



München, April 2013

Mitteilung an Angehörige der Heilberufe über das Risiko des Auftretens hämatologischer sekundärer Primärmalignome bei Patienten, die mit Thalidomid behandelt werden

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

Celgene Europe Limited möchte Ihnen in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelbehörde und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte folgende wichtige Informationen mitteilen:

Zusammenfassung

- In einer derzeit laufenden klinischen Studie an Patienten mit zuvor unbehandeltem multiplen Myelom, welche die Kombination Melphalan, Prednison und Thalidomid erhielten, wurde eine statistisch signifikante Zunahme von hämatologischen sekundären Primärmalignomen (akute myeloische Leukämie und myelodysplastische Syndrome) beobachtet, verglichen mit Patienten, die Lenalidomid plus Dexamethason erhielten.
- Das Risiko für hämatologische sekundäre Primärmalignome unter Thalidomid nahm im Laufe der Zeit zu und betrug nach 2 Jahren etwa 2 % und nach 3 Jahren etwa 4 %.
- Vor Beginn einer Behandlung mit Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison müssen daher sowohl der mit Thalidomid erzielte Nutzen als auch das Risiko für das Auftreten einer akuten myeloischen Leukämie (AML) und myelodysplastischer Syndrome (MDS) berücksichtigt werden.
- Die Patienten sollten vor und während der Behandlung mithilfe der üblichen Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung sorgfältig untersucht und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Seite 1 von 3

Weitere Informationen zu den Sicherheitsbedenken und Anwendungsempfehlungen

Thalidomid Celgene ist in der Europäischen Union zugelassen für die Anwendung in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom ab einem Alter von ≥ 65 Jahren bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht in Frage kommt.

Die Beobachtung eines Ungleichgewichts im Auftreten von hämatologischen sekundären Primärmalignomen, führte zu einer eingehenden Überprüfung der derzeit laufenden klinischen Studie MM-020. Die Überprüfung der Studie ergab, dass AML/MDS zu einem höheren Prozentsatz bei Patienten, welche Melphalan, Prednison und Thalidomid erhielten (1,8 %), diagnostiziert wurde, im Vergleich zu Patienten, welche Lenalidomid plus Dexamethason erhielten (0,3 %). Unter Thalidomid nahm das Risiko im Laufe der Zeit zu und betrug nach 2 Jahren etwa 2 % und nach 3 Jahren etwa 4 %. Der mediane Beobachtungszeitraum dieser derzeit laufenden klinischen Studie beträgt 22,3 Monate.

Die beobachteten Fälle deuten auf ein erhöhtes Risiko für AML/MDS unter Thalidomid hin, wenn es bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom mit Melphalan, einem bekanntermaßen Leukämie auslösenden Medikament, kombiniert wird. Studienübergreifende Vergleiche zwischen der Studie MM-020⁽¹⁾ und der Studie MM-015⁽²⁾ zeigen, dass das relative Risiko für die Entwicklung von AML/MDS bei Patienten, die Melphalan, Prednison und Thalidomid erhielten, dreimal so hoch ist wie bei Patienten, die Melphalan und Prednison allein erhielten (Hazard Ratio = 0,31, 95 % KI: 0,07; 1,47).

Ein erhöhtes Risiko für sekundäre Primärmalignome, einschließlich AML und MDS, wurde auch bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom beobachtet, welche Lenalidomid in Kombination mit Melphalan, oder unmittelbar nach Anwendung von hochdosiertem Melphalan und einer autologen Stammzellentransplantation erhielten.

Die Fachinformation für Thalidomid Celgene wurde aktualisiert, um dieses Risiko aufzunehmen (siehe Anhang).

Aufforderung zur Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Wir möchten Sie daran erinnern, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Thalidomide Celgene gemäß den national geltenden Vorgaben für die Meldung von Spontanberichten zu melden sind an die:

Celgene GmbH , Abt. Arzneimittelsicherheit
Joseph-Wild-Str. 20, 81829 München
Fax: 089-451519-023
Email: drugsafety-germany@celgene.com
Internet: www.celgene.de

oder an das:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
Fax: 0228 / 99 307-5207
Internet: www.bfarm.de => Pharmakovigilanz => Formulare.

Weitere Informationen

Falls Sie weitere Fragen haben oder Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an den für Sie zuständigen Celgene-Mitarbeiter oder an die Zentrale von Celgene Deutschland unter:

Celgene GmbH, Joseph-Wild-Str. 20, 81829 München
Tel.: 089-451519-010
Email: info@celgene.de
Internet: www.celgene.de

Anhang

Aktualisierte Fachinformation Thalidomid Celgene mit hervorgehobenen Änderungen.

¹ Studie MM-020 – Eine Phase III, multizentrische, randomisierte, offene dreiarmige Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lenalidomid plus niedrig dosiertem Dexamethason, verabreicht bis zur Progression oder über 18 vierwöchige Behandlungszyklen im Vergleich zur Kombination Melphalan, Prednison und Thalidomid, verabreicht über 12 sechswöchige Behandlungszyklen bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die entweder ≥ 65 Jahre alt oder keine Kandidaten für eine Stammzellentransplantation sind.

² Studie MM-015 – Eine Phase III, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte dreiarmige Parallelgruppen-Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lenalidomid (R; Tagesdosis 10 mg) in Kombination mit einer Standarddosis Melphalan/Prednison (MP) versus Placebo plus Melphalan und Prednison (MPp) bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die 65 Jahre oder älter sind und für eine autologe Stammzellentransplantation nicht in Frage kommen.

Mit freundlichen Grüßen,

Celgene GmbH



i.V. Prof. Dr. med. Simone Boehrer
Medizinische Direktorin



i.V. Dr. Manuela Preda
Leiterin Arzneimittelsicherheit

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

(FACHINFORMATION)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thalidomide Celgene 50 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 50 mg Thalidomid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Weißer lichtundurchlässige Kapseln mit der Aufschrift „Thalidomide Celgene 50 mg“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Thalidomide Celgene in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem multiplen Myelom ab einem Alter von ≥ 65 Jahren bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht in Frage kommt.

Thalidomide Celgene muss über das Thalidomide Celgene-Schwangerschafts-Präventions-Programm verschrieben und abgegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Thalidomid-Therapie darf nur von Ärzten eingeleitet und beaufsichtigt werden, die Erfahrung in der Anwendung von immunmodulatorischen oder chemotherapeutischen Wirkstoffen haben und denen die Risiken einer Thalidomid-Behandlung sowie die notwendigen Kontrollmaßnahmen vollumfänglich bekannt sind (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Empfohlene Dosis

Die empfohlene orale Dosis beträgt 200 mg pro Tag.

Es sollten maximal 12 Zyklen von jeweils 6 Wochen gegeben werden.

Die Patienten sollten auf Folgendes überwacht werden: thromboembolische Ereignisse, periphere Neuropathie, Ausschlag/Hautreaktionen, Bradykardie, Synkope, Somnolenz, **Neutropenie und Thrombozytopenie** (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Je nach beobachteter Toxizität, abhängig vom ~~gemäß~~-NCI-CTC-(National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) ~~Grad, Kriterien~~ kann eine Dosisverzögerung, eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein.

