

# FUNED Talidomida

talidomida



## FORMA FARMACÊUTICA

### E APRESENTAÇÃO

Talidomida comprimido 100 mg -  
cartucho com 30 comprimidos

## USO ADULTO E

### CRIANÇAS MAIORES DE 12 ANOS

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 100 mg contém:

Talidomida ..... 100 mg  
Excipientes ..... q.s.p. 1 comprimido  
(Manitol oral, celulose microcristalina,  
estearato de magnésio, amido, polividona,  
glicolato amido sódico, álcool etílico)

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- **Ação esperada do medicamento:** A Talidomida apresenta ação antiinflamatória no eritema nodoso na hanseíase e atividade moduladora da resposta imunológica, relacionada com a prevenção e o controle de doenças crônico-degenerativas e nas úlceras aftosas idiopáticas em usuários portadores de DST/HIV/AIDS. Foi estabelecido que o medicamento não tem função antibacteriana ou contra fungos. Assim, a sua utilidade clínica parece dever-se às suas propriedades contra a inflamação e moduladora sobre o sistema imunológico.
- **Cuidados no armazenamento:** Guardar o produto à temperatura de 15° C à 30° C, na embalagem original, em local protegido da luz e umidade.
- **O número do lote e o prazo de validade** estão indicados na lateral do cartucho. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação. Não use medicamento após o vencimento, pode ser prejudicial para sua saúde.
- **Uso na gravidez:** O risco de nascimentos com malformações, especialmente focomelia (malformações ou ausência de braços e pernas) ou morte fetal é extremamente alto durante o período crítico da gestação (21 a 56 dias após a concepção).
- **Uso na lactação:** A excreção da Talidomida no leite materno não é conhecida, por isso a amamentação não deve ocorrer durante o uso do medicamento.
- Siga corretamente as orientações do médico, respeitando sempre os horários, dose e duração do tratamento. Não desaparecendo os sintomas procure orientação médica. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Consulte a prescrição médica para saber a dose a ser administrada.
- Recomenda-se que o medicamento seja administrado antes de deitar para minimizar o efeito sedativo e com intervalo de, ao menos, 1 hora após a última refeição do dia. O comprimido deve ser ingerido com, no mínimo, um copo cheio de água.
- Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
- Informe seu médico do aparecimento de reações desagradáveis. A mais séria reação da Talidomida, documentada em humanos, é a capacidade de causar danos severos ao feto (teratogenicidade). O risco de nascimentos com malformações, especialmente focomelia (malformações ou ausência de braços e pernas) ou morte fetal é extremamente alto durante o período crítico da gestação (21 a 56 dias após a concepção). Fora desse período o risco é desconhecido, mas pode ser significativo. Outros efeitos adversos e sua frequência estão descritos nas reações adversas nesta bula.
- Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. A Talidomida é um sedativo potente e a associação com estes medicamentos pode aumentar os efeitos depressores sobre o Sistema Nervoso Central. Pode ser necessária a redução da dose da Talidomida ou dos outros depressores centrais. Foi demonstrado que a Talidomida pode causar neuropatia

periférica e pode ser irreversível. Medicamentos associados ao desenvolvimento da neuropatia devem ser utilizados com cautela e o paciente deve ser clinicamente monitorizado. Precaução e monitoramento do aparecimento de gravidez ao associar Talidomida a medicamentos que reduzam a efetividade dos contraceptivos hormonais. Recomenda-se abstenção sexual ou a utilização de outros dois métodos de contracepção não hormonais altamente eficazes durante o tratamento, e também por 1 mês após a interrupção da administração de Talidomida

- **Riscos do medicamento:** Não use este medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde. Não recomende e não doe este medicamento para outras pessoas. **A Talidomida é teratogênica para humanos.** Mesmo em uma única dose de 50 mg provoca malformações no feto.
- **É proibido o uso de Talidomida por mulheres em idade fértil, compreendida da menarca à menopausa (Portaria nº 354/97 SNVS/MS).**
- **Indicações do medicamento:** As indicações da Talidomida, no Brasil, são restritas aos seguintes programas oficiais:
  - **Hanseníase** (reação hansênica do tipo II ou tipo eritema nodoso): há redução dos sintomas local e sistêmico da reação hansênica.
  - **Doenças Sexualmente Transmissíveis** - DST/HIV/AIDS (úlceras aftosas nos pacientes portadores do HIV): estudos em laboratório indicam que a Talidomida pode suprimir a replicação viral, diminuindo a carga viral e aumentando o bem-estar do usuário pela redução da febre, mal-estar, fraqueza muscular e caquexia nos imunodeprimidos.
  - **Doenças crônico-degenerativas** (lúpus eritematoso, doença enxerto-versus-hospedeiro): espera-se a diminuição do processo inflamatório e a regressão da lesão dos tecidos presentes no lúpus. No enxerto-versus-hospedeiro, o medicamento interrompe o processo de rejeição e promove a

tolerância ao transplante.

