

FUNED Talidomida
Talidomida

**PROIBIDA PARA MULHERES GRÁVIDAS OU COM CHANCE DE ENGRAVIDAR.
TALIDOMIDA CAUSA O NASCIMENTO DE CRIANÇAS SEM BRAÇOS E SEM PERNAS.
ESTE MEDICAMENTO É SOMENTE SEU. NÃO PASSE PARA NINGUÉM.
ESTE MEDICAMENTO NÃO PROVOCA ABORTO E NÃO EVITA FILHOS.
USO SOB PRESCRIÇÃO.
SUJEITO À RETENÇÃO DE RECEITA.
PROIBIDA A VENDA NO COMÉRCIO.**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÃO

FUNED Talidomida 100 mg – cartucho com 3 envelopes de alumínio contendo 10 comprimidos cada.

FUNED Talidomida 100 mg – cartucho com 3 blísteres contendo 10 comprimidos cada.

FUNED Talidomida 100 mg – cartucho com 1 frasco contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

talidomida 100 mg

Excipientes..... q.s.p. 1 comprimido
(lactose monoidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio, crospovidona, dióxido de silício).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Indicações aprovadas nos termos da RDC nº 11, de 22 de março de 2011.

Eritema nodoso hansênico (ENH) ou reação tipo II

A talidomida é o medicamento de escolha para o ENH ou reação tipo II.

Tratamento da úlcera aftoide idiopática em pessoas vivendo com HIV

Pode ser utilizada no tratamento das aftas mucocutâneas em pessoas vivendo com HIV e que não respondem ao tratamento com corticosteroides.

Tratamento da doença enxerto contra hospedeiro (DECH)

O tratamento da DECH crônica consiste em medidas de suporte associadas, principalmente, à imunossupressão sistêmica prolongada baseada em corticosteroides, sendo a talidomida indicada para o tratamento de pacientes refratários a corticoide.

Tratamento do lúpus eritematoso

É indicada para pacientes com diagnóstico de lúpus eritematoso, em qualquer de suas formas clínicas (lúpus eritematoso sistêmico, discoide e cutâneo subagudo), com manifestações cutâneas resistentes aos tratamentos convencionais.

Tratamento do mieloma múltiplo refratário à quimioterapia

Os esquemas terapêuticos que incluem a talidomida podem ser usados como primeira linha de tratamento ou para os casos refratários ou recidivados à quimioterapia que não a tenham recebido no período do diagnóstico. A talidomida é indicada para pacientes com mieloma múltiplo refratário à quimioterapia convencional, sendo que o tratamento, somente poderá continuar após 3 meses, se houver comprovação laboratorial da remissão da doença.

Tratamento da síndrome mielodisplásica

É indicada somente para pacientes com anemia refratária sem sideroblastos em anel, anemia refratária com sideroblastos em anel e anemia refratária não especificada, refratários à eritropoietina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia da talidomida no tratamento do eritema nodoso hansênico ou reação tipo II

Em 1965, foi publicado o primeiro estudo descrevendo o uso de talidomida por 6 pacientes com reações hansênicas severas. Em todos os casos foram observados efeitos benéficos dentro de 8 a 48h após a administração oral de talidomida e rápida melhoria do eritema nodoso. Foram utilizadas doses entre 100 mg e 500 mg por dia e durante 4 semanas não foram observados efeitos tóxicos¹.

Em uma revisão, que incluiu 4.522 pacientes tratados com talidomida, observou-se que 99% dos pacientes apresentaram melhora, enquanto apenas 1% não apresentou nenhuma mudança ou teve o quadro agravado. Neste trabalho, foi observado, ainda, que a melhor dose inicial de talidomida para tratar eritema nodoso hansênico era de 400 mg/dia, com doses de manutenção entre 50-100 mg/dia².

Outro estudo, realizado pela Organização Mundial de Saúde, comparou a eficácia da talidomida e do ácido acetilsalicílico no tratamento de eritema nodoso hansênico. Foram incluídos 92 pacientes, sendo que, conforme a aleatorização, 42 pacientes receberam o ácido acetilsalicílico e 50 pacientes receberam talidomida. Nesse estudo, também foi observada a eficácia de talidomida para tratamento do eritema nodoso hansênico (tabela 1)³.

