

# Thalimide

Thalidomide USP

## COMPOSITION

**Thalimide 100 Capsule:** Each capsule contains Thalidomide USP 100 mg

**Thalimide 50 Capsule:** Each capsule contains Thalidomide USP 50 mg

## CLINICAL PHARMACOLOGY

### Mechanism of Action

Thalidomide is a synthetic glutamic acid derivative immunomodulator with anti-inflammatory, antiangiogenic, sedative and hypnotic activity.

In patients with erythema nodosum leprosum (ENL) the mechanism of action is not fully understood. Available data from in vitro studies and preliminary clinical trials suggest that the immunologic effects of this compound can vary substantially under different conditions, but may be related to suppression of excessive tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) production and down-modulation of selected cell surface adhesion molecules involved in leukocyte migration. For example, administration of thalidomide has been reported to decrease circulating levels of TNF- $\alpha$  in patients with ENL, however, it has also been shown to increase plasma TNF- $\alpha$  levels in HIV-seropositive patients. As a cancer treatment, the drug may act as a VEGF inhibitor.

## PHARMACOKINETICS

### Absorption

Absorption of Thalidomide is slow after oral administration. The maximum plasma concentrations are reached approximately 2-5 hours after administration. The absolute bioavailability of thalidomide from thalidomide capsules has not yet been characterized in human subjects due to its poor aqueous solubility. Based on the <sup>14</sup>C-radiolabel thalidomide study in human, greater than 90% of the total radioactivity is recovered in urine suggesting good oral absorption. While the extent of absorption (as measured by area under the curve [AUC]) is proportional to dose in healthy subjects, the observed peak concentration (C<sub>max</sub>) increased in a less than proportional manner. This lack of C<sub>max</sub> dose proportionality, coupled with the observed increase in T<sub>max</sub> values, suggests that the poor solubility of thalidomide in aqueous media may be hindering the rate of absorption. Coadministration of Thalidomide with a high-fat meal causes minor (<10%) changes in the observed AUC and C<sub>max</sub> values; however, it causes an increase in T<sub>max</sub> to approximately 6 hours.

### Distribution

In human plasma, the geometric mean plasma protein binding was 55% and 66%, respectively, for (+)-(R)- and (-)-(S)-thalidomide. In a pharmacokinetic study of thalidomide in HIV-seropositive adult male subjects receiving thalidomide 100 mg/day, thalidomide was detectable in the semen.

### Metabolism

In a <sup>14</sup>C-radiolabel ADME study in humans, unchanged drug is the predominant circulating component. Thalidomide is not a substrate of the cytochrome P450 system. At therapeutic concentrations, thalidomide is not an inhibitor or inducer of human cytochrome P450 enzymes in vitro. Pharmacokinetic drug-drug interactions with substrates, inhibitors or inducers of CYP450 are not anticipated.

### Elimination

The mean elimination half-life of thalidomide in plasma following single oral doses between 50 mg and 400 mg was 5.5 to 7.3 hours. Following a single 400 mg oral dose of radiolabeled thalidomide, the total mean recovery was 93.6% of the administered dose by Day 8. The majority of the radioactive dose was excreted within 48 hours following dose administration. In humans, <sup>14</sup>C-thalidomide is primarily excreted in urine (91.9% of the radioactive dose) mainly as hydrolytic metabolites while fecal excretion is minor (<2% of the dose). Unchanged thalidomide is not eliminated by the kidney to a notable degree (<3.5% of the dose).

## INDICATIONS

**Multiple Myeloma:** Thalidomide in combination with dexamethasone is indicated for the treatment of patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM).

**Erythema Nodosum Leprosum:** Thalidomide is indicated for the acute treatment of the cutaneous manifestations of moderate to severe erythema nodosum leprosum (ENL). Thalidomide is not indicated as monotherapy for such ENL treatment in the presence of moderate to severe neuritis. Thalidomide is also indicated as maintenance therapy for prevention and suppression of the cutaneous manifestations of ENL recurrence.

## DOSAGE & ADMINISTRATION

**Recommended Dosage for Multiple Myeloma:** Thalidomide is administered in combination with dexamethasone in 28-day treatment cycles. The dose of Thalidomide is 200 mg administered orally once daily with water, preferably at bedtime and at least 1 hour after the evening meal. The dose of dexamethasone is 40 mg daily administered orally on days 1-4, 9-12, and 17-20 every 28 days.

