



Porto Salvo, 26 de Abril de 2011

N/Ref.ª11.04DM0955

Comunicação dirigida aos Profissionais de Saúde sobre a associação entre Thalidomide Celgene® (talidomida) e tromboembolismo

Exmo. (a) Sr.(a) Dr.(a),

A Celgene deseja informá-lo sobre novos dados importantes de segurança relativa ao Thalidomide Celgene® (talidomida).

Resumo:

- Os doentes tratados com talidomida têm um risco acrescido de tromboembolismo arterial, incluindo enfarte do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais, além do risco estabelecido de tromboembolismo venoso.
- A maioria dos doentes que apresentaram acontecimentos tromboembólicos venosos ou arteriais associados ao tratamento com talidomida, tinham factores de risco de tromboembolismo identificáveis.
- Devem tomar-se medidas para minimizar todos os factores de risco de acontecimentos tromboembólicos modificáveis (ex., tabagismo, hipertensão e hiperlipidemia).
- Os profissionais de saúde devem ter em consideração o risco trombótico venoso e arterial e a necessidade de trombopprofilaxia ao efectuarem a avaliação dos doentes candidatos ao tratamento com a talidomida.

Em relação ao tromboembolismo, os profissionais de saúde também devem ter em atenção o seguinte:

- O risco parece ser maior durante os primeiros 5 meses de terapêutica.
- A trombopprofilaxia deve ser administrada durante pelo menos os primeiros 5 meses de tratamento, especialmente em doentes com factores de risco trombótico além de mieloma múltiplo. Devem ser prescritas medidas profiláticas anti-trombóticas após uma avaliação cuidadosa dos factores de risco subjacentes de cada doente.



- A história prévia de acontecimentos tromboembólicos e a administração concomitante de estimulantes eritropoiéticos ou de outros medicamentos como, por exemplo, terapêutica hormonal de substituição, pode aumentar o risco de acontecimentos tromboembólicos. Estes medicamentos devem ser utilizados com precaução em doentes com mieloma múltiplo tratados com talidomida. Particularmente, uma concentração de hemoglobina acima de 12 g/dl (7,5 mmol/l) deverá levar à interrupção da administração dos estimulantes eritropoiéticos.

O conteúdo desta carta e as actualizações do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo do medicamento Thalidomide Celgene® foram aprovados pelo Comité de Medicamentos de Uso Humano (*Committee for Medicinal products for Human Use - CHMP*) e pelo INFARMED, IP.

Informação adicional sobre acontecimentos tromboembólicos arteriais

Foi concedida a Autorização de Introdução no Mercado Europeu ao Thalidomide Celgene® 50 mg cápsulas para utilização em combinação com o melfalano e a prednisona como tratamento de primeira linha de doentes com mieloma múltiplo não tratado, com idade ≥ 65 anos ou não elegíveis para tratamento com altas doses de quimioterapia.

Uma revisão recente dos dados pós-comercialização revelou que aproximadamente um terço das notificações de reacções tromboembólicas associadas à talidomida eram arteriais, consistindo na sua maioria em enfarte do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais (respectivamente, 54,2% e 19,8%). Desconhecem-se os mecanismos envolvidos na fisiopatologia das trombozes arteriais em doentes tratados com talidomida.

As secções 4.4 (Advertências e precauções especiais de utilização) e 4.8 (Efeitos indesejáveis) do Resumo das Características do Medicamento de Thalidomide Celgene® foram actualizadas com o objectivo de reflectir o risco recentemente identificado de reacções tromboembólicas arteriais, incluindo enfarte do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais, e de aconselhar sobre a minimização dos factores de risco de trombose modificáveis.

Lembramos que, devido aos potentes efeitos teratogénicos humanos da talidomida e dos seus importantes riscos clínicos, foi implementado um Plano de Gestão de Risco para a talidomida de acordo com a EMA e o INFARMED, IP. Este plano inclui um **Programa de Prevenção da Gravidez** para evitar qualquer exposição à talidomida durante a gravidez, a monitorização de outros riscos clinicamente importantes associados à talidomida, tais como neuropatia periférica e tromboembolismo, e a implementação de materiais educativos.



Informação relativa à Notificação

Qualquer suspeita de reacção adversa associada à utilização de Thalidomide Celgene® deve ser notificada ao INFARMED IP pela via habitual de notificação para as reacções adversas e/ou ao departamento médico da Celgene em Portugal, através dos seguintes contactos:

INFARMED, I.P.
Tel.: 217987140
Fax: 217987397
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Celgene Lda.
Tel.: 210044300
Fax: 210044312
E-mail: drugsafetyportugal@celgene.com

Se tiver qualquer questão ou necessitar de informação adicional, por favor contacte o representante local da Celgene por e-mail celgene.portugal@celgene.com ou através do telefone 210044300.

Com os melhores cumprimentos,

Isabel Boaventura
Directora Médica
Celgene Sociedade Unipessoal Lda.

Anexo: Resumo das Característica do Medicamento de Thalidomide Celgene (talidomida) com as alterações destacadas.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Thalidomide Celgene 50 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 50 mg de talidomida.

Excipiente:

Cada cápsula contém 257,2 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Cápsulas opacas de cor branca marcadas com “Thalidomide 50 mg Celgene”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Thalidomide Celgene em combinação com melfalano e prednisona para tratamento de primeira linha para doentes com ≥ 65 anos de idade com mieloma múltiplo não tratado ou não elegíveis para tratamento com altas doses de quimioterapia.