Os resultados benéficos da Talidomida podem demorar e o tempo para o início da ação varia conforme a condição clínica. Na reação hansênica tipo nodoso ou tipo II, espera-se o início do efeito em 48 horas após a administração do medicamento. No lúpus eritematoso, o início da ação ocorre em 2 semanas e o efeito máximo de regressão das lesões e da inflamação de 1 a 2 meses. No enxerto-versus-hospedeiro, o tempo necessário para o início da ação da Talidomida é de 1 a 2 meses.

- Os efeitos adversos em idosos não parecem diferentes daqueles notificados em indivíduos mais jovens. Nenhum problema geriátrico específico foi documentado.
- Talidomida é contra-indicada para pacientes com hipersensibilidade conhecida à Talidomida, à qualquer componente da fórmula. A reação mais comum ocorre em pacientes portadores do vírus HIV.
- Não utilize álcool enquanto estiver tomando o medicamento pois este potencializa o efeito sedativo da Talidomida.
- **Precauções e advertências especiais:** Cuidado - este medicamento causa grandes defeitos no feto. A Talidomida pode causar malformações que incluem ausência de lábios, focomelia (malformações ou ausência de braços e pernas), aumento do número de dedos, ocorrência de dedos colados, hemangiomas facial e capilar, hidrocefalia, anomalias intestinais, cardiovasculares, renais e defeito nervoso cranial, nos olhos e orelhas, parestesias facial e oculomotor, outros defeitos oculares, estenose anal, defeitos vaginal e uterino. As malformações cardíacas são geralmente fatais. A mortalidade, imediatamente após o nascimento, foi relatada em torno de 40 %. A segurança e a eficácia em crianças com idade inferior a 12 anos não foi bem estabelecida. Os efeitos adversos, em idosos, não parecem ser diferentes daqueles notificados em indivíduos mais jovens. Nenhum problema geriátrico específico foi documentado. Recomenda-se cautela enquanto dirigir, operar máquinas ou outras atividades que exigem atenção ou que sejam perigosas. A Talidomida pode causar sonolência e vertigem.

- **Talidomida e alimentos**

A presença de alimentos gordurosos no estômago pode aumentar em 6 horas o tempo necessário para atingir o melhor efeito da Talidomida.

- **Talidomida e exames laboratoriais**

Não foram verificadas interferências nos resultados de testes laboratoriais em indivíduos que utilizavam Talidomida.

- **Talidomida e outras condições clínicas**

Pacientes com hanseníase podem ter um aumento da biodisponibilidade da Talidomida, quando comparado aos indivíduos saudáveis.

***TODO MEDICAMENTO DEVE  
SER MANTIDO FORA DO  
ALCANCE DE CRIANÇAS.  
“NÃO TOME REMÉDIO SEM O  
CONHECIMENTO DO SEU  
MÉDICO, PODE SER  
PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE”***

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS FARMACOLOGIA**

### **Mecanismo de Ação**

É derivado do ácido glutâmico, relacionado quimicamente a glutetimida e clortalidona, que apresenta ação sedativa/hipnótica, antiinflamatória, moduladora da resposta imune e teratogênica. Foi bem estabelecido que a Talidomida não tem função antibacteriana e antimicótica. Assim, a sua utilidade clínica parece dever-se às suas propriedades antiinflamatória e imunomoduladora.

O mecanismo responsável pela atividade clínica do medicamento não foi completamente elucidado, apesar de ter sido, primeiramente, reconhecido como agente sedativo.

O efeito teratogênico pode ser explicado por três hipóteses:

Alteração do desenvolvimento da crista neural, inibição da angiogênese em células cardíacas dos embriões e/ou redução dos receptores de adesão de células-mãe que originam os membros superiores e inferiores e das células cardíacas de embriões.

Embora os mecanismos antiinflamatório e imunomodulador não estejam definidos, análises farmacológicas detalhadas indicam que os efeitos clínicos não resultam dos metabólitos, mas da própria molécula da

Talidomida.

O medicamento foi utilizado, satisfatoriamente, para tratar várias condições inflamatórias caracterizadas pela infiltração tecidual com leucócitos polimorfonucleares (PMNL's) como a reação hansênica do tipo II ou tipo eritema nodoso e úlceras aftosas mucocutâneas recidivantes.

Verificou-se depressão da quimiotaxia dos PMNL's e, possivelmente, a sua fagocitose. Entretanto, também foi constatada sua eficácia em outros processos inflamatórios com acúmulo predominante de células mononucleares, incluindo o lúpus eritematoso discóide. O fármaco diminui a capacidade fagocitária dos monócitos e a quimio-luminescência, indicando redução da inflamação e da lesão tecidual pela supressão da produção de radicais livres derivados do oxigênio e outros mediadores da resposta inflamatória.

Parece reduzir o TNF-alfa em pacientes com reação hansênica tipo II, possivelmente pela capacidade em reduzir os sintomas local e sistêmico da reação e diminuir o número de neutrófilos e células T CD4 nas lesões.