Patients who develop adverse reactions such as constipation, somnolence, or peripheral neuropathy may benefit by either temporarily discontinuing the drug or continuing at a lower dose. With the abatement of these adverse reactions, the drug may be started at a lower dose or at the previous dose based on clinical judgment.

**Recommended Dosage for Erythema Nodosum Leprosum:** For an episode of cutaneous ENL, Thalidomide dosing should be initiated at 100 to 300 mg/day, administered once daily with water, preferably at bedtime and at least 1 hour after the evening meal. Patients weighing less than 50 kilograms should be started at the low end of the dose range.

In patients with a severe cutaneous ENL reaction, or in those who have previously required higher doses to control the reaction, Thalidomide dosing may be initiated at higher doses up to 400 mg/day once daily at bedtime or in divided doses with water, at least 1 hour after meals.

In patients with moderate to severe neuritis associated with a severe ENL reaction, corticosteroids may be started concomitantly with Thalidomide. Steroid usage can be tapered and discontinued when the neuritis has ameliorated.

Dosing with Thalidomide should usually continue until signs and symptoms of active reaction have subsided, usually a period of at least 2 weeks. Patients may then be tapered off medication in 50 mg decrements every 2 to 4 weeks.

Patients who have a documented history of requiring prolonged maintenance treatment to prevent the recurrence of cutaneous ENL or who flare during tapering should be maintained on the minimum dose necessary to control the reaction. Tapering off medication should be attempted every 3 to 6 months, in decrements of 50 mg every 2 to 4 weeks.

## CONTRAINDICATIONS

**Pregnancy and lactation**

## PRECAUTIONS & WARNINGS

All females of childbearing potential must use 2 reliable forms of contraception simultaneously 4 wk before starting therapy, during and 4 wk after therapy is discontinued. Therapy to be stopped immediately if pregnancy occurs. Male: Use of barrier methods of contraception if partner is of child-bearing potential. Do not donate blood or sperm during therapy. Patient should not drive or operate machinery. Discontinue therapy if any skin rash develops. Do not resume therapy if the rash is exfoliative, purpuric, or bullous, or if Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis suspected.

## SIDE EFFECTS

**Severe and irreversible peripheral neuropathy, constipation, dizziness, orthostatic hypotension, drowsiness, somnolence, bradycardia, increase of viral load in HIV-infected patients, hypersensitivity reaction.**

## USE IN SPECIFIC POPULATION

### Pregnancy & Lactation

Pregnancy Category X. Studies in animals or human beings have demonstrated foetal abnormalities or there is evidence of foetal risk based on human experience or both, and the risk of the use of the drug in pregnant women clearly outweighs any possible benefit. The drug is contraindicated in women who are or may become pregnant.

## DRUG INTERACTION

Thalidomide enhances sedative activity of barbiturates, alcohol, chlorpromazine and reserpine. Avoid use of other drugs that have the potential to cause peripheral neuropathy. Increased risk of thromboembolic events with darbepoetin- $\alpha$  and doxorubicin.

## OVERDOSE

There is no specific antidote for a Thalidomide overdose. In the event of an overdose, the patient's vital signs should be monitored and appropriate supportive care given to maintain blood pressure and respiratory status.

## STORAGE

Store below 30°C in dry place and away from light. Keep out of the reach of children.

