ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Talidomida BMS 50 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 50 mg de talidomida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.
Cápsulas opacas de cor branca marcadas com "Thalidomide BMS 50 mg".

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Talidomida BMS em combinação com melfalano e prednisona é indicado 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.

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

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento apenas pode 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

A dose recomendada de talidomida é de 200 mg por dia, por via oral.

Deve utilizar-se um máximo de 12 ciclos de 6 semanas (42 dias).

Quadro 1: Doses de inicío de tratamento com talidomida em associação com o melfalano e a prednisona

Idade (anos)	CAN* (/µl)		Contagem de plaquetas (/µl)	Talidomida[a,b]	Melfalano[c,d,e]	Prednisona[f]
≤ 75	≥ 1.500	E	≥ 100.000	200 mg por dia	0,25 mg/kg por dia	2 mg/kg por dia
≤ 75	< 1.500 mas ≥ 1.000	OU	< 100.000 mas ≥ 50.000	200 mg por dia	0,125 mg/kg por dia	2 mg/kg por dia
> 75	≥ 1.500	E	≥ 100.000	100 mg por dia	0,20 mg/kg por dia	2 mg/kg por dia
> 75	< 1.500 mas ≥ 1.000	OU	< 100.000 mas ≥ 50.000	100 mg por dia	0,10 mg/kg por dia	2 mg/kg por dia

* CAN: Contagem absoluta de neutrófilos
[a] Talidomida administrada uma vez por dia ao deitar nos dias 1 a 42 de cada ciclo de 42 dias.
[b] Devido ao efeito sedativo associado à talidomida, a administração ao deitar é geralmente conhecida por melhorar a tolerabilidade.
[c] Melfalano administrado uma vez por dia nos dias 1 a 4 de cada ciclo de 42 dias.

[d] Administração de melfalano: reduzir em 50 % na insuficiência renal moderada (depuração da creatinina: ≥ 30 mas < 50 ml/min) ou grave (CrCl: < 30 ml/min)
[e] Dose máxima diária de melfalano: 24 mg (indivíduos com ≤ 75 anos de idade) ou 20 mg (indivíduos com > 75 anos de idade).
[f] Prednisona administrada uma vez por dia nos dias 1 a 4 de cada ciclo de 42 dias.

Os doentes devem ser monitorizados em caso de: acontecimentos tromboembólicos, neuropatia periférica, reações cutâneas graves, bradicardia, síncope, sonolência, neutropenia e trombocitopenia (ver secções 4.4 e 4.8). Poderá ser necessário proceder a um atraso, redução ou interrupção da dose consoante o grau NCI CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria)

Se tiverem passado menos de 12 horas desde o esquecimento de uma dose, o doente pode tomar essa dose. Se tiverem passado mais de 12 horas desde o esquecimento de uma dose à hora normal, o doente não deve tomar essa dose, devendo tomar a dose seguinte no horário normal, no dia seguinte.

Acontecimentos tromboembólicos
A tromboprofilaxia deve ser administrada durante pelo menos os 5 primeiros meses de tratamento, sobretudo no caso de doentes com fatores de risco trombótico adicionais. Devem recomendar-se fármacos de profilaxia antitrombótica, tais como heparinas de baixo peso molecular ou varfarina. A decisão de administração de medidas profiláticas antitrombóticas deve tomar-se após uma cuidadosa avaliação dos fatores de risco subjacentes a cada doente individualmente (ver secções 4.4, 4.5 e 4.8).

Se o doente evidenciar acontecimentos tromboembólicos, tem de se suspender 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 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.

Neutropenia
A contagem de glóbulos brancos e a fórmula leucocitária devem ser monitorizadas regularmente, de acordo com as normas de orientação em oncologia, especialmente em doentes que possam ter uma maior predisposição para neutropenia. Poderá ser necessário proceder a um atraso, redução ou interrupção da dose consoante o grau NCI CTC.

Trombocitopenia
A contagem de plaquetas deve ser monitorizada regularmente, de acordo com as normas de orientação em oncologia. Poderá ser necessário proceder a um atraso, redução ou interrupção da dose consoante o grau NCI CTC.

Neuropatia periférica
As alterações da dose devido a neuropatia periférica estão indicadas no Quadro 2.

Quadro 2: Alterações da dose recomendada de talidomida 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 atividades 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.

Gravidade da Neuropatia	Alteração da dose e Regime
Grau 3 (interferindo com as atividades diárias)	Suspender o tratamento
Grau 4 (neuropatia incapacitante)	Suspender o tratamento.

Reações alérgicas e reações cutâneas graves
A interrupção ou descontinuação da talidomida deve ser ponderada em caso de erupção cutânea de Grau 2-3. A talidomida tem de ser descontinuada em caso de angioedema, reação anafilática, erupção cutânea de Grau 4, erupção cutânea exfoliativa ou bolhosa ou em caso de suspeita de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) ou reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e não deve ser retomada após a descontinuação por causa destas reações.

População idosa
Não há qualquer recomendação quanto a ajustes específicos de dose para idosos com ≤ 75 anos de idade. Nos doentes com > 75 anos de idade, a dose de início de tratamento recomendada para a talidomida é de 100 mg por dia. A dose inicial de melfalano é reduzida para os idosos com > 75 anos de idade, tendo em consideração os valores iniciais das reservas de medula óssea e da função renal. A dose de inicio de tratamento recomendada para o melfalano é de 0,1 a 0,2 mg/kg por dia de acordo com as reservas de medula óssea, juntamente com uma redução adicional da dose de 50 % na insuficiência renal moderada (depuração da creatinina: ≥ 30 mas < 50 ml/minuto) ou grave (CrCl: < 30 ml/minuto). A dose máxima diária de melfalano é de 20 mg em doentes com > 75 anos de idade (ver Quadro 1).

Doentes com compromisso renal ou compromisso hepático
Talidomida BMS ainda não foi formalmente estudada em doentes com compromisso renal ou compromisso hepático. 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 reações adversas.

População pediátrica
Não existe utilização relevante de Talidomida BMS na população pediátrica para a indicação de mieloma múltiplo.

Modo de administração

Talidomida BMS deve ser tomada sob forma de dose única ao deitar de modo a reduzir o impacto da sonolência. As cápsulas não devem ser abertas ou esmagadas (ver secção 6.6).

Recomenda-se que se prima apenas uma extremidade da cápsula para a retirar do blister reduzindo, por conseguinte, o risco de deformação ou de quebra da cápsula.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à talidomida ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Mulheres que estejam grávidas (ver secção 4.6).
- Mulheres com potencial para engravidar exceto se reunidas todas as condições do Programa de Prevenção de Gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- Doentes do sexo masculino incapazes de seguir ou cumprir com as medidas de contraceção 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 pode 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. As condições do Programa de Prevenção de Gravidez têm de ser cumpridas por todos os doentes de ambos os sexos.

Critérios para mulheres sem potencial para engravidar

Uma doente do sexo feminino ou uma parceira de um doente do sexo masculino é considerada com potencial para engravidar exceto se reunido pelo menos um dos seguintes critérios:

- Idade > a 50 anos e se tiver amenorreia há > 1 ano (a amenorreia posterior a uma terapia cancerígena ou durante a amamentação não exclui uma potencial fertilidade).
- Insuficiência ovárica prematura confirmada por um ginecologista especializado
- Salpingo-ooforectomia bilateral prévia ou histerectomia
- Genótipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

Aconselhamento

Para mulheres com potencial para engravidar, a talidomida é contraindicada exceto 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 contraceção eficaz, sem interrupção, pelo menos 4 semanas antes de iniciar o tratamento, durante a totalidade da duração do tratamento, e pelo menos 4 semanas após ter terminado o tratamento
- Mesmo se tiver amenorreia, uma mulher com potencial para engravidar tem de seguir todos os conselhos para uma contraceção eficaz
- A mulher deverá ser capaz de cumprir as medidas de contraceção eficaz
- A mulher deverá estar informada e entender as potenciais consequências da gravidez e a necessidade de consultar imediatamente o seu médico caso exista 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, exceto em caso de laqueação das trompas confirmada
- A mulher deverá confirmar que entendeu os riscos e as precauções necessárias resultantes da utilização da talidomida.

Devido à presença da talidomida no esperma, como medida de precaução, todos os doentes do sexo masculino que estejam a tomar talidomida têm de reunir as seguintes condições:

- O doente entende o risco teratogénico aquando de uma atividade sexual com uma mulher grávida ou uma mulher com potencial para engravidar.
- O doente entende a necessidade da utilização do preservativo aquando de uma atividade sexual com uma mulher grávida ou com uma mulher que possa vir a engravidar e que não esteja a recorrer a uma contraceção eficaz (mesmo que o homem tenha sido vasectomizado), durante o tratamento, durante a suspensão da dose e durante pelo menos 7 dias após a interrupção do tratamento.
- O doente entende que, se a sua parceira engravidar enquanto ele está a tomar talidomida ou durante o período de 7 dias depois de ter deixado de tomar talidomida, deve informar imediatamente o médico responsável pelo seu tratamento, e que é recomendável que encaminhe a parceira para um médico especialista ou com experiência em teratologia, para avaliação e aconselhamento.

