



賽得膠囊 50 毫克

Thado Capsules 50 mg

衛署藥製字 第 048969 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-08-09

警語：Thalidomide 會造成嚴重、危及生命之胎兒缺陷。

若懷孕婦女服用thalidomide，會使胎兒導致嚴重的缺陷或胎內死亡，即使僅服用一顆thalidomide亦會造成。鄭重聲明懷孕及可能懷孕之女性絕不可使用thalidomide，當服用thalidomide時也絕對不可受孕。

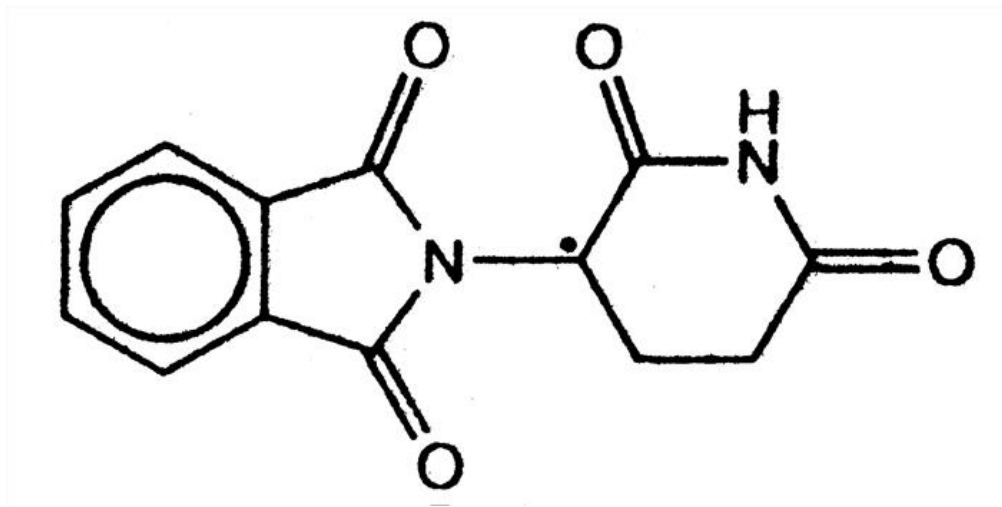
除非您已閱讀及簽署服用thalidomide之「女性病患服用 THADO®同意書/男性病患服用 THADO® 同意書」，願意完全遵從同意書上的指示，聽從醫師的勸戒下，才可服用本藥物。若您開始服用thalidomide後，一旦無法配合或不願遵照同意書之內容時，必須自動立即停用本藥，並且知會醫師。可能造成動脈及靜脈血栓 [詳細資訊請參見警語/注意事項(5.1)]。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

THADO®每顆膠囊含主成份thalidomide 50mg。

Thalidomide化學名：α-(N-phthalimido) glutarimide，為免疫調節劑(immunomodulatory agent)。分子式為C₁₃H₁₀N₂O₄，分子量258.2，CSA號碼為50-35-1。



Note: * = asymmetric carbon

外觀為米色至白色、近無味粉末。於25°C下可溶於二甲基亞楓(dimethyl sulfoxide)，但難溶於水及酒精。戊二酰亞胺(glutarimide)分子包含一個不對稱中心，因此以S(-)或R(+)的任一種光學活性結構物呈現。Thalidomide含有均等混和的S(-)及R(+)結構物，因此其旋光性(optical rotation)淨值為零。

1.2 賦形劑

Microcrystalline Cellulose pH 102、Lactose Monohydrate、Lactose Spray Dried、Corn Starch、Colloidal Silicon Dioxide、Stearic Acid、Magnesium Stearate、Capsule Shell

(Gelatin、Purified Water、Titanium dioxide、Sunset Yellow FCF、Sodium Lauryl Sulfate、Glycerin)

1.3 劑型

口服膠囊劑。

1.4 藥品外觀

橘色及白色不透明膠囊，並印有黑色的「Thado」字樣。

2 適應症

治療新診斷多發性骨髓瘤。使用時須和prednisolone及oral melphalan併用，或和骨髓移植併用，或和pamidronate併用骨髓移植後之治療。

3 用法及用量

3.1 用法用量

本藥須由醫師處方使用。

所有病患都必須簽署服用 THADO® (Thalidomide)同意書、並願意確實遵守條文之規定後，醫藥人員才可處方本藥。具生育能力之女性患者，須在服藥前及服藥期間所有驗孕測試結果皆為陰性反應結果(-)，才可使用本藥。[請參見警語/注意事項(5.1)、特殊族群注意事項(6)]

多發性骨髓瘤 (Multiple myeloma)

THADO® (Thalidomide) 併用dexamethasone之治療週期為28天。THADO® 的劑量為每天一次、口服200 mg，與水併服，最好於睡前或晚餐飯後一小時服用，最大使用劑量每日400 mg。Dexamethasone的劑量為每天口服40 mg，於每28天的治療週期中第1-4、9-12、17-20天服用。

若病人發生副作用，如便秘、過度昏睡或周邊神經病變，可能藉由暫時停藥或以較低劑量持續治療受益。當副作用消除後，可根據臨床調整以較低劑量或之前使用的劑量開始用藥。

3.2 調製方式

不適用。

3.3 特殊族群用法用量

目前尚無資訊。

4 禁忌

懷孕分級：X

由於thalidomide已知的人類致畸胎性，即使只給予一次劑量也可能導致畸胎，禁止其使用於孕婦及可能懷孕的婦女[請參見警語/注意事項(5.1)、特殊族群注意事項(6)]。當沒有其他替代的治療方法時，以thalidomide治療具生育能力的婦女時，需給予適當的注意事項來避免懷孕。用藥婦女須承諾停止異性間持續的性接觸或是使用二種可靠的避孕方法，當中包括至少一種高度有效的方法（如子宮內避孕器、荷爾蒙避孕藥、輸卵管結紮或性伴侶輸精管切除），且再加另一種有效方法(如乳膠保險套、避孕用隔膜及子宮頸帽)。避孕措施在治療前四週就要開始，治療期間及停止thalidomide治療後四週都要持續避孕。如果醫療上不允許使用荷爾蒙避孕藥及子宮內避孕器(請交互作用(7))，可使用另外二種有效或高度有效的方法。

具生育能力的婦女使用thalidomide前須先驗孕(檢查的敏感度至少達50mIU/mL)，且必須確定檢查報告為陰性反應(-)才可處方本藥。驗孕檢測必須在開始thalidomide治療前24小時內執行，開始thalidomide治療後之前四週，每週都要驗孕一次，之後，經期規律的女性每四週驗孕一次，經期不

規律者，每二週驗孕一次。如果病人的月經延遲或是經期出血異常，必須給予驗孕檢查並進行諮詢。如果thalidomide治療期間懷孕，須立即停用thalidomide。在這些情況下，須將病人轉介給對生殖系統毒性有經驗的婦科/產科專家，以提供進一步的評估及諮詢。

因為thalidomide會出現於服用患者的精液中，男性患者服用thalidomide期間，若是與具生育能力的女性有任何性接觸時，都必須使用乳膠保險套。接觸服用thalidomide男性的精液而對胎兒造成的危險性未知。

Thalidomide禁用於對本藥或是其他成份過敏者。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 處方醫師及調劑藥師須知

在開立處方時，必須了解若懷孕婦女服用本藥將有導致畸胎的危險性。Thalidomide主要導致不正常畸胎的情形包括：胎兒殘肢(amelia)、海豹肢型體畸胎(phocomelia)、骨發育不全或骨缺乏、耳外觀變形(包含無耳、小耳、或外耳道缺乏)、臉部麻痺、眼部缺陷(無眼、小眼畸形)、以及天生性的心臟缺陷、消化道、泌尿道、生殖器官等生長畸形也曾報導過，胎兒死亡率可達40%。

開藥前，必須給予病患閱讀及簽署服用thalidomide之「女性病患服用THADO®同意書/男性病患服用THADO®同意書」，僅有病患願意完全遵照同意書的指示下，才可處方thalidomide給患者。