Tabela 1: Resposta cutânea dos pacientes com eritema nodoso submetidos ao uso da talidomida e ácido acetilsalicílico³

Tratamento	Número de pacientes	Número de reações observadas nos pacientes	Resposta (%)*
talidomida	50	116	75,4
ácido acetilsalicílico	42	98	25,4

*Ausência de lesões após 8 dias de tratamento.

Eficácia da talidomida no tratamento do mieloma múltiplo (MM)

Bittencourt, em 2004, realizou estudo sobre a verificação dos efeitos terapêuticos da talidomida em pacientes com mieloma múltiplo, no serviço de hematologia do Hospital das Clínicas de Porto Alegre. Foram acompanhados 35 portadores de MM em uso de doses baixas (100 mg de talidomida)⁴.

Após acompanhar esse grupo de pacientes por 33 meses, as principais observações foram:

- A. para as indicações de indução de remissão de recaída, refratariedade ou primeira linha, 65% dos pacientes apresentaram redução dos marcadores de atividade da doença em até 6 meses de uso;
- B. naqueles cuja indicação foi para manter o *plateau*, 87,5% atingiram o objetivo;
- C. verificou-se que a dose de 100 mg é efetiva com o tempo médio de 12 semanas para apresentar resposta satisfatória, repetindo os resultados de experiências publicadas anteriormente^{5,6}.

Eficácia da talidomida no tratamento de úlceras aftoides pessoas vivendo com HIV

Em um estudo duplo-cego, randomizado, pacientes foram submetidos a tratamento, por quatro semanas, com 200 mg de talidomida ou de placebo, por via oral, em dose única diária, visando à cicatrização das úlceras aftoides bucais de pessoas vivendo com HIV⁷.

No grupo em uso de talidomida, 16 dos 29 pacientes (55%) tiveram cicatrização completa de suas úlceras aftoides bucais após 4 semanas, comparativamente a apenas 2 de 28 pacientes (7%) no grupo placebo. Foi observada diminuição da dor e melhoria da capacidade de se alimentar com o tratamento com talidomida.

Em outro estudo, visando determinação da segurança e da eficácia da talidomida para o tratamento de ulcerações aftoides esofágicas em pessoas vivendo com HIV, 24 pacientes (com ulcerações aftoides esofágicas confirmadas por biópsia) foram aleatoriamente distribuídos para receber talidomida 200 mg ou placebo, em dose única diária, por quatro semanas⁸.

Oito dos 11 pacientes (73%), que receberam talidomida, tiveram cicatrização completa das úlceras aftoides na quarta semana de avaliação endoscópica, comparativamente a 3 dos 13 pacientes (23%) que receberam placebo⁸.

Eficácia da talidomida no tratamento da doença enxerto contra hospedeiro (DECH)

Em uma revisão de literatura, realizada pelo Ministério da Saúde, observou-se que vários estudos de fase II para tratamento de DECH crônica de alto risco ou refratária apresentaram resposta à talidomida em doses entre 100 a 1.600 mg/dia. Porém, não foi observada atividade

de talidomida para tratamento de DECH aguda refratária. Observou-se ainda que doses altas são mal toleradas e que nos estudos de fase III analisados não foi demonstrado benefício no uso de talidomida como profilaxia ou como tratamento de primeira linha para DECH crônica⁹.

Em outro estudo, em que se avaliou a atividade da talidomida em 44 pacientes com DECH crônica refratária ou de alto risco, também observaram-se a efetividade e a segurança do tratamento. Foram observadas taxas de resposta de 59% e de sobrevida global de 64% dos pacientes que utilizaram talidomida¹⁰.

Igualmente, em outros três trabalhos observou-se situação semelhante, registrando taxas de respostas entre 20% e 38%^{11,12,13}. Em um desses trabalhos observou-se, ainda, que a talidomida pode ser utilizada em crianças com DECH crônica refratária a corticoide, porém as doses variaram bastante, podendo ser entre 400 e 1.200 mg/dia, e 3 a 12 mg/kg ao dia¹². Doses acima de 400 mg/dia foram mal toleradas, de modo que recomenda-se uma dose alvo de 400 mg/dia¹⁴.