Thalidomide Celgene é prescrita e dispensada de acordo com o Programa de Prevenção de Gravidez Thalidomide Celgene (ver secção 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com talidomida apenas deve ser iniciado e monitorizado sob a supervisão de médicos especializados na gestão de agentes imunomoduladores ou quimioterapêuticos e um total conhecimento dos riscos do tratamento com talidomida e requisitos de monitorização (ver secção 4.4).

Posologia recomendada para adultos:

A dose oral recomendada é de 200 mg por dia.

Deve utilizar-se um máximo de 12 ciclos de 6 semanas.

Thalidomide Celgene deve ser tomada sob forma de dose única ao deitar de modo a reduzir o impacto da sonolência. Thalidomide Celgene pode ser tomada com ou sem alimentos.

Os doentes devem ser monitorizados em caso de: ~~acontecimentos~~~~episódios~~ tromboembólicos, neuropatia periférica, erupções e reacções cutâneas, bradicardia, síncope e sonolência (ver secções 4.4 e 4.8). Poderá ser necessário proceder a um atraso, redução ou interrupção da dose consoante o grau NCI CTC.

~~Acontecimentos~~~~Episódios~~ tromboembólicos:

A trombopprofilaxia deve ser administrada durante pelo menos os 5 primeiros meses de tratamento, sobretudo no caso de doentes com factores de risco trombótico adicionais. Devem recomendar-se fármacos de profilaxia anti-trombótica, tais como heparinas de baixo peso molecular ou varfarina. A

decisão de administração de medidas profiláticas anti-trombóticas deve tomar-se após uma cuidadosa avaliação dos factores de risco subjacentes a cada doente individualmente (ver secções 4.4, 4.5 e 4.8).

Se o doente evidenciar [acontecimentos episódios](#) tromboembólicos, deve suspender-se o tratamento e iniciar-se uma terapia anticoagulante normal. Uma vez o doente estabilizado no tratamento anticoagulante e após resolução de quaisquer complicações do [acontecimento episódico](#) tromboembólico, o tratamento com a talidomida pode ser retomado com a dose inicial consoante a avaliação risco/benefício. O doente deve continuar a terapia anticoagulante durante o tratamento com a talidomida.

Neuropatia periférica:

As alterações da dose devido a neuropatia periférica estão indicadas no Quadro 1.

Quadro 1: Alterações da dose recomendada de Thalidomide Celgene associadas a neuropatia no tratamento de primeira linha do mieloma múltiplo.

Gravidade da Neuropatia	Alteração da dose e Regime
Grau 1 (parestesia, fraqueza e/ou perda de reflexos) sem perda de função	Continuar a monitorizar o doente através de exame clínico. Deve considerar-se uma redução da dose caso se verifique um agravamento dos sintomas. No entanto, a redução da dose não conduz necessariamente à melhoria dos sintomas.
Grau 2 (interferindo com a função mas não com as actividades diárias)	Reduzir a dose ou interromper o tratamento e continuar a monitorizar o doente mediante exame clínico e neurológico. Se não houver melhoria ou se for evidenciado um agravamento contínuo da neuropatia, suspender o tratamento. Se a neuropatia evoluir para o Grau 1 ou melhor, o tratamento pode ser retomado se a relação risco/benefício for favorável.
Grau 3 (interferindo com as actividades diárias)	Suspender o tratamento
Grau 4 (neuropatia incapacitante)	Suspender o tratamento.

Idosos:

Não há qualquer recomendação quanto a ajustes específicos de dose para idosos.

Doentes com ~~disfunção~~compromisso renal ou ~~afeção~~ hepática:

Thalidomide Celgene ainda não foi formalmente estudada em doentes com ~~compromisso~~ ~~disfunção~~ renal ou ~~afeção~~ hepática. Não estão disponíveis recomendações de dose específicas para estas populações de pacientes. Os pacientes com grave disfunção de órgãos devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a reacções adversas.

Crianças e adolescentes:

Thalidomide Celgene não é recomendada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, uma vez que a sua segurança e eficácia ainda não foram comprovadas.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à talidomida ou a qualquer um dos excipientes.
- Mulheres grávidas (ver secção 4.6).
- Mulheres ~~com potencial para engravidar~~ ~~em idade fértil~~ excepto se reunidas todas as condições do Programa de Prevenção de Gravidez Thalidomide Celgene (ver secções 4.4 e 4.6).
- Doentes incapazes de seguir ou cumprir com as medidas de contracepção exigidas (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos teratogénicos:

A talidomida é um potente agente teratogénico no ser humano indutor de uma taxa elevada de anomalias congénitas graves e potencialmente fatais. A talidomida nunca deve ser usada por mulheres grávidas ou por mulheres que possam vir a engravidar, a menos que sejam satisfeitas todas as condições do Programa de Prevenção de Gravidez Thalidomide Celgene. As condições do Programa de Prevenção de Gravidez Thalidomide Celgene devem ser cumpridas por todos os doentes de ambos os sexos.

Critérios para mulheres ~~sem potencial para engravidarem idade infértil~~:

Uma doente do sexo feminino ou uma parceira de um doente do sexo masculino é considerada ~~com potencial para engravidar estando em idade fértil~~ excepto se reunido pelo menos um dos seguintes critérios:

- Idade \geq a 50 anos e se tiver amenorreia há \geq 1 ano*
- Insuficiência ovárica prematura confirmada por um ginecologista especializado
- Salpingo-ooforectomia bilateral prévia ou histerectomia
- Genótipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

*A amenorreia posterior a uma terapia cancerígena não exclui uma potencial fertilidade.