必須告知病患避孕應從thalidomide服用前一個月開始，直至thalidomide停用後一個月。除子宮切除、或停經持續二年以上的婦女以外，都須採用可靠安全的避孕方式。原則上應同時採取二種避孕措施。具生育能力的女性，在服用thalidomide之前，醫師應提供適當且安全的避孕方式。所謂具生育能力的女性乃指性功能成熟婦女，其未曾作過子宮切除或是停經未超過至少連續24個月(也就是停經後連續的24個月當中，有些時候仍有月經)。

服用thalidomide之前：在服藥24小時之前必須進行驗孕檢查(檢查的敏感度至少達50mIU/mL)，且必須確定檢查報告為陰性反應(-)才可處方本藥。

男性患者：因為thalidomide會出現於服用患者的精液中，男性患者服用thalidomide期間，若是與具生育能力的女性有任何性接觸時，都必須使用乳膠保險套，即使已動過輸精管切除手術。

服用thalidomide期間：服用的第一個月，病患必須每星期回診接受驗孕檢查，爾後每個月檢查一次，當經期不規律時則必須每二星期檢查一次。若病患發生月經週期延遲或不正常的經期出血時，醫師都需給予患者進一步的驗孕檢查及評估。

一旦發生病患在服藥期間懷孕，必須立刻停用本藥，醫師需通報全國藥品不良反應通報中心(電話：02-2370-1704)，及知會台灣東洋藥品工業股份有限公司，同時應會請畸胎研究之婦產專科醫師給予進一步的評估與建議。

5.1.2 病患資訊

須告知病人thalidomide可能引起致畸胎性，使用時須根據同意書及仿單中5.1警語/注意事項的說明，採取預防性措施以避免胎兒接觸藥品。須告知病人能遵照同意書上的指示者，才可服用thalidomide。

須指示病人拿取thalidomide膠囊的時間要短，不要打開膠囊。藥品保存在原鋁塑包裝中，服用前才取出。

須指示病人不可和任何人共用藥品。

須告知病人thalidomide經常引起困倦及嗜睡。指示病人避免困倦時可能造成病人問題的情況，不可併服其他會引起困倦且沒有適切醫療建議的藥品。須告知病人從事危險工作所需的思考能力及體能都可能受損，例如開車或是操控其他複雜或危險性的機械。須告知病人thalidomide可能加強酒精的嗜睡作用。

須告知病人thalidomide會引起周邊神經病變，剛開始的表徵為手或足部麻木感、刺痛感、疼痛或是燒灼感。指示病人發生這些情況時，須立即向處方醫師報告。

也須告知病人thalidomide可能引起暈眩及姿勢性低血壓，因此，若病患從躺臥姿勢要起身站立時，建議先坐幾分鐘後再站起來。

須告知病人服用thalidomide期間絕不可捐血。此外，男性患者服藥期間絕不可捐精子。須教育病人認知血栓性栓塞症(thromboembolism)的徵候及症狀，如果發生呼吸短促、胸痛、手臂或小腿腫等症狀，告知病人就醫尋求醫療。

5.1.3 一般注意事項：

接觸thalidomide所造成的天生畸形，目前已證實的只有透過直接口服thalidomide的方式。至於具生育能力的婦女皮下吸收或吸入thalidomide的程度如何，及此種接觸是否導致生殖缺陷等相關性資料仍缺乏。因此，須指示病人拿取thalidomide膠囊的時間要短，不要打開膠囊。藥品保存在原鋁塑包裝中，服用前才取出。如果接觸到thalidomide不完整的膠囊或粉末，必須以肥皂及清水沖洗接觸部位。

使用thalidomide的病人，其血清及精液中會有thalidomide。醫護人員或是其他的照護者可能接觸服用thalidomide病人的體液時，必須有適當的處置，例如穿戴手套以避免thalidomide之皮下接觸，或是碰觸到的部位以肥皂及清水沖洗。

5.1.4 致畸胎

Thalidomid會引起人類出生時嚴重的缺陷 [請參見禁忌(4)、特殊族群注意事項(6)]，必須指示病人遵照醫囑用藥，而且不可將自己的thalidomide分給任何人使用。因為thalidomide會出現於服用患者的精液中，男性患者服用thalidomide期間，若是與具生育能力的女性有任何性接觸時，都必須使用乳膠保險套。接觸服用thalidomide男性的精液而對胎兒造成的危險性未知。

5.1.5 血栓性栓塞事件(Venous Thromboembolic Events, VTE)

使用thalidomide於多發性骨髓瘤可能會增加VTE的風險，如深部靜脈血栓(DVT)、肺栓塞(PE)及動脈血栓性栓塞事件(Arterial Thromboembolic Events)，動脈性栓塞事件如心肌梗塞(myocardial infarction)及腦血管事件(cerebrovascular events)，此風險最可能發生在治療的前5個月內。當thalidomide與標準化療藥品及/或類固醇(包括dexamethasone)併用時會顯著增加此類風險。

在一個對照試驗當中，在thalidomide合併dexamethasone組有22.5%病人發生脈血栓性栓塞事件，相對於單獨使用dexamethasone組的病人之發生率為4.9% (p = 0.002)。

具有血栓性栓塞事件病史，或是同時在使用紅血球生成製劑(erythropoietic agents)或其他藥品如賀爾蒙取代療(hormone replacement therapy)，也可能增加血栓風險。因此，對於接受thalidomide合併prednisone及mephalan療法的多發性骨髓瘤病人，使用上述藥品時要特別小心。另外，使用賀爾蒙避孕藥(hormonal contraceptives)會增加血栓性栓塞疾病的風險，因此不建議同時使用賀爾蒙避孕藥。

建議病人與醫師都應留意血栓性栓塞的徵兆及症狀，病人需被告知若發生任何呼吸急促、胸痛

或手臂或腿部腫脹之症狀，應立即尋求醫療協助。建議可預防性使用抗血栓製劑，如low molecular weight heparins或warfarin，特別是具有血栓風險因子的病人。應審慎評估個別病人的潛在風險因子後，才決定給予抗血栓預防性療法。

5.1.6 動脈血栓栓塞事件(Arterial Thromboembolic Events, ATEE)

曾有病患使用thalidomide藥品發生ATEE之通報案件，其中包含致命案例。這些ATEE主要包含心肌梗塞(Myocardial infarction)、腦血管意外(Cerebral vascular accident)、暫時性缺血性發作(Transient ischaemic attack)及其他ATEE等。

動脈栓塞事件相關危險因子，除了潛在性的惡性疾病(Malignant disease)、年齡65歲以上及男性外，還包括高血脂、高血壓、糖尿病、肥胖、腎臟疾病和抽菸。醫療人員須注意觀察病人是否有動脈栓塞的徵兆與症狀；具血栓危險因子的病人建議給予血栓預防治療。若發生可能發展中風或是心臟病發作的症狀，病人需被告知並尋求醫療協助。衛教病人預防血栓形成相關事項，特別是有其他血栓危險因子的病人。

建議病人及醫師共同觀察任何血栓性栓塞之症狀。需告知病人若發生任何呼吸急促、胸痛或手臂或腿部腫脹之症狀，應尋求醫療協助。初步資料顯示某些合適的病人併用預防性抗凝血劑或aspirin之治療可能會有幫助。

5.1.7 困倦及嗜睡

Thalidomide經常引起困倦及嗜睡。必須指示病人避免困倦時可能造成病人問題的情況，不可併服其他會引起困倦且沒有適切醫療建議的藥品。須告知病人從事危險工作所需的思考能力及體能都可能受損，例如開車或是操控其他複雜或危險性的機械。

5.1.8 周邊神經病變

Thalidomide已知會引起神經損傷，且可能是永久性的。周邊神經病變為thalidomide治療常見的副作用，其可能很嚴重且不可逆。周邊神經病變通常發生在長期使用數個月後，然而，也有使用相當短時間就發生的報告。周邊神經病變與累積劑量間的關連性尚不清楚，症狀可能在停止thalidomide治療後的某個時間發生，該症狀可能慢慢緩解，但也可能不會回復。