A Talidomida apresenta menor afinidade de ligação aos linfócitos T helper do que aos linfócitos T supressor e citotóxico. Esse modelo de ligação suprime a atividade do linfócito T helper permitindo o desenvolvimento dos linfócitos T supressor e citotóxico. Essas células têm papel importante em interromper o processo de rejeição e promover a tolerância ao transplante.

Pode suprimir, *in vitro*, a replicação viral, diminuindo a carga viral e aumentando o bem-estar do usuário pela redução da febre, mal-estar, fraqueza muscular e caquexia induzidos pelo TNF-alfa em pacientes imunodeprimidos, como na síndrome de imunodeficiência adquirida. Sugere-se a inibição seletiva da produção de TNF-alfa pelos monócitos e uma ação inibitória dos macrófagos, via fator nuclear Kappa na replicação viral do HIV.

Outras ações:

Resultados a partir de estudos em humanos e animais sugerem uma ação sobre o sistema endócrino. O hipertireoidismo melhorou em alguns pacientes que receberam Talidomida. Relatou-se um aumento na secreção urinária de 17-hidroxycorticosteróides associados com hipoglicemia.

## Farmacocinética

A absorção, a biodisponibilidade e a biotransformação não foram estudadas em humanos. Pela reduzida hidrossolubilidade, a absorção da Talidomida pelo trato gastrintestinal é lenta e a biodisponibilidade varia de 67 % a 93 %. Os portadores de hanseníase podem ter um aumento da biodisponibilidade, quando comparado a indivíduos saudáveis. A distribuição é de aproximadamente 121 L em indivíduos saudáveis e 78 L em portadores do HIV. Estudos em animais demonstraram concentrações elevadas no trato gastrintestinal, fígado e rins, e baixas no músculo, cérebro e tecido adiposo. A Talidomida atravessa a barreira placentária, mas não foi determinado se está presente no líquido ejaculatório.

Nos animais, a principal via de degradação parece ser uma clivagem hidrolítica não enzimática, produzindo sete produtos principais de hidrólise e no mínimo cinco produtos menos significativos. A Talidomida pode sofrer biotransformação hepática, via enzimas do citocromo P 450. O medicamento parece não inibir seu próprio metabolismo. Entretanto, pode interferir na indução enzimática promovida por outros compostos. O produto final do metabolismo é o ácido ftálico.

O tempo de meia vida é de aproximadamente 8,7 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é elevada. O tempo gasto para o início da ação está descrito no Quadro 1.

Condição Clínica	Início da ação
Reação hansênica do tipo eritema nodoso ou tipo II	48 horas
Enxerto-versus-hospedeiro	1 a 2 meses
Lúpus eritematoso discóide	2 semanas
Artrite reumatóide	2 a 3 meses

**Quadro 1 :** Tempo para o início da ação nas diferentes condições clínicas.

O pico da resposta no lúpus eritematoso discóide é alcançado entre 1 e 2 meses após o início da terapia.

A concentração plasmática máxima, o tempo necessário para alcançar o pico da concentração plasmática e o tempo de meia vida de eliminação estão especificados no Quadro 2.

Condição Clínica	Dose	Pico de concentração plasmática (mg/ml)	Tempo para atingir concentração plasmática máxima (h)	Tempo de meia vida de eliminação (h)
Indivíduos saudáveis	50 mg	0,62	2,9	5,52
	200 mg	1,15 a 1,76	3,5 a 4,4	5,53
Portadores do vírus HIV	400 mg	2,82	4,3	7,29
	100 mg	1,17 +/- 0,21	3,4 +/- 1,8	6,5 +/- 3,4
Pacientes com hanseníase	300 mg	3,47 +/- 1,14	3,4 +/- 1,5	5,7 +/- 0,6
	400 mg	3,44	5,7	6,86

**Quadro 2:** Tempo necessário para atingir o pico de concentração sérica e a concentração plasmática máxima e o tempo de meia vida de eliminação, após administração de dose única.

A excreção da Talidomida é renal. A taxa de depuração é de 1,15 ml/minuto. Menos de 0,7 % do fármaco é excretado sob a forma inalterada. O produto final do metabolismo, o ácido ftálico, é excretado conjugado com a glicina. O medicamento parece ser bem tolerado em pacientes com doenças hepáticas e renais graves.

Os dados se referem aos estudos que buscavam demonstrar a eficácia da Talidomida no tratamento das manifestações cutâneas moderadas a graves da reação hansênica tipo II ou tipo eritema nodoso publicados na literatura médica e de um estudo retrospectivo de 102 pacientes tratados no serviço público de saúde nos Estados Unidos.

Os dados obtidos de eficácia da Talidomida na prevenção da reação hansênica recidivante foram de um acompanhamento retrospectivo de 102 pacientes tratados pelo sistema público de saúde americano. Houve recidiva das lesões em uma parte desses pacientes após a retirada do medicamento e a remissão após a reintrodução da terapia.

Foram tratados com Talidomida, 20 americanos entre 11 e 17 anos de idade. A maioria utilizava 100 mg do medicamento, diariamente. A taxa de resposta e o perfil de segurança foram similares aos descritos para adultos.