O prescritor tem de se assegurar que:
- doente cumpre as condições do Programa de Prevenção de Gravidez, incluindo a confirmação de que possui um nível de compreensão adequado.
- doente aceitou as condições supracitadas.

Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar têm de usar um método de contraceção eficaz durante pelo menos 4 semanas antes de iniciar o tratamento, durante o tratamento e até pelo menos 4 semanas após ter terminado o tratamento com talidomida e mesmo em caso de suspensão da dose, exceto se a doente se comprometer em fazer uma abstinência absoluta e continuada confirmada todos os meses. Caso não se estabeleça um método de contraceção eficaz, o doente tem de consultar de preferência um médico para aconselhamento contracetivo para que a contraceção possa ser iniciada.

Os seguintes exemplos podem ser considerados métodos de contraceção eficazes:
- Implante
- Dispositivo intrauterino 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 (MM), não são recomendados comprimidos contracetivos orais combinados (ver secção 4.5). Caso uma doente esteja a usar um método de contraceção 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 contraceção oral combinado.

Testes de gravidez

Têm de ser realizados testes de gravidez clinicamente assistidos com um mínimo de sensibilidade de 25 mUI/ml em mulheres com potencial para engravidar, conforme a seguir se indica. Este requisito inclui mulheres com potencial para engravidar 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 contraceção 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, exceto em caso de laqueação das trompas confirmada. 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, como medida de precaução, todos os doentes do sexo masculino têm de recorrer ao uso de preservativos durante o tratamento, durante a suspensão da dose e durante pelo menos 7 dias após a interrupção do tratamento se a parceira estiver grávida ou tiver potencial para engravidar e não usar um método de contraceção eficaz.
Os doentes do sexo masculino não devem doar sémen ou esperma durante o tratamento (incluindo durante suspensões da dose) e durante pelo menos 7 dias após a interrupção da talidomida.

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 durante o tratamento (incluindo durante suspensões da dose) e durante pelo menos 7 dias após a interrupção da talidomida.

Os profissionais de saúde e os prestadores de cuidados devem usar luvas descartáveis quando manuseiam o blister ou a cápsula. As mulheres que estejam grávidas ou suspeitem que possam estar grávidas não devem manusear o blister ou a cápsula (ver secção 6.6).

Materiais educacionais e restrições de prescrição e dispensa

A fim de ajudar os doentes a evitar a exposição fetal à talidomida, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado fornecerá material educacional aos profissionais de saúde para reforçar as advertências sobre a teratogenicidade da talidomida, para fornecer aconselhamento relativamente à contraceção antes do início do tratamento e para fornecerorientação sobre a necessidade de efetuar testes de gravidez. O prescritor tem de informar o doente sobre o risco teratogénico previsto e sobre medidas rigorosas de prevenção da gravidez conforme especificado no Programa de Prevenção da Gravidez e fornecer aos doentes a brochura educacional do doente apropriada, cartão do doente e/ou ferramenta equivalente, conforme acordado com cada Autoridade Nacional Competente. Em colaboração com cada Autoridade Nacional Competente, foi implementado um programa de acesso controlado que inclui o uso de um cartão do doente e/ou ferramenta equivalente para o controlo da prescrição e/ou dispensa e a recolha de informação relacionada com a indicação a fim de monitorizar a utilização em indicações não aprovadas (off-label) no território nacional. Idealmente, o teste de gravidez, a emissão de uma prescrição e a dispensa devem ocorrer no mesmo dia. A dispensa da talidomida a mulheres com potencial para engravidar deve ocorrer nos 7 dias após a prescrição e depois de um resultado negativo do teste de gravidez supervisionado por um médico. As prescrições para mulheres com potencial para engravidar podem ter uma duração máxima de tratamento de 4 semanas, de acordo com os regimes posológicos das indicações aprovadas (ver secção 4.2), e as prescrições para todos os outros doentes podem ter uma duração máxima de 12 semanas.

Amenorreia

A utilização de talidomida pode estar associada a perturbações menstruais incluindo amenorreia. Deverá presumir-se que uma amenorreia durante a terapêutica com talidomida resulta de gravidez até ser medicamente confirmado que a doente não está grávida. O mecanismo pelo qual a talidomida pode induzir amenorreia não está esclarecido. Os acontecimentos notificados ocorreram em mulheres jovens (pré-menopáusicas), com idade mediana de 36 anos, medicadas com talidomida para indicações que não eram de mieloma múltiplo, manifestaram-se 6 meses após início do tratamento e reverteram após descontinuação da talidomida. Em notificações documentadas de casos com avaliação hormonal, a amenorreia foi associada a níveis diminuídos de estradiol e níveis elevados de FSH/LH. Quando disponibilizados, os anticorpos antiováricos eram negativos e o nível de prolactina estava dentro do intervalo normal.

Afeções cardiovasculares

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

Acontecimentos tromboembólicos venosos e arteriais
Os doentes tratados com talidomida têm 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) (ver secção 4.8). O risco parece ser maior durante os primeiros 5 meses do tratamento. As recomendações relativas a tromboprofilaxia e dosagem/terapia anticoagulante estão incluídas na secção 4.2.

Historial anterior de ocorrências tromboembólicos ou administração em combinação com agentes eritropoiéticos ou outros agentes, tais como terapêutica hormonal de substituição, também podem aumentar o risco 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 fatores 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, tumefação dos braços ou pernas.

Afeções da tiroide

Foram descritos casos de hipotiroidismo. Antes do inicio do tratamento, recomenda-se o controlo otimizado de afeções comórbidas que influenciem a função tiroideia. A monitorização inicial e contínua da função tiroideia é recomendada.

Neuropatia periférica

A neuropatia periférica é uma reação 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 deteção 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, exceto se os benefícios clínicos prevalecerem em relação aos riscos envolvidos.

Síncope, bradicardia e bloqueio auriculoventricular

Os doentes devem ser monitorizados quanto a possíveis síncopes, bradicardias e bloqueios auriculoventriculares; pode ser necessário proceder a uma redução ou interrupção da dose.

Hipertensão pulmonar

Foram notificados casos de hipertensão pulmonar, alguns fatais, em doentes tratados com talidomida. Os doentes devem ser avaliados para despistar sinais e sintomas de doença cardiopulmonar subjacente antes de se iniciar a terapêutica com talidomida e durante a mesma.

Alterações hematológicas

Neutropenia
A incidência de neutropenia de grau 3 ou 4 notificada como reação adversa foi mais elevada em doentes com mieloma múltiplo tratados com MPT (Melfalano, Prednisona, Talidomida) do que em doentes tratados com MP (Melfalano, Prednisona): respetivamente, 42,7 % *versus* 29,5 % (estudo IFM 99-06). Foram notificadas com a talidomida reações adversas relacionadas com a experiência pós-comercialização, como neutropenia febril e pancitopenia. Os doentes devem ser monitorizados, podendo ser necessário um atraso, redução ou interrupção da dose (ver secção 4.2).

Trombocitopenia
A trombocitopenia, incluindo reações adversas de grau 3 ou 4, foi notificada em doentes com mieloma múltiplo tratados com MPT. Os doentes devem ser monitorizados, podendo ser necessário um atraso, redução ou interrupção da dose (ver secção 4.2). Aconselha-se a que os doentes e os médicos estejam atentos aos sinais e sintomas de hemorragia incluindo petéquias, epistaxe e hemorragia gastrointestinal, especialmente no caso de um medicamento concomitante suscetível de induzir hemorragia (ver secções 4.5 e 4.8).

Afeções hepáticas

Foram notificadas afeções hepáticas, principalmente alterações das provas da função hepática. Não foi identificado um padrão específico entre anomalias hepatocelulares e colestáticas, e em alguns casos observou-se uma apresentação mista. A maioria das reações ocorreram nos primeiros 2 meses de terapêutica e resolveram-se espontaneamente sem tratamento após interrupção da talidomida. A função hepática dos doentes deve ser monitorizada, especialmente no caso de afeção hepática pré-existente ou de utilização concomitante de um medicamento suscetível de induzir disfunção hepática (ver secção 4.8).

Reações alérgicas e reações cutâneas graves

Foram notificados casos de reações alérgicas incluindo angioedema, reação anafilática e reações cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) com a utilização de talidomida. Os doentes devem ser alertados quanto aos sinais e sintomas destas reações pelos seus médicos prescritores e devem ser instruídos a procurarem assistência médica imediatamente se desenvolverem estes sintomas. A interrupção ou descontinuação da talidomida deve ser ponderada em caso de erupção cutânea de Grau 2-3. A talidomida tem de ser descontinuada em caso de angioedema, reação anafilática, erupção cutânea de Grau 4, erupção cutânea exfoliativa ou bolhosa ou em caso de suspeita de SSJ, NET ou DRESS e não deve ser retomada após a descontinuação por causa destas reações (ver secções 4.2 e 4.8).

Sonolência

É muito frequente a talidomida causar 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 cuidadosamente monitorizados e devem ser tomadas as precauções adequadas.

Infeções

Os doentes devem ser monitorizados para deteção de infeções graves incluindo sépsis e choque séptico.

Foram notificados casos de reativação viral em doentes a receberem talidomida, incluindo casos graves de reativação do herpes zoster ou do vírus da hepatite B (VHB).