Eficácia da talidomida no tratamento da Síndrome Mielodisplásica

Estudo não randomizado, com 47 pacientes com síndrome mielodisplásica (MDS) de baixo risco, foi realizado por 16 semanas, sendo que iniciou-se o tratamento com 200 mg/dia de talidomida, por 4 semanas, com aumento da dose conforme tolerado pelo paciente até 800 mg/dia na 16ª semana. Demonstrou-se que 83% dos pacientes (39/47) completaram pelo menos 8 semanas de tratamento. Vinte e dois pacientes interromperam o tratamento entre a 8ª e 16ª semana por efeitos colaterais, sendo que destes, 8 pacientes (36%) obtiveram resposta hematológica. Dezesete pacientes completaram 16 semanas de tratamento, sendo que 15 (88%) obtiveram resposta hematológica. Desses 17 pacientes, 8 pararam o tratamento por efeitos colaterais na 16ª semana, 9 continuaram o tratamento e 6 completaram 56 semanas de tratamento¹⁵.

Foi realizado um estudo prospectivo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a toxicidade de talidomida em 68 pacientes adultos com MDS. Iniciou-se o tratamento com 200 mg/dia aumentando a dose em 50 mg/dia a cada semana até a dose diária alvo de 1.000 mg/dia. Observou-se que apenas 9% dos pacientes (6/68) apresentaram melhora hematológica. Dos 62 pacientes que não responderam ao tratamento, 46 (68%) alcançaram estabilização da síndrome e 16 (24%) tiveram falha no tratamento, seja por morte ou por piora do diagnóstico¹⁶.

Em uma análise retrospectiva de uma série de casos, com 83 pacientes com MDS, em que foi iniciado tratamento com 100 mg diários de talidomida, por um mês, com aumento da dose conforme tolerado até 400 mg/dia, observou-se que 16 pacientes (19%) apresentaram melhora hematológica, sendo que 6 responderam com diminuição de seus pedidos de transfusão de concentrado de glóbulos vermelhos (PRBC) em 100%, 4 diminuíram suas transfusões em 100% e tiveram aumento de sua hemoglobina (Hb) e 1 paciente não dependente de transfusão de PRBC aumentou Hb mais que 2 g/dL¹⁷.

Em outra análise retrospectiva da eficácia da talidomida em pacientes com MDS, em que iniciou-se o tratamento com 100 mg/dia com aumento gradual da dose em 100 mg/dia por semana até se observar melhora hematológica, foram avaliados 29 pacientes, sendo que 6 pacientes (3 com um complexo cariótipo) demonstraram falha ao tratamento com talidomida e a síndrome progrediu (5 pacientes apresentaram progressão para leucemia mieloide aguda); 4 pacientes não demonstraram nenhuma melhora hematológica e nem progressão da síndrome

(doença estável), sendo que 2 destes pacientes tinham anemia refratária com um complexo cariótico prévio; e 19 pacientes responderam ao tratamento, obtendo melhora hematológica¹⁸.

A intolerância à talidomida, devido aos seus efeitos colaterais, foi o motivo principal da suspensão do tratamento. Os efeitos colaterais mais comuns observados foram: fadiga, constipação, tontura, sedação, falta de ar, retenção de fluido, erupção, dormência e formigamento dos dedos das mãos e dos pés, febre, dor de cabeça, náusea, câimbras musculares, infecção, neuropatia e dispneia^{15,16,17}. Três pacientes tiveram eventos adversos sérios, como infarto do miocárdio, pneumonia associada com a rápida progressão da MDS para leucemia mieloide aguda e hemorragia, entretanto, somente em um caso, o evento foi atribuído à talidomida¹⁶.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A talidomida é um derivado do ácido glutâmico existente em formas isoméricas R(+) e S(-) rapidamente interconvertidas em solução aquosa e apresenta rotação óptica igual a zero. Alguns estudos sugerem que o isômero R é responsável pela sedação e o isômero S, responsável pelos efeitos teratogênicos, dados esses não conclusivos, visto que não foram realizados estudos clínicos utilizando apenas um dos enantiômeros¹⁹.