## PACKAGING

**Thalimide 100 Capsule:** Each commercial box contains 30 capsules in Alu-Alu blister pack.

**Thalimide 50 Capsule:** Each commercial box contains 30 capsules in Alu-Alu blister pack.

Manufactured By

**Beacon Pharmaceuticals PLC**

Bhaluka, Mymensingh, Bangladesh

LF45801

# থ্যালিমাইড

থ্যালিডোমাইড ইউএসপি

## পঠন প্রণালীঃ

**থ্যালিমাইড ১০০ ক্যাপসুলঃ** প্রতিটি ক্যাপসুলে আছে থ্যালিডোমাইড ইউএসপি ১০০ মিলিগ্রাম

**থ্যালিমাইড ৫০ ক্যাপসুলঃ** প্রতিটি ক্যাপসুলে আছে থ্যালিডোমাইড ইউএসপি ৫০ মিলিগ্রাম

## কার্যপ্রণালীঃ

থ্যালিডোমাইড হল একটি কৃত্রিম গুটামিক অ্যাসিড ডেরিভেটিভ ইমিউনোমোডুলেটর যা অ্যান্টি-ইনফ্ল্যামেটরি, অ্যান্টি-এনজিওজেনেটিক, সিডেটিভ এবং হিপনোটিক অ্যাক্টিভিটি আছে। ইরাইথেমা নোডোসাম লেপ্রোসাম (ENL) রোগীদের ক্ষেত্রে কার্যপ্রণালী সম্পূর্ণরূপে বোঝা যায় না। ইনভিট্রো স্টাডিজ এবং প্রাথমিক ক্লিনিকাল ট্রায়াল থেকে পাওয়া তথ্য থেকে জানা যায় যে এই যৌগের ইমিউনোলজিক প্রভাব বিভিন্ন পরিস্থিতিতে উল্লেখযোগ্যভাবে পরিবর্তিত হতে পারে, তবে অত্যধিক টিউমার নেক্রোসিস ফ্যাক্টর-আলফা (TNF- $\alpha$ ) উৎপাদন এবং সিলেক্টেড ডাউন-মডুলেশন দমনের সাথে সম্পর্কিত হতে পারে। কোষ পৃষ্ঠ আনুগত্য অণু লিউকোসাইট স্থানান্তর জড়িত, উদাহরণস্বরূপ, থ্যালিডোমাইডের ব্যবহার ENL-এর রোগীদের মধ্যে TNF- $\alpha$ -এর সঞ্চালনের মাত্রা হ্রাস করার জন্য রিপোর্ট করা হয়েছে, তবে এইচআইভি-সেরোপজিটিভ রোগীদের মধ্যে প্লাজমা TNF- $\alpha$ -এর মাত্রা বাড়তেও দেখা গেছে। ক্যান্সারের চিকিৎসা হিসেবে, ঊষধটি VEGF ইনহিবিটর হিসেবে কাজ করতে পারে।

## নির্দেশনাঃ

মাল্টিপল মায়েলোমা

ইরাইথেমা নোডোসাম লেপ্রোসাম

## সেবনমাত্রা এবং ব্যবহারবিধিঃ

**মাল্টিপল মায়েলোমাঃ** থ্যালিডোমাইড ডেভেলপমেন্টের সাথে কথিতভাবে ২৮ দিনের সাইকেলে ব্যবহার করা হয়। থ্যালিডোমাইডের ডোজ ২০০ মিলিগ্রাম প্রতিদিন একবার জলের সাথে মুখে খাওয়া হয়, বিশেষত শোবার সময় এবং সন্ধ্যার খাবারের কমপক্ষে ১ ঘন্টা পরে। ডেভেলপমেন্টের ডোজ ৪০ মিলিগ্রাম প্রতিদিন মুখে ১-৪, ৯-১২, এবং ১৭-২০ দিনে প্রতি ২৮ দিনে দেওয়া হয়।

**ইরাইথেমা নোডোসাম লেপ্রোসামঃ** ত্বকের ENL-এর ক্ষেত্রে, থ্যালিডোমাইড ডোজ ১০০ থেকে ৩০০ মিলিগ্রাম/দিনে শুরু করা উচিত, প্রতিদিন একবার জলের সাথে, বিশেষত শোবার সময় এবং সন্ধ্যার খাবারের কমপক্ষে ১ ঘন্টা পরে। ৫০ কিলোগ্রামের কম ওজনের রোগীদের ডোজ কম করে ব্যবহার করা উচিত।

## প্রতিলক্ষণঃ

গর্ভাবস্থা এবং স্তন্যদান

## সাবধানতা এবং সতর্কতাঃ

সন্তান জন্মানোর সম্ভাবনার সমস্ত মহিলাকে ধেরাপি শুরু করার ৪ সপ্তাহ আগে, ধেরাপি বন্ধ করার পরে এবং ৪ সপ্তাহ পরে ২টি নির্ভরযোগ্য গর্ভনিরোধক ব্যবহার করতে হবে। গর্ভাবস্থা দেখা দিলে অবিলম্বে ধেরাপি বন্ধ করতে হবে। পুরুষ: সঙ্গী সন্তান জন্মানোর সম্ভাবনা থাকলে গর্ভনিরোধের বাধা পদ্ধতি ব্যবহার করুন। ধেরাপির সময় রক্ত বা শুক্রাণু দান করবেন না। রোগীর গাড়ি চালানো বা যন্ত্রপাতি চালানো উচিত নয়। ত্বকের কোনো ফুসকুড়ি দেখা দিলে ধেরাপি বন্ধ করুন। ফুসকুড়ি এক্সফোলিয়েটিভ, পিউরিফ বা বুলাস হলে বা স্টিভেনস-জনসন সিনড্রোম বা বিস্ফাজ এপিডার্মাল নেক্রোলাইসিস সন্দেহ হলে ধেরাপি পুনরায় শুরু করবেন না।