Aconselhamento:

Para mulheres ~~com potencial para engravidarem idade fértil~~, a talidomida é contra-indicada excepto se reunidas todas as seguintes condições:

- A mulher deverá entender o risco teratogénico para o feto
- A mulher deverá entender a necessidade de seguir uma contracepção eficaz, sem interrupção, 4 semanas antes de iniciar o tratamento, durante a totalidade da duração do tratamento, e 4 semanas após ter terminado o tratamento
- Mesmo se tiver amenorreia, uma mulher ~~com potencial para engravidarem idade fértil~~ deverá seguir todos os conselhos para uma contracepção eficaz
- A mulher deverá ser capaz de cumprir as medidas de contracepção eficaz
- A mulher deverá estar informada e entender as potenciais consequências da gravidez e a necessidade de verificar rapidamente se existe risco de gravidez
- A mulher deverá entender a necessidade de iniciar o tratamento logo que a talidomida seja dispensada, após um teste de gravidez negativo
- A mulher deverá entender a necessidade e aceitar fazer o teste de gravidez de 4 em 4 semanas
- A mulher deverá confirmar que entendeu os riscos e as precauções necessárias resultantes da utilização da talidomida.

Devido à presença da talidomida no esperma, os doentes do sexo masculino que estejam a tomar talidomida devem reunir as seguintes condições:

- Entender o risco teratogénico aquando de uma actividade sexual com uma mulher grávida.
- Entender a necessidade da utilização do preservativo aquando de uma actividade sexual com uma mulher grávida ou com uma mulher que possa vir a engravidar e que não esteja a recorrer a uma contracepção eficaz.

O prescriptor deverá assegurar-se de que:

- doente cumpre as condições do Programa de Prevenção de Gravidez Thalidomide Celgene.
- doente confirma que entendeu as condições supracitadas.

Contracepção:

As mulheres ~~com potencial para engravidarem idade fértil~~ devem usar um método de contracepção eficaz durante 4 semanas antes de iniciar o tratamento, durante o tratamento e durante 4 semanas após

ter terminado o tratamento com talidomida e mesmo em caso de suspensão da dose, excepto se a doente se comprometer em fazer uma abstinência absoluta e continuada confirmada todos os meses. Caso não se estabeleça um método de contracepção eficaz, o doente deverá consultar de preferência um médico para aconselhamento contraceptivo para que a contracepção possa ser iniciada.

Os seguintes exemplos podem ser considerado métodos de contracepção eficazes:

- Implante hormonal subcutâneo
- Dispositivo intra-uterino de libertação de Levonorgestrel (DIU)
- Acetato de medroxiprogesterona
- Laqueação das trompas
- Relação sexual apenas com um parceiro de sexo masculino vasectomizado; a vasectomia terá de ser confirmada com duas análises negativas ao esperma
- Comprimidos contendo apenas progesterona para inibir a ovulação (ex.: desogestrel)

Atendendo ao elevado risco de tromboembolismo venoso em doentes com mieloma múltiplo, não são recomendados comprimidos contraceptivos orais combinados (ver secção 4.5). Caso uma doente esteja a usar um método de contracepção oral combinado, deverá mudar e optar por um dos métodos eficazes supracitados. O risco de tromboembolia venosa mantém-se durante 4 a 6 semanas após a interrupção do método de contracepção oral combinado.

Testes de gravidez:

Devem ser realizados testes de gravidez clinicamente assistidos com um mínimo de sensibilidade de 25 mUI/ml em mulheres ~~com potencial para engravidarem idade fértil~~, conforme a seguir se indica. Este requisito inclui mulheres ~~com potencial para engravidarem idade fértil~~ que pratiquem uma abstinência absoluta e contínua.

Antes de iniciar o tratamento

Deverá ser realizado um teste de gravidez sob supervisão médica durante a consulta, aquando da prescrição da talidomida ou nos 3 dias anteriores à consulta no médico, partindo do princípio que a doente tenha utilizado um método de contracepção eficaz durante pelo menos 4 semanas. O teste deverá comprovar que a doente não está grávida quando iniciar o tratamento com a talidomida.

Acompanhamento e fim do tratamento

Deverá ser repetido um teste de gravidez sob supervisão médica de 4 em 4 semanas, incluindo 4 semanas após o fim do tratamento. Estes testes de gravidez devem ser realizados no dia da consulta em que ocorrer a prescrição ou nos 3 dias anteriores à consulta no médico.

Homens:

Devido à presença da talidomida no esperma, os doentes do sexo masculino devem recorrer ao uso de preservativos durante o tratamento e durante 1 semana após a interrupção da dose e/ou a conclusão do tratamento se a parceira estiver grávida ou ~~estiver potencial para engravidarem idade fértil~~ e não usar um método de contracepção eficaz.

Restrições de prescrição e de administração:

As prescrições de Thalidomide Celgene devem ser limitadas a 4 semanas de tratamento no caso das mulheres ~~com potencial para engravidarem idade fértil~~, sendo necessária uma nova prescrição para que o tratamento possa prosseguir. A prescrição, a dispensa e a execução dos testes de gravidez devem ser realizadas preferencialmente no mesmo dia. A dispensa da talidomida deverá ocorrer no prazo máximo de 7 dias após a sua prescrição.

No caso de todos os outros doentes, as prescrições de Thalidomide Celgene devem limitar-se a 12 semanas e será necessária uma nova prescrição para que o tratamento possa prosseguir.

Outras precauções:

Os doentes devem ser informados de que nunca devem dar este medicamento a outra pessoa e que devem devolver as cápsulas não usadas ao seu farmacêutico no fim do tratamento.

Os doentes não devem doar sangue ou espermatozoides durante o tratamento ou 1 semana após a interrupção da talidomida.