Thromboembolische Ereignisse

Mindestens während der ersten 5 Monate der Behandlung sollte insbesondere bei Patienten mit weiteren thrombogenen Risikofaktoren eine Thromboseprophylaxe durchgeführt werden. Die Anwendung von Arzneimitteln zur Thromboseprophylaxe, wie niedermolekulare Heparine oder Warfarin, sollte empfohlen werden. Die Entscheidung, Arzneimittel zur Thromboseprophylaxe anzuwenden, sollte bei jedem Patienten individuell nach einer sorgfältigen Bewertung der zugrundeliegenden Risikofaktoren getroffen werden (siehe Abschnitt 4.4, 4.5 und 4.8).

Falls bei einem Patienten ein thromboembolisches Ereignis auftritt, ist die Behandlung zu unterbrechen und eine standardgemäße Antikoagulation einzuleiten. Sobald der Patient unter der Antikoagulationsbehandlung stabilisiert ist und etwaige Komplikationen des thromboembolischen Ereignisses behandelt wurden, kann die Thalidomid-Behandlung unter Umständen nach Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit der ursprünglichen Dosis wiederaufgenommen werden. Während der Thalidomid-Therapie sollte die Antikoagulationsbehandlung bei dem Patienten fortgeführt werden.

Neutropenie

Die Leukozytenzahl und das Differentialblutbild müssen entsprechend den onkologischen Leitlinien laufend kontrolliert werden, insbesondere bei Patienten, die für eine Neutropenie anfälliger sein können. Je nach beobachteter Toxizität, abhängig vom NCI-CTC-Grad, kann eine Dosisverzögerung, eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein.

Thrombozytopenie

Die Thrombozytenzahl muss entsprechend den onkologischen Leitlinien laufend kontrolliert werden. Je nach beobachteter Toxizität, abhängig vom NCI-CTC-Grad, kann eine Dosisverzögerung, eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein.

Periphere Neuropathie

Dosismodifikationen aufgrund peripherer Neuropathie sind in Tabelle 1 beschrieben.

Tabelle 1: Empfohlene Dosismodifikationen bei einer mit Thalidomide Celgene in Zusammenhang stehenden Neuropathie in der First-line-Therapie des multiplen Myeloms

Schweregrad der Neuropathie	Modifikation der Dosis und des Behandlungsregimes
Grad 1 (Parästhesie, Schwäche und/oder Verlust von Reflexen) ohne Funktionsverlust	Der Patient sollte durch weitere klinische Untersuchungen überwacht werden. Bei Verschlechterung der Symptomatik ist eine Reduktion der Dosis in Betracht zu ziehen. Jedoch folgt einer Dosisreduktion nicht unbedingt eine Verbesserung der Symptome.
Grad 2 (funktions- aber nicht die Alltagsaktivität beeinträchtigend)	Dosis reduzieren oder Behandlung unterbrechen und den Patienten durch weitere klinische und neurologische Untersuchungen überwachen. Sollte sich keine Besserung einstellen oder eine weitere Verschlechterung der Neuropathie auftreten, ist die Behandlung zu unterbrechen. Bei einem Abklingen der Neuropathie auf Grad 1 oder besser kann die Behandlung je nach Nutzen-Risiko-Abwägung wiederaufgenommen werden.
Grad 3 (die Alltagsaktivität beeinträchtigend)	Behandlung abbrechen
Grad 4 (behindernde Neuropathie)	Behandlung abbrechen

Ältere Personen

Für ältere Patienten werden keine spezifischen Dosisanpassungen empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Die Anwendung von Thalidomide Celgene wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht speziell untersucht. Für diese Patientengruppen liegen keine speziellen Dosierungsempfehlungen vor. Patienten mit schweren Organschäden sollten sorgfältig auf Nebenwirkungen beobachtet werden.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet multiples Myelom keinen relevanten Nutzen von Thalidomide Celgene bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Um die Auswirkungen von Somnolenz zu reduzieren, sollte Thalidomide Celgene als Einzeldosis vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Dieses Arzneimittel kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Thalidomid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangere Frauen (siehe Abschnitt 4.6)
- Gebärfähige Frauen, es sei denn, alle Anforderungen des Thalidomide Celgene-Schwangerschafts-Präventions-Programms (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6) werden erfüllt
- Patienten, die die erforderlichen Verhütungsmaßnahmen nicht anwenden können oder wollen (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Teratogene Wirkungen

Thalidomid wirkt beim Menschen hochgradig teratogen und führt in hohem Maße zu schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Missbildungen. Thalidomid darf niemals von schwangeren Frauen eingenommen werden oder von Frauen, die schwanger werden könnten, es sei denn, alle Anforderungen des Thalidomide Celgene-Schwangerschafts-Präventions-Programms werden erfüllt. Die Anforderungen des Thalidomide Celgene-Schwangerschafts-Präventions-Programms müssen von allen männlichen und weiblichen Patienten erfüllt werden.

Kriterien für nicht gebärfähige Frauen

Eine Patientin oder die Partnerin eines Patienten wird als gebärfähig eingestuft, es sei denn, sie erfüllt mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Alter von ≥ 50 Jahren und seit ≥ 1 Jahr auf natürliche Weise amenorrhöisch*
- Vorzeitige Ovarialinsuffizienz, die durch einen Facharzt für Gynäkologie bestätigt wurde
- Vorherige bilaterale Salpingo-Oophorektomie oder Hysterektomie
- XY-Genotyp, Turner-Syndrom, Uterusagenesie

*Amenorrhö nach einer Tumortherapie schließt eine Gebärfähigkeit nicht aus.

Beratung

Bei gebärfähigen Frauen ist Thalidomid kontraindiziert, es sei denn, alle folgenden Voraussetzungen werden erfüllt:

- Die Patientin ist sich des teratogenen Risikos für das ungeborene Kind bewusst.
- Die Patientin versteht die Notwendigkeit der Durchführung einer zuverlässigen Kontrazeption, die ohne jegliche Unterbrechung 4 Wochen vor Therapiebeginn, während der gesamten Dauer der Behandlung und 4 Wochen nach Beendigung der Therapie angewendet werden muss.
- Auch wenn eine gebärfähige Frau amenorrhöisch ist, muss sie alle Anweisungen für eine zuverlässige Empfängnisverhütung befolgen.
- Die Patientin muss in der Lage sein, zuverlässige kontrazeptive Maßnahmen einzuhalten.

- Die Patientin wurde informiert und versteht die möglichen Konsequenzen einer Schwangerschaft und die Notwendigkeit, sich sofort untersuchen zu lassen, falls das Risiko besteht, dass eine Schwangerschaft eingetreten ist.
- Die Patientin versteht die Notwendigkeit, die Behandlung schnellstmöglich zu beginnen, sobald Thalidomid nach einem negativen Schwangerschaftstest an sie abgegeben wurde.
- Die Patientin versteht die Notwendigkeit von Schwangerschaftstests und erklärt sich bereit, einen solchen alle 4 Wochen durchführen zu lassen.
- Die Patientin bestätigt, dass sie die Gefahren und erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen versteht, die mit der Anwendung von Thalidomid verbunden sind.