Outros 32 estudos publicados (com mais de 1600 casos consistentemente descritos), mostram, de modo geral, resultados positivos da administração da Talidomida no tratamento das manifestações cutâneas moderadas a graves da reação hansênica tipo II.

## INDICAÇÕES

**Tratamento da reação hansênica do tipo eritema nodoso ou tipo II:** é indicada para manifestações cutâneas moderadas a grave. Não é recomendado como monoterapia no tratamento da reação hansênica tipo II na presença de neurite moderada a grave.

**Tratamento da reação hansênica do tipo eritema nodoso ou tipo II recidivante:** é indicada como terapia de manutenção para prevenção e supressão das manifestações da reação hansênica do tipo eritema nodoso recidivante.

**Tratamento da úlcera aftosa associada à imunodeficiência:** é indicada no tratamen-

to de úlceras aftosas em pacientes infectados ou não pelo HIV, que não respondem ao tratamento com colchicina, dapsona e corticosteróides. A infecção causadora da lesão deve ser excluída antes de considerar o tratamento com a Talidomida.

**Tratamento do enxerto-versus-hospedeiro:** não existem dados disponíveis na literatura ou experiências clínicas consistentes sobre a utilização da Talidomida nessa condição.

**Tratamento do lúpus eritematoso:** o uso da Talidomida para o tratamento das lesões cutâneas associadas ao lúpus eritematoso resistente a outros esquemas terapêuticos não foi estudado. Embora o medicamento tenha sido efetivo em um número pequeno de pacientes, estudos clínicos comparativos precisam ser realizados para determinar seu papel nesta indicação.

## CONTRA-INDICAÇÕES

A Talidomida é contra-indicada em pacientes que demonstraram hipersensibilidade ao medicamento ou a seus componentes. A reação é mais freqüente em pacientes portadores do vírus HIV.

## ADVERTÊNCIAS

### Gravidez, reprodução e teratogenicidade

Em casos especiais de indicação, esgotadas outras alternativas terapêuticas, devem ser encaminhadas de maneira excepcional com **justificativa fundamentada** e segurança de utilização de métodos contraceptivos, para o tratamento em **unidade de referência cadastrada** pelas Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde.

O paciente deverá receber, juntamente com o medicamento, o **Termo de Esclarecimento**.

Deverá ser preenchido e assinado o **Termo de Responsabilidade** pelo prescritor, em duas vias, sendo uma via encaminhada à Coordenação Estadual do Programa. A outra deve permanecer no prontuário do paciente.

A Talidomida é teratogênica para os humanos, mesmo em uma única dose de 50 mg. Embora o intervalo para a embriopatia seja curto (21 a 56 dias após a concepção), uma dose que produza uma concentração plasmática pequena, como 0,9 mcg/ml, é sufi-

ciente para causar anomalias no feto. As malformações incluem amelia e focomelia, polidactilia, sindactilia, hemangiomas facial e capilar, hidrocefalia, anomalias intestinais, cardiovasculares, renais e defeito nervoso cranial, no olho e orelha. Outras malformações incluem parestesias facial e oculomotor, outros defeitos oculares, estenose anal, defeitos vaginal e uterino. As malformações cardíacas são geralmente fatais. A mortalidade, imediatamente após o nascimento, é em torno de 40 %.

É proibido o uso da Talidomida por mulheres em idade fértil, compreendida entre a menarca e a menopausa. Classificada na categoria X, pelo *Food and Drug Administration*.

Por não ser exatamente conhecida a presença da Talidomida no esperma de homens que estejam em tratamento, deve-se utilizar preservativos durante a relação sexual com mulheres em idade fértil.

### Lactação

A extensão de distribuição da Talidomida no leite materno não é conhecida, mas a amamentação não deve ocorrer enquanto a lactante utilizar o medicamento pois a criança pode apresentar reações adversas.

### Pediatria

Nenhuma informação sobre os parâmetros farmacocinéticos do medicamento em pacientes menores de 18 anos está disponível.

A Talidomida foi utilizada para tratar 20 usuários de 11 a 17 anos de idade. A resposta e o perfil de segurança foram os mesmos descritos para adultos. Em outro estudo, realizado com 14 pacientes de 2 a 19 anos, o medicamento foi administrado para casos de enxerto-versus-hospedeiro crônico e nenhum problema pediátrico específico foi relatado. Devido à sua toxicidade, a Talidomida deve ser utilizada com cautela e somente após considerar outras alternativas menos tóxicas e estas demonstrarem não ser efetivas.

### Geriatría

Estudos apropriados sobre os efeitos da Talidomida na população idosa não foram realizados. Entretanto, o fármaco foi utilizado em ensaios clínicos em pacientes com até 90 anos de idade e nenhum problema geriátrico específico foi documentado.