Materiais educativos:

De forma a ajudar os doentes a evitar a exposição fetal à talidomida e para disponibilizar importantes informações de segurança adicionais, o titular da Autorização de Introdução no Mercado colocará à disposição dos profissionais de saúde material educativo. O Programa de Prevenção de Gravidez Thalidomide Celgene reforça os avisos sobre a teratogenicidade da talidomida, facultando aconselhamento sobre contraceção antes do início do tratamento e dá orientação sobre a necessidade de realização de testes de gravidez. Deverá também ser facultado ao doente informação detalhada sobre o risco teratogénico e as medidas preventivas de gravidez conforme estipulado no Programa de Prevenção de Gravidez Thalidomide Celgene, que deve ser dado pelo médico à mulher com potencial para engravidar em idade fértil e aos doentes de sexo masculino sempre que considerar oportuno.

Doenças cardiovasculares

Enfarte do miocárdio:

O enfarte do miocárdio (EM) foi notificado em doentes a receber talidomida, especialmente em doentes com factores de risco conhecidos. Os doentes com factores de risco conhecidos de EM, incluindo trombose anterior, devem ser cuidadosamente monitorizados, devendo ser tomadas medidas para tentar minimizar todos os factores de risco modificáveis (exemplo, tabagismo, hipertensão e hiperlipidemia).

~~Trombose venosa profunda e embolia pulmonar~~ Acontecimentos tromboembólicos venosos e arteriais:

Os doentes tratados com talidomida ~~Um~~ têm um risco acrescido de tromboembolismo venoso (tais como, trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) e de tromboembolismo arterial (tais como, enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral) ~~tem sido constatado em doentes tratados com talidomida~~ (ver secção 4.8). O risco parece ser maior durante os primeiros 5 meses do tratamento. As recomendações relativas a trombopprofilaxia e dosagem/terapia anticoagulante estão incluídas na secção 4.2.

Historial anterior de ocorrências tromboembólicas ou administração em combinação com agentes eritropoiéticos ou outros agentes, tais como terapêutica hormonal de substituição, também podem aumentar o risco ~~trombótico~~ tromboembólico nestes doentes. Por conseguinte, estes agentes devem ser utilizados com cuidado nos doentes com mieloma múltiplo tratados com talidomida, com prednisona e melfalano. Particularmente, uma concentração de hemoglobina superior a 12 g/dl deve implicar a interrupção dos agentes eritropoiéticos. Devem ser tomadas medidas para tentar minimizar todos os factores de risco modificáveis (ex., tabagismo, hipertensão e hiperlipidemia).

Recomenda-se que os doentes e os médicos estejam atentos aos sinais e sintomas de tromboembolismo. Os doentes deverão receber instruções no sentido de procurarem assistência médica caso desenvolvam sintomas tais como falta de ar, dores no peito, tumefacção dos braços ou pernas.

Neuropatia periférica:

A neuropatia periférica é uma reacção adversa muito frequente, potencialmente grave, do tratamento com talidomida, podendo resultar em danos irreversíveis (ver secção 4.8). Num estudo de fase 3, o tempo médio para a primeira ocorrência de neuropatia foi de 42,3 semanas.

Se o doente apresentar sinais de neuropatia periférica, cumpra as instruções de alteração de dosagem e do plano da secção 4.2.

Recomenda-se uma atenta monitorização dos doentes para detecção de sintomas de neuropatia. Os sintomas incluem parestesia, disestesia, desconforto, coordenação anormal ou fraqueza.

Recomenda-se a realização de exames clínicos e neurológicos aos doentes antes do início do tratamento com talidomida e a execução de monitorização de rotina regularmente durante o

tratamento.

Os medicamentos conhecidos por estarem associados à neuropatia devem ser usados com precaução pelos doentes aos quais é administrada talidomida (ver secção 4.5).

A talidomida poderá também agravar a neuropatia já existente e, como tal, não deverá ser usada por doentes com sinais ou sintomas clínicos de neuropatia periférica, excepto se os benefícios clínicos prevalecerem em relação aos riscos envolvidos.

Síncope e bradicardia:

Os doentes devem ser monitorizados quanto a possíveis síncope ou bradicardias e pode ser necessário proceder a uma redução ou interrupção da dose.

Reacções cutâneas:

Se em qualquer altura o doente apresentar uma reacção cutânea tóxica (por ex., Síndrome de Stevens-Johnson), o tratamento deverá ser interrompido permanentemente.

Sonolência:

A talidomida causa frequentemente sonolência. Os doentes devem ser informados para evitarem situações em que a sonolência pode tornar-se um problema e devem procurar aconselhamento médico antes de tomarem outros medicamentos conhecidos por causarem sonolência. Os doentes deverão ser monitorizados e pode ser necessária uma redução da dose.

Os doentes devem ser avisados quanto a uma possível diminuição das suas capacidades mentais e/ou físicas necessárias à execução de tarefas potencialmente perigosas (ver secção 4.7).

Síndrome de lise tumoral:

Os doentes em risco de síndrome de lise tumoral são aqueles que apresentam uma carga tumoral elevada antes do tratamento. Estes doentes devem ser monitorizados atentamente e devem ser tomadas as precauções adequadas.

Doentes com ~~compromisso~~ ~~disfunção~~ renal ou ~~afecção~~ hepática:

Os estudos conduzidos em indivíduos saudáveis e em doentes com mieloma múltiplo sugerem que a talidomida não é influenciada significativamente pela função renal ou hepática (ver secção 5.2).

Contudo, isto não foi formalmente estudado em doentes com ~~compromisso~~ ~~disfunção~~ renal ou ~~afecção~~ hepática; portanto, os doentes com ~~compromisso~~ ~~disfunção~~ renal ou ~~afecção~~ hepática grave devem ser cuidadosamente monitorizados para detecção de quaisquer efeitos adversos.