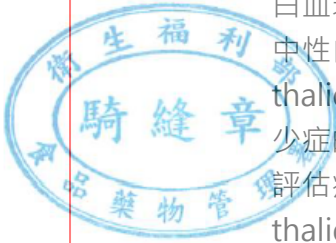
對ENL患者，儘管長期使用thalidomide治療，但只有很少的神經病變報告。然而，因為在臨床上無法分辨thalidomide引起的神經病變或是常見於Hansen's疾病的神經病變，導致無法正確估算ENL患者發生thalidomide相關神經病變的發生率。

病人在剛開始thalidomide治療的前三個月，必須每個月作檢查，使醫師可以偵測到早期神經病變，包括手及足部麻木感、刺痛或疼痛。爾後的治療期間，仍需定期評估。有關周邊神經病變的徵候及症狀，須定期諮商患者，詢問患者問題及評估。需考量給予電生理檢測，包括測量感覺神經動作電位(sensory nerve action potential, SNAP)的基準振幅，之後每六個月測一次，以偵測出沒有症狀的神經病變。一旦發生藥品誘發的神經病變，如果臨床上恰當，必須立刻停用thalidomide，以避免更進一步的傷害。通常，只能在神經病變回復到基準情況時，才能重新給予thalidomide治療。正接受thalidomide的患者併用已知與神經病變有關的藥品須小心。

5.1.9 暈眩及姿勢性低血壓

必須告知病人thalidomide可能引起暈眩及姿勢性低血壓，因此，若病患從躺臥姿勢要起身站立時，建議先坐幾分鐘後再站起來。

5.1.10 嗜中性白血球減少症(neutropenia)



白血球減少，包括嗜中性白血球減少症，都曾報告與臨床上使用thalidomide有關。絕對嗜中性白血球數(absolute neutrophil count, ANC)低於 $750/\text{mm}^3$ 時，不可開始thalidomide治療。白血球數及分類計數必須持續監測，特別是容易發生嗜中性白血球減少症的病人，例如HIV血清陽性的病人。如果治療期間ANC減少到低於 $750/\text{mm}^3$ ，須重新評估病人的用藥療程，如果嗜中性白血球減少的情況持續，而臨床上適宜時，須考慮暫停thalidomide。

5.1.11 增加HIV病毒量

在一個隨機、安慰劑對照的試驗中，使用thalidomide於HIV血清呈陽性的病人群，發現血漿中HIV RNA的濃度增加(median change = $0.42 \log_{10}$ copies HIV RNA/mL, $p = 0.04$ compared to placebo)。另一個尚未發表的研究，也是HIV血清呈陽性的病人群，觀察到類似的傾向。此種HIV RNA濃度增加的臨床重要性尚未清楚，而二個研究都是在使用高活性抗逆轉病毒藥品治療前。在此發現的臨床重要性未被進一步了解前，所有HIV血清呈陽性的患者於治療後第一及第三個月都要測量病毒量，之後則每三個月測一次。

5.1.12 過敏反應

曾有對thalidomide發生過敏反應的報告。徵候及症狀包括發生紅斑性皮疹(erythematous macular rash)，可能伴隨著發燒、心跳變快及低血壓，嚴重時，可能須要中斷治療。如果回復給藥後再次發生此反應，則需停用thalidomide。

5.1.13 心跳變慢

使用thalidomide曾有發生心跳變慢的報告，當中有些病例需要醫療處置。這些因使用thalidomide而導致心跳變慢的病人，現今仍不清楚其潛在病因及臨床重要性。

5.1.14 史蒂文生氏強森症候群(Stevens-Johnson Syndrome)與毒性表皮壞死溶解症(Toxic Epidermal Necrolysis)

曾發生嚴重皮膚反應的報告，包括可能致命的史蒂文生氏強森症候群及毒性表皮壞死溶解症。如果發生皮膚疹時，必須停用thalidomide，而且只有在適當的臨床評估下才可再次給藥。如果皮膚疹呈現出剝落性、紫癍或水疱，或懷疑是史蒂文生氏強森症候群及毒性表皮壞死溶解症時，絕不可恢復使用thalidomide。

5.1.15 癲癇(seizures)

雖然上市前的對照組臨床試驗並沒有發生癲癇的報告，但核准上市後，臨床上使用thalidomide後有發生癲癇的案例，包括大發作痙攣(grand mal convulsions)。由於這些事件是自願性通報，病人數無法估算，因此無法推算發生率。當中大部分病人的疾病狀況屬於較容易引起癲癇活性者，而thalidomide是否會對癲癇的產生有影響仍不清楚。如果病人有癲癇病史，或是有其他引發癲癇的危險因子，於thalidomide治療期間必須嚴密監測，觀察是否有臨床改變會使急性癲癇活性升高的情況。

5.1.16 第二原發性癌症—急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 及骨髓生發不良症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS)

在進行中的臨床試驗發現，先前未曾接受過治療的多發性骨髓瘤病人，在接受melphalan、prednisone及thalidomide(MPT)的合併治療時，發生AML及MDS之案例。但AML及MDS案例則罕見於上市後報告中。

在開始使用thalidomide與melphalan及prednisone(MPT)的合併治療前，應考量AML及

MDS之風險。醫師應在治療前及治療期間利用標準癌症篩檢方式仔細評估病人是否發生第二原發性癌症並且在發生後開始治療。

5.1.17 肝功能障礙(Hepatic disorder)

主要報告為肝功能檢查異常，曾有嚴重與致死案例。肝臟細胞(hepatocellular) 異常與膽汁鬱滯(cholestatic)並非以特定的模式表現，某些病人是呈現複合型表徵。大部分案例出現在開始治療的2個月內，在停止使用Thalidomide後可自動緩解。使用Thalidomide的病人應定期監測肝功能，特別是(不限於)已有肝功能障礙或是併用藥品可能產生肝功能異常的病人。

5.2 藥物濫用及依賴性

本藥不會產生生理或心理上依賴性。但仍需避免病患當鎮靜安眠藥濫用。不過，如同其他鎮定劑/安眠藥，因其想睡的作用，thalidomide曾被報導會造成病人習慣性使用。

5.3 操作機械能力

Thalidomide經常引起困倦及嗜睡。須告知病人從事危險工作所需的思考能力及體能都可能受損，例如開車或是操控其他複雜或危險性的機械[請參見警語/注意事項(5.1)]。

5.4 實驗室檢測

驗孕檢測 [請參見警語/注意事項(5.1)、特殊族群注意事項(6)]：

具生育能力的婦女使用thalidomide前須先驗孕(檢查的敏感度至少達50 mIU/mL)。驗孕檢測必須在開始thalidomide治療前24小時內執行，開始thalidomide治療後之前四週，每週都要驗孕一次，之後，經期規律的女性每四週驗孕一次，經期不規律者，每二週驗孕一次。如果病人的月經延遲或是經期出血異常，必須給予驗孕檢查並進行諮商。

嗜中性白血球減少症：[請參見警語/注意事項(5.1)]

增加HIV病毒量：[請參見警語/注意事項(5.1)]

5.5 其他注意事項

不適用。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

孕婦用藥等級X [請參見禁忌(4)、警語/注意事項(5.1)]

因為thalidomide已知的人類致畸胎性，thalidomide禁用於已懷孕或可能懷孕的婦女、無法使用二種必須的避孕方法或無法持續停止異性性接觸的婦女。如果懷孕期間服用thalidomide，會導致出生時嚴重的畸形或胎死腹中。孕婦或用藥期間可能懷孕者絕對不可使用thalidomide，即便孕婦只服用過一次劑量(一粒膠囊[50毫克])，也會引起天生缺陷。如果thalidomide治療期間懷孕，須立即停用thalidomide。在這些情況下，須將病人轉介給對生殖系統毒性有經驗的婦科/產科專家，以提供進一步的評估及諮商。任何懷疑可能有胎兒接觸到thalidomide時，需通報全國藥品不良反應通報中心(電話：02-2370-1704)，及知會台灣東洋藥品工業股份有限公司。