Da Thalidomid im Sperma vorhanden ist, müssen männliche Patienten unter der Thalidomid-Therapie die folgenden Voraussetzungen erfüllen:

- Der Patient muss sich des teratogenen Risikos bewusst sein, wenn er mit einer schwangeren Frau sexuell verkehrt.
- Der Patient versteht die Notwendigkeit der Verwendung eines Kondoms, wenn er mit einer schwangeren Frau oder einer gebärfähigen Frau, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet, sexuell verkehrt.

Der verschreibende Arzt muss sicherstellen, dass:

- der Patient / die Patientin die Anforderungen des Thalidomide Celgene-Schwangerschafts-Präventions-Programms einhält.
- der Patient / die Patientin bestätigt, dass er (sie) die zuvor angeführten Bedingungen versteht.

Kontrazeption

Gebärfähige Frauen müssen 4 Wochen vor Therapiebeginn, während der gesamten Dauer der Behandlung und für 4 Wochen nach Beendigung der Thalidomid-Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Dies gilt auch für den Fall einer Einnahmeunterbrechung, es sei denn, die Patientin sichert eine absolute und ununterbrochene Abstinenz zu, die sie jeden Monat neu bestätigen muss. Patientinnen, die bisher keine zuverlässige Kontrazeption angewendet haben, müssen zur Beratung bevorzugt an entsprechend ausgebildetes medizinisches Fachpersonal überwiesen werden, damit Maßnahmen zur Empfängnisverhütung eingeleitet werden können.

Die folgenden Methoden sind Beispiele für eine zuverlässige Empfängnisverhütung:

- Subkutanes Hormonimplantat
- Levonorgestrel-freisetzendes Intrauterin-Pessar (IUP)
- Depot-Medroxyprogesteronacetat
- Sterilisation (Tubenligatur)
- Geschlechtsverkehr ausschließlich mit einem vasektomierten Partner. Die Vasektomie muss durch zwei negative Samenanalysen bestätigt worden sein.
- Reine Progesteron-Pillen (d. h. Desogestrel) mit ovulationsinhibierender Wirkung

Angesichts des erhöhten Risikos für venöse Thromboembolien bei Patienten mit multiplem Myelom werden kombinierte orale Kontrazeptiva nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn eine Patientin gegenwärtig ein kombiniertes orales Kontrazeptivum anwendet, sollte sie auf eine der oben aufgeführten zuverlässigen Methoden umgestellt werden. Das Risiko für eine venöse Thromboembolie bleibt für 4–6 Wochen nach Absetzen eines kombinierten oralen Kontrazeptivums weiter bestehen.

Schwangerschaftstests

Bei gebärfähigen Frauen müssen medizinisch überwachte Schwangerschaftstests mit einer Sensitivität von mindestens 25 mIE/ml wie unten beschrieben durchgeführt werden. Diese Anforderung bezieht sich auch auf gebärfähige Frauen, die absolut und ununterbrochen abstinent sind.

Vor Behandlungsbeginn

Ein medizinisch überwachter Schwangerschaftstest sollte während des Arztbesuchs, bei dem Thalidomid verschrieben wird, oder in den 3 Tagen vor dem Besuch bei dem verschreibenden Arzt durchgeführt werden, nachdem die Patientin für mindestens 4 Wochen eine zuverlässige Kontrazeptionsmethode angewendet hat. Der Test muss sicherstellen, dass die Patientin nicht schwanger ist, wenn sie die Therapie mit Thalidomid beginnt.

Verlaufskontrolle und Behandlungsende

Ein medizinisch überwachter Schwangerschaftstest muss alle 4 Wochen, einschließlich 4 Wochen nach Ende der Behandlung, wiederholt werden. Diese Schwangerschaftstests sollten am Tag der ärztlichen Verschreibung oder in den 3 Tagen vor dem Besuch beim verschreibenden Arzt vorgenommen werden.

Männer

Da Thalidomid im Sperma vorhanden ist, müssen männliche Patienten während der gesamten Therapiedauer, für 1 Woche während Einnahmeunterbrechungen und/oder für 1 Woche nach Beendigung der Behandlung ein Kondom verwenden, wenn ihre Partnerin schwanger ist oder wenn sie gebärfähig ist und keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet.

Einschränkungen hinsichtlich der Verschreibung und Abgabe des Arzneimittels

Bei gebärfähigen Frauen sollte das Rezept für Thalidomide Celgene für eine Behandlungsdauer von maximal 4 Wochen ausgestellt werden. Zur Fortsetzung der Behandlung ist die Ausstellung eines neuen Rezepts erforderlich. Im Idealfall sollten der Schwangerschaftstest, das Ausstellen des Rezeptes und die Abgabe des Arzneimittels am gleichen Tag erfolgen. Die Abgabe von Thalidomid sollte innerhalb von maximal 7 Tagen nach Ausstellung des Rezeptes erfolgen.

Bei allen anderen Patienten sollte das Rezept für Thalidomide Celgene für maximal 12 Wochen ausgestellt werden. Zur Fortsetzung der Behandlung ist die Ausstellung eines neuen Rezepts erforderlich.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

Die Patienten sollten angewiesen werden, dieses Arzneimittel niemals an eine andere Person weiterzugeben und alle nicht eingenommenen Kapseln nach Abschluss der Behandlung an ihren Apotheker zurückzugeben.

Während der Behandlung und 1 Woche nach Abschluss der Thalidomid-Behandlung dürfen die Patienten weder Blut noch Samen spenden.

Informationsmaterialien

Um Patienten darin zu unterstützen, eine fetale Exposition zu vermeiden, und um Ihnen zusätzliche wichtige Sicherheitsinformationen zur Kenntnis zu bringen, wird der Inhaber der Zulassung den Angehörigen der Heilberufe entsprechende Informationsmaterialien zur Verfügung stellen. Das Thalidomide Celgene-Schwangerschafts-Präventions-Programm verleiht den Warnungen zur Teratogenität von Thalidomid mehr Nachdruck und gibt vor Behandlungsbeginn Hinweise zur Kontrazeption sowie Anleitungen zur Notwendigkeit von Schwangerschaftstests. Gebärfähige Patientinnen und soweit zutreffend männliche Patienten sollten vom Arzt umfassende Informationen über das teratogene Risiko und die Maßnahmen zur Empfängnisverhütung erhalten, wie sie im Thalidomide Celgene-Schwangerschafts-Präventions-Programm vorgegeben sind.

Amenorrhö

Die Anwendung von Thalidomid könnte mit Menstruationsstörungen einschließlich Amenorrhö assoziiert sein. Bei einer unter der Behandlung mit Thalidomid auftretenden Amenorrhö ist so lange vom Vorliegen einer Schwangerschaft auszugehen, bis medizinisch gesichert ist, dass die Patientin nicht schwanger ist. Ein eindeutiger Mechanismus, über den Thalidomid eine Amenorrhö auslösen kann, ist bislang nicht geklärt. Die gemeldeten Ereignisse traten bei jungen (prämenopausalen) Frauen (medianes Alter 36 Jahre) auf, die Thalidomid für andere Indikationen als multiples Myelom erhielten und bei denen die Amenorrhö innerhalb von 6 Monaten nach Behandlungsbeginn auftrat und bei Absetzen von Thalidomid reversibel war. In dokumentierten

Fallberichten mit Hormonbestimmungen war das Amenorrhö-Ereignis mit verminderten Östradiolspiegeln und erhöhten FSH/LH-Spiegeln assoziiert. Sofern vorliegend, war die Bestimmung der Anti-Ovar-Antikörper negativ und der Prolaktinspiegel innerhalb des Normalbereichs.