Intolerância à lactose:

As cápsulas contêm lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase de Lapp ou má absorção de glucose e galactose, não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

A talidomida é um substrato com fraca ligação às isoenzimas do citocromo P450 e, como tal, são improváveis interações clinicamente significativas com medicamentos metabolizados por este sistema enzimático. A hidrólise não enzimática sugere que o potencial para interações medicamentosas com a talidomida é baixo.

Aumento dos efeitos sedativos de outros medicamentos:

A talidomida tem propriedades sedativas pelo que poderá potenciar a sedação induzida pelos ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos, anti-histamínicos H1, derivados dos opiáceos, barbitúricos e álcool. Deve ter-se particular atenção quando a talidomida é administrada juntamente com medicamentos que provocam sonolência.

Efeitos bradicárdicos:

Devido ao potencial da talidomida para induzir bradicardia, deverá ter-se particular atenção com

medicamentos que tenham o mesmo efeito farmacodinâmico como substâncias activas que induzem torsade de pointes, bloqueadores beta ou agentes anticolinesterásicos.

Medicamentos conhecidos por causarem neuropatia periférica:

Os medicamentos conhecidos por estarem associados à neuropatia periférica (por ex., vincristina e bortezomib) devem ser usados com precaução nos doentes que tomam talidomida.

Contraceptivos hormonais:

A talidomida não interage com métodos de contracepção hormonais. Em 10 mulheres saudáveis, foram estudados os perfis farmacocinéticos da noretisterona e do etinilestradiol após a administração de uma dose única contendo 1,0 mg de acetato de noretisterona e 0,75 mg de etinilestradiol. Os resultados foram idênticos com e sem administração em combinação com talidomida 200 mg/dia em relação aos níveis do estado estacionário. Contudo, os métodos de contracepção hormonais combinados não são recomendados devido ao risco acrescido de doença tromboembólica venosa.

Varfarina:

Uma administração de dose múltipla de 200 mg de talidomida por dia durante 4 dias não teve qualquer efeito sobre o valor da Razão Normalizada Internacional (RNI) em voluntários saudáveis. Contudo, devido ao risco acrescido de trombose em doentes com cancro e ao metabolismo potencialmente acelerado da varfarina com corticosteróides, é aconselhada uma monitorização apertada dos valores de RNI durante o tratamento em combinação com talidomida-prednisona, bem como durante as primeiras semanas após a conclusão destes tratamentos.

Digoxina:

A talidomida não interage com a digoxina. Em 18 voluntários saudáveis do sexo masculino, uma administração com dose múltipla de 200 mg de talidomida não teve aparentemente qualquer efeito sobre a farmacocinética numa dose única de digoxina. Além disso, a administração de uma dose única de 0,5 mg de digoxina não teve aparentemente qualquer efeito sobre a farmacocinética da talidomida. Desconhece-se se o efeito será diferente em doentes com mieloma múltiplo.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Thalidomide Celgene é contra-indicada durante a gravidez e nas mulheres com potencial para engravidar em idade fértil excepto se reunidas todas as condições do Programa de Prevenção de Gravidez Thalidomide Celgene (ver secção 4.3).

A talidomida é um potente agente teratogénico no ser humano indutor de uma taxa elevada (cerca de 30%) de anomalias congénitas graves e potencialmente fatais tais como: ectromelia (amelia, focomelia, hemimelia) dos membros superiores e/ou inferiores, microtia com anomalia do conduto auditivo externo (oculto ou ausente), lesões do ouvido interno e médio (menos frequente), lesões oculares (anofthalmia, microftalmia), doença cardíaca congénita, anomalias renais. Têm sido igualmente assinaladas outras anomalias menos frequentes.

Mulheres com potencial para engravidar em idade fértil:

As mulheres com potencial para engravidar em idade fértil devem usar um método de contracepção eficaz durante 4 semanas antes do tratamento, durante o tratamento e durante 4 semanas após o tratamento com talidomida (ver secção 4.4).

Caso ocorra uma gravidez numa mulher tratada com talidomida, o tratamento deve ser interrompido **imediatamente** e a doente deverá consultar um ginecologista ou um especialista em teratologia para avaliação e aconselhamento.

Doentes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar em idade fértil:

Devido à presença da talidomida no esperma, os doentes do sexo masculino devem recorrer a preservativos durante o tratamento e durante 1 semana após a interrupção da dose e/ou a conclusão do tratamento quando tiverem relações sexuais com uma mulher grávida ou com mulher com potencial para engravidar em idade fértil que não utilize qualquer método de contracepção eficaz.

Caso se verifique gravidez da parceira de um doente do sexo masculino que esteja a tomar talidomida,

a parceira do sexo feminino deve ser encaminhada para um médico especialista ou com experiência em teratologia, para avaliação e aconselhamento.

Amamentação:

Desconhece-se se a talidomida é excretada através do leite materno em seres humanos. Estudos em animais demonstraram que a talidomida é excretada através do leite materno. Como tal, o aleitamento deve ser interrompido durante o tratamento com a talidomida.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos quanto aos efeitos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas.

Contudo, a talidomida poderá causar sonolência e visão turva (ver secção 4.8). Caso sejam afectados, os doentes devem ser avisados para não conduzirem veículos, utilizarem máquinas ou executarem tarefas perigosas enquanto estiverem a ser tratados com talidomida.