一個產前及產後雌兔生殖毒性的研究顯示，於最低口服劑量30毫克/公斤/天時(約為人類最高劑量(根據體表面積計算)1.5倍)及所有其他較高劑量時，均觀察到因藥物引起的流產率增加，胎兒毒性也增加。當哺乳的雌兔服用劑量 \geq 150毫克/公斤/天時(約為人類最高劑量(根據體表面積計算)7.5倍)，新生兔子的死亡率增加。當哺乳的雌兔服用劑量為150毫克/公斤/天時(乳汁中thalidomide平均濃度為22~36微克/毫升)。

6.2 哺乳

Thalidomide是否分泌至乳汁中尚未清楚。因為許多藥品都會分泌至人類乳汁，且thalidomide可能造成嬰兒嚴重不良反應。考慮該藥對母親的重要性後，須決定停止授乳或是停止服藥。

6.3 有生育能力的女性與男性

驗孕

具生育能力的婦女使用thalidomide前須先驗孕(檢查的敏感度至少達50mIU/mL)，且必須確定檢查報告為陰性反應(-)才可處方本藥。驗孕檢測必須在開始thalidomide治療前24小時內執行，開始thalidomide治療後之前四週，每週都要驗孕一次，之後，經期規律的女性每四週驗孕一次，經期不規律者，每二週驗孕一次。如果病人的月經延遲或是經期出血異常，必須給予驗孕檢查並進行諮詢。如果thalidomide治療期間懷孕，須立即停用thalidomide。在這些情況下，須將病人轉介給對生殖系統毒性有經驗的婦科/產科專家，以提供進一步的評估及諮詢[請參見禁忌(4)、警語/注意事項(5.1)]。

避孕

女性

用藥婦女須承諾停止異性間持續的性接觸或是使用二種可靠的避孕方法，當中包括至少一種高度有效的方法(如子宮內避孕器、荷爾蒙避孕藥、輸卵管結紮或性伴侶輸精管切除)，且再加另一種有效方法(如乳膠保險套、避孕用隔膜及子宮頸帽)。避孕措施在治療前四週就要開始，治療期間及停止thalidomide治療後四週都要持續避孕。如果醫療上不允許使用荷爾蒙避孕藥及子宮內避孕器[請參見交互作用(7)]，可使用另外二種有效或高度有效的方法。

男性

因為thalidomide會出現於服用患者的精液中，男性患者服用thalidomide期間，若是與具生育能力的女性有任何性接觸時，都必須使用乳膠保險套。

6.4 小兒

小於12歲兒童使用的安全性及效益尚未確立。

6.5 老年人

在此thalidomide併用dexamethasone的臨床研究中，所有參與者中50% \geq 65歲，15% \geq 75歲。結果並未觀察到這些老年人與較年輕者之間的安全性及效益有整體上的差異，其他已報告的臨床經驗也沒有見到老年人與較年輕病人間反應的差異，但是無法排除某些老年人對藥品有較高的敏感性。

6.6 肝功能不全

目前尚無資訊。

6.7 腎功能不全

目前尚無資訊。

6.8 其他族群

目前尚無資訊。

7 交互作用

曾有報告顯示thalidomide會加強barbiturates、酒精、chlorpromazine及reserpine的鎮靜作用。

周邊神經病變：服用thalidomide的病人使用其它可能引起周邊神經病變的藥物時應謹慎小心。

口服避孕藥：於10位健康婦女，給予單一劑量口服避孕藥後(內含1.0毫克norethindrone acetate及

75微克ethinyl estradiol)·研究norethindrone及ethinyl estradiol的藥動學·結果顯示無論是否併服thalidomide 200毫克/天·其穩定血中濃度相似。

非thalidomide之重要藥物交互作用

干擾荷爾蒙避孕藥藥效的藥品：荷爾蒙避孕藥併用HIV蛋白酶抑制劑(HIV protease inhibitors)、griseofulvin、modafinil、pencillins、rifampin、rifabutin、phenytoin、carbamazepine或含草藥的補充劑(如St. John's Wort)時·可能導致避孕效果減弱·且這些影響可長達併用藥品停藥後一個月。因此·婦女服用thalidomide時·若需併用上述一個或數個藥品·須使用其他二種有效或是高度有效的避孕方式·或是避免與異性的性接觸[請參見禁忌(4)、警語/注意事項(5.1)、特殊族群建議事項(6)]。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

Thalidomide所引起最嚴重的毒性為已證實的人類致畸胎性[請參見禁忌(4)、警語/注意事項(5.1)]。懷孕的關鍵期間服用thalidomide造成出生時嚴重缺陷的危險性相當高·最主要的為海豹肢狀畸形(phocomelia)或胎兒死亡。根據不同的資料來源·估計的關鍵期約為最後一次月經後的35~50天。在此關鍵期外導致其他嚴重天生畸形之危險程度未知·但可能也很明顯。基於當今的認知·懷孕的任何期間都不可使用thalidomide。

因為thalidomide會出現於服用患者的精液中·男性患者服用thalidomide期間·若是與具生育能力的婦女有任何性接觸時·都必須使用乳膠保險套。

Thalidomide可能引起困倦/嗜睡、周邊神經病變、暈眩/姿勢性低血壓、嗜中性白血球減少症、及HIV病毒量增加[請參見警語/注意事項(5.1)]。

使用thalidomide治療的病人曾有發生過敏反應及心跳變慢的報告[請參見警語/注意事項(5.1)]。使用thalidomide最常見的不良反應事件為嗜睡、暈眩及皮疹。Thalidomide曾於多發性骨髓瘤、癩瘋性結節性紅斑及HIV血清呈陽性的患者進行對照或無對照之臨床試驗。此外·超過20年的時間也研究性的使用thalidomide在無數的用途。發生於這些研究中的不良反應事件總結於下述章節中。

8.2 臨床試驗經驗

其他不良事件

由於此縱向資料乃根據產品的安全性評估·下列的不良反應事件報告與thalidomide間的因果關係並無定論。所列出的各種不良反應事件·乃是研究者於各種治療狀況時·觀察到所給藥的患者發生的事件。使用thalidomide可能無法限制疾病惡化或遏止死亡。

多發性骨髓瘤臨床對照試驗發生之不良事件：

由隨機分派的臨床試驗中·以204個用藥病人做安全性資料分析。表一列出最常觀察到的症狀與徵兆(發生率 $\geq 10\%$)。最常通報的不良事件包括：便秘、感覺神經病變、困倦、低血鈣、水腫、呼吸困難、血栓/栓塞、及皮膚疹/脫皮(發生於20%病人·且相較於dexamethasone單獨治療組·thalidomide合併dexamethasone組多出10%發生率)。

共有23%病人(47/204)因不良事件而退出試驗；其中·thalidomide合併dexamethasone組有30%(31/102)·dexamethasone單獨治療組則有16%(16/102)。

[表一] 治療出現之不良事件(發生率 $\geq 10\%$ ；評估病人數：204人)

器官系統分類/ 偏好名稱	Thal + Dex 組 (N = 102)	Dex alone 組 (N=102)