Herz- und Gefäßerkrankungen

Myokardinfarkt

Es liegen Berichte über Myokardinfarkte (MI) bei Patienten vor, die mit Thalidomid behandelt wurden, insbesondere von Patienten mit bekannten Risikofaktoren. Patienten mit bekannten Risikofaktoren für einen MI, einschließlich einer früher aufgetretenen Thrombose, sind engmaschig zu überwachen und es sollten Maßnahmen ergriffen werden, um zu versuchen alle beeinflussbaren Risikofaktoren (wie z. B. Rauchen, Hypertonie und Hyperlipidämie) zu minimieren.

Venöse und arterielle thromboembolische Ereignisse

Bei Patienten, die mit Thalidomid behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (wie tiefe Venenthrombose und pulmonale Embolie) sowie für arterielle thromboembolische Ereignisse (wie Myokardinfarkt und zerebrovaskuläre Ereignisse) (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko scheint während der ersten 5 Behandlungsmonate am größten zu sein. Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe und zur Dosierung/Antikoagulationstherapie sind in Abschnitt 4.2 aufgeführt.

Ein thromboembolisches Ereignis in der Vorgeschichte oder die gleichzeitige Gabe erythropoetischer Arzneimittel oder anderer zum Beispiel im Rahmen einer Hormonersatztherapie gegebenen Arzneimittel können das Thromboembolierisiko bei diesen Patienten ebenfalls erhöhen. Aus diesem Grund sollten diese Arzneimittel bei Patienten mit multiplem Myelom, die Thalidomid mit Prednison und Melphalan erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Insbesondere bei einer Hämoglobinkonzentration über 12 g/dl sollten erythropoetische Arzneimittel abgesetzt werden. Es sollten Maßnahmen ergriffen werden, um zu versuchen alle beeinflussbaren Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Hypertonie und Hyperlipidämie) zu minimieren.

Patienten und Ärzten wird geraten, auf Anzeichen und Symptome von Thromboembolien zu achten. Patienten sollten angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, falls sie Symptome wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen oder ein Anschwellen der Arme oder Beine entwickeln.

Periphere Neuropathie

Eine periphere Neuropathie ist eine sehr häufige und potenziell schwerwiegende Nebenwirkung der Behandlung mit Thalidomid, die zu irreversiblen Schäden führen kann (siehe Abschnitt 4.8). In einer Phase III-Studie lag die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer peripheren Neuropathie bei 42,3 Wochen.

Wenn bei einem Patienten eine periphere Neuropathie auftritt, sollten Dosis und Behandlungsschema entsprechend den Angaben in Abschnitt 4.2 angepasst werden.

Die sorgfältige Beobachtung von Patienten auf Symptome der peripheren Neuropathie wird empfohlen. Zu den Symptomen gehören Parästhesie, Dysästhesie, leichte Schmerzen, Koordinationsstörungen oder Schwäche.

Es wird empfohlen, dass klinische und neurologische Untersuchungen vor Beginn der Thalidomid-Behandlung bei den Patienten durchgeführt werden und während der Behandlung regelmäßige Routine-Kontrollen erfolgen. Arzneimittel, die bekanntermaßen mit dem Auftreten einer Neuropathie in Verbindung gebracht werden, sollten bei Patienten, die Thalidomid erhalten, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Thalidomid kann zudem eine bestehende Neuropathie potenziell verstärken und sollte daher nicht bei Patienten mit klinischen Zeichen oder Symptomen einer peripheren Neuropathie angewendet werden, es sei denn, der klinische Vorteil überwiegt die Risiken.

Synkope, Bradykardie und atrioventrikulärer Block

Patienten sollten hinsichtlich des Auftretens von Synkopen, Bradykardien und eines atrioventrikulären Blocks kontrolliert werden. Gegebenenfalls kann eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung erforderlich sein.

Hämatologische Funktionsstörungen

Neutropenie

Die Inzidenz der als Nebenwirkung gemeldeten Neutropenie Grad 3 oder 4 war bei Patienten mit multiplen Myelom, die MPT (Melphalan, Prednison, Thalidomid) erhielten, höher als bei denjenigen, die MP (Melphalan, Prednison) erhielten: 42,7% versus 29,5% (IFM 99-06 Studie). Nach Markteinführung wurde über Nebenwirkungen wie febrile Neutropenie und Panzytopenie mit Thalidomid berichtet. Die Patienten müssen überwacht werden und eine Dosisverzögerung, eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Thrombozytopenie

Bei Patienten mit multiplen Myelom, die MPT erhielten, wurde über das Auftreten von Thrombozytopenie, einschließlich Nebenwirkungen mit Grad 3 oder 4, berichtet. Die Patienten müssen überwacht werden und eine Dosisverzögerung, eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Patienten und Ärzte sind angehalten, insbesondere bei Anwendung von Begleitmedikationen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen, auf Anzeichen und Symptome von Blutungen, einschließlich Petechien, Epistaxis und gastrointestinale Blutungen, zu achten (siehe Abschnitt 4.8).

Leberfunktionsstörungen

Es wurde von Leberfunktionsstörungen, in erster Linie von auffälligen Leberwerten, berichtet. Zwischen hepatozellulären und cholestatischen Auffälligkeiten zeichnete sich kein bestimmtes Muster ab, wobei in manchen Fällen Mischformen vorlagen. Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb der ersten 2 Behandlungsmonate auf und bildeten sich ohne Behandlung spontan nach Absetzen von Thalidomid zurück. Die Patienten müssen hinsichtlich der Leberfunktion überwacht werden, insbesondere bei vorbestehender Lebererkrankung oder Anwendung von Begleitmedikationen, die mit einem erhöhten Risiko für Leberfunktionsstörungen einhergehen (siehe Abschnitt 4.8).

Hautreaktionen

Falls bei dem Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt eine toxische Hautreaktion, wie z. B. ein Stevens-Johnson-Syndrom, auftritt, sollte die Behandlung dauerhaft abgebrochen werden.

Somnolenz

Thalidomid verursacht häufig Somnolenz. Patienten sollten angewiesen werden, Situationen zu vermeiden, in denen Somnolenz ein Problem darstellen könnte, und sie sollten ärztlichen Rat einholen, bevor sie andere Arzneimittel anwenden, die bekanntermaßen Somnolenz verursachen. Patienten sollten sorgfältig beobachtet werden; eine Dosisanpassung könnte erforderlich sein.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die zur Ausführung gefährlicher Betätigungen erforderlichen geistigen und/oder körperlichen Fähigkeiten beeinträchtigt werden können (siehe Abschnitt 4.7).

Tumorlyse-Syndrom

Das Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom besteht bei Patienten mit einer hohen Tumorlast vor Behandlungsbeginn. Diese Patienten sind engmaschig zu überwachen und es müssen geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Schwere Infektionen

Die Patienten sind hinsichtlich des Auftretens schwerer Infektionen einschließlich Sepsis und septischer Schock zu überwachen.