4.8 Efeitos indesejáveis

A maioria dos doentes tratados com talidomida podem apresentar reacções adversas. As reacções adversas mais frequentes observadas e associadas ao uso da talidomida em combinação com o melfalano e a prednisona são: neutropenia, leucopenia, obstipação, sonolência, parestesia, neuropatia periférica, anemia, linfopenia, trombocitopenia, tonturas, disestesia, tremores e edema periférico. As reacções adversas clinicamente importantes associadas ao uso da talidomida em combinação com o melfalano e a prednisona ou a dexametasona incluem: trombose venosa profunda e embolia pulmonar, neuropatia periférica, reacções cutâneas graves, incluindo o Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, síncope, bradicardia e tonturas (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5).

O Quadro 2 contém apenas as reacções adversas que, de uma forma razoável, podem ser associadas a uma relação causal com o tratamento. As frequências fornecidas baseiam-se em observações durante um estudo clínico comparativo principal que investigou o efeito da talidomida em combinação com o melfalano e a prednisona em doentes com mieloma múltiplo não previamente tratado. Além das reacções adversas observadas no estudo principal, as reacções adversas associadas à talidomida em combinação com a dexametasona e também as baseadas na experiência pós-introdução no mercado do medicamento estão indicadas a seguir ao Quadro 2.

As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequente ($\geq 1/10$); frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muito raro ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser avaliado com os dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, as reacções adversas são apresentadas por ordem descendente em termos de gravidade.

Quadro 2: Frequência de reacções adversas com talidomida em combinação com melfalano e prednisona.

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito Frequente	Frequente
Cardiopatias		Insuficiência cardíaca Bradicardia
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia Leucopenia Anemia Linfopenia Trombocitopenia	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia periférica* Tremores Vertigens Parestesia Disestesia Sonolência	Coordenação anormal
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Embolia pulmonar* Doença pulmonar intersticial Broncopneumopatia Dispneia
Doenças gastrointestinais	Obstipação	Emese Xerostomia
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea tóxica Erupção Pele seca
Infecções e infestações		Pneumonia
Vasculopatias		Trombose das veias profundas*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema periférico	Pirexia Astenia Indisposição
Perturbações do foro psiquiátrico		Estado confuso Depressão

* - Ver secção detalhada a seguir

Além das reacções adversas supracitadas, a talidomida em combinação com a dexametasona conduziu, noutros estudos clínicos realizados, à reacção adversa muito frequente que é a fadiga; a reacções adversas frequentes como o acidente isquémico transitório, síncope, vertigem, hipotensão, alteração do humor, ansiedade, visão turva, náuseas e dispepsia; e a reacções adversas pouco frequentes como acidente vascular cerebral, perfuração diverticular, peritonite, hipotensão ortostática e bronquite.

As reacções adversas adicionais relacionadas com a experiência de pós-comercialização da talidomida e não observadas no estudo principal incluem: necrólise epidérmica tóxica, obstrução intestinal, hipotireoidismo, disfunção sexual, síndrome de lise tumoral, perfurações gastrointestinais, hipersensibilidade, diminuição da audição ou surdez-e, insuficiência renal, enfarte do miocárdio e agravamento dos sintomas da doença de Parkinson.

Doenças do sangue e do sistema linfático:

As reacções adversas de alterações hematológicas estão descritas em comparação com o ramo comparador, sendo que o comparador tem um efeito significativo nessas alterações (Quadro 3).

Quadro 3: Comparação das alterações hematológicas do melfalano, da prednisona (MP) e do melfalano, prednisona, talidomida (MPT) combinados no estudo IFM 99-06 (ver secção 5.1).

	n (% de doentes)	
	MP (n = 193)	MPT (n = 124)
	Graus 3 e 4*	
Neutropenia	57 (29,5)	53 (42,7)
Leucopenia	32 (16,6)	32 (25,8)
Anemia	28 (14,5)	17 (13,7)
Linfopenia	14 (7,3)	15 (12,1)
Trombocitopenia	19 (9,8)	14 (11,3)

* Critérios OMS

Reacções adversas adicionais notificadas durante a experiência de pós-comercialização com a talidomida e não observadas no estudo principal foram a neutropenia febril e pancitopenia.

Teratogenicidade:

O risco de morte intra-uterina ou de anomalias congénitas graves, em primeiro lugar a focomelia, é extremamente elevado. A talidomida não pode ser usada em nenhuma circunstância durante a gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

Acontecimentos episódicos tromboembólicos venosos e arteriais:

Um risco acrescido de tromboembolismo venoso (tais como, trombose venosa profunda e embolia pulmonar) e de tromboembolismo arterial (tais como, enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral) TVP e de EP tem sido constatado em doentes tratados com talidomida (ver secção 4.4).

Neuropatia Periférica:

A neuropatia periférica é uma reacção adversa muito frequente, potencialmente grave, do tratamento com talidomida, podendo resultar em danos irreversíveis (ver secção 4.4). A neuropatia periférica ocorre geralmente na sequência do uso crónico durante um determinado período de meses. Contudo, existem notificações deste risco após tratamentos relativamente curtos. A incidência de ocorrências de neuropatia que conduzem a descontinuação, redução da dose ou interrupção aumentam com a dose cumulativa e duração da terapêutica. Podem ocorrer sintomas após ter terminado o tratamento com talidomida, os quais vão desaparecendo lentamente ou não desaparecem de todo.

4.9 Sobredosagem

Foram registados dezoito casos de sobredosagem na literatura respeitante às dosagens até 14,4 g. Não foram registados acidentes mortais e todos os doentes com sobredosagem recuperaram sem sequelas. Não há antídoto específico para uma sobredosagem de talidomida. Na ocorrência de uma sobredosagem, os sinais vitais do doente devem ser monitorizados e prestados cuidados de apoio apropriados para manter a pressão sanguínea e o estado respiratório.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente imunossupressor, código ATC: L04AX 02.