	所有事件[N,(%)]	第3級[N,(%)]	第4級[N,(%)]	所有事件 [N,(%)]	第3級[N,(%)]	第4級[N,(%)]
代謝/實驗室	97(95.1)	30(29.4)	15(14.7)	96(94.1)	28(27.5)	6(5.9)
高血糖	74(72.5)	12(11.8)	4(3.9)	81(79.4)	17(16.7)	2(2.0)
低血鈣	73(71.6)	9(8.8)	6(5.9)	60(58.8)	4(3.9)	1(1.0)
低血鈉	44(43.1)	11(10.8)	2(2.0)	49(48.0)	13(12.7)	2(2.0)
低血鉀	23(22.5)	4(3.9)	1(1.0)	23(22.5)	0(0.0)	1(1.0)
高血鉀	19(18.6)	1(1.0)	2(2.0)	20(19.6)	2(2.0)	0(0.0)
神經系統	92(90.2)	27(26.5)	5(4.9)	76(74.5)	15(14.7)	4(3.9)
感覺神經病變	55(53.9)	3(2.9)	1(1.0)	28(27.5)	1(1.0)	0(0.0)
困倦	29(28.4)	6(5.9)	3(2.9)	12(11.8)	2(2.0)	3(2.9)
焦慮/激動	26(25.5)	1(1.0)	0(0.0)	14(13.7)	3(2.9)	0(0.0)
顫抖	26(25.5)	1(1.0)	0(0.0)	6(5.9)	0(0.0)	0(0.0)
失眠	23(22.5)	0(0.0)	0(0.0)	48(47.1)	5(4.9)	0(0.0)
抑鬱	22(21.6)	2(2.0)	0(0.0)	24(23.5)	1(1.0)	0(0.0)
動作神經病變	22(21.6)	7(6.9)	1(1.0)	16(15.7)	5(4.9)	1(1.0)
頭昏/頭暈	20(19.6)	1(1.0)	0(0.0)	14(13.7)	0(0.0)	0(0.0)
全身症狀	91(89.2)	17(16.7)	3(2.9)	84(82.4)	15(14.7)	2(2.0)
疲倦	81(79.4)	14(13.7)	3(2.9)	72(70.6)	12(11.8)	2(2.0)
發燒	24(23.5)	1(1.0)	0(0.0)	20(19.6)	3(2.9)	0(0.0)
體重減輕	23(22.5)	1(1.0)	0(0.0)	21(20.6)	2(2.0)	0(0.0)
體重增加	22(21.6)	1(1.0)	0(0.0)	13(12.7)	0(0.0)	0(0.0)
血液/骨髓	88(86.3)	25(24.5)	9(8.8)	96(94.1)	10(9.8)	10(9.8)
血紅素(減少)	79(77.5)	13(12.7)	3(2.9)	88(86.3)	5(4.9)	1(1.0)
白血球(減少)	36(35.3)	6(5.9)	1(1.0)	30(29.4)	1(1.0)	2(2.0)
嗜中性白血球(減少)	32(31.4)	8(7.8)	5(4.9)	24(23.5)	3(2.9)	8(7.8)
血小板(減少)	24(23.5)	2(2.0)	2(2.0)	34(33.3)	3(2.9)	0(0.0)
消化系統	83(81.4)	19(18.6)	3(2.9)	70(68.6)	8(7.8)	0(0.0)



便秘	56(54.9)	8(7.8)	0(0.0)	29(28.4)	1(1.0)	0(0.0)
食慾缺乏	29(28.4)	4(3.9)	0(0.0)	25(24.5)	2(2.0)	0(0.0)
噁心	29(28.4)	5(4.9)	0(0.0)	23(22.5)	1(1.0)	0(0.0)
嘔吐	12(11.8)	2(2.0)	0(0.0)	12(11.8)	1(1.0)	0(0.0)
腹瀉	12(11.8)	1(1.0)	0(0.0)	17(16.7)	3(2.9)	0(0.0)
消化不良	8(7.8)	1(1.0)	0(0.0)	19(18.6)	1(1.0)	0(0.0)
心血管系統	70(68.6)	24(23.5)	14(13.7)	60(58.8)	17(16.7)	5(4.9)
水腫	58(56.9)	6(5.9)	0(0.0)	47(46.1)	4(3.9)	0(0.0)
血栓/栓塞	23(22.5)	13(12.7)	9(8.8)	5(4.9)	3(2.9)	2(2.0)
低血壓	16(15.7)	7(6.9)	2(2.0)	15(14.7)	2(2.0)	3(2.9)
高血壓	11(10.8)	1(1.0)	0(0.0)	12(11.8)	9(8.8)	0(0.0)
疼痛	64(62.7)	8(7.8)	2(2.0)	66(64.7)	15(14.7)	0(0.0)
骨頭痛	31(30.4)	3(2.9)	2(2.0)	37(36.3)	11(10.8)	0(0.0)
痛-其他	25(24.5)	4(3.9)	0(0.0)	26(25.5)	3(2.9)	0(0.0)
頭痛	20(19.6)	3(2.9)	0(0.0)	23(22.5)	0(0.0)	0(0.0)
肌痛	17(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	14(13.7)	1(1.0)	0(0.0)
關節痛	13(12.7)	0(0.0)	0(0.0)	10(9.8)	2(2.0)	0(0.0)
肺部	52(51.0)	15(14.7)	6(5.9)	51(50.0)	15(14.7)	5(4.9)
呼吸困難	43(42.2)	10(9.8)	3(2.9)	32(31.4)	12(11.8)	4(3.9)
咳嗽	15(14.7)	0(0.0)	0(0.0)	19(18.6)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚	48(47.1)	5(4.9)	1(1.0)	35(34.3)	2(2.0)	0(0.0)
皮膚疹/脫皮	31(30.4)	4(3.9)	0(0.0)	18(17.6)	2(2.0)	0(0.0)
皮膚乾燥	21(20.6)	0(0.0)	0(0.0)	11(10.8)	0(0.0)	0(0.0)
肝臟	47(46.1)	5(4.9)	2(2.0)	45(44.1)	3(2.9)	1(1.0)
鹼性磷酸酵素(增加)	27(26.5)	0(0.0)	0(0.0)	29(28.4)	1(1.0)	0(0.0)
SGOT(增加)	25(24.5)	1(1.0)	1(1.0)	24(23.5)	1(1.0)	1(1.0)
膽紅素(增加)	14(13.7)	1(1.0)	1(1.0)	10(9.8)	1(1.0)	1(1.0)
腎臟/泌尿生殖	43(42.2)	3(2.9)	3(2.9)	49(48.0)	4(3.9)	3(2.9)

系統						
肌酸酐	36(35.3)	1(1.0)	1(1.0)	43(42.2)	2(2.0)	2(2.0)
骨骼肌肉	42(41.2)	8(7.8)	2(2.0)	41(40.2)	11(10.8)	3(2.9)
肌肉無力	41(40.2)	6(5.9)	1(1.0)	38(37.3)	10(9.8)	3(2.9)
感染/ 白血球低下發燒 症	23(22.5)	5(4.9)	2(2.0)	28(27.5)	6(5.9)	6(5.9)
感染未白血球低 下發燒症	19(17.6)	4(3.9)	1(1.0)	18(17.6)	4(3.9)	2(2.0)

痲瘋性結節性紅斑對照試驗不良事件發生率：

表二列出ENL的對照試驗中，以thalidomide治療的病人所發生的徵候及症狀。使用的劑量範圍為每天50-300 mg。所有的不良事件嚴重度均為輕微至中度，且沒有造成退出試驗之案例。表二也同時列出參加為期8週、以安慰劑為對照的臨床試驗的三組血清檢查呈陽性(+)反應之病人，於治療時所發生的不良事件。在安慰劑組發生率較高之不良事件則未被列入。

[表二] 於對照試驗中通報之不良事件摘要

不良事件	AEs (ENL病患)	AEs (HIV-seropositive病患)		
		Thalidomide		Placebo (N=35)
		50-300 mg/day (N=24)	100 mg/day (N=36)	
身體系統				
全身	16 (66.7%)	18 (50%)	19 (59.4%)	13 (37.1%)
腹痛	1 (4.2%)	1 (2.6%)	1 (3.1%)	4 (11.4%)
無力	2 (8.3%)	2 (5.6%)	7 (21.9%)	1 (2.9%)
背痛	1 (4.2%)	2 (5.6%)	0	0
寒顫	1 (4.2%)	0	3 (9.4%)	4 (11.4%)
臉部水腫	1 (4.2%)	0	0	0
發燒	0	7 (19.4%)	7 (21.9%)	6 (17.1%)
頭痛	3 (12.5%)	6 (16.7%)	6 (18.7%)	4 (11.4%)
感染	0	3 (8.3%)	2 (6.3%)	1 (2.9%)
不舒服/抑鬱	2 (8.3%)	0	0	0
頸部疼痛	1 (4.2%)	0	0	0