Akute myeloische Leukämie (AML) und myelodysplastische Syndrome (MDS)

Eine statistisch signifikante Zunahme von AML und MDS wurde in einer derzeit laufenden klinischen Studie an Patienten mit zuvor unbehandeltem MM beobachtet, welche die Kombination Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT) erhielten. Das Risiko nimmt im Laufe der Zeit zu und betrug nach zwei Jahren etwa 2% und nach drei Jahren etwa 4%. Ferner wurde bei Patienten mit neu diagnostiziertem MM ein Anstieg sekundärer Primärmalignome (SPM) unter Lenalidomid beobachtet. Unter den invasiven SPMs wurden Fälle von MDS/AML bei Patienten beobachtet, die Lenalidomid in Kombination mit Melphalan oder unmittelbar im Anschluss an hochdosiertes Melphalan und eine autologe Stammzelltransplantation erhielten.

Der mit Thalidomid erzielte Nutzen und das Risiko für das Auftreten von AML und MDS müssen vor Beginn der Behandlung mit Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison berücksichtigt werden. Die Ärzte sollten die Patienten vor und während der Behandlung mithilfe der üblichen Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung sorgfältig untersuchen und gegebenenfalls eine Therapie einleiten.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Studien an gesunden Probanden und Patienten mit multiplem Myelom deuten darauf hin, dass Thalidomid keinem signifikanten Einfluss durch die Nieren- oder Leberfunktion unterliegt (siehe Abschnitt 5.2). Dies wurde allerdings nicht formell in Studien an Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion untersucht, daher sollten Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sorgfältig auf jegliche Nebenwirkungen beobachtet werden.

Allergische Reaktionen

Es wurden Fälle von allergischen Reaktionen/Angioödem berichtet. Thalidomid sollte abgesetzt werden, wenn ein Hautausschlag auftritt, und die Anwendung sollte erst nach angemessener klinischer Einschätzung wieder begonnen werden. Falls ein Angioödem auftritt, darf die Anwendung von Thalidomid nicht mehr fortgesetzt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Thalidomid stellt ein schlechtes Substrat für die Cytochrom-P450-Isoenzyme dar und daher sind klinisch relevante Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die Inhibitoren und/oder Induktoren dieses Enzymsystems sind, unwahrscheinlich. Die nicht-enzymatische Hydrolyse von Thalidomid, die den primären Clearance-Mechanismus darstellt, lässt darauf schließen, dass das Potenzial für Wechselwirkungen zwischen Thalidomid und anderen Arzneimitteln gering ist.

Verstärkung der sedativen Wirkung anderer Arzneimittel

Thalidomid hat sedative Eigenschaften, so dass es zu einer Verstärkung der Sedierung kommen kann, die durch Anxiolytika, Hypnotika, Antipsychotika, H₁-Antihistaminika, Opiatderivate, Barbiturate und Alkohol verursacht wird. Die Gabe von Thalidomid in Kombination mit Arzneimitteln, die Schläfrigkeit verursachen, sollte mit Vorsicht erfolgen.

Bradykarde Wirkung

Aufgrund des Potenzials von Thalidomid, Bradykardie zu verursachen, sollten Arzneimittel, die die gleiche pharmakodynamische Wirkung besitzen, mit Vorsicht angewendet werden, wie zum Beispiel Wirkstoffe, von denen bekannt ist, dass sie Torsade de Pointes-Tachykardien verursachen, Beta-Blocker oder Cholinesterasehemmer.

Bekanntermaßen eine periphere Neuropathie verursachende Arzneimittel

Arzneimittel, die bekanntermaßen mit dem Auftreten einer peripheren Neuropathie in Verbindung gebracht werden (z. B. Vincristin und Bortezomib), sollten bei Patienten, die Thalidomid erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

Hormonelle Kontrazeptiva

Thalidomid weist keine Wechselwirkungen mit hormonellen Kontrazeptiva auf. Bei 10 gesunden Frauen wurden die pharmakokinetischen Profile von Norethindron und Ethinylestradiol nach der

Gabe einer Einzeldosis von 1,0 mg Norethindronacetat und 0,75 mg Ethinylestradiol untersucht. Die Ergebnisse waren mit und ohne gleichzeitige Gabe von Thalidomid 200 mg/Tag im Fließgleichgewicht ähnlich. Jedoch wird die Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva aufgrund des erhöhten Risikos für venöse thromboembolische Ereignisse nicht empfohlen.

Warfarin

Die Gabe mehrerer Dosen von 200 mg Thalidomid pro Tag über 4 Tage hatte bei gesunden Freiwilligen keine Auswirkungen auf die *International Normalized Ratio* (INR). Jedoch werden aufgrund des erhöhten Thromboserisikos bei Krebspatienten und wegen eines potenziell beschleunigten Metabolismus von Warfarin bei gleichzeitiger Einnahme von Kortikosteroiden engmaschige Kontrollen der INR-Werte unter der Kombinationstherapie mit Thalidomid und Prednison sowie während der ersten Wochen nach Therapieende empfohlen.

Digoxin

Thalidomid weist keine Wechselwirkungen mit Digoxin auf. Bei 18 gesunden männlichen Freiwilligen hatte die Gabe mehrerer Dosen von 200 mg Thalidomid keine ersichtlichen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis Digoxin. Des Weiteren hatte die Gabe einer Einzeldosis von 0,5 mg Digoxin keine ersichtlichen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Thalidomid. Es ist nicht bekannt, ob dies bei Patienten mit multiplem Myelom anders sein wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen / Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Gebärfähige Frauen müssen 4 Wochen vor Behandlungsbeginn, während der Behandlung und 4 Wochen nach Beendigung der Thalidomid-Therapie eine zuverlässige Methode der Kontrazeption anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Sollte es bei einer Frau, die mit Thalidomid behandelt wird, zu einer Schwangerschaft kommen, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen und die Patientin zur weiteren Beurteilung und Beratung an einen auf dem Gebiet der Teratologie spezialisierten oder hierin erfahrenen Arzt überwiesen werden.

Da Thalidomid im Sperma vorhanden ist, müssen männliche Patienten während der gesamten Therapiedauer, für 1 Woche während Einnahmeunterbrechungen und/oder für 1 Woche nach Beendigung der Behandlung beim Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau oder einer gebärfähigen Frau, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet, ein Kondom verwenden. Falls bei einer Partnerin eines männlichen Patienten, der Thalidomid einnimmt, eine Schwangerschaft eintritt, muss die Partnerin an einen Spezialisten auf dem Gebiet der Teratologie oder einen hierin erfahrenen Arzt zur Beratung und Beurteilung überwiesen werden.

Schwangerschaft

Thalidomid ist während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen kontraindiziert, es sei denn, alle Anforderungen des Thalidomide Celgene-Schwangerschafts-Präventions-Programms werden erfüllt (siehe Abschnitt 4.3).

Thalidomid wirkt beim Menschen hochgradig teratogen und führt in hohem Maße (etwa 30 %) zu schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Missbildungen wie: Ektromelie (Amelie, Phokomelie, Hemimelie) der oberen und/oder unteren Gliedmaßen, Mikrotie mit Anomalie des Meatus acusticus externus (blind endend oder fehlend), Fehlbildungen des Mittel- und Innenohres (weniger häufig), Anomalien des Auges (Anophthalmie, Mikrophthalmie), angeborene Herzerkrankungen, renale Missbildungen. Andere, weniger häufig auftretende Fehlbildungen wurden ebenfalls beschrieben.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Thalidomid in die menschliche Muttermilch übergeht. In Tierstudien wurde eine Ausscheidung von Thalidomid in die Muttermilch nachgewiesen. Daher sollte das Stillen bei einer Thalidomid-Behandlung abgebrochen werden.