A talidomida tem um centro quiral e é usada clinicamente como composto racémico de (+)-(R)- e (-)-(S)-talidomida. O espectro da actividade da talidomida não está completamente caracterizado.

A talidomida evidencia actividades imunomoduladoras anti-inflamatórias e potenciais actividades antineoplásicas. Dados de estudos *in vitro* e ensaios clínicos sugerem que os efeitos imunomoduladores, anti-inflamatórios e antineoplásicos da talidomida podem estar relacionados com a supressão de produção excessiva do factor-alfa da necrose tumoral (TNF- α), modulação descendente da superfície da célula seleccionada na adesão das moléculas envolvidas na migração dos leucócitos e da actividade antiangiogénica. A talidomida é também um sedativo hipnótico não barbitúrico

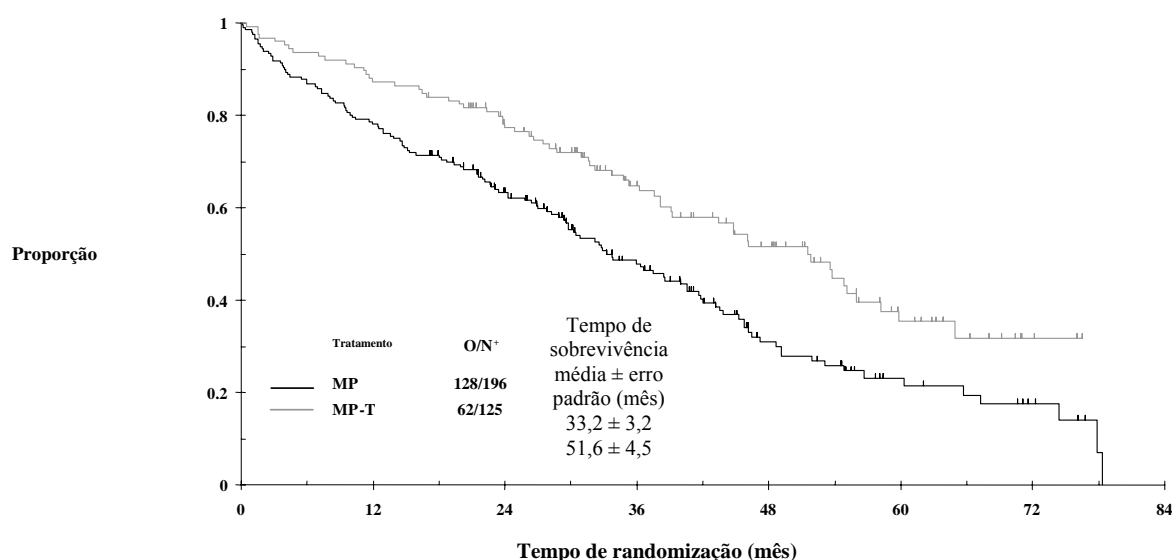
centralmente activo. Não apresenta efeitos antibacterianos.

Eficácia clínica:

Os resultados do IFM 99-06, um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, aberto, com grupo paralelo, demonstrou um aumento de sobrevivência quando a talidomida é usada combinada com o melfalano e a prednisona em 12 ciclos de 6 semanas no tratamento de doentes com mieloma múltiplo recentemente diagnosticado. Neste estudo, a faixa etária dos doentes estava compreendida entre os 65 e os 75 anos, em que 41% (183/447) dos doentes tinham 70 anos de idade ou mais. A dose média de talidomida foi de 217 mg e 40% dos doentes receberam 9 ciclos. O melfalano e a prednisona foram tomados em doses de 0,25 mg/kg/dia e 2 mg/kg/dia respectivamente nos dias 1 a 4 em cada ciclo de 6 semanas.

No seguimento da análise por protocolo, realizou-se uma actualização para o estudo IFM 99-06, disponibilizando dados de acompanhamento adicionais de 15 meses. A sobrevida global média (OS) foi de $51,6 \pm 4,5$ e de $33,2 \pm 3,2$ meses nos grupos MPT e MP, respectivamente (97,5% IC 0,42 a 0,84). Esta diferença de 18 meses foi estatisticamente significativa com uma razão de casualidade de redução do risco de morte no braço MPT de 0,59, 97,5% intervalo de confiança de 0,42-0,84 e valor p de $<0,001$ (Ver a Figura 1).

Figura 1: Sobrevivência global de acordo com o tratamento



5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção:

A absorção da talidomida é lenta após administração oral. As concentrações máximas no plasma são atingidas 1 a 5 horas após a administração. A administração em combinação com alimentos atrasou a absorção sem no entanto diminuir a extensão geral da absorção.

Distribuição:

A ligação às proteínas do plasma dos enantiómeros (+)-(R) e (-)-(S) revelou ser de 55% e 65% respectivamente. A talidomida está presente no esperma dos doentes do sexo masculino em níveis idênticos às concentrações do plasma. Por isso, e devido aos conhecidos efeitos teratogénicos graves do produto, durante o tratamento com talidomida e uma semana após a interrupção do tratamento, os doentes do sexo masculino devem usar preservativos se a parceira estiver grávida ou tiver potencial para engravidar em idade fértil e não usar um método de contracepção eficaz (ver secção 4.4).