頸部僵硬	1 (4.2%)	0	0	0
疼痛	2 (8.3%)	0	1 (3.1%)	2 (5.7%)
消化系統	5 (20.8%)	16 (44.4%)	16 (50%)	15 (42.9%)
食慾缺乏	0	1 (2.8%)	3 (9.4%)	2 (5.7%)
便秘	1 (4.2%)	1 (2.8%)	3 (9.4%)	0
腹瀉	1 (4.2%)	4 (11.1%)	6 (18.7%)	6 (17.1%)
口乾	0	3 (8.3%)	3 (9.4%)	2 (5.7%)
胃腸脹氣	0	3 (8.3%)	0	2 (5.7%)
肝功能檢查異常	0	0	3 (9.4%)	0
噁心	1 (4.2%)	0	4 (12.5%)	1 (2.9%)
口腔念珠球菌感染	1 (4.2%)	4 (11.1%)	2 (6.3%)	0
牙痛	1 (4.2%)	0	0	0
血液及淋巴	0	8 (22.2%)	13 (40.6%)	10 (28.6%)
貧血	0	2 (5.6%)	4 (12.5%)	3 (8.6%)
白血球減少	0	6 (16.7%)	8 (25%)	3 (8.6%)
淋巴結病	0	2 (5.6%)	4 (12.5%)	3 (8.6%)
代謝及內分泌系統	1 (4.2%)	8 (22.2%)	12 (37.5%)	8 (22.9%)
四肢水腫	1 (4.2%)	3 (8.3%)	1 (3.1%)	0
高血脂	0	2 (5.6%)	3 (9.4%)	1 (2.9%)
SGOT增加	0	1 (2.8%)	4 (12.5%)	2 (5.7%)
神經系統	13 (54.2%)	19 (52.8%)	18 (56.3%)	12 (34.3%)
不安	0	0	3 (9.4%)	0
想睡	1 (4.2%)	7 (19.4%)	6 (18.7%)	0
失眠	0	0	3 (9.4%)	2 (5.7%)
焦躁	0	1 (2.8%)	3 (9.4%)	0
神經病變	0	3 (8.3%)	0	0
皮膚感覺異常	0	2 (5.6%)	5 (15.6%)	4 (11.4%)
睏倦	9 (37.5%)	13 (36.1%)	12 (37.5%)	4 (11.4%)

顫抖	1 (4.2%)	0	0	0
頭暈	2 (8.3%)	0	0	0
呼吸系統	3 (12.5%)	9 (25.0%)	6 (18.7%)	9 (25.7%)
咽喉炎	1 (4.2%)	3 (8.3%)	2 (6.3%)	2 (5.7%)
鼻炎	1 (4.2%)	0	0	4 (11.4%)
竇炎	1 (4.2%)	3 (8.3%)	1 (3.1%)	2 (5.7%)
皮膚及相關部位	10 (41.7%)	17 (47.2%)	18 (56.3%)	19 (54.3%)
粉刺	0	4 (11.1%)	1 (3.1%)	0
皮膚真菌感染	1 (4.2%)	2 (5.6%)	3 (9.4%)	0
指甲不正常	1 (4.2%)	0	1 (3.1%)	0
搔癢	2 (8.3%)	1 (2.8%)	2 (6.3%)	2 (5.7%)
起疹子	5 (20.8%)	9 (25.0%)	8 (25.0%)	11 (31.4%)
丘疹	1 (4.2%)	6 (16.7%)	6 (18.7%)	2 (5.7%)
流汗	0	0	4 (12.5%)	4 (11.4%)
泌尿生殖系統	2 (8.3%)	6 (16.7%)	2 (6.3%)	4 (11.4%)
蛋白尿	0	3 (8.3%)	1 (3.1%)	2 (5.7%)
血尿	0	4 (11.1%)	0	1 (2.9%)
性功能障礙	2 (8.3%)	1 (2.8%)	0	0

其他在痲瘋性結節性紅斑患者觀察到的不良反應事件

於美國，thalidomide 每天高達400毫克的劑量，前後19年的時間曾被試驗性使用於1465位 ENL患者。已發表的文獻中，則有另外1678位病人接受此種治療。為了有意義估計患者發生不良反應事件的比率，乃將相似的不良事件根據修改過的COSTART專業術語字典加以歸類，分成各小群的標準分類。這些標準化的分類如下所列，除了前面表格已列的不良事件報告外，其他所有的報告事件都會列出。由於這些資料收集自未對照的研究，所以無法確立事件的發生率。如前所述，目前這些事件與thalidomide的因果關係仍無定論。這些不良反應事件報告乃是研究者在用藥病人身上注意到的。

全身：腹部腫大、發燒、光敏感性、上肢疼痛。

心血管系統：心跳變慢、高血壓、低血壓、周邊血管疾病、心跳變快、血管擴張。

消化系統：厭食、食慾增加/體重增加、口乾、消化不良、肝臟腫大、打嗝、脹氣、肝功能指數上升、腸道阻塞、嘔吐。

血液及淋巴系統：紅血球沉降數率(ESR)降低、嗜伊紅血球增多、顆粒性白血球過少症、低血色素性貧血、白血病、白血球增多、白血球減少、平均紅血球體積上升、紅血球異常、脾臟可觸及、血小板減少。

代謝及內分泌：抗利尿激素不足、澱粉樣變性病(amyloidosis)、膽紅質血症(bilirubinemia)、血

尿素氮上升、肌胺酸酐上升、發紺、糖尿病、水腫、電解質異常、高血糖、高血鉀、高尿酸血症、低血鈣、低蛋白血症、LDH值上升、磷降低、SGPT值上升。

肌肉骨骼系統：關節炎、骨頭觸痛、張力過強(hypertonia)、關節疾病、腿抽筋、肌肉痛、肌無力、骨膜疾病。

神經系統：思考異常、躁動、健忘、焦慮、灼痛感、嘴邊感覺異常、混亂、憂鬱、欣快感、感覺過度敏感(hyperesthesia)、失眠、緊張、神經痛、神經炎、神經病變、感覺異常、周邊神經炎、精神病。

呼吸系統：咳嗽、肺氣腫、流鼻血、肺栓塞、囉音、上呼吸道感染、聲音改變。

皮膚及附屬物：痤瘡、禿頭、皮膚乾燥、濕疹性皮炎、剝落性皮炎、魚鱗癬、毛囊周圍變厚、皮膚壞死、皮脂漏、出汗、蕁麻疹、水疱狀皮疹(vesiculobullous rash)。

特定感官：弱視、耳聾、眼睛乾燥、眼睛疼痛、耳鳴。

泌尿生殖系統：降低肌胺酸酐廓清率、血尿、睪丸炎、蛋白尿、膿尿、頻尿。

其他在HIV血清呈陽性患者觀察到的不良反應事件

除了對照組的臨床試驗外，thalidomide也曾使用於其他未有對照組之研究，共計145位患者。Thalidomide治療的HIV血清陽性患者中，當中較少發生的不良事件報告，將其根據修改過的COSTART專業術語字典加以歸類，分成各小群的標準分類。這些分類如下列所述。如果不良反應事件已在表中提過或是前面已有說明，或是太一般性無需提及部分，則不列出。

全身：腹水、AIDS、過敏反應、蜂窩組織炎、胸痛、寒顫及發燒、囊腫、CD4值降低、臉部水腫、感冒症候群、疝氣、甲狀腺荷爾蒙濃度改變、串珠菌病(moniliasis)、光敏感反應、肉瘤(sarcoma)、敗血病、病毒感染。