Fertilität

In einer Studie an Kaninchen wurden keine Auswirkungen auf die Fertilitätsanzeiger von männlichen oder weiblichen Tieren nachgewiesen, obwohl bei männlichen Tieren eine testikuläre Degeneration beobachtet wurde.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Thalidomide Celgene hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Thalidomid kann Fatigue, Benommenheit, Somnolenz und unscharfes Sehen verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Falls Patienten hiervon betroffen sind, sollten sie angewiesen werden, während der Behandlung mit Thalidomid keine Fahrzeuge zu lenken, keine Maschinen zu bedienen und keine gefährlichen Arbeiten durchzuführen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei den meisten Patienten, die Thalidomid einnehmen, können erwartungsgemäß Nebenwirkungen auftreten. Zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen in Verbindung mit der Anwendung von Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison gehören: Neutropenie, Leukopenie, Obstipation, Somnolenz, Parästhesie, periphere Neuropathie, Anämie, Lymphopenie, Thrombozytopenie, Schwindel, Dysästhesie, Tremor und periphere Ödeme.

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Nebenwirkungen führte die Behandlung mit Thalidomid in Kombination mit Dexamethason in weiteren klinischen Studien sehr häufig zu Fatigue sowie zu den folgenden häufigen Nebenwirkungen: transientes ischämisches Ereignis, Synkope, Vertigo, Hypotonie, Stimmungsschwankungen, Ängstlichkeit, unscharfes Sehen, Übelkeit und Dyspepsie sowie weiterhin zu den folgenden gelegentlichen Nebenwirkungen: zerebrovaskuläres Ereignis, Divertikelperforation, Peritonitis, orthostatische Hypotonie und Bronchitis.

Zu den klinisch wichtigsten Nebenwirkungen in Verbindung mit der Anwendung von Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Dexamethason gehören: tiefe Venenthrombose und pulmonale Embolie, periphere Neuropathie, schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch-epidermaler Nekrolyse, Synkope, Bradykardie und Schwindel (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 2 enthält nur die Nebenwirkungen, für die ein nachvollziehbarer kausaler Zusammenhang mit der Arzneimittelbehandlung festgestellt werden konnte. Die angegebenen Häufigkeiten basieren auf den Beobachtungen während einer zulassungsrelevanten klinischen Vergleichsstudie, in der die Wirksamkeit von Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison bei zuvor unbehandelten Patienten mit multiplem Myelom untersucht wurde. Zusätzlich zu den bei der Zulassungsstudie registrierten Nebenwirkungen sind im Anschluss an die Tabelle 2 weitere Nebenwirkungen aufgeführt, die auf Erfahrungen beruhen, die nach der Markteinführung mit dem Arzneimittel gemacht wurden.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2: Häufigkeit von **unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)**
Nebenwirkungen unter Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

Systemorganklasse	Alle UAW Sehr häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<u>Häufig</u> Pneumonie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<u>Sehr häufig</u> Neutropenie Leukopenie Anämie Lymphopenie Thrombozytopenie
Psychiatrische Erkrankungen	<u>Häufig</u> Verwirrtheit Depression
Erkrankungen des Nervensystems	<u>Sehr häufig</u> Periphere Neuropathie* Tremor Schwindel Parästhesie Dysästhesie Somnolenz <u>Häufig</u> Koordinationsstörungen
Herzerkrankungen	<u>Häufig</u> Herzinsuffizienz Bradykardie
Gefäßerkrankungen	<u>Häufig</u> Tiefe Venenthrombose*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<u>Häufig</u> Lungenembolie* Interstitielle Lungenerkrankung Bronchopneumopathie Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Sehr häufig</u> Obstipation <u>Häufig</u> Erbrechen Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<u>Häufig</u> Toxischer Hautausschlag Hautausschlag Trockene Haut
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<u>Sehr häufig</u> Periphere Ödeme <u>Häufig</u> Fieber Asthenie Unwohlsein

* Siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Weitere Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung von Thalidomid beobachtet wurden und die in der Zulassungsstudie nicht aufgetreten waren, beinhalten: toxisch-epidermale Nekrolyse (siehe Abschnitt 4.4), Darmobstruktion, Hypothyroidismus, sexuelle Dysfunktion, Tumorlyse-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), gastrointestinale Perforationen, allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktion, Angioödem/Urtikaria) (siehe Abschnitt 4.4), Verschlechterung des

Hörvermögens oder Taubheit, Nierenversagen, Myokardinfarkt (siehe Abschnitt 4.4), eine Verschlechterung der Symptome einer Parkinson-Erkrankung, schwere Infektionen (z. B. tödliche Sepsis einschließlich septischer Schock) (siehe Abschnitt 4.4), Krampfanfälle, Vorhofflimmern, atrioventrikulärer Block (siehe Abschnitt 4.4), Menstruationsstörungen einschließlich Amenorrhö (siehe Abschnitt 4.4), ~~und~~ Pankreatitis, [gastrointestinale Blutungen](#) (siehe Abschnitt 4.4) und [Leberfunktionsstörungen](#) (siehe Abschnitt 4.4).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nebenwirkungen im Sinne von hämatologischen Funktionsstörungen sind im Vergleich zum Kontrollarm angegeben, da dieser signifikante Auswirkungen auf diese Störungen hat (Tabelle 3).

Tabelle 3: Vergleich von hämatologischen Funktionsstörungen für die Kombinationen Melphalan, Prednison (MP) sowie Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT) in der IFM 99-06-Studie (siehe Abschnitt 5.1)

	n (% der Patienten)	
	MP (n=193)	MPT (n=124)
	Grad 3 und 4*	
Neutropenie	57 (29,5)	53 (42,7)
Leukopenie	32 (16,6)	32 (25,8)
Anämie	28 (14,5)	17 (13,7)
Lymphopenie	14 (7,3)	15 (12,1)
Thrombozytopenie	19 (9,8)	14 (11,3)

* WHO-Kriterien

Weitere, erst nach Markteinführung von Thalidomid aufgetretene und in der zulassungsrelevanten Studie nicht beobachtete Nebenwirkungen sind die febrile Neutropenie und Panzytopenie.

Teratogenität

Das Risiko für einen intrauterinen Tod oder schwerwiegende Missbildungen, vor allem Phokomelie, ist extrem hoch. Thalidomid darf während der Schwangerschaft zu keinem Zeitpunkt angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Venöse und arterielle thromboembolische Ereignisse

Bei Patienten, die mit Thalidomid behandelt wurden, wurde über ein erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (wie tiefe Venenthrombose und pulmonale Embolie) sowie arterielle thromboembolische Ereignisse (wie Myokardinfarkt und zerebrovaskuläre Ereignisse) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Periphere Neuropathie

Periphere Neuropathie ist eine sehr häufige und potenziell schwerwiegende Nebenwirkung der Behandlung mit Thalidomid, die zu irreversiblen Schäden führen kann (siehe Abschnitt 4.4). Die periphere Neuropathie tritt im Allgemeinen nach chronischer Anwendung über einen Zeitraum von mehreren Monaten auf. Es wurden jedoch auch nach relativ kurzzeitiger Anwendung Fälle von peripherer Neuropathie berichtet. Die Inzidenz von Neuropathien, welche zu Behandlungsabbrüchen, Dosisreduktionen oder Behandlungsunterbrechungen führen, steigt mit kumulativer Dosis und Therapiedauer. Die Symptome können einige Zeit nach Abschluss der Thalidomid-Behandlung auftreten und möglicherweise nur langsam oder gar nicht zurückgehen.