Estudos demonstraram, inicialmente, que a talidomida possui ação ansiolítica, hipnótica, antiemética e adjuvante analgésica, além de apresentar efeito teratogênico. Depois foi demonstrado que ela é altamente eficaz em suprimir o eritema nodoso hansênico. Demonstrou-se, também, que ela é útil em pacientes com perda progressiva de peso corporal e suores noturnos relacionados ao câncer ou em pessoas vivendo com HIV e apresenta atividade antitumoral em pacientes com mieloma múltiplo e numa variedade de tumores sólidos^{19,20}.

Mecanismo de ação

A talidomida é um agente imunomodulador com espectro de ação não completamente compreendido. Sua ação pode estar relacionada à supressão da produção do fator de necrose tumoral (TNF- α), efeitos nas interleucinas e no interferon (IFN- γ), infrarregulação de algumas moléculas de adesão da superfície celular envolvidas na migração de leucócitos e mudanças nas proporções de linfócitos CD4+ (células T auxiliares) e CD8+ (células T citotóxicas). Um estudo demonstrou que aumento nos níveis de interleucina 2 (IL-2) e decréscimo nos níveis de TNF- α *in vitro* são observados apenas com a molécula de talidomida intacta²⁰.

Sabe-se que a talidomida inibe a quimiotaxia dos neutrófilos. Ela leva ao decréscimo da infiltração dérmica de neutrófilos e células T, além da redução de níveis de TNF- α em pacientes com eritema nodoso hansênico^{13,20}.

Foi demonstrado que a talidomida inibe a angiogênese induzida pelo fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), efeito que ocorre apenas após ativação metabólica espécie específica do fármaco^{19,20}.

Todavia, não é possível identificar um mecanismo dominante único, visto que a ação das citocinas e a grande variedade de efeitos da talidomida parecem ser complexos^{19,20}.

O mecanismo da ação teratogênica permanece desconhecido, entretanto, algumas hipóteses são propostas. Essas podem ser agrupadas em seis categorias onde a talidomida afeta: 1) replicação ou transcrição do DNA; 2) síntese e/ou função dos fatores de crescimento; 3) síntese e/ou função das integrinas; 4) angiogênese; 5) condrogênese e 6) morte ou lesão celular¹⁹.

Farmacocinética

A biodisponibilidade da talidomida administrada por via oral é limitada e não foi ainda bem caracterizada, parcialmente devido à sua baixa solubilidade em água^{19,20,21}. Um estudo realizado com pacientes com hanseníase sugere um aumento de biodisponibilidade em comparação a voluntários sadios²⁰. A meia vida é de, aproximadamente, 8,7 horas em indivíduos saudáveis^{19,21}, podendo variar bastante dependendo da condição clínica do paciente²¹.

O volume de distribuição é de, aproximadamente, 121 L em indivíduos saudáveis. A ligação às proteínas do plasma dos enantiômeros R(+) e S(-) revelou ser de 55% e 65%, respectivamente²². A talidomida está presente no esperma dos pacientes do sexo masculino em níveis idênticos às concentrações do plasma²². O fármaco sofre hidrólise não enzimática no plasma, levando a cinco produtos principais^{19,20,21,23}.

Existe uma metabolização hepática mínima da talidomida pelo sistema enzimático citocromo P450²². A talidomida não induz ou inibe o seu próprio metabolismo^{19,20,21}. A rota exata de eliminação não é bem estabelecida, mas sabe-se que menos de 0,6% do fármaco é excretado de maneira inalterada na urina após as primeiras 24 horas, o que sugere uma rota de excreção não renal como predominante¹⁹.

A farmacocinética da talidomida em pacientes com disfunção renal ou hepática é desconhecida²².