Metabolismo:

A talidomida é metabolizada quase exclusivamente por hidrólise não enzimática. A talidomida inalterada representa 80% dos compostos em circulação no plasma. A talidomida inalterada constituiu um dos compostos menores (<3% da dose) na urina. Além da talidomida, os produtos hidrolíticos N-(o-carboxibenzoil)-glutarimida e ftaloil-isoglutamina, formados por processos não enzimáticos, também estão presentes no plasma e, na sua maioria, na urina. O metabolismo oxidativo não contribui significativamente para o metabolismo global da talidomida.

Existe uma metabolização hepática mínima da talidomida no citocromo P450. Existem dados *in vitro* que indicam que a prednisona pode dar origem a uma indução enzimática que pode reduzir a exposição sistémica dos medicamentos utilizados em combinação. Desconhece-se a relevância *in vivo* destes resultados.

Eliminação:

A média da semi-vida da talidomida no plasma após doses orais únicas entre 50 mg e 400 mg foi de 5,5 até 7,3 horas. A exposição sistémica total (AUC) é proporcional à dose em administração única. Não foi observada qualquer dependência temporal da farmacocinética. Após uma dose oral única de 400 mg de talidomida marcada radioactivamente, a recuperação total média foi de 93,6% da dose administrada no Dia 8. A maior parte da dose radioactiva foi excretada no período de 48 horas após a administração da dose. A principal via de excreção foi através da urina (>90%) enquanto que a excreção fecal foi mínima.

Existe uma relação linear entre o peso corporal e a depuração estimada da talidomida; em doentes com mieloma múltiplo com um peso corporal entre 47-133 kg, a depuração da talidomida variou aproximadamente entre 6 l/h e 12 l/h, representando um aumento da depuração da talidomida de 0,621 l/h por 10 kg de aumento do peso corporal. Contudo, a distribuição da talidomida não é influenciada, significativamente, pela idade, pelo sexo, pela função renal e pelos parâmetros da bioquímica sanguínea.

Afecção hepática e compromisso renal~~Disfunção hepática e renal:~~

A metabolização da talidomida pelo sistema do citocromo P450 hepático é mínima e a talidomida intacta não é excretada pelo rim. As determinações da função renal (CLcr) e da função hepática (bioquímica sanguínea) indicam um efeito mínimo da função renal e da função hepática na farmacocinética da talidomida. Portanto, não é de prever que o metabolismo da talidomida seja afectado pela ~~afecção~~~~disfunção~~ hepática ou ~~compromisso~~ renal. Os dados de doentes com doença renal em fase terminal não sugerem qualquer impacto da função renal na farmacocinética da talidomida. Contudo, considerando que os metabolitos farmacologicamente activos são eliminados através da urina, aconselha-se que os doentes com ~~disfunção~~-~~compromisso~~ renal grave devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a quaisquer reacções adversas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em cães do sexo masculino, após tratamento com a duração de um ano, observaram-se rolhões reversíveis de biliar nos canalículos com exposições superiores a 1,9 vezes a exposição em seres humanos.

Observaram-se contagens de plaquetas reduzidas em estudos realizados em ratinhos e ratos. Esta redução parece estar relacionada com a talidomida e verificou-se com exposições superiores a 2,4 vezes a exposição em seres humanos. Esta redução não resultou em sinais clínicos.

Num estudo de um ano realizado em cães, observou-se um aumento e/ou descoloração azulada das glândulas mamárias e período de cio prolongado nas fêmeas com exposições idênticas a 1,8 ou superiores a 3,6 vezes a exposição em seres humanos, respectivamente. Desconhece-se a relevância para os seres humanos.

O efeito da talidomida na função da tiróide foi avaliado em ratos e em cães. Não foram observados quaisquer efeitos em cães, no entanto, em ratos, ocorreu uma aparente diminuição na dependência da

| dose no total e na T4 livre, que se revelou mais consistente nas fêmeas.

Nenhum efeito mutagénico ou genotóxico foi registado quando a talidomida foi ensaiada numa bateria padrão de testes de genotoxicidade. Não foi observada qualquer evidência de carcinogenicidade à exposição num total de aproximadamente 15, 13 e 39 vezes do valor AUC estimado, na dose inicial recomendada nos ratinhos, ratos machos e ratos fêmeas, respectivamente.

Estudos em animais demonstraram diferenças na susceptibilidade das espécies em relação aos efeitos teratogénicos da talidomida. Nos seres humanos, a talidomida é um teratógeno provado.

Um estudo realizado em coelhos demonstrou não haver qualquer efeito nos índices de fertilidade dos machos e fêmeas, apesar de se ter observado degenerescência testicular nos machos.

Um estudo de toxicidade peri e pós-natal em coelhos aos quais foi administrada talidomida em doses até 500 mg/kg/dia, provocou abortos, aumento da taxa de nado-mortos e reduzida viabilidade das crias durante a lactação. As crias de fêmeas tratadas com talidomida apresentaram um aumento dos abortos, reduzido ganho de peso corporal, alterações de aprendizagem e memória, redução da fertilidade e reduzido índice de gravidez.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:

Lactose
Celulose microcristalina
Crospovidona (Tipo A)
Povidona (K90)
Ácido esteárico
Sílica coloidal anidra

Revestimento da cápsula:

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)

Tinta de impressão:

Goma laca
Óxido de ferro negro (E172)
Propilenoglicol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de alumínio de PVC/PE/Aclar com 14 cápsulas

Dimensões da embalagem: 28 cápsulas em dois blisters em embalagem tipo carteira.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Todas as cápsulas não utilizadas devem ser devolvidas ao farmacêutico no final do tratamento.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Celgene Europe Ltd

Riverside House

Riverside Walk

Windsor

SL4 1NA

Reino Unido

Tel.: +44 (0)1753 240600

Fax: +44 (0) 1753 240899

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/443/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

16/04/2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.