Akute myeloische Leukämie (AML) und myelodysplastische Syndrome (MDS)

In einer derzeit laufenden klinischen Studie wurde von AML und MDS bei Patienten mit zuvor unbehandeltem multiplem Myelom berichtet, welche die Kombination Melphalan, Prednison und Thalidomid erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

In der Literatur wurden 18 Fälle von Überdosierung mit Dosen von bis zu 14,4 g berichtet. Es wurden keine Todesfälle berichtet, und alle Patienten, die eine Überdosis eingenommen hatten, erholten sich ohne weitere Folgeerscheinungen. Es gibt kein spezifisches Antidot gegen eine Überdosis von Thalidomid. Im Fall einer Überdosierung sollten die Vitalzeichen des Patienten überwacht und geeignete unterstützende Maßnahmen ergriffen werden, um den Blutdruck und die Respiration stabil zu halten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, andere Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AX02

Thalidomid hat ein chirales Zentrum und wird in Form des Razemats aus (+)-(R)- und (-)-(S)-Thalidomid verwendet. Das Wirkungsspektrum von Thalidomid ist nicht vollständig charakterisiert.

Wirkmechanismus

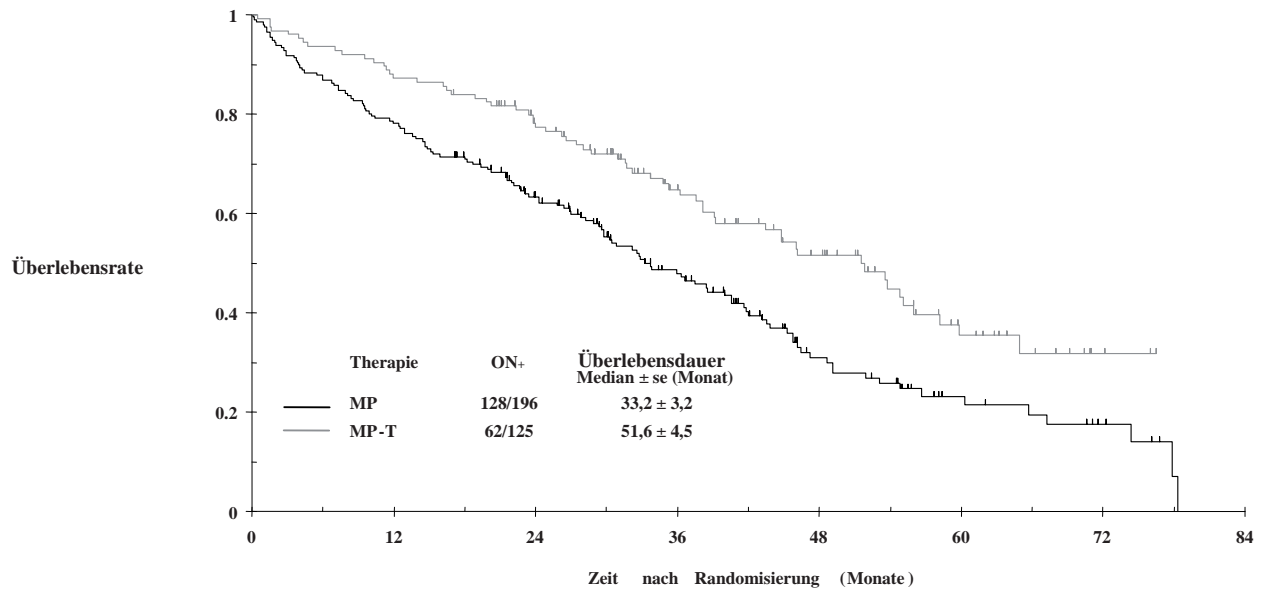
Thalidomid zeigt immunmodulatorische, anti-inflammatorische und potenziell anti-neoplastische Wirkungen. Daten aus *in vitro*- und klinischen Studien legen nahe, dass der immunmodulatorische, anti-inflammatorische und anti-neoplastische Effekt von Thalidomid möglicherweise mit einer Unterdrückung der übermäßigen Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)-Produktion, Hemmung bestimmter, an der Leukozytenmigration beteiligter Adhäsionsmoleküle der Zelloberfläche und der anti-angiogenetischen Aktivität in Zusammenhang steht. Außerdem ist Thalidomid ein nicht zu den Barbituraten gehörendes, zentral aktives, hypnotisches Sedativum. Es hat keine antibakteriellen Wirkungen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Ergebnisse der IFM 99-06-Studie, einer randomisierten, multizentrischen, offenen Phase III-Studie im Parallelgruppenvergleich, zeigen einen Überlebensvorteil, wenn Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison über 12 Zyklen von je 6 Wochen zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom angewendet wird. In dieser Studie lag der Altersbereich der Patienten zwischen 65-75 Jahren, wobei 41 % (183/447) der Patienten 70 Jahre oder älter waren. Die mediane Thalidomid-Dosis betrug 217 mg und >40 % der Patienten erhielten 9 Zyklen. Die Dosis von Melphalan lag bei 0,25 mg/kg pro Tag und die Dosis von und Prednison bei 2 mg/kg pro Tag an den Tagen 1 bis 4 eines jeden 6-wöchigen Zyklus.

Zusätzlich zu der laut Protokoll vorgesehenen Analyse wurde für die IFM 99-06-Studie eine weitere Analyse durchgeführt, welche die Daten eines zusätzlichen Nachbeobachtungszeitraums von 15 Monaten berücksichtigt. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug $51,6 \pm 4,5$ Monate in der MPT-Behandlungsgruppe bzw. $33,2 \pm 3,2$ Monate in der MP-Behandlungsgruppe (97,5 % KI: 0,42 bis 0,84). Diese Differenz von 18 Monaten war statistisch signifikant. Für den MPT-Arm ergab sich eine Verringerung des Sterberisikos mit einer *Hazard Ratio* von 0,59 (97,5 % Konfidenzintervall: 0,42-0,84 und p-Wert von <0,001 [siehe Abbildung 1]).

Abbildung 1: Gesamtüberleben gemäß Behandlung



Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Thalidomid eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für das multiple Myelom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der oralen Gabe verläuft die Absorption von Thalidomid langsam. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden 1-5 Stunden nach Einnahme erreicht. Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme führte zu einer Verzögerung der Absorption, das Gesamtausmaß der Absorption war jedoch nicht verändert.