A Talidomida é teratogênica e deve-se ter precauções durante a exposição, que poderá

ser utilizada somente após a falência de outros esquemas terapêuticos. O profissional deve ficar atento às orientações fornecidas ao usuário e aos procedimentos que ele necessita saber antes de iniciar o tratamento, durante e após o término da administração da Talidomida, de acordo com as recomendações a seguir:

### **ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO (HOMENS E MULHERES)**

**A menos que outras alternativas terapêuticas tenham sido ineficazes, a Talidomida é proibida para mulheres em idade fértil (compreendida da menarca à menopausa) ou grávidas.**

Em casos excepcionais de indicação de Talidomida para mulheres em idade fértil, quando se fizer indispensável a utilização do medicamento, conforme instrução constante na **Portaria nº 354 de 15 de agosto de 1997 (SNVS/MS)** e desde que esgotados todos os outros recursos terapêuticos e afastada a possibilidade de gravidez em curso, devem ser cumpridas as seguintes exigências:

1. Os casos devem ser encaminhados para unidades de referência, estas previamente cadastradas pelas Secretarias Estaduais ou Municipais de Saúde.
2. O encaminhamento de tais casos deve ser devidamente justificado através de relatório de encaminhamento pormenorizado, preenchido por médico responsável pelo caso.
3. Os serviços de referência devem constituir comitês de ética médica para apreciação destes casos.
4. Deve ser assegurado aos casos aprovados pela comissão de ética o uso de métodos contraceptivos que impeçam a ocorrência de gravidez durante a utilização da droga.

A utilização do medicamento somente poderá ocorrer se o profissional prescriptor:

- Constatar que o usuário compreende e é capaz de seguir todas as orientações.
- Cadastrar o paciente no programa de usuários de Talidomida.
- Prestar informações orais e escritas sobre os cuidados do tratamento com o medicamento.
- Esclarecer as dúvidas do usuário ou seu responsável legal, e certificar-se de que este esteja ciente do termo de

esclarecimento pós-informado.

- Certificar-se de que as mulheres em idade fértil não estejam grávidas. Recomenda-se que o resultado negativo do teste (sensibilidade mínima de 50 mUI/ml) e a abstinência sexual ocorram nas 24 horas que antecedem o início da administração do medicamento.
- Fornecer todas as orientações e reter a cópia do termo de responsabilidade confirmando as informações recebidas.

### **CONDUTA SUGERIDA**

#### **IMPORTANTE:**

O paciente deve abster-se sexualmente ou aderir a dois métodos contraceptivos concomitantemente. Um deles deve ser de alta eficácia (pílula anticoncepcional, anticoncepcional injetável ou implantado pela via intradérmica, dispositivo intra-uterino-DIU) e o outro eficaz (preservativo masculino, preservativo feminino, diafragma). A prevenção da gravidez deve iniciar-se, pelo menos, 4 semanas antes do início do tratamento com o medicamento, durante toda a terapia e por mais 4 semanas após a interrupção da administração da Talidomida. Os homens que mantêm vida sexual ativa com mulheres em idade fértil devem adotar barreiras para evitar a concepção (uso de preservativos), mesmo que tenham sido submetidos a vasectomia.

#### **DURANTE O TRATAMENTO**

Descartada a possibilidade de gravidez e iniciado o tratamento, monitore a segurança da utilização da Talidomida da seguinte forma:

**Primeiro mês de administração da Talidomida:** solicite o teste laboratorial de gravidez, semanalmente, durante as primeiras 4 semanas de utilização do medicamento.

**Segundo mês em diante:** a partir da quinta semana, solicite o teste mensalmente (em mulheres com ciclos menstruais regulares). As mulheres que apresentam ciclos menstruais irregulares devem repetir o exame a cada duas semanas. O teste também deve ser realizado se a mulher apresentar qualquer sangramento anormal.

Oriente a usuária para interromper, imediata-

mente, a administração em caso de gestação. Os homens que utilizam a Talidomida e mantêm vida sexual ativa com mulheres em idade fértil, mesmo tendo sido submetidos à vasectomia, devem ser orientados a adotar o uso de preservativo durante todo o tratamento. Oriente sobre a importância dos usuários não doarem sangue ou espermatozoides, bem como as principais reações adversas e interações medicamentosas.

Qualquer suspeita de exposição do feto à Talidomida deve ser notificada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Departamento de Farmacovigilância pelos endereços: Unidade de Farmacovigilância / ANVISA - SEPN, W3 Norte, Q.515, Bloco B, Ed. Ômega, 4º andar, sala 402. Brasília, DF, BRASIL CEP 70770-502 ou <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia>.

## **APÓS O TRATAMENTO**

### **(HOMENS E MULHERES)**

A utilização dos métodos contraceptivos deve continuar por, no mínimo, 4 semanas após a última dose de Talidomida.

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Álcool, barbituratos, clorpromazina, antidepressivos, anti-histamínicos, ansiolíticos, relaxantes musculares e outros medicamentos depressores do Sistema Nervoso Central e reserpina administrados concomitante à Talidomida podem aumentar o potente efeito sedativo da Talidomida e os efeitos depressores sobre o Sistema Nervoso Central. A redução da dose da Talidomida ou dos outros depressores centrais pode ser necessária.