## ক্ষতিকর প্রতিক্রিয়াঃ

গুরুতর এবং অপরিবর্তনীয় পেরিফেরাল নিউরোপ্যাথি, কোষ্ঠকাঠিন্য, মাথা ঘোরা, অর্পোস্ট্যাটিক হাইপোটেনশন, তন্দ্রা, ব্র্যাডিকার্ডিয়া, এইচআইভি সংক্রামিত রোগীদের ভাইরাল লোড বৃদ্ধি, অতি সংবেদনশীলতা প্রতিক্রিয়া।

## নির্দিষ্ট জনসংখ্যায় ব্যবহারঃ

গর্ভাবস্থা এবং স্তন্যদান

গর্ভাবস্থা ক্যাটাগরি X, প্রাণী বা মানুষের গবেষণায় ফ্রেশের অস্বাভাবিকতা দেখা গেছে বা মানুষের অভিজ্ঞতা বা উভয়ের উপর ভিত্তি করে ফ্রেশের ঝুঁকির প্রমাণ রয়েছে এবং গর্ভবতী মহিলাদের ক্ষেত্রে ড্রাগ ব্যবহারের ঝুঁকি স্পষ্টতই সম্ভাব্য সুবিধার চেয়ে বেশি। ঊষধটি গর্ভবতী বা গর্ভবতী হতে পারে এমন মহিলাদের মধ্যে বিরূপ প্রভাব ফেলতে পারে।

## ঊষধের আন্তঃক্রিয়াঃ

থ্যালিডোমাইড বারবিটুরেটস, অ্যালকোহল, ক্লোরপ্রোমাজিন এবং রিসারপাইনের নিদ্রামূলক কার্যকলাপ বাড়ায়। পেরিফেরাল নিউরোপ্যাথি হতে পারে এমন অন্যান্য ঊষধের ব্যবহার এড়িয়ে চলুন। ভারবেপোগেটিন-আলফা এবং ডল্লেক্সবিলানের সাথে প্রুথোইমোলিক ঘটনার ঝুঁকি বৃদ্ধি পায়।

## মাত্রাধিকারঃ

থ্যালিডোমাইড ওভারডোজের জন্য কোন নির্দিষ্ট প্রতিষেধক নেই। অতিরিক্ত মাত্রার ক্ষেত্রে, রোগীর গুরুত্বপূর্ণ লক্ষণগুলি পর্যবেক্ষণ করা উচিত এবং রক্তচাপ এবং শ্বাসযন্ত্রের অবস্থা বজায় রাখার জন্য উপযুক্ত সহায়ক যত্ন দেওয়া উচিত।

## সংরক্ষণের শর্তাবলিঃ

৩০° সে. তাপমাত্রার নিচে, শুকনো স্থানে ও আলো থেকে দূরে রাখুন। সকল ঊষধ শিশুদের নাগালের বাইরে রাখুন।

## উপস্থাপন এবং প্যাকেজিংঃ

**থ্যালিমাইড ১০০ ক্যাপসুলঃ** প্রতিটি বাণিজ্যিক মোড়কে ৩০টি ক্যাপসুল অ্যালু-অ্যালু ক্রিস্টার প্যাকে রয়েছে।

**থ্যালিমাইড ৫০ ক্যাপসুলঃ** প্রতিটি বাণিজ্যিক মোড়কে ৩০টি ক্যাপসুল অ্যালু-অ্যালু ক্রিস্টার প্যাকে রয়েছে।

বিস্তারিত বিবরণের জন্য ইংরেজী অংশ দেখুন।

## প্রস্তুতকারক

**বীকন ফার্মাসিউটিক্যালস্ পিএলসি**

ভালুকা, ময়মনসিংহ, বাংলাদেশ