心血管系統：狹心症、心律不整、心房顫動、心跳變慢、大腦缺血、中風、鬱血性心衰竭、深層血栓靜脈炎、心跳停止、心臟衰竭、高血壓、低血壓、心雜音、心肌梗塞、心悸、心包炎、周邊血管疾病、姿勢性低血壓、昏厥、心跳變快、血栓靜脈炎、血栓塞。

消化系統：膽管炎、鬱滯性黃疸、結腸炎、消化不良、吞嚥困難、食道炎、胃腸炎、胃腸道疾病、胃腸道出血、牙齦異常、肝炎、胰臟炎、腮腺腫大、牙周組織炎、口腔炎、舌頭變色、牙齒變色。

血液及淋巴系統：再生不良性貧血、大紅血球性貧血、巨母紅血球性貧血、小紅血球性貧血。

代謝及內分泌：維生素缺乏症、膽紅質血症、脫水、高膽固醇血症、低血糖、鹼性磷酸酶上升、脂解酶上升、肌胺酸酐上升、周邊水腫。

肌肉骨骼系統：肌肉痛、肌無力。

神經系統：步伐異常、運動失調、性慾降低、反射能力降低、失智、感覺異常(dysesthesia)、運動困難(dyskinesia)、情緒不穩、有敵意、痛覺遲鈍、運動機能亢進(hyperkinesia)、動作不協調、腦膜炎、神經異常、震顫、眩暈。

呼吸系統：窒息、支氣管炎、肺部異常、肺部水腫、肺炎(包括Pneumocystis carinii pneumonia)、鼻炎。

皮膚及附屬物：血管水腫、良性皮膚贅瘤、濕疹、單純性疱疹、不完全性史蒂文斯氏強森症候群、指甲異常、癢、乾癬、皮膚變色、皮膚異常。

特定感官：結膜炎、眼睛異常、眼淚分泌異常、視網膜炎、味覺異常。

8.3 上市後經驗

藥品上市後觀察到的其他不良反應事件

心血管系統：心律不整，包括心房顫動、心跳變慢、心跳變快、sick sinus syndrome及心電圖異常。

消化系統：腸道穿孔。

代謝及內分泌：電解質失調(包括高血鈣或低血鈣、高血鉀及低血鉀、低血鈉)、甲狀腺功能不足、鹼性磷酸酶上升、腫瘤溶解症候群。

神經系統：精神及情緒狀態改變，包括憂鬱及自殺意圖。意識失調，包括嗜眠、昏厥、失去意識或僵硬。癲癇包括大發作性痙攣及重積性癲癇。

皮膚及附屬物：多形性紅斑。

血液及淋巴系統：白血球數減少，包括嗜中性白血球減少症及發燒性嗜中性白血球減少症。凝血酶原時間改變。

呼吸系統：胸膜液滲出。

已發表文獻或其他來源所報告之不良反應事件

下述其他不良事件來自已發表的文獻或是自動通報案例：急性腎衰竭、無月經、口瘡性口炎、膽道阻塞、腕隧道症候群、慢性骨髓性白血病、複視、感覺異常、呼吸不順、尿床、結節狀紅斑、紅白血病(erythroleukemia)、垂足(foot drop)、乳漏、男性女乳、宿醉感、低血鎂、甲狀腺機能不足、淋巴水腫(lymphedema)、淋巴球減少症、子宮出血、偏頭痛、黏液水腫、結節硬化型何杰金氏淋巴瘤(nodular sclerosing Hodgkin's disease)、眼球震盪、少尿、全血球減少症、紫點(petechiae)、紫癍症、雷諾氏症候群、胃潰瘍及自殺意圖。

9 過量

曾有三個服藥過量的自殺案例通報。服用thalidomide過量達14.4 gm，目前仍無死亡案例報告，且所有病患經治療，恢復後無後遺症。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Thalidomide的作用機轉尚未完全清楚。Thalidomide具有免疫調節、抗發炎及抗血管新生等性質。目前已有的活體外研究及臨床試驗資料顯示，此化合物的免疫效果於不同環境下可能有相當大的差異性，可能涉及抑制腫瘤壞死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)過度產生，及向下調節(down-modulation)造成白血球移動的特定細胞表面黏著分子。例如，曾有報告指出給予thalidomide可降低痲瘋性結節性紅斑(erythema nodosum leprosum, ENL)病人循環中TNF- α 濃度，然而，其也曾顯示使HIV血清陽性病人的TNF- α 血漿濃度增加。Thalidomide其他的抗發炎及免疫調節性質可能包括抑制巨噬細胞涉及的前列腺素合成，及調節周邊血液單核細胞製造interleukin-10及interleukin-12。Thalidomide治療多發性骨髓瘤病人時，會伴隨著升高循環中的自然殺手細胞及血漿中的interleukin-2及interferon- γ 濃度(為T細胞衍生的細胞激素，與細胞毒性有關)。於活體外臍動脈移植模型中，thalidomide顯示可抑制血管新生，其抑制血管新生過程可能包括內皮細胞的增生。

10.2 藥效藥理特性

目前尚無資訊。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性(Carcinogenesis)、致突變性(Mutagenesis)及對生育能力的傷害

Thalidomide之致癌性於雄性及雌性大鼠及小鼠進行二年的研究。下述劑量均沒有發生因化合物引起的腫瘤：雄性及雌性小鼠之最高劑量3,000毫克/公斤/天(比建議的人類每天最高劑量400毫克(根據體表面積計算)高出38倍)，雌性大鼠3,000毫克/公斤/天(為人類最高劑量(根據體表面積計算)75倍)及雄性大鼠300毫克/公斤/天(為人類最高劑量(根據體表面積計算)7.5倍)。

Thalidomide於下述檢測中沒有致突變性及基因毒性：安姆氏細菌回復突變測試法(Ames bacterial reverse mutation assay) (選用S. typhimurium及E. coli二種菌)、中國田倉鼠卵巢細胞(AS52/XPRT)突變檢測、及活體內小鼠微核試驗(micronucleus test)。

生殖力的研究乃在雄兔及雌兔進行。結果顯示任何口服thalidomide劑量對配對及生殖指數都沒有影響，包括雌兔最高劑量100毫克/公斤/天及雄兔最高劑量500毫克/公斤/天(分別約為人類最高劑量(根據體表面積計算)5及25倍)。當劑量 \geq 30毫克/公斤/天時(約為人類最高劑量(根據體表面積計算)1.5倍)，觀察到雄兔睪丸有病變及組織學病變(分級屬輕微病變)。

11 藥物動力學特性

吸收：

Thalidomide膠囊中thalidomide的絕對生體可用率尚未於人類取得數據，因為其水溶性很差。然而，本膠囊相較於口服PEG溶液，相對可用率為90%。

在同類thalidomide 膠囊產品之人體試驗得知，thalidomide從胃腸道吸收緩慢，到達血中最高濃度所需的時間(T_{max})為2.9-5.7小時。隨劑量的增加，濃度時間曲線下面積AUC(area under the curve)會成比例的增加，同時可觀察到最高濃度(C_{max})增加的比例降低，及 T_{max} 隨劑量的增加延長，這說明Thalidomide溶解度差阻礙藥物吸收的現象。(請參見表三)。當併服用Thalidomide與高脂肪的食物時， T_{max} 會延長為6小時，AUC及 C_{max} 也會些微改變(<10%)。

[表三]：Thalidomide 藥動參數之平均值 (%CV)

試驗受試者 /單次投予	AUC (mg*hr/mL)	C_{max} (mg/mL)	T_{max} (hrs)	排除半衰期 Half-life (hrs)
健康受試者 (14人)				
50 mg	4.9 (16%)	0.62 (52%)	2.9 (66%)	5.52 (37%)
200 mg	18.9 (17%)	1.76 (30%)	3.5 (57%)	5.53 (25%)
400 mg	36.4 (26%)	2.82 (28%)	4.3 (37%)	7.29 (36%)
Hansen疾病患者 (6人)				
400 mg	46.4 (44.1%)	3.44 (52.6%)	5.7 (27%)	6.86 (17%)