Cloranfenicol, cisplatina, dapsona, didanosina, etambutol, etionamida, hidralazina, isoniazida, lítio, metronidazol, nitrofurantoína, óxido nítrico, fenitoína, estavudina, vincristina, zalcitabina e outros medicamentos associados com neuropatia periférica usados concomitante com a Talidomida contribuem para o aparecimento de neuropatia periférica e pode ser irreversível. Os medicamentos associados ao desenvolvimento da neuropatia devem ser utilizados com cautela e o paciente deve ser clinicamente monitorado.

Carbamazepina, griseofulvina, rifabutina, rifampicina, inibidores das proteases como

indinavir, nelfinavir, ritonavir ou saquinavir reduzem a efetividade dos contraceptivos. Durante o uso concomitante com tais agentes, recomenda-se abstenção sexual ou a utilização concomitante de outros dois métodos de contracepção eficazes e altamente efetivos.

A administração concomitante da Talidomida com alimentos gordurosos pode aumentar em 6 horas o tempo necessário para atingir o pico de concentração plasmática.

## **REAÇÕES ADVERSAS**

A mais séria reação da Talidomida, documentada em humanos, é a teratogenicidade. O risco de nascimentos com malformações, especialmente, focomelia ou morte fetal é extremamente alto durante o período crítico da gestação (35 e 50 dias após a última menstruação). O risco de malformações fora desse período é desconhecido, mas pode ser significativo. Estudos realizados contra-indicam a utilização da Talidomida em todo o período de gestação.

## **Classificação por incidência**

### **Mais frequentes**

Neuropatia periférica (tinido, formigamento, queimação, dormência ou dor nas mãos, braços, pés ou pernas e fraqueza muscular). É uma reação adversa comum e, potencialmente severa do tratamento com Talidomida. Geralmente, ocorre após longo período de exposição (meses) e pode ser irreversível. A lesão pode surgir antes que o usuário apresente qualquer sintoma, por isso o medicamento não deve ser administrado em usuários que apresentem indícios de neuropatia ou encefalopatia pré-existente. O paciente deve ser acompanhado, mensalmente, nos três primeiros meses da terapia para detectar sinais precoces de neuropatia. A neuropatia secundária ao medicamento é incomum em indivíduos hansenianos, provavelmente pelo curto período, uma a duas semanas, de administração de doses elevadas. Se houver neuropatia induzida pelo medicamento, a administração deve ser suspensa para limitar a lesão, se clinicamente conveniente. Usualmente, o tratamento pode ser reiniciado se a neuropatia regredir ao estado basal.

Foi relatada neutropenia associada ao uso da Talidomida. O tratamento não deve ser iniciado se a contagem absoluta de neutrófilos

estiver baixa (menor que  $750\text{mm}^3$ ). Se a contagem absoluta ficar menor que  $750\text{mm}^3$  durante o tratamento, o regime posológico deverá ser reavaliado e, se persistir, deve-se considerar a suspensão do medicamento, se clinicamente conveniente.

A sonolência, vertigem, hipotensão ortostática e a intolerância gastrointestinal (constipação, diarreia, náusea, dor estomacal) requerem atenção apenas se persistirem.

### **Menos frequentes**

Secura da boca, ressecamento da pele, cefaléia, aumento do apetite, alterações de humor, edema em membros inferiores.

### **Raras**

Hipersensibilidade (febre, diminuição da pressão arterial, batimento cardíaco acelerado, rash cutâneo), mais frequentemente observada em portadores de HIV.

### **Classificação por sistemas**

#### **Reações músculo-esqueléticas**

Neuropatia periférica, dores nas costas (4,2 % a 5,6 %) e pescoço (4,2 %), rigidez do pescoço (4,2 %), artrite, síndrome do túnel do carpo, dores musculares, hipertonia, mialgia, miastenia, fragilidade óssea, distúrbios nas articulações, contração dos membros superiores e inferiores, tremor intermitente e câibras musculares. O tratamento deve ser imediatamente interrompido se for observada neuropatia induzida pela Talidomida. Normalmente, o tratamento pode ser reiniciado somente se a neuropatia retornar ao estado basal. Recomenda-se que os usuários sejam submetidos ao exame neurológico antes de iniciar a administração de Talidomida.

#### **Reações cardiovasculares**

Batimento cardíaco irregular, hipertensão, angina pectoris, insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão, bradicardia, fibrilação atrial, isquemia cerebral, acidente vascular cerebral, parada cardíaca, Síndrome de Raynaud, infarto do miocárdio, palpitação, pericardite, hipotensão postural, síncope, taquicardia, trombose e distúrbios vasculares periféricos.