Alguns dos casos de reativação do herpes zoster resultaram em herpes zoster disseminado que exigiu uma suspensão temporária do tratamento com talidomida e tratamento antiviral adequado.

Alguns dos casos de reativação do VHB progrediram para falência hepática aguda e resultaram na descontinuação da talidomida. Antes de se iniciar o tratamento com talidomida, deve ser avaliada a fase do vírus da hepatite B. Nos doentes com resultado positivo para a infeção pelo VHB, recomenda-se uma consulta com um médico com experiência no tratamento da hepatite B.

Os doentes anteriormente infetados devem ser cuidadosamente monitorizados para despistar sinais e sintomas de reativação viral, incluindo infeção ativa pelo VHB, durante toda a terapêutica.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

Foram notificados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva, incluindo casos fatais, com talidomida. A LMP foi notificada vários meses avários anos após o início do tratamento com talidomida. Os casos foram normalmente relatados em doentes que tomavam concomitantemente dexametasona ou um tratamento anterior com outras quimioterapias imunossupressoras. Os médicos devem monitorizar os doentes em intervalos regulares e considerar a possibilidade de LMP no diagnóstico diferencial em doentes que apresentem sinais ou sintomas neurológicos, cognitivos ou comportamentais novos ou o agravamento dos mesmos. Os doentes também devem ser aconselhados a informar os companheiros ou cuidadores sobre o seu tratamento, dado que estes podem aperceber-se de sintomas de que o doente não tenha consciência.

A avaliação para despiste de LMP deve basear-se num exame neurológico, na imagem de ressonância magnética do cérebro e na análise do líquido cefalorraquidiano, para deteção de ADN do vírus JC (JCV) através da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) ou da biópsia cerebral com pesquisa de JCV. Um resultado de PCR negativo para a presença de JCV não exclui a possibilidade de LMP. Poderá ser necessário o acompanhamento e avaliação adicional, caso não seja possível estabelecer um diagnóstico alternativo.

Se houver suspeita de LMP, o tratamento com pomalidomida tem de ser suspenso até ter sido excluída a existência de LMP. Se a LMP se confirmar, a talidomida tem de ser descontinuada de forma permanente.

Leucemia mieloide aguda (LMA) e síndromes mielodisplásicas (SMD)

Observou-se um aumento estatisticamente significativo de LMA e de SMD num estudo clínico realizado em doentes com MM previamente não tratado, que receberam a combinação melfalano, prednisona e talidomida (MPT). O risco aumentou com o tempo e foi de cerca de 2 % após dois anos e de cerca de 4 % após três anos. Também se observou uma maior incidência de segundas neoplasias malignas primárias (SNMP) em doentes com MM recentemente diagnosticado tratados com lenalidomida. Entre as SNMP invasivas, observaram-se casos de LMA e de SMD em doentes tratados com lenalidomida em combinação com melfalano ou imediatamente após melfalano em alta dose e transplante autólogo de células estaminais.

Tem de se ter em consideração o benefício conseguido com talidomida e o risco de LMA e SMD antes de iniciar o tratamento com talidomida em combinação com melfalano e prednisona. Os médicos

devem avaliar cuidadosamente os doentes antes e durante o tratamento utilizando o rastreio oncológico padrão e instituir o tratamento conforme o indicado.

Doentes com compromisso renal ou afeção 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 renal ou afeção hepática; portanto, os doentes com compromisso renal ou afeção hepática grave devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de quaisquer acontecimentos adversos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A talidomida é um substrato com fraca ligação às isoenzimas do citocromo P450 e, como tal, são improváveis interações clinicamente significativas com medicamentos que são inibidores e/ou indutores deste sistema enzimático. A hidrólise não enzimática da talidomida, sendo o mecanismo primário de depuração, 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 H_1, 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 ativas 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.

Contracetivos hormonais

A talidomida não interage com métodos de contraceção 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 contraceção 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 corticosteroides, 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

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção nos homens e nas mulheres

As mulheres com potencial para engravidar têm de usar um método de contraceção eficaz durante pelo menos 4 semanas antes de iniciar o tratamento, durante o tratamento, incluindo durante suspensões da dose, e até pelo menos 4 semanas após o tratamento com talidomida (ver secção 4.4). Caso ocorra uma gravidez numa mulher tratada com talidomida, o tratamento tem de ser interrompido imediatamente e a doente deverá consultar um médico especialista ou com experiência em teratologia, para avaliação e aconselhamento.

Devido à presença da talidomida no esperma, como medida de precaução, todos os doentes do sexo masculino têm de recorrer a preservativos durante o tratamento, durante a suspensão da dose e durante pelo menos 7 dias após a interrupção do tratamento quando tiverem relações sexuais com uma mulher grávida ou com mulher com potencial para engravidar que não utilize qualquer método de contraceção eficaz. Tal aplica-se mesmo que o homem tenha sido vasectomizado.
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.

Gravidez

Talidomida é contraindicada durante a gravidez e nas mulheres com potencial para engravidar exceto se reunidas todas as condições do Programa de Prevenção de Gravidez (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 (anoftalmia, microftalmia), doença cardíaca congénita, anomalias renais. Têm sido igualmente assinaladas outras anomalias menos frequentes.

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, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com talidomida.

Fertilidade

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.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Talidomida BMS, de acordo com a posologia recomendada, sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados.

A talidomida poderá causar fadiga (muito frequentes), tonturas (muito frequentes), sonolência (muito frequentes) e visão turva (frequentes) (ver secção 4.8). Os doentes devem ser avisados para não conduzirem veículos, utilizarem máquinas ou executarem tarefas perigosas enquanto estiverem a ser tratados com talidomida caso se sintam cansados, tontos, sonolentos ou caso tenham visão turva.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A maioria dos doentes tratados com talidomida podem apresentar reações adversas.
As reações 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.

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

As reações adversas clinicamente mais 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, reações cutâneas graves, incluindo o síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos, síncope, bradicardia e tonturas (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5).

Lista tabelada de reações adversas

O Quadro 3 contém apenas as reações adversas que, de uma forma razoável, podem ser associadas a uma relação causal com o tratamento e que foram observadas no estudo principal e baseadas na experiência pós-comercialização. 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.

As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100); raros (≥1/10.000, <1/1.000); muito raros (<1/10.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem descendente em termos de gravidade.

Quadro 3: Reações adversas medicamentosas (RAM) notificadas no estudo clínico principal com talidomida em combinação com melfalano e prednisona e baseadas na utilização pós-comercialização

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Frequentes	Pneumonia
	Desconhecido	Infeções graves (p. ex. sépsis fatal, incluindo choque séptico)[†], Infeções virais, incluindo reativação do herpes zoster e do vírus da hepatite B[†]
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e polipos)	Frequentes	Leucemia mieloide aguda*,^
	Pouco frequentes	Síndrome mielodisplásica*,^
	Desconhecido	Síndrome de lise tumoral[†]
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Neutropenia, leucopenia, anemia, linfopenia, trombocitopenia
	Frequentes	Neutropenia febril[†], pancitopenia[†]

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reação adversa
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido	Reações alérgicas (hipersensibilidade, angioedema, reação anafilática, urticária)†
Doenças endócrinas	Desconhecido	Hipotiroidismo†
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Estado de confusão, depressão
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Neuropatia periférica*, tremores, tonturas, parestesia, disestesia, sonolência
	Frequentes	Convulsões†, coordenação anormal
	Desconhecido	Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)*,†, agravamento dos sintomas da doença de Parkinson†
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Diminuição da audição ou surdez†
Cardiopatias	Frequentes	Insuficiência cardíaca, bradicardia
	Pouco frequentes	Enfarte do miocárdio†, fibrilhação auricular†, bloqueio auriculoventricular†
Vasculopatias	Frequentes	Trombose venosa profunda*
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Embolia pulmonar*, doença pulmonar intersticial, broncopneumopatia, dispneia
	Desconhecido	Hipertensão pulmonar†
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Obstipação
	Frequentes	Vómitos, boca seca
	Pouco frequentes	Obstrução intestinal†
	Desconhecido	Perfuração gastrointestinal†, pancreatite†, hemorragia gastrointestinal†
Afeções hepatobiliares	Desconhecido	Afeções hepáticas†
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea tóxica, erupção cutânea, pele seca
	Desconhecido	Síndrome de Stevens-Johnson*,†, necrólise epidérmica tóxica*,†, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos,†, vasculite leucocitoclástica†
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Insuficiência renal†
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Desconhecido	Disfunção sexual†, perturbações menstruais incluindo amenorreia†
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Edema periférico
	Frequentes	Pirexia, astenia, indisposição

* ver secção 4.8 Descrição de reações adversas selecionadas
† identificadas com base nos dados pós-comercialização
^ Foram notificados casos de leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica num estudo clínico em doentes com MM previamente não tratado, que receberam a combinação melfalano, prednisona e talidomida (MPT)

Descrição de reações adversas selecionadas

Doenças do sangue e do sistema linfático
As reações adversas de alterações hematológicas estão descritas em comparação com o ramo comparador, sendo que o comparador tem um efeito significativo nessas alterações (Quadro 4).