A concentração plasmática máxima, o tempo necessário para alcançar o pico da concentração plasmática e o tempo de meia vida de eliminação para comprimidos de talidomida ainda não foram definidos. Na tabela 2, estão especificadas essas informações correspondentes à forma farmacêutica cápsula.

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

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	200 mg	1,15 ± 0,2	3,12 – 5,56	8,7 ± 4,11
Pessoas vivendo com HIV	< 300 mg	—	3,4 – 7,2	—
Pacientes com hanseníase	≤ 400 mg	3,44	2,9 – 5,7	5 – 7

Fonte: Adaptado de MUJAGIC, H., 2002 e PATIL, C. R. and BHISE, S.B., 2003.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Gravidez

Talidomida é contraindicada na gravidez. Ela pode causar danos fetais quando administrada por ser um poderoso teratogênico ao ser humano, induzindo uma alta frequência de defeitos congênitos graves, até mesmo após uma única dose.

Se a paciente engravidar enquanto toma este medicamento, deve-se informar sobre o potencial risco para o feto e o medicamento deve ser interrompido imediatamente.

Hipersensibilidade

A talidomida é contraindicada a pacientes que apresentam hipersensibilidade ao medicamento ou aos seus componentes. Reações cutâneas graves são mais comuns em pessoas vivendo com HIV e que fazem uso da talidomida.

Leucopenia e neutropenia

Contagens reduzidas de células brancas sanguíneas, incluindo neutropenia, foram observadas em pacientes em uso de talidomida. Como são mais frequentemente observadas em pacientes com baixas contagens de neutrófilos, não deve ser iniciado o tratamento com contagem absoluta de neutrófilos (CAN) < 750 por mm³.

Neuropatia periférica

A talidomida pode causar neuropatia periférica que pode ser irreversível. A talidomida pode também agravar a neuropatia já existente e, como tal, não deverá ser usada por pacientes com sinais ou sintomas clínicos prévios de neuropatia periférica.

Precauções especiais devem ser tomadas, a critério médico, nas seguintes situações:

- Pacientes com câncer, previamente ou concomitantemente, expostos a agentes quimioterápicos neurotóxicos, como cisplatina, etoposídeo, alcaloides da vinca ou taxanos;
- Pacientes em uso de antirretrovirais conhecidamente associados à neuropatia periférica, como estavudina e didanosina;
- Pacientes em tratamento com os seguintes tuberculostáticos: isoniazida, etambutol e etionamida;
- Outros medicamentos, como: bortezomibe, cloranfenicol, dapsona, fenitoína, hidralazina, lítio, metronidazol, nitrofurantoína e óxido nítrico.

Existe pouca evidência do aparecimento de neuropatia periférica associada ao uso do medicamento em pacientes com eritema nodoso hansênico.

PROIBIDA PARA MULHERES GRÁVIDAS OU COM CHANCE DE ENGRAVIDAR.

Categoria de Risco na Gravidez: X

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou na doação de leite. Não se sabe se a talidomida é excretada através do leite materno em seres humanos, e pode

causar reações indesejáveis no bebê. Devem ser apresentadas alternativas para o tratamento ou para a alimentação do bebê.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com talidomida e até 4 semanas após seu término, devido ao dano que esse medicamento pode causar ao receptor.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os pacientes em uso de talidomida devem evitar tarefas de risco, como dirigir automóveis ou operar maquinários complexos ou perigosos. Esses pacientes devem evitar o uso de bebidas alcoólicas e de outros medicamentos que causem sonolência.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento com talidomida, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Pacientes com histórico de convulsões ou fatores de risco para o desenvolvimento de convulsões devem ser monitorados rigorosamente.

Devido à possibilidade do desenvolvimento de neuropatia periférica irreversível, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados. Recomenda-se a realização de exames clínicos e neurológicos nos pacientes antes do início do tratamento com talidomida e a execução de monitorização de rotina regularmente durante o tratamento. Os principais sintomas indicativos são: parestesia, disestesia, desconforto, coordenação anormal ou fraqueza. Em caso de achados positivos, o tratamento com a talidomida deve ser imediatamente reavaliado.