#### **Reações hematológicas e dos órgãos hematopoiéticos**

Neutropenia (febre, arrepios e inflamação da garganta), leucopenia (16,7 % a 25 %), anemia (5,6 % a 12,5 %), linfadenopatia (5,6 %

a 12,5 %), eosinofilia, granulocitopenia, leucemia, elevação do volume celular, pancitopenia, petéquias, púrpura, eritroleucemia, linfopenia, anormalidades na série vermelha, trombocitopenia e aumento do baço.

#### **Reações geniturinárias**

Falência renal (sangue na urina, redução da diurese), hematúria (11,1 %), albuminúria (3,1% a 8,3 %), impotência (2,8 % a 8,3 %), incontinência urinária, enurese, piúria.

#### **Reações dermatológicas**

Rash cutâneo (moderada a grave, mais frequente em portadores do vírus HIV), pele ressecada, transpiração (12,5 %), acne (3,1 % a 11,1 %), dermatite fúngica (4,2 % a 9,4 %), prurido (2,8 % a 6,3 %), distúrbios da unha (3,1 % a 4,2 %), alopecia, rash maculopapular, rash eczematoso, dermatite esfoliativa, reação do tipo nodoso, necrose da pele, angioedema, herpes simplex, neoplasia benigna da pele, Síndrome de Stevens Johnson, psoríase, estomatite aftosa, descoloração da pele, seborréia, edema facial, celulite e urticária.

#### **Reações gastrointestinais**

Hemorragia e intolerância gastrointestinal (constipação, diarreia, náusea), secura da boca (8,3 %), náusea (4,2 % a 12,5 %), diarreia (4,2 % a 11,1 %), monilíase oral (4,2 % a 11,1 %), flatulência (8,3 %), constipação (2,8 % a 4,8 %), dor abdominal (2,8 % a 4,2 %), anorexia (2,8 %), colite, disfagia, esofagite, gastroenterite, aumento da glândula parótida, periodontíase, estomatite, descoloração da língua, aumento de apetite, distúrbios do paladar, obstrução intestinal, vômitos, distensão abdominal, eructação e dispepsia.

#### **Reações centrais**

Sonolência (36,1 % a 37,5 %), vertigem (4,2 % a 19,4 %), parestesia (5,6 % a 15,6 %), nervosismo (2,8 % a 9,4 %), insônia (9,4 %), agitação (9,4 %), neuropatia periférica irreversível (8,3 %), vertigo (8,3 %), tremor (4,2 %), amnésia, confusão, euforia, hiperestesia, neuralgia, enxaqueca, dificuldade de manter a orientação do corpo no espaço, ataxia, redução da libido, redução dos reflexos, demência, discinesia, hipalgesia, hipercinesia, incoordenação motora, meningite, distúrbios neurológicos, disestesia, neurite, pensamentos anormais, alteração do humor, depressão e psicoses.



### **Reações respiratórias**

Infecções do trato respiratório superior, faringite (4,2 % a 8,3 %), sinusite (3,1 % a 8,3 %), renite (4,2 %), tosse, enfisema, epistaxe, embolia pulmonar, alteração de voz, apnéia, bronquite, pneumonia, edema pulmonar, dispnéia e outros distúrbios pulmonares.

### **Reações imunológicas**

Febre (19,4 % a 21,9 %), infecção (6,3 % a 8,3 %), desenvolvimento de sinais e sintomas da SIDA em pacientes positivados, amiloidose, infecção viral, síndrome da gripe, redução na contagem de células CD4, sepse e monilíase.

### **Reações metabólicas e/ou endócrinas**

Aumento de aspartato aminotransferase (2,8 % a 12,5 %), hiperlipemia (2,0 % a 9,4 %), edema periférico (3,1 % a 8,3 %), bilirrubinemia, aumento da uréia nitrogenada sanguínea e da creatinina, hipercalemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, avitaminose, aumento da lipase e da fosfatase alcalina, hipercolesterolemia, hipoglicemia, desidratação, hipoproteïnemia, anormalidades eletrolíticas, aumento de lipoproteína de alta densidade (HDL), redução do fósforo e aumento da alanina aminotransferase. Níveis inadequados do hormônio antidiurético (ADH), alteração dos níveis hormonais, hipotireoidismo, mixedema, ginecomastia e diabetes.

### **Reações oftalmológicas**

Diplopia, dor ocular, conjuntivite, distúrbios oculares, distúrbios da lágrima com ressecamento dos olhos, retinite.

### **Outras reações**

As reações adversas gerais incluem: dor (8,3 %), mal-estar (8,3 %), dor de dente (4,25 %), ganho de peso, hérnia, febre e fotossensibilidade, leucemia, doença nodular esclerosante de Hodgkin e sarcoma e reações de hipersensibilidade.

## **POSOLOGIA**

### **Via oral**

#### **Adultos**

**Reação hansênica do tipo nodoso ou tipo II** : 100 a 300 mg, 1 vez ao dia, ao deitar. Deve ser administrado com água e, no mínimo, 1 hora após a refeição da noite.

### **Manifestações cutâneas severas a graves da reação hansênica do tipo nodoso (tipo II)**

: até 400 mg, em dose única diária, antes de deitar ou em doses divididas. Deve ser administrada com água, no mínimo, 1 hora após a refeição. Recomenda-se que a mesma dose seja mantida até a remissão clínica do quadro reacional.