分布：

(+)-(R)-及(-)-(S)-thalidomide與人體血漿蛋白的結合率分別為55%至66%，在罹患HIV的成年男子接受每天100mg的thalidomide後，可以在精液中偵測出thalidomide的存在。

代謝：

Thalidomide 於人體代謝確實的途徑目前仍不十分清楚。雖然thalidomide似乎不是廣泛經由肝臟代謝，但似乎是在血液中經由非酵素性的水解轉化成多種代謝物。於重複投予之人體試驗中，給予10位健康的女性受試者thalidomide 200mg持續18天，顯現第一天與第十八天的藥物動力學參數相似，由此可見thalidomide不會抑制或促進其本身的代謝。

排除：

如表三所示thalidomide單次投予平均之排除半衰期為5至7小時，而重複投予亦是相同。

Thalidomide 於人體代謝確實的途徑目前仍不十分清楚。小於0.7%的投予量以原形由尿液排出，腎臟清除率(renal clearance)為1.15 mL/min。單次投予藥物，於48小時後尿液中無可測得之thalidomide。本藥物經水解後可形成多種代謝產物，僅有少量的4-OH-thalidomide (佔0.02%投予量)可在投予後12-24小時於尿液中測出。

特殊病患族群之藥動資料：

HIV血清檢查陽性反應(+)-之病患：在單次投予人體試驗中，其藥動參數與健康受試者無顯著差異。

Hansen疾病病患：從有限的資料得知，相對健康受試者，Hansen病患服用本藥後，測出thalidomide生體可用率(bioavailability)提高、AUC及C_{max}增加(如表三)。此增加是否具臨床意義尚屬未知。

腎功能不全患者：Thalidomide於腎功能不全患者的藥動學資料尚未確立，於一有六位末期腎臟病患者的研究中，分別在透析及沒有透析的日子給予thalidomide (200毫克/天)。比較未進行透析及透析時之濃度時間曲線，血液抽樣於用藥後至少10小時收集)，顯示平均總廓清率於血液透析時增加2.5倍。

因為透析是在給藥後10小時進行，因此於進行透析及沒有透析的日子，病人藥品濃度及時間的曲線並沒有統計學上明顯差異。所以對於腎功能受損需進行透析的患者，並不需調整劑量。

肝病患者：其藥動資料尚未確立。

年長者：由健康人與Hansen疾病病患的藥動學研究資料分析顯示，20-69歲無顯著差別。

嬰幼兒：18歲以下藥動資料缺乏。

性別：雖然尚未有性別對藥動學影響的比較性試驗，但查看thalidomide劑量的資料並未顯示藥動學數值有任何明顯的性別差異。

種族：種族間的藥動學差異尚未有研究。

12 臨床試驗資料

新診斷多發性骨髓瘤

Thalidomide合併dexamethasone用於治療多發性骨髓瘤的療效乃經由207個新診斷病人之隨機、多中心開放性試驗證實。此試驗分別隨機分派新診斷多發性骨髓瘤的病人於thalidomide合併dexamethasone組 (Thal + Dex; N = 103)及單獨dexamethasone組 (Dex alone; N=104)。Thalidomide的劑量為每天200 mg；dexamethasone的劑量為每天40 mg，口服一次，並於每28天週期中第1-4、9-12及17-20天服用。每組均治療4個週期，每個週期28天。

各組的病人及疾病特性之基本資料分別如表四及表五所示。主要療效指標為反應率(response rate)。由血清或尿液中的M protein的測量所得之反應率在合併治療組明顯較高 (51.5%相較於dexamethasone單獨治療組35.6%)。

[表四] 病人基本資料

資料	Thal + Dex 組 (N = 103)	Dex alone 組 (N=104)
年齡(歲)		
中位數	65	68
範圍	37-83	38-83
性別 ¹		
男性	53 (51%)	61 (59%)
女性	50 (49%)	42 (40%)
種族 ²		
白種人	90 (87%)	90 (87%)

黑種人	11 (11%)	11 (11%)
其他	1 (1%)	2 (2%)

1. Dex alone組有1位病人資料遺失

2. 兩組各有1位病人資料遺失

[表五] 疾病特性基本資料

疾病特性	Thal + Dex 組 (N = 103)	Dex alone 組 (N=104)
期別 (Durie-Salmon), N(%) ¹		
I	14 (13.6%)	17 (16.3%)
II	47 (45.6%)	44 (42.3%)
III	41 (39.8%)	43 (41.3%)
免疫球蛋白種類, N(%) ²		
IgA	21 (20.4%)	22 (21.2%)
IgG	63 (61.2%)	60 (57.7%)
IgM	0 (0.0%)	1 (1.0%)
Biclonal	0 (0.0%)	1 (1.0%)
骨噬病灶 (Lytic lesion) ³		
無	28 (27.1%)	14 (13.5%)
1-3處	24 (23.3%)	19 (18.3%)
> 3處	34 (33.0%)	41 (39.4%)
血清輕鏈蛋白 (Serum light chain) ⁴		
Kappa	59 (57.3%)	53 (51.0%)
Lamba	28 (27.2%)	40 (38.5%)

1. Thal + Dex組有1位病人資料遺失

2. Thal + Dex組有19位，Dex alone組有20位病人資料遺失

3. Thal + Dex組有17位，Dex alone組有30位病人資料遺失

4. Thal + Dex組有16位，Dex alone組有11位病人資料遺失

13 包裝及儲存

13.1 包裝

8 ~ 1000 粒塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

13.2 效期

請參見外盒標示。

13.3 儲存條件

本藥品必須置於緊密容器並儲存於25°C以下，避免熱及潮濕以及直接光照。
請置於小孩伸手不及之處。

13.4 儲存注意事項

目前尚無資訊。

14 病人使用須知

女性病患須知

Thalidomide對孕婦及可能懷孕之病患乃為禁忌。需使用thalidomide的女性病患必須完全遵從服用thalidomide之「女性病患服用THADO®同意書」之條文並簽署「女性病患服用THADO®同意書」，才可使用本藥。

男性病患須知

必須完全遵從服用thalidomide之「男性病患服用THADO®同意書」之內容並簽署「男性病患服用THADO®同意書」，才可服用本藥。

15 其他

安全性臨床試驗之參考文獻

1. Ann Hematol (2012) 91:1773–1778.

其他參考資料

1. Physicians' Desk Reference 58 edition (2004), pp1122-1127
2. Manson JM. 1986. Teratogenicity. Cassarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. Third Edition. Pages 195-220. New York: MacMillan Publishing Co.
3. Smithels RW and Newman CG. 1992. J. Med. Genet. 29(10):716-723.
4. Sampaio EP, Kaplan G, Miranda A, et al. 1993. J. Infect. Dis. 168(2):408-414.
5. Sarno EN, Grau GE, Vieira LM, et al. 1991. Clin. Exp. Immunol. 84:103-108.
6. Sampaio EP, Moreira AL, Sarno EN, et al. 1992. J. Exp. Med. 175:1729-1737.
7. Nogueira AC, Neubert R, Helge H, et al. 1994. Life Sciences. 55(2):77-92.
8. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, et al. 1997. New Eng. J. Med. 336(21):1487-1493
9. Eriksson T, Björkman S, Roth B, et al. 1998. Chirality. 10(3): 223-228.
10. Schumaker H, Smith RL, and Williams RT. 1965. Br. J. Pharmacol. 25:324-337.
11. Iyer CGS, Languillon J, Ramanujam K, et al. 1971. Bull. WHO. 45:719-732.
12. Sheskin J and Convit J. 1969. Intl. J. Leprosy. 37:135-146.
13. Waters MFR. 1971 Lepr. Rev. 42:26-42.

本文修訂日期

2024年7月

16 藥商聯絡電話：0800-086288

製造廠

臺灣東洋藥品工業股份有限公司中壢廠

桃園市中壢區中華路一段838號

113.08.09



臺灣東洋藥品工業股份有限公司

台北市南港區園區街3之1號3樓