Contagens de células brancas do sangue devem ser monitoradas de forma contínua, especialmente em pessoas vivendo com HIV e transplantados de medula óssea, devido ao risco de leucopenia e neutropenia. A carga viral deve ser medida no limite basal, após o primeiro e terceiro mês de terapia e a cada 3 meses durante o tratamento em pessoas vivendo com HIV.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Os pacientes em uso de talidomida não podem doar sangue ou espermatozoides.

Gravidez, reprodução e teratogenicidade

A talidomida é teratogênica para os humanos, mesmo em uma única dose de 50 mg. A teratogenicidade manifesta-se de diferentes formas, como focomelia, que é a mais comum, malformação do crânio, microftalmia, anoftalmia, deformidades ou ausência do pavilhão auricular e atresia de canal externo com orelhas de implantação baixa, nariz em sela, fenda palatina, malformação do sistema respiratório, anomalias cardiovasculares, malformação do trato gastrointestinal, ausência de vesícula biliar e ducto biliar comum, anomalias do trato urinário e rins.

O uso da talidomida deve ser feito com muita cautela por mulheres em idade fértil, compreendida entre a menarca e a menopausa.

Categoria de Risco na Gravidez: X

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Lactação

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 medida de prevenção, o aleitamento deve ser interrompido durante o tratamento com a talidomida.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou na doação de leite. Não se sabe se a talidomida é excretada através do leite materno em seres humanos, e pode causar reações indesejáveis no bebê. Devem ser apresentadas alternativas para o tratamento ou para a alimentação do bebê.

Pediatria

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

Geriatrics

Estudos sobre os efeitos da talidomida na população idosa não estão disponíveis.

Atenção: Contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

A talidomida é teratogênica e, por isso, deve-se ter precauções durante a exposição. A utilização desse medicamento poderá ser recomendada 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:

ATENÇÃO - PROFISSIONAL DE SAÚDE

TALIDOMIDA

Pode causar o nascimento de crianças com graves defeitos físicos.

FOCOMELIA

Nesta síndrome, a criança pode nascer com braços e pernas malformados ou ausentes, alterações cardíacas, visuais, auditivas e do aparelho digestivo.

SEU PAPEL É FUNDAMENTAL PARA QUE ISTO NÃO ACONTEÇA.

TALIDOMIDA:

PROIBIDA PARA MULHERES GRÁVIDAS OU COM CHANCE DE ENGRAVIDAR.

Categoria de Risco na Gravidez: X

A dispensação da talidomida é regulamentada pela Portaria nº 344/98, portanto, só pode ser dispensada mediante apresentação de receita médica que deve ficar retida.

Facilite o uso correto deste produto preenchendo devidamente o quadro impresso na caixa com indicações constantes na receita médica.

Talidomida é um medicamento importante no tratamento das reações hansênicas e outras doenças. Oriente o paciente que:

- **Este medicamento é de uso exclusivo, portanto não deve ser passado para nenhuma outra pessoa.**
- **Pode causar o nascimento de crianças sem braços e sem pernas.**
- **Não deve ser tomado por mulheres grávidas ou com chance engravidar.**
- **Este medicamento não provoca aborto e não evita filhos.**
- **Se o tratamento com talidomida for suspenso ou caso expire o prazo de validade, este medicamento deve ser devolvido no local em que foi pego pelo paciente.**

CONDUTA SUGERIDA

IMPORTANTE:

A talidomida está presente no esperma de homens que estejam em tratamento na mesma quantidade que está no sangue. Eles devem utilizar preservativos durante a relação sexual com mulheres em idade fértil, mesmo que tenham sido submetidos à vasectomia. A utilização dos métodos contraceptivos deve continuar por, no mínimo, 4 semanas após a última dose de talidomida.