Na neurite moderada a grave associada à reação hansênica do tipo nodoso, o tratamento deve ser iniciado, concomitantemente, com corticosteróides. A dose dos corticosteróides pode ser gradualmente reduzida e descontinuada, quando a neurite for diminuída.

### **Supressão da reação hansênica do tipo nodoso ou tipo II recidivante**

: na prevenção da recorrência do eritema cutâneo, em usuários com história de tratamento de manutenção por tempo prolongado, devem ser mantidas nas doses mínimas necessárias para controlar a reação. A redução gradual da dose de Talidomida deve ser realizada a cada 3 - 5 meses, em partes de 50 mg a cada 2 - 4 semanas.

**Vírus da imunodeficiência humana (HIV) associado com quadro característico de perda significativa de peso (>10%), diarreia e debilidade** : 100 - 200 mg 1 vez ao dia, ao deitar ou 1 hora após a refeição da noite, ou 100 mg 2 vezes ao dia, com água, no mínimo 1 hora após as refeições.

**Úlceras aftosas** : 50 - 200 mg ao deitar, 1 hora após a refeição da noite, com água, durante 4 semanas. Para alguns pacientes pode ser necessária a manutenção de dose de 50 mg 4 vezes ao dia.

**Enxerto-versus-hospedeiro** : a dose inicial varia de 800 a 1600 mg, em dose única diária até a obtenção da resposta clínica adequada. A redução de 25 % da dose inicial deve ocorrer a cada 2 semanas. Pode-se iniciar com as mesmas doses, fracionadas em 4 administrações diárias, ajustando-as para alcançar o nível de concentração plasmática mínimo de 5 g/ml e com terapias de duração de 2 a 700 dias (média de 240 dias) de terapia. Outros estudos demonstraram doses efetivas menores de 600 mg/dia. São necessários mais estudos para estabelecer a dose mínima efetiva da Talidomida no enxerto-versus-hospedeiro.

A posologia adotada deve ser continuada até que os sinais e sintomas da reação ativa tenham sido abrandados, em geral por um período de pelo menos 2 semanas. Em

seguida, os pacientes podem ter a posologia reduzida, com decréscimos de 50 mg a cada 2 a 4 semanas.

### **Casos especiais**

A Talidomida parece ser bem tolerada em pacientes com doenças hepáticas e renais graves.

### **Equivalência**

A equivalência em peso entre o composto químico da apresentação farmacêutica (Talidomida) e a substância terapêuticamente ativa (Talidomida) é de 1:1.

### **SUPERDOSAGEM**

#### **Intoxicação**

A dose letal que mata 50 % dos animais (DL50) não foi determinada. Pacientes que tentaram suicídio ou tiveram overdose acidental sobreviveram sem seqüelas detectáveis. Overdose até 14 g de Talidomida administrada concomitante ao álcool resultou em sonolência. Nenhum problema circulatório ou respiratório foi relatado.

#### **Tratamento**

Procure o serviço de emergência médica mais próximo de sua residência. Não tome qualquer atitude antes de procurar atendimento médico adequado.

O tratamento da overdose consiste no controle de suporte das funções vitais.

Os casos suspeitos ou confirmados de overdose intencional devem ser encaminhados ao serviço de psiquiatria.

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. “SÓ PODE SER DISPENSADO COM RETENÇÃO DA NOTIFICAÇÃO DE RECEITA ESPECIAL DE TALIDOMIDA (Anexo XIII - Portaria 344/98), FORNECIMENTO DO TERMO DE CONHECIMENTO DE RISCO E CONSENTIMENTO PÓS INFORMAÇÃO PARA HOMENS E MULHERES MENORES DE 55 ANOS DE IDADE (Anexo XVI – Portaria 344/98), TERMO DE ESCLARECIMENTO PARA USUÁRIO DA TALIDOMIDA (Anexo VII – Portaria 344/98) E PREENCHIMENTO DO TERMO DE RESPONSABILIDADE PELO PRESCRITOR EM DUAS VIAS (Anexo VIII – Portaria 344/98)”**  
**PROIBIDA A VENDA NO COMÉRCIO.**

**PARA SUA SEGURANÇA, MANTENHA A EMBALAGEM ATÉ O USO TOTAL DO MEDICAMENTO.**

Número do lote, prazo de validade: **vide lateral do cartucho**

Fundação Ezequiel Dias – FUNED

MS 1.1209.0031

Farm. Resp.: Juliana Souki Diniz

CRF-MG nº 11.713

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE  **0800 2831980**

 **FUNED**  
Fundação  
Ezequiel Dias

Fundação Ezequiel  
Dias - FUNED  
CNPJ  
17.503.475/0001-01  
Indústria Brasileira  
Rua Conde Pereira  
Carneiro nº 80  
Gameleira  
Belo Horizonte  
Minas Gerais  
CEP 30510 – 010