Verteilung

Es hat sich gezeigt, dass die (+)-(R)- und (-)-(S)-Enantiomere zu 55 % bzw. 65 % an Plasmaproteine gebunden werden. Thalidomid liegt im Sperma männlicher Patienten in Konzentrationen vor, die denen im Plasma ähnlich sind. Daher, und aufgrund der bekannten teratogenen Wirkungen des Arzneimittels, müssen männliche Patienten während der Behandlung mit Thalidomid und für 1 Woche nach Abschluss der Behandlung Kondome verwenden, falls ihre Partnerin schwanger oder gebärfähig ist und keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet (siehe Abschnitt 4.4). Die Verteilung von Thalidomid wird weder von Alter, Geschlecht, Nierenfunktion noch den Werten der Blutchemie in signifikantem Umfang beeinflusst.

Biotransformation

Thalidomid wird fast ausschließlich durch nicht-enzymatische Hydrolyse verstoffwechselt. Bei 80 % der im Plasma zirkulierenden Bestandteile handelt es sich um unverändertes Thalidomid. Im Urin wurde Thalidomid nur zu einem geringen Teil (< 3 % der Dosis) unverändert wiedergefunden. Neben Thalidomid sind auch die über nicht-enzymatische Prozesse gebildeten hydrolytischen Abbauprodukte N-(o-Carboxybenzoyl)-Glutarimid und Phthaloylisoglutamin im Plasma vorhanden

sowie zu einem überwiegenden Anteil im Urin. Der oxidative Metabolismus trägt zum Gesamtmetabolismus von Thalidomid nicht nennenswert bei. Der durch Cytochrom P450-Enzyme katalysierte hepatische Metabolismus von Thalidomid ist minimal. *In vitro*-Daten legen nahe, dass Prednison eine Enzyminduktion hervorrufen kann, die die systemische Exposition von gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln reduzieren könnte. Die Relevanz dieser Ergebnisse *in vivo* ist nicht bekannt.

Elimination

Die mittlere Eliminations-Halbwertszeit von Thalidomid im Plasma betrug nach oralen Einzeldosen von 50 mg bis 400 mg zwischen 5,5 und 7,3 Stunden. Nach einer oralen Einzeldosis von 400 mg radioaktiv markiertem Thalidomid wurden bis zum Tag 8 im Mittel insgesamt 93,6 % der verabreichten Dosis wiedergefunden. Der größte Teil der radioaktiv markierten Dosis wurde innerhalb von 48 Stunden nach Verabreichung ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgte hauptsächlich über den Urin (> 90 %), während die fäkale Ausscheidung eine untergeordnete Rolle spielte.

Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und der geschätzten Thalidomid-Clearance. Bei Patienten mit multiplen Myelom, deren Körpergewicht zwischen 47 und 133 kg lag, bewegte sich die Thalidomid-Clearance zwischen ca. 6 und 12 l/h, was einen Anstieg der Thalidomid-Clearance von 0,621 l/h pro 10 kg Körpergewichtszunahme bedeutet.

Linearität/Nicht-Linearität

Die gesamte systemische Exposition (AUC) ist proportional zur Dosis unter Einzeldosis-Bedingungen. Für die Pharmakokinetik konnte keine zeitliche Abhängigkeit beobachtet werden.

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Der Umfang der Metabolisierung von Thalidomid durch das Cytochrom-P450-System der Leber ist minimal und intaktes Thalidomid wird nicht über die Niere ausgeschieden. Parameter für die Nierenfunktion (CL_{cr}) und die Leberfunktion (chemische Blutwerte) weisen auf einen minimalen Einfluss der Nieren- und Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Thalidomid hin. Es wird nicht erwartet, dass die Metabolisierung von Thalidomid als solche durch Leber- oder Nierenfunktionsstörungen beeinflusst wird. Daten von Patienten mit terminalem Nierenversagen lassen nicht auf Auswirkungen der Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Thalidomid schließen. Da die pharmakologisch aktiven Metabolite jedoch mit dem Urin ausgeschieden werden, wird dazu geraten, Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sorgfältig auf jegliche Nebenwirkungen zu überwachen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Beim männlichen Hund wurden nach einem Jahr der Anwendung reversible Gallenthromben in den Canaliculi beobachtet, wobei die Exposition mehr als das 1,9-fache der Exposition beim Menschen betrug.

Verminderte Thrombozytenzahlen wurden in Studien mit Mäusen und Ratten beobachtet. Letztere scheinen in Zusammenhang mit Thalidomid zu stehen und traten bei einer Exposition von mehr als dem 2,4-fachen der Exposition beim Menschen auf. Diese verringerten Thrombozytenzahlen führten zu keinen klinischen Anzeichen.

In einer über ein Jahr laufenden Studie an Hunden wurde bei weiblichen Tieren eine Vergrößerung und/oder Blaufärbung der Brustdrüsen sowie ein verlängerter Östrus bei einer Exposition, die dem 1,8-fachen bzw. mehr als dem 3,6-fachen der Exposition beim Menschen entspricht, beobachtet. Die Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt.

Die Wirkung von Thalidomid auf die Schilddrüsenfunktion wurde bei Ratten und Hunden untersucht. Bei Hunden waren keine Wirkungen feststellbar, bei Ratten fand sich jedoch eine deutliche,

dosisabhängige Abnahme von Gesamt-T4 und freiem T4, die bei den weiblichen Tieren regelmäßiger auftrat.

Bei standardmäßigen Untersuchungen zur Genotoxizität von Thalidomid zeigten sich keine Hinweise auf mutagene oder genotoxische Wirkungen. Bei Mäusen sowie männlichen und weiblichen Ratten, die einer 15-, 13- und 39-mal höheren Exposition der geschätzten klinischen AUC der empfohlenen Anfangsdosis ausgesetzt waren, konnten keine Anzeichen von Karzinogenität beobachtet werden.

In Tierstudien wurden artspezifische Unterschiede bezüglich der Empfindlichkeit für die teratogenen Wirkungen von Thalidomid nachgewiesen. Thalidomid wirkt beim Menschen nachweislich teratogen.

In einer Studie an Kaninchen wurden keine Auswirkungen auf die Fertilitätsanzeiger von männlichen oder weiblichen Tieren nachgewiesen, obwohl bei männlichen Tieren eine testikuläre Degeneration beobachtet wurde.

In einer Studie zur peri- und postnatalen Toxizität bei Kaninchen führten Dosierungen von bis zu 500 mg/kg/Tag Thalidomid zu Aborten, einer erhöhten Rate von Totgeburten und einer verringerten Überlebensfähigkeit der Nachkommen während der Laktation. Nachkommen von Muttertieren, die Thalidomid erhielten, wiesen erhöhte Abortraten, eine verlangsamte Zunahme des Körpergewichts, Veränderungen der Lern- und Gedächtnisleistung, eine verringerte Fertilität und eine reduzierte Trächtigkeitsrate auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Quellstärke

Magnesiumstearat

Kapselhülle

Gelatine

Titandioxid (E171)

Drucktinte

Schellack

Eisen(II,III)-oxid (E172)

Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PCTFE/Aluminium-Blisterpackung mit 14 Kapseln.

Packungsgröße: 28 Kapseln (zwei Blisterpackungen) in einer Faltschachtel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Alle nicht verwendeten Kapseln sollten nach Beendigung der Behandlung an den Apotheker zurückgegeben werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/443/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. April 2008

| Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. April 2013

10. STAND DER INFORMATION

| Februar 2013

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.