Nos casos excepcionais de indicação de talidomida para mulheres em idade fértil, quando se fizer indispensável o uso do medicamento e desde que esgotados todos os outros recursos terapêuticos, recomendam-se os seguintes itens:

- **A paciente deve aderir a dois métodos contraceptivos concomitantemente. Um deles deve ser de alta eficácia (pílula anticoncepcional, anticoncepcional injetável ou implantado pela via intradérmica, dispositivo intrauterino – 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.**
- **A paciente, em idade fértil, deve fazer um teste de gravidez 24 horas antes de começar o tratamento com talidomida. O teste deve ser realizado, ainda, uma vez por semana durante o primeiro mês do tratamento e a cada 2 a 4 semanas após o primeiro mês. Além disso, a**

paciente não deve ter contato sexual heterossexual, a menos que use dois métodos de controle de natalidade efetivos ao mesmo tempo por, pelo menos, 1 mês, antes de iniciar o tratamento com talidomida, durante o tratamento e por, pelo menos, 1 mês após parar de ingerir a talidomida.

Qualquer evento adverso ou suspeita de exposição do feto à talidomida devem ser notificados ao VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

Notifique também à Funed por meio do link: <http://www.funed.mg.gov.br/farmacovigilancia> ou por meio do Serviço de Atendimento ao Cidadão (SAC).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A talidomida é um substrato com fraca ligação às isoenzimas do citocromo P450 e, como tal, são improváveis interações clinicamente significativas com medicamentos metabolizados por este sistema enzimático.

MEDICAMENTO-MEDICAMENTO

Medicamentos que causam sonolência

A talidomida tem propriedades sedativas, motivo pelo qual poderá potencializar a sedação induzida pelos medicamentos dos seguintes grupos: ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos, anti-histamínicos H1, derivados dos opiáceos, barbitúricos, antidepressivos tricíclicos e álcool.

Medicamentos que causam bradicardia

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 que causam neuropatia periférica

Os medicamentos conhecidos por estarem associados à neuropatia periférica devem ser usados com precaução nos pacientes que tomam talidomida.

Dexametasona e quimioterápicos

A associação entre a talidomida e a dexametasona ou a talidomida e alguns quimioterápicos pode levar a um risco aumentado de eventos tromboembólicos.

Varfarina

Uma administração de dose múltipla de 200 mg/dia de talidomida, durante 4 dias, não teve qualquer efeito sobre o valor da “Razão Normalizada Internacional” (RNI) em voluntários saudáveis. Contudo, devido ao risco aumentado de trombose em pacientes 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 desses tratamentos.

Contraceptivos hormonais

Em um estudo, a administração de talidomida 200 mg/dia em pacientes saudáveis não afetou a farmacocinética de contraceptivos orais contendo noretisterona e etinilestradiol.

MEDICAMENTO-ALIMENTO

A administração concomitante da talidomida com alimentos pode aumentar o tempo necessário para atingir o pico de concentração plasmática.

MEDICAMENTO-EXAME LABORATORIAL

Nenhuma informação sobre possíveis interações medicamento-exame laboratorial está disponível.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o medicamento em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C), em local protegido da luz e da umidade.

Prazos de validade:

Apresentação em frasco: 24 meses a partir da data de fabricação;

Apresentação em envelope e blíster: 36 meses a partir da data de fabricação.

Para frasco: **Após aberto, válido por 60 dias.**

Número de lote e datas de fabricação e de validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Características físicas e organolépticas

O comprimido de FUNED Talidomida é circular, plano, sulcado, de cor branca e isento de material estranho.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A sonolência e a tontura, dose dependentes, são as principais manifestações do uso da talidomida. Isso caracteriza a importância da utilização do fármaco em dose única diária, se possível, antes de dormir, o que leva a um significativo aumento da adesão ao tratamento.

USO ORAL

ADULTOS

Eritema nodoso hansênico (ENH) ou reação tipo II

A talidomida é o medicamento de escolha na dose de 100 a 400 mg/dia, conforme a intensidade do quadro. Manter a poliquimioterapia se o paciente ainda estiver em tratamento específico. Associar corticosteroide em caso de comprometimento de nervos (bem definido após palpação e avaliação da função neural), segundo o esquema já referido.

A dose da talidomida e/ou do corticoide deve ser reduzida conforme resposta terapêutica.

Na associação de talidomida e corticoide, usar ácido acetilsalicílico 100 mg/dia como profilaxia para tromboembolismo.

