op til 500 mg/kg/dag medførte aborter, forøget antal dødfødsler og reduceret levedygtighed af ungerne under amning. Unger fra hunner behandlet med thalidomid havde forhøjet abortfrekvens, nedsat forøgelse af kropsvægt, ændringer i indlæring og hukommelse, nedsat fertilitet og reduceret graviditetsindeks.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Indhold af kapsel

Isomalt (E953)

Croscarmellosenatrium

Natriumstearylfumarat

Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 30 °C.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

PVC/PCTFE/aluminium-blisterkort med 14 kapsler

Pakningsstørrelse: 28 kapsler (2 blisterstrips) pakket i en lommepakning.

PVC/PCTFE/aluminium-blisterkort (enhedsperforeret) med 1×7 kapsler

Pakningsstørrelse: 1×28 kapsler (4 blisterstrips) pakket i en kartonæske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Kapslerne må ikke åbnes eller knuses. Hvis pulveret med thalidomid kommer i kontakt med huden, skal huden straks vaskes grundigt med sæbe og vand. Hvis thalidomid kommer i kontakt med slimhinder, skal der skylles grundigt med vand.

Sundhedspersonalet og omsorgspersoner skal bære engangshandsker, når de håndterer blisteren eller kapslen. Handskerne skal derefter tages forsigtigt af for at forhindre eksponering af huden, anbringes i en plastpose af polyethylen, som kan forsegles, og bortskaffes i overensstemmelse med de lokale krav. Derefter skal hænderne vaskes grundigt med sæbe og vand. Kvinder, der er gravide eller tror, de kan være gravide, må ikke håndtere blisteren eller kapslen (se pkt. 4.4).

Ikke anvendte kapsler skal returneres til apoteket ved behandlingens afslutning.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

61591

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

26. november 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

19. oktober 2023