Quadro 4: 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)

	n (% de doentes)	
	MP (n = 193)	**MPT (n = 124)**
	Graus 3 e 4*	
Anemia	28 (14,5)	17 (13,7)
Linfopenia	14 (7,3)	15 (12,1)
Trombocitopenia	19 (9,8)	14 (11,3)

* Critérios OMS

Reações 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 intrauterina 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 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) tem sido constatado em doentes tratados com talidomida (ver secção 4.4).

Neuropatia periférica
A neuropatia periférica é uma reação 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.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)/síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (RPLS)
Foram relatados casos de PRES/RPLS. Os sinais e sintomas incluíram distúrbios visuais, cefaleias, convulsões e alteração do estado mental, com ou sem hipertensão associada. O diagnóstico de PRES/RPLS requer confirmação por imagiologia cerebral. A maioria dos casos notificados apresentavam fatores de risco reconhecidos de PRES/RPLS, incluindo hipertensão, insuficiência renal e utilização concomitante de doses elevadas de corticosteroides e/ou quimioterapia.

Leucemia mieloide aguda (LMA) e síndromes mielodisplásicas (SMD)
LMA e SMD foram notificadas num estudo clínico realizado em doentes com MM previamente não tratado, que receberam a combinação melfalano, prednisona e talidomida (ver secção 4.4).

Reações alérgicas e reações cutâneas graves
Foram notificados casos de reações alérgicas incluindo angioedema, reação anafilática e reações cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, NET e DRESS, com a utilização de terapêutica com talidomida. Caso se suspeite de angioedema, reação anafilática, síndrome de Stevens-Johnson, NET ou DRESS, o uso de talidomida não deve ser retomado (ver secções 4.2 e 4.4).

<u>População idosa</u>

O perfil de reações adversas notificado em doentes com > 75 anos de idade tratados com talidomida 100 mg uma vez por dia foi semelhante ao perfil de reações adversas observado em doentes com ≤ 75 anos de idade tratados com talidomida 200 mg uma vez por dia (ver Quadro 3). Contudo, os doentes com > 75 anos de idade estão potencialmente em risco para uma maior frequência de reacções adversas graves.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Foram registados dezoito casos de sobredosagem na literatura respeitante às dosagens até 14,4 gramas. Em treze desses casos, os doentes tomaram apenas talidomida; as quantidades variaram entre os 350 mg e os 4.000 mg. Estes doentes não exibiram sintomas ou exibiram sintomas de sonolência, irritabilidade, mal-estar e/ou cefaleias. Numa criança de 2 anos de idade que tomou 700 mg, observou-se um reflexo plantar anormal, para além da sonolência e irritabilidade. Não foram registados acidentes mortais e todos o 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: imunossupressores, outros imunossupressores, código ATC: L04AX02.

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

Mecanismo de ação

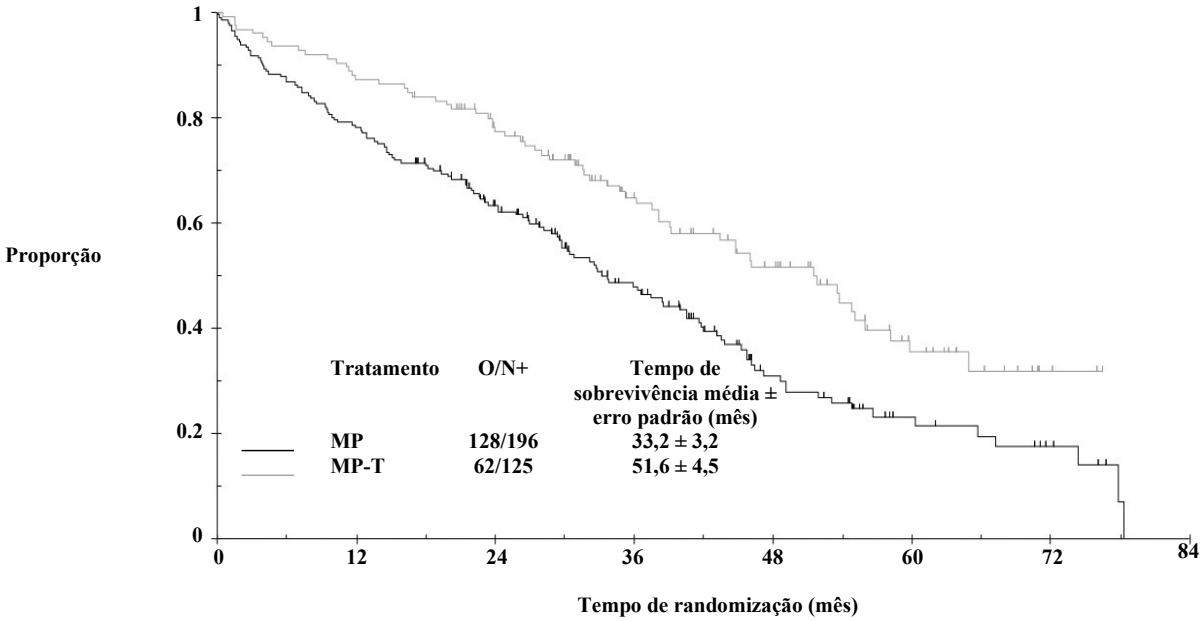
A talidomida evidencia atividades imunomoduladoras anti-inflamatórias e potenciais atividades antineoplásicas. Dados de estudos *in vitro* e ensaios clínicos sugerem que os efeitos imunomoduladores, anti-inflamatórios e antineoplásicos da talidomida podem estar relacionados com a supressão de produção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

Eficácia e segurança clínicas

Os resultados do IFM 99-06, um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, aberto, com grupo paralelo, demonstraram 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 respetivamente nos dias 1 a 4 em cada ciclo de 6 semanas.

No seguimento da análise por protocolo, realizou-se uma atualização para o estudo IFM 99-06, disponibilizando dados de acompanhamento adicionais de 15 meses. A sobrevida global média (OS) foi de 51,6 ± 4,5 e de 33,2 ± 3,2 meses nos grupos MPT e MP, respetivamente (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



População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com talidomida em todos os subgrupos da população pediátrica com mieloma múltiplo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

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 % respetivamente. A talidomida está presente no esperma dos doentes do sexo masculino em níveis idênticos às concentrações do plasma (ver secção 4.4). A distribuição da talidomida não é influenciada, em qualquer nível significativo, pela idade, sexo, função renal e parâmetros da bioquímica sanguínea.

Biotransformação

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 semivida da talidomida no plasma após doses orais únicas entre 50 mg e 400 mg foi de 5,5 até 7,3 horas. Após uma dose oral única de 400 mg de talidomida marcada radioativamente, a recuperação total média foi de 93,6 % da dose administrada no Dia 8. A maior parte da dose radioativa 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.

Linearidade/não linearidade

A exposição sistémica total (AUC) é proporcional à dose em administração única. Não foi observada qualquer dependência temporal da farmacocinética.

Compromisso hepático e compromisso 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 (CrCl) 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 afetado pela compromisso hepático ou compromisso renal. Os dados de doentes com doença renal em fase terminal não sugerem qualquer impacto da função renal na farmacocinética da talidomida.

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 bílis 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, respetivamente. Desconhece-se a relevância para os seres humanos.

O efeito da talidomida na função da tiroide 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, respetivamente.

Estudos em animais demonstraram diferenças na suscetibilidade 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
Amido pré-gelatinizado
Estearato de magnésio

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

5 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/PVC/PCTFE com 14 cápsulas.

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

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

As cápsulas não devem ser abertas ou esmagadas. Se o pó de talidomida entrar em contacto com a pele, a pele deve ser lavada de imediato e muito bem com água e sabão. Se a talidomida entrar em contacto com as mucosas, estas devem ser abundantemente lavadas com água.

Os profissionais de saúde e os prestadores de cuidados devem usar luvas descartáveis quando manuseiam o blister ou a cápsula. As luvas devem ser posteriormente retiradas cuidadosamente para evitar a exposição da pele, colocadas num saco de plástico selável de polietileno e descartado de acordo com as exigências locais. As mãos devem ser muito bem lavadas com água e sabão. As mulheres que estejam grávidas ou suspeitem que possam estar grávidas não devem manusear o blister ou a cápsula (ver secção 4.4).

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

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

Data da primeira autorização: 16 de abril de 2008
Data da última renovação: 08 de fevereiro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

1. O Titular da AIM deve acordar os detalhes de um programa de acesso controlado com as Autoridades Nacionais Competentes e tem de implementar esse programa a nível nacional de modo a garantir que:
    - Antes do lançamento, todos os médicos que tencionem prescrever Talidomida BMS, e todos os farmacêuticos que possam dispensar Talidomida BMS, recebam uma comunicação dirigida ao profissional de saúde como descrito abaixo.
    - Antes da prescrição (quando apropriado, e de acordo com a Autoridade Nacional Competente, da dispensa) é fornecido, a todos os profissionais de saúde que pretendam prescrever (e dispensar) Talidomida BMS, um kit educacional do profissional de Saúde contendo o seguinte:
        - Brochura educacional do profissional de saúde
        - Brochuras educacionais para os doentes

    - Cartão do Doente
    - Formulários de consciencialização dos riscos
    - Informação sobre onde encontrar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) mais recente
2. O Titular da AIM deve implementar um Programa de Prevenção de Gravidez (PPG) em cada Estado Membro. Os detalhes do PPG devem ser acordados com as Autoridades Nacionais Competentes de cada Estado Membro e postos em prática antes do lançamento do medicamento.
3. O Titular da AIM deve acordar o texto final da comunicação dirigida aos profissionais de saúde e os conteúdos do kit educacional do profissional de saúde com as Autoridades Nacionais Competentes em cada Estado Membro antes do lançamento do medicamento e garantir que os materiais contêm os elementos-chave como descrito abaixo.
4. O Titular da AIM deve acordar com a implementação do programa de acesso controlado em cada Estado Membro.
5. Antes da aprovação pela Autoridade Nacional Competente e antes do lançamento do medicamento, o Titular da AIM deve garantir que os materiais educacionais são disponibilizados e revistos por organizações de doentes nacionais ou, caso não existam organizações com essas características ou não possam ser envolvidas, por um grupo relevante de doentes. Os doentes envolvidos não deverão ter tido, preferencialmente, relação anterior com a história da talidomida. Os resultados dos testes dos utilizadores serão disponibilizados à Autoridade Nacional Competente e os materiais finais validados ao nível nacional.
6. O Titular da AIM deverá igualmente concordar com cada Estado-Membro antes do lançamento do medicamento o seguinte:
    - As estratégias mais adequadas para monitorizar o uso do "off label" no território nacional
    - A recolha de dados detalhados para compreender a situação demográfica da população-alvo, a indicação e o número de mulheres com potencial para engravidar, de forma a monitorizar o uso do "off-label" no território nacional.
7. O Titular da AIM deve informar a EMA e os doentes a nível nacional, bem como os representantes das vítimas relativamente à data de lançamento proposta antes do lançamento em cada Estado-Membro.

Elementos-chave a ser incluídos

Comunicações dirigidas aos profissionais de saúde (antes do lançamento)
A comunicação dirigida aos profissionais de saúde deverá consistir em duas partes:
- Um texto nuclear acordado pelo CHMP
- Requisitos nacionais específicos acordados com a Autoridade Nacional Competente em relação a:
    - Distribuição do medicamento
    - Procedimentos para garantir que todas as medidas apropriadas foram tomadas antes da dispensa de Talidomida BMS

Kit educacional do profissional de saúde
O kit educacional do profissional de saúde deve conter os seguintes elementos:

Brochura educacional do profissional de saúde

- História e antecedentes da talidomida
- Duração máxima do tratamento prescrito
    - 4 semanas para mulheres com potencial para engravidar
    - 12 semanas para homens e mulheres sem potencial para engravidar
- Teratogenicidade e a necessidade de evitar a exposição fetal
- Orientação sobre como manusear o blister ou a cápsula de Talidomida BMS para os profissionais de saúde e os prestadores de cuidados
- Obrigações dos profissionais de saúde que tencionam prescrever ou dispensar Talidomida BMS:
    - Necessidade de fornecer amplo aconselhamento e orientação aos doentes

- Os doentes devem ser capazes de cumprir com os requisitos para a utilização segura de Talidomida BMS
- Necessidade de fornecer aos doentes a brochura educacional, o cartão do doente apropriados e/ou ferramentas equivalentes

- Conselhos de segurança relevantes para todos os doentes
  - Descrição e gestão de doença cardíaca isquémica (incluindo enfarte do miocárdio)
  - Procedimentos específicos locais do país para uma prescrição de talidomida ser dispensada
  - Que quaisquer cápsulas não usadas devem ser devolvidas ao farmacêutico no fim do tratamento
  - Que o doente não deve doar sangue durante o tratamento (incluindo durante as interrupções da dose) e durante, pelo menos, 7 dias após a descontinuação de Talidomida BMS
- Descrição do PPG e categorização dos doentes com base no sexo e no potencial para engravidar
  - Algoritmo para a implementação do PPG
  - Definição de mulheres com potencial para engravidar (MPE) e ações que o prescritor deve tomar se tiver dúvidas
- Conselhos de segurança para mulheres com potencial para engravidar
  - A necessidade de evitar a exposição fetal
  - Descrição do PPG
  - Necessidade de contraceção eficaz (mesmo que a mulher tenha amenorreia) e definição de contraceção eficaz
  - Se necessitar de alterar ou interromper a utilização de método de contraceção deverá informar:
    - O médico que prescreveu a contraceção de que está a tomar talidomida
    - O médico que prescreveu a talidomida de que interrompeu ou alterou o método de contraceção
  - Regime de teste de gravidez
    - Conselho sobre testes adequados
    - Antes de iniciar o tratamento
    - Durante o tratamento, consoante o método de contraceção
    - Após terminar o tratamento
  - Necessidade de parar de tomar Talidomida BMS imediatamente se houver suspeita de gravidez
  - Necessidade de informar imediatamente o médico que a trata se houver suspeita de gravidez
- Conselhos de segurança para homens
  - A necessidade de evitar exposição fetal
  - A necessidade de usar preservativos se a sua parceira sexual estiver grávida ou for uma MPE que não esteja a utilizar contraceção eficaz (mesmo que o homem tenha feito uma vasectomia)
    - Durante o tratamento com Talidomida BMS
    - Durante, pelo menos, 7 dias após a última dose
  - Que não deve doar sémen ou esperma durante o tratamento (incluindo durante as suspensões da dose) e durante, pelo menos, 7 dias após descontinuação de Talidomida BMS
  - Que se a sua parceira engravidar enquanto está a tomar Talidomida BMS ou pouco tempo após parar de tomar Talidomida BMS, deve informar imediatamente o médico que o trata
- Requisitos em caso de gravidez
  - Instruções para parar de tomar Talidomida BMS imediatamente se houver suspeita de gravidez, se o doente for do sexo feminino
  - Necessidade de o doente consultar um médico especializado ou com experiência em teratologia e o seu diagnóstico, para avaliação e aconselhamento
  - Detalhes do contacto local para notificar imediatamente alguma suspeita de gravidez
- Detalhes do contacto local para notificar reações adversas

Brochuras educacionais para os doentes

As brochuras educacionais para os doentes devem ser de 3 tipos:
- Brochura para doentes do sexo feminino com potencial para engravidar e para o seu parceiro
- Brochura para doentes do sexo feminino que não têm potencial para engravidar
- Brochura para doentes do sexo masculino

Todas as brochuras educacionais para os doentes devem incluir os elementos seguintes:
- Que a talidomida é teratogénica
- Que a talidomida pode provocar doença cardíaca isquémica (incluindo enfarte do miocárdio)
- Descrição do cartão do doente e da sua necessidade
- Orientação sobre o manuseamento da Talidomida BMS para doentes, prestadores de cuidados e familiares
- Procedimentos específicos nacionais ou outros procedimentos aplicáveis para uma prescrição de Talidomida BMS ser dispensada
- Que o doente não pode dar Talidomida BMS a nenhuma outra pessoa
- Que o doente não deve doar sangue durante o tratamento (incluindo durante as interrupções da dose) e durante, pelo menos, 7 dias após a descontinuação do tratamento com Talidomida BMS
- Que o doente deve informar o seu médico sobre quaisquer acontecimentos adversos
- Que quaisquer cápsulas não usadas devem ser devolvidas ao farmacêutico no fim do tratamento

A informação seguinte também deve ser fornecida na brochura apropriada:

Brochura para doentes do sexo feminino com potencial para engravidar
- A necessidade de evitar exposição fetal
- Descrição do PPG
- A necessidade de usar contraceção eficaz e definição de contraceção eficaz
- Se necessitar de alterar ou interromper a utilização de método de contraceção deverá informar:
  - O médico que prescreveu a contraceção de que está a tomar talidomida
  - O médico que prescreveu a talidomida de que interrompeu ou alterou o método de contraceção
- Regime de teste de gravidez
  - Antes de iniciar o tratamento
  - Durante o tratamento (incluindo durante as interrupções da dose), pelo menos de 4 em 4 semanas, exceto no caso de laqueação das trompas confirmada
  - Após terminar o tratamento
- A necessidade de parar de tomar Talidomida BMS imediatamente se houver suspeita de gravidez
- A necessidade de contactar o seu médico imediatamente se houver suspeita de gravidez

Brochura para doentes do sexo masculino
- A necessidade de evitar exposição fetal
- A necessidade de usar preservativos se a sua parceira sexual estiver grávida ou for uma MPE e que não esteja a utilizar contraceção eficaz (mesmo que o homem tenha feito uma vasectomia)
  - Durante o tratamento com Talidomida BMS (incluindo durante interrupções da dose)
  - Durante, pelo menos, 7 dias após a última dose
- Que se a parceira engravidar deve informar imediatamente o médico que o trata
- Que não deve doar sémen ou esperma durante o tratamento (incluindo durante as suspensões da dose) e durante, pelo menos, 7 dias após a interrupção do tratamento com Talidomida BMS

Cartão do doente ou ferramenta equivalente

O cartão do doente deve conter os elementos seguintes:
- Verificação de que decorreram sessões de orientação pessoal apropriadas
- Documentação do *status* do potencial para engravidar

- Lista de verificação (ou similar) que o médico assinala para confirmar que a doente está a utilizar contraceção eficaz (se for mulher com potencial para engravidar)
- Datas e resultados dos testes de gravidez

Formulários de consciencialização dos riscos

Há 3 tipos de formulários de consciencialização dos riscos:
- Mulheres com potencial para engravidar
- Mulheres que não têm potencial para engravidar
- Doente do sexo masculino

Todos os formulários de consciencialização dos riscos devem conter os seguintes elementos:
- aviso sobre teratogenicidade
- doentes recebem aconselhamento adequado antes de iniciar o tratamento
- confirmação do doente em como compreende o risco da talidomida e as medidas de PPG
- data do aconselhamento
- detalhes do doente, assinatura e data
- nome do prescritor, assinatura e data
- objetivo deste documento, i.e., como mencionado no PPG: "O objetivo do formulário de consciencialização dos riscos é proteger os doentes e quaisquer possíveis fetos, assegurando que os doentes estão completamente informados e compreendem o risco de terotogenicidade e outras reações adversas associadas à utilização de talidomida. Não se trata de um contrato nem absolve ninguém das responsabilidades relativamente à utilização segura do medicamento e prevenção da exposição fetal."

Os formulários de consciencialização dos riscos deverão conter ainda para as mulheres com potencial para engravidar:
- Confirmação que o médico discutiu o seguinte:
    - necessidade de evitar a exposição fetal
    - de que se ela estiver grávida ou planear engravidar, não pode tomar talidomida
    - de que ela compreende a necessidade de evitar a utilização da talidomida durante a gravidez e de aplicar medidas de contraceção eficazes sem interrupção, pelo menos, 4 semanas antes de iniciar o tratamento, durante toda a duração do tratamento e até, pelo menos, 4 semanas após o fim do tratamento
    - de que caso ela tenha de mudar ou parar o método contracetivo, ela deverá informar:
        - o médico que lhe prescreve a contraceção de que está a tomar Talidomida BMS
        - o médico que lhe prescreve Talidomida BMS de que parou de tomar ou mudou o método contracetivo
    - da necessidade de efetuar testes de gravidez, i.e., antes do tratamento, em intervalos de, pelo menos, 4 semanas durante o tratamento e após o tratamento
    - da necessidade de parar de tomar Talidomida BMS imediatamente se houver suspeita de uma gravidez
    - da necessidade de contactar o seu médico imediatamente se houver suspeita de uma gravidez
    - de que ela não deve partilhar o medicamento com qualquer outra pessoa
    - de que ela não deve doar sangue durante o tratamento (incluindo durante as interrupções da dose) e durante, pelo menos, 7 dias após a descontinuação de Talidomida BMS
    - de que ela deve devolver as cápsulas não usadas ao farmacêutico no fim do tratamento

Os formulários de consciencialização dos riscos deverão conter ainda para as mulheres que não têm potencial para engravidar:
- Confirmação que o médico discutiu o seguinte:
    - de que ela não deve partilhar o medicamento com qualquer outra pessoa
    - de que ela não deve doar sangue durante o tratamento (incluindo durante as interrupções da dose) e durante, pelo menos, 7 dias após a descontinuação de Talidomida BMS
    - de que ela deve devolver as cápsulas não usadas ao farmacêutico no fim do tratamento

Os formulários de consciencialização dos riscos deverão conter ainda para os doentes do sexo masculino:

- Confirmação que o médico discutiu o seguinte
  - necessidade de evitar a exposição fetal
  - de que a talidomida se encontra no sémen e a necessidade de usar preservativos se a parceira sexual estiver grávida ou se for uma MPE que não esteja a utilizar contraceção eficaz (mesmo que o homem tenha feito uma vasectomia)
  - de que se a sua parceira engravidar, ele deverá informar o seu médico assistente imediatamente e utilizar sempre um preservativo
  - de que ele não deve partilhar o medicamento com qualquer outra pessoa
  - de que não deverá doar sangue ou sémen durante o tratamento (incluindo durante as interrupções da dose) e durante, pelo menos, 7 dias após a descontinuação de Talidomida BMS
  - de que ele deve devolver as cápsulas não usadas ao farmacêutico no fim do tratamento

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTEIRA DE COMPRIMIDOS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Talidomida BMS 50 mg cápsulas
talidomida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 50 mg de talidomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para uso oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

ADVERTÊNCIA: A talidomida causa anomalias congénitas e morte do feto. Não utilizar durante a gravidez ou a amamentação.

Tem de cumprir com o Programa de Prevenção de Gravidez de Talidomida BMS.

Manter a embalagem intacta.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Os medicamentos não utilizados devem ser devolvidos ao seu farmacêutico.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

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

EU/1/08/443/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Talidomida BMS 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Talidomida BMS 50 mg
talidomida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Talidomida BMS 50 mg cápsulas
talidomida

ADVERTÊNCIA
A talidomida causa anomalias congénitas e a morte do feto. Não tome talidomida se estiver grávida ou tiver potencial para engravidar. Siga as recomendações relativas a contraceção indicadas pelo seu médico.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Talidomida BMS e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Talidomida BMS
3. Como tomar Talidomida BMS
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Talidomida BMS
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Talidomida BMS e para que é utilizado

O que é Talidomida BMS
Talidomida BMS contém uma substância ativa designada como talidomida. Pertence ao grupo de medicamentos que afetam a maneira como o seu sistema imunitário atua.

Para que é utilizado Talidomida BMS
Talidomida BMS é utilizado com outros dois medicamentos designados por “melfalano” e “prednisona” para tratar adultos com um tipo de cancro chamado mieloma múltiplo. É utilizado em pessoas que foram recentemente diagnosticadas e para as quais nunca foi receitado outro medicamento para o mieloma múltiplo, que têm 65 anos de idade ou mais ou que têm menos de 65 anos e não podem ser tratadas com quimioterapia de alta dose, que o organismo poderá ter muita dificuldade em suportar.

O que é o mieloma múltiplo
O mieloma múltiplo é um tipo de cancro que afeta um certo tipo de glóbulos brancos chamados plasmócitos. Estas células acumulam-se na medula óssea e dividem-se de forma descontrolada. Isto pode lesar os ossos e os rins. O mieloma múltiplo geralmente, não tem cura. Contudo, os sinais e sintomas podem diminuir consideravelmente ou podem desaparecer durante um período de tempo. Isto é designado por “remissão”.

Como atua Talidomida BMS
Talidomida BMS atua ajudando o sistema imunitário do organismo e atacando diretamente o cancro. Atua de várias maneiras:
- parando o desenvolvimento das células cancerosas
- parando o crescimento dos vasos sanguíneos no tumor
- estimulando parte do sistema imunitário para atacar as células cancerosas.

2. O que precisa de saber antes de tomar Talidomida BMS

Ser-lhe-ão dadas instruções específicas pelo seu médico, em particular sobre os efeitos da talidomida nos fetos (resumidas no Programa de Prevenção da Gravidez Talidomida BMS).

O seu médico ter-lhe-á fornecido uma brochura educacional para o doente. Leia-a atentamente e siga as instruções relacionadas.

Se não entender totalmente estas instruções, informe-se junto do seu médico para lhe serem novamente explicadas antes de tomar talidomida. Consulte igualmente outras informações na secção intitulada "Advertências e precauções" e "Gravidez e amamentação".

Não tome Talidomida BMS

- se estiver grávida ou achar que possa estar grávida ou esteja a planear engravidar, **pois Talidomida BMS causa anomalias congénitas e morte fetal**.
- se estiver apta a engravidar, a menos que seja capaz de seguir ou cumprir as medidas contracetivas necessárias para evitar que engravide (ver secção 2 "Advertências e precauções" e "Gravidez e amamentação").
- se puder engravidar, o seu médico irá registar, com cada prescrição, que foram tomadas as medidas necessárias e fornecer-lhe-á esta confirmação.
- se tem alergia à talidomida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 "Conteúdo da embalagem e outras informações").

Não tome Talidomida BMS se alguma das situações acima se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Talidomida BMS.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento nas seguintes situações:

Para mulheres que tomam Talidomida BMS
Antes de iniciar o tratamento, deve consultar o seu médico se estiver apta a engravidar, mesmo se considerar isto improvável. Mesmo que não tenha hemorragia menstrual após terapêutica cancerígena, pode engravidar.
Se estiver apta a engravidar:

- O seu médico certificar-se-á da realização de testes de gravidez
  - antes do tratamento
  - de 4 em 4 semanas durante o tratamento
  - 4 semanas após o fim do tratamento
- Deve recorrer a um método de contraceção eficaz
  - durante pelo menos 4 semanas antes do início do tratamento
  - durante o tratamento
  - durante pelo menos 4 semanas após o fim do tratamento

O seu médico indicar-lhe-á qual o método de contraceção a utilizar.

Se estiver apta a engravidar, o seu médico registará, aquando de cada prescrição, que as medidas necessárias supracitadas foram tomadas.

Para homens que tomam Talidomida BMS
Talidomida passa para o esperma humano. Portanto, não pode ter relações sexuais sem proteção, mesmo que tenha sido vasectomizado.

- A gravidez e qualquer exposição durante a gravidez têm de ser evitadas. Use sempre um preservativo:
  - durante o tratamento
  - durante pelo menos 7 dias após o fim do tratamento

- Não deve doar esperma:
  - durante o tratamento
  - durante pelo menos 7 dias após o fim do tratamento

Para todos os doentes
Fale com o seu médico antes de tomar Talidomida BMS se:
- não compreende os conselhos dados pelo seu médico relativamente à contraceção, ou se achar que não consegue seguir esses conselhos.
- teve um ataque cardíaco, já teve no passado um coágulo sanguíneo, ou se fuma, tem tensão arterial elevada ou níveis elevados de colesterol. Durante o tratamento com Talidomida BMS tem um risco aumentado de desenvolver coágulos sanguíneos nas veias e artérias (ver também secção 4 "Efeitos secundários possíveis").
- já teve ou tem presentemente neuropatia, isto é, danos nos nervos que causam formigueiros, coordenação anormal ou dor nas mãos ou pés (ver também secção 4 "Efeitos secundários possíveis").
- já teve ou tem presentemente um ritmo lento do coração (este pode ser um sintoma de bradicárdia).
- tem tensão arterial elevada nas artérias dos pulmões (ver também secção 4 "Efeitos secundários possíveis").
- tem uma diminuição do número de glóbulos brancos (neutropenia), acompanhada por febre e infeção.
- tem uma diminuição do número de plaquetas. Ficará mais suscetível a hemorragias e formação de nódoas negras.
- tem ou teve lesões no fígado (afeções hepáticas), incluindo alteração das provas da função hepática.
- tem ou já teve no passado reações cutâneas graves chamadas síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica ou síndrome DRESS (também conhecida como DRESS ou síndrome de hipersensibilidade a fármacos) (para uma descrição dos sintomas, ver secção 4 "Efeitos secundários possíveis").
- já teve uma reação alérgica durante a toma de Talidomida BMS, como uma erupção na pele, comichão, inchaço, tonturas ou dificuldade em respirar.
- já teve sonolência.
- teve febre, arrepios e tremores intensos, complicados possivelmente por uma tensão arterial baixa e confusão (estes podem ser sintomas de infeções graves).
- tem ou já teve uma infeção viral anterior, em particular varicela zoster, infeção por hepatite B ou VIH. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico. O tratamento com Talidomida BMS pode fazer com que os vírus se tornem novamente ativos em doentes que são portadores dos mesmos, resultando numa recorrência da infeção. O seu médico deverá verificar se alguma vez teve uma infeção por hepatite B.
- tem problemas nos rins ou no fígado (ver também secção 4 "Efeitos secundários possíveis").

A sua função tiroideia pode ser verificada antes de tomar talidomida e monitorizada durante o tratamento.

Em qualquer momento, durante ou após o tratamento, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro caso ocorra: visão turva, perda de visão ou visão dupla, dificuldade em falar, fraqueza num braço ou perna, alteração na forma de andar ou problemas de equilíbrio, dormência persistente, diminuição ou perda da sensibilidade, perda de memória ou confusão. Estes podem ser todos sintomas de uma doença cerebral grave e potencialmente fatal conhecida como leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). Se tinha estes sintomas antes do tratamento com Talidomida BMS, informe o seu médico de qualquer alteração nestes sintomas.

O seu médico pode verificar se você tem uma grande quantidade do tumor espalhada pelo corpo, incluindo na medula óssea. Esta pode ser a causa de uma situação em que os tumores se decompõem e produzem níveis anormais de substâncias químicas no seu corpo que podem causar uma insuficiência

renal (esta situação é chamada Síndrome de Lise Tumoral) (ver também secção 4 “Efeitos secundários possíveis”).

O seu médico deve avaliá-lo para verificar se desenvolve tipos adicionais de neoplasias hematológicas (chamadas leucemia mieloide aguda e síndromes mielodisplásicas) durante o tratamento com Talidomida BMS (ver também secção 4 “Efeitos secundários possíveis”).

Não deve doar sangue durante o tratamento com Talidomida BMS e durante pelo menos 7 dias após o fim do tratamento.

Se não tiver a certeza de que nenhuma das situações acima se aplica ao seu caso, consulte o seu médico antes de tomar Talidomida BMS.

Crianças e adolescentes
Talidomida BMS não é recomendada para utilização em crianças e jovens com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e Talidomida BMS
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica, incluindo medicamentos à base de plantas.

Certifique-se de que informa o seu médico se estiver a tomar quaisquer medicamentos que:
- causam sonolência, uma vez que a talidomida pode aumentar os seus efeitos. Estes incluem sedativos (como ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos, anti-histamínicos H_1, derivados de opioides e barbitúricos).
- tornam o ritmo do coração mais lento (induzem bradicárdia, como as anticolinesterases e os bloqueadores beta).
- são utilizados para problemas do coração e as suas complicações (como a digoxina), ou para tornar o sangue mais fluido (como a varfarina).
- estão associados a neuropatia, como outros tratamentos para o cancro.
- são utilizados para contraceção.

Talidomida BMS com alimentos, bebidas e álcool
Não beba álcool enquanto tomar Talidomida BMS. Isto porque o álcool pode provocar sonolência e Talidomida BMS acentua ainda mais essa sonolência.

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez
A talidomida causa anomalias congénitas graves ou morte dos fetos.
- Apenas uma cápsula tomada por uma mulher grávida pode causar graves anomalias congénitas no feto.
- Estas anomalias podem incluir membros superiores ou inferiores encurtados, malformações das mãos ou dos pés, deficiências visuais e auditivas, bem como problemas dos órgãos internos.

Se está grávida, não deve tomar Talidomida BMS. Além disso, não deve engravidar enquanto tomar Talidomida BMS.

Deve utilizar um método de contraceção eficaz se estiver apta a engravidar (consulte a secção 2 intitulada “O que precisa de saber antes de tomar Talidomida BMS”).

Deve interromper o tratamento e informar imediatamente o seu médico:
- Se não teve ou acha que não teve a sua menstruação, se apresentar hemorragias menstruais anormais ou se suspeitar uma gravidez.
- Se tiver relações heterossexuais sem utilizar um método de contraceção eficaz.

Se engravidar durante o tratamento com talidomida, deverá interromper o tratamento e informar imediatamente o seu médico.

Para os homens que tomam Talidomida BMS e que têm uma parceira apta a engravidar, devem consultar a secção 2 intitulada "O que precisa de saber antes de tomar Talidomida BMS". Se a sua parceira engravidar enquanto estiver a ser tratado com talidomida, deverá informar imediatamente o seu médico.

Aleitamento
Não amamente quando estiver a tomar Talidomida BMS, pois sabe-se que a talidomida passa para o leite materno humano.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas se sentir efeitos secundários como tonturas, fadiga, sonolência ou visão turva.

3. Como tomar Talidomida BMS

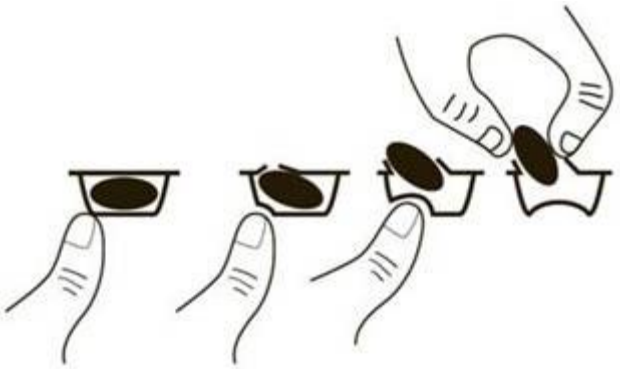
Tome Talidomida BMS exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto tomar
A dose recomendada é de 200 mg (4 cápsulas de 50 mg) por dia em adultos com idade igual ou inferior a 75 anos ou 100 mg (2 cápsulas de 50 mg) por dia em adultos com mais de 75 anos de idade. No entanto, o seu médico determinará a dose certa para si, monitorizará os seus progressos e poderá fazer ajustes da dose. O seu médico explicar-lhe-á como tomar Talidomida BMS e durante quanto tempo terá de o tomar (ver secção 2. "O que precisa de saber antes de tomar Talidomida BMS").

Talidomida BMS é tomado diariamente em ciclos de tratamento, tendo cada ciclo 6 semanas de duração, em combinação com melfalano e prednisona, que são tomados aos dias 1 a 4 de cada ciclo de 6 semanas.

Tomar este medicamento
- Não parta, abra ou mastigue as cápsulas. Se o pó de uma cápsula partida de Talidomida BMS entrar em contacto com a pele, lave a pele imediata e cuidadosamente com água e sabão.
- Os profissionais de saúde, prestadores de cuidados e membros da família devem usar luvas descartáveis quando manuseiam o blister ou a cápsula. As luvas devem ser posteriormente retiradas cuidadosamente para evitar a exposição da pele, colocadas num saco de plástico selável de polietileno e descartado de acordo com as exigências locais. As mãos devem ser muito bem lavadas com água e sabão. As mulheres que estejam grávidas ou suspeitem que possam estar grávidas não devem manusear o blister ou a cápsula.
- Tome este medicamento por via oral.
- As cápsulas devem ser ingeridas inteiras com um copo cheio de água.
- Não esmague ou mastigue.
- Tome as cápsulas sob forma de dose única ao deitar. Desta forma, evita qualquer sonolência durante as outras alturas.

Para retirar a cápsula do blister, prima apenas uma extremidade da cápsula para a fazer sair da folha de alumínio. Não aplique pressão no centro da cápsula já que isto poderá fazer com que esta se parta.



Se tomar mais Talidomida BMS do que deveria
Se tomar mais Talidomida BMS do que deveria, consulte um médico ou vá imediatamente ao hospital. Se possível, leve consigo esta embalagem de medicamento e este folheto.

Caso se tenha esquecido de tomar Talidomida BMS
Se se esqueceu de tomar Talidomida BMS à hora habitual e

- tiverem passado menos de 12 horas: tome as cápsulas imediatamente.
- tiverem passado mais de 12 horas: não tome as cápsulas. Tome a cápsula seguinte à hora habitual no dia seguinte.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos secundários podem ocorrer com este medicamento:

Pare de tomar Talidomida BMS e consulte imediatamente um médico se notar os seguintes efeitos secundários – pode precisar de tratamento médico urgente:

- Reações cutâneas graves e extremamente intensas. A reação adversa da pele pode surgir sob a forma de erupções cutâneas com ou sem bolhas. Poderá ocorrer irritação cutânea, aftas ou inchaço na boca, garganta, olhos, nariz e em volta dos órgãos genitais, edema, febre e sintomas tipo gripe. Estes sintomas podem ser sinais das reações cutâneas graves e raras, chamadas síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica ou síndrome DRESS.
- Reações alérgicas como, por exemplo, erupção cutânea pruriginosa localizada ou generalizada, angioedema e reação anafilática (tipos de reação alérgica grave que podem manifestar-se sob a forma de urticária, erupções cutâneas, inchaço dos olhos, boca ou face, dificuldade em respirar ou comichão).

Informe imediatamente o seu médico se notar algum dos seguintes efeitos secundários graves:

- **Entorpecimento, zumbidos, coordenação anormal ou dor nas mãos e pés.**
  Estes sintomas podem ser causados por danos nos nervos ("neuropatia periférica"), que é um efeito secundário muito frequente. Isto pode-se tornar muito grave, doloroso e incapacitante. Se tiver estes sintomas, fale com o seu médico de imediato, que poderá reduzir a dose ou descontinuar o tratamento. Este efeito secundário geralmente acontece após ter tomado este medicamento durante vários meses, no entanto, pode acontecer mais cedo. Também pode acontecer passado algum tempo após o fim do tratamento. Poderá não desaparecer ou desaparecer lentamente.

- **Dor súbita no peito ou dificuldade em respirar.**
  Estes sintomas podem ser causados por coágulos sanguíneos nas artérias que conduzem aos pulmões ("embolia pulmonar"), que é um efeito secundário frequente. Isto pode acontecer durante o tratamento ou após a interrupção do tratamento.
- **Dor ou edema das pernas, especialmente na parte inferior da perna ou barriga das pernas.**
  Estes sintomas podem ser causados por coágulos sanguíneos nas veias da perna (trombose venosa profunda), que é um efeito secundário frequente. Isto pode acontecer durante o tratamento ou após a interrupção do tratamento.
- **Dor no peito que irradia para os braços, pescoço, maxilar inferior, costas ou estômago, sensação de transpiração e de falta de ar, náuseas ou vómitos.**
  Estes podem ser sintomas de um ataque cardíaco/enfarte do miocárdio (que podem ser causados por coágulos sanguíneos nas artérias do seu coração).
- **Perturbação da visão ou da linguagem, que são problemas temporários.**
  Estes podem ser sintomas de uma trombose (que pode ser causada por um coágulo numa artéria do cérebro).
- **Febre, arrepios, dores de garganta, tosse, úlceras na boca ou quaisquer outros sintomas de infeção.**
- **Hemorragia ou formação de nódoas negras na ausência de ferimentos.**

Os outros efeitos secundários incluem:
É importante salientar que um pequeno número de doentes com mieloma múltiplo pode desenvolver outros tipos de cancro, especialmente neoplasias hematológicas, e é possível que este risco possa ser aumentado com o tratamento com Talidomida BMS; por isso, o seu médico deve avaliar cuidadosamente o benefício e risco, quando lhe é receitado Talidomida BMS.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- Prisão de ventre.
- Tonturas.
- Sonolência, cansaço.
- Tremores.
- Sensibilidade diminuída ou anormal (disestesia).
- Inchaço das mãos e pés.
- Contagens reduzidas de glóbulos brancos. Tal pode significar que tem mais probabilidades de desenvolver infeções. O seu médico pode monitorizar as suas contagens de glóbulos brancos durante o tratamento com Talidomida BMS.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
- Indigestão, sensação de indisposição (náuseas), indisposição (emese), boca seca (xerostomia).
- Erupção na pele, pele seca.
- Diminuição do número de glóbulos brancos (neutropenia) acompanhada por febre e infeção.
- Diminuição simultânea do número de glóbulos vermelhos, de glóbulos brancos e de plaquetas (pancitopenia).
- Debilidade, desmaios ou tremores, perda de energia ou fraqueza, pressão sanguínea baixa.
- Febre, sensação de indisposição geral.
- Convulsões.
- Vertigem com perturbação do equilíbrio, tornando difícil manter-se de pé e mover-se normalmente.
- Visão turva.
- Infeção torácica (pneumonia), doença pulmonar.
- Função cardíaca diminuída, insuficiência cardíaca.
- Depressão, confusão, alterações de humor, ansiedade.
- Diminuição da audição ou surdez.
- Doença dos rins (insuficiência renal).

Pouco frequentes (afetam até 1 em 100 pessoas)
- Inflamação e edema pulmonar (bronquite).
- Inflamação das células que revestem a parede do estômago.
- Perfuração numa parte do intestino grosso (cólon) que pode causar infeção.
- Obstrução intestinal.
- Diminuição da tensão arterial quando se levanta, que pode provocar desmaios.
- Irregularidades do ritmo do coração (bloqueio cardíaco ou fibrilhação auricular), sensação de desmaio ou desmaio.

Desconhecido (não é possível estimar a frequência a partir dos dados disponíveis):
- Diminuição da função tiroideia (hipotiroidismo).
- Disfunção sexual, por ex., impotência.
- Infeção grave do sangue (septicémia) acompanhada por febre, arrepios e tremores intensos e possivelmente complicada por tensão arterial baixa e confusão (choque séptico).
- Síndrome de Lise Tumoral – complicações metabólicas que podem ocorrer durante o tratamento do cancro e, por vezes até sem tratamento. Estas complicações são causadas pela decomposição dos produtos de células cancerosas que morrem e podem incluir o seguinte: alterações na química sanguínea, nível elevado de potássio, fósforo, ácido úrico e nível baixo de cálcio, levando consequentemente a alterações na função renal, no batimento cardíaco, a convulsões e por vezes à morte.
- Lesão do fígado (afeção hepática) incluindo alteração das provas da função hepática.
- Hemorragia do estômago ou dos intestinos (hemorragia gastrointestinal).
- Agravamento dos sintomas da doença de Parkinson (como tremores, depressão ou confusão).
- Dor na região superior do abdómen e/ou nas costas, que pode ser grave e que persiste durante alguns dias, possivelmente acompanhada por náuseas, vómitos, febre e um pulso rápido - estes sintomas podem ser causados pela inflamação do pâncreas (pancreatite).
- Aumento da tensão arterial nos vasos sanguíneos que fornecem os pulmões, que pode levar a falta de ar, cansaço, tonturas, dor no peito, um batimento cardíaco mais rápido ou inchaço das pernas ou tornozelos (hipertensão pulmonar).
- Infeções virais, incluindo herpes zoster (também conhecido por "zona", uma doença viral que provoca uma erupção dolorosa na pele, com bolhas) e recorrência da infeção por hepatite B (que pode causar amarelecimento da pele e dos olhos, urina de cor castanha escura, dor no lado direito do estômago, febre e sentir-se enjoado ou com vómitos).
- Uma doença do cérebro cujos sintomas incluem alterações da visão, cefaleias, convulsões e confusão, com ou sem tensão arterial elevada (síndrome de encefalopatia posterior reversível ou PRES).
- Uma doença que afeta a pele causada por inflamação de pequenos vasos sanguíneos, com dor nas articulações e febre (vasculite leucocitoclástica).

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Talidomida BMS

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na carteira e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize se detetar quaisquer danos ou sinais de abertura.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

No fim do tratamento, devolva todas as cápsulas não utilizadas ao médico ou farmacêutico. Estas medidas impedirão uma utilização indevida.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Talidomida BMS

- A substância ativa é a talidomida. Cada cápsula contém 50 mg de talidomida
- Os outros componentes são:
  - A cápsula contém amido-pré-gelatinizado e estearato de magnésio.
  - O revestimento da cápsula contém gelatina e dióxido de titânio (E171).
  - A tinta de impressão é composta por goma-laca, óxido de ferro preto (E172) e propilenoglicol.

Qual o aspeto de Talidomida BMS e conteúdo da embalagem
Talidomida BMS consiste numa cápsula de cor branca marcada com "Thalidomide BMS 50 mg". As cápsulas são fornecidas em carteiras de comprimidos contendo 28 cápsulas (2 blisters de 14 cápsulas cada).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Fabricante
Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark
Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta
A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France
Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.is
medical.information@bms.com

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România
Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.