Úlceras aftoides

O tratamento padrão para aftas mucocutâneas em pessoas vivendo com HIV que não respondem ao tratamento com corticosteroides, consiste em administração de 200 mg/dia por quatro semanas, podendo essa dose ser diminuída, a critério médico, frente à ocorrência de sedação ou algum outro evento adverso. Caso não ocorra remissão completa das lesões no período de quatro semanas, o médico deverá ser consultado para prolongamento do tratamento e/ou reajuste de dose.

Doença do enxerto contra hospedeiro

Recomenda-se que se inicie com 50 a 100 mg/dia e que a dose seja escalonada semanalmente, caso haja tolerância. Doses acima de 200 mg/dia devem ser divididas em 2 a 4 tomadas por dia, 1 hora após as refeições. A dose alvo é de 400 mg/dia, mantendo-se a dose continuamente em caso de resposta objetiva. A avaliação de resposta deve ser feita após 3 meses de terapia, em caso de ausência de resposta, a medicação deve ser suspensa. Doses acima de 400 mg/dia devem ser prescritas com cautela.

Lúpus eritematoso

O tratamento com o medicamento FUNED Talidomida deve iniciar-se com a dose de 50 mg até 100 mg/dia, dividida em 2 doses diárias, por pelo menos 6 meses, por via oral. A dose máxima recomendada é cerca de 400 mg/dia. Se não ocorrer reativação da lesão cutânea, tenta-se reduzir a dose (50 mg em dias alternados) e, depois de 3 meses, suspende-se a talidomida. Caso surjam novas lesões cutâneas, reinicia-se o tratamento.

Mieloma múltiplo

O tratamento preconizado é de 200 mg/dia acrescidos de 200 mg a cada 2 semanas com limite de 400 mg/dia ou até o limite de tolerância do paciente em relação aos efeitos colaterais. A dose diária é de 100 mg, por via oral, nos primeiros 14 dias e, não havendo intolerância, aumentar para 200 mg continuamente até regressão da doença. Havendo intolerância, manter a dose de 100 mg ao dia. Usar continuamente até regressão da doença.

Síndrome mielodisplásica

Iniciar o tratamento com 100 a 200 mg/dia em dose única durante 4 semanas, com aumento da dose a cada mês, conforme a tolerância do paciente. Doses acima de 200 mg/dia devem ser divididas em 2 a 4 tomadas diárias, 1 hora após as refeições. A dose de resposta ao tratamento varia entre 200 a 400 mg/dia, sendo esta última a dose máxima diária. A redução da dose diária para 100 mg, ou mesmo 50 mg, foi associada à diminuição de eventos adversos, porém à custa de uma diminuição das taxas de resposta. O tratamento deve ser mantido até quando

houver ação terapêutica sem intolerância ao medicamento. Não havendo resposta terapêutica com 12 a 16 semanas, o tratamento deve ser suspenso.

Dose esquecida

Se o paciente esquecer-se de tomar uma dose do medicamento, ele deverá tomá-lo o mais rápido possível. Entretanto, se estiver quase na hora da sua próxima dose, ele deverá pular a dose esquecida e voltar ao seu esquema de dose regular. O paciente nunca poderá dobrar as doses.

Casos especiais

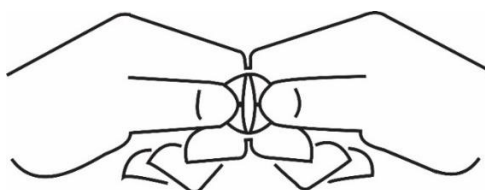
Os pacientes com disfunção renal ou hepática grave devem ser cuidadosamente monitorizados para detecção de efeitos adversos.

Administração

A talidomida deve ser ingerida com água, pelo menos, 1 hora após as refeições. A administração do fármaco na hora de dormir minimiza o impacto do seu efeito sedativo.

Caso a posologia indique a necessidade de ingestão de 50 mg de talidomida, deve-se partir o comprimido da seguinte maneira:

- A. Segure o comprimido conforme imagem abaixo, posicionando os polegares na fase sulcada do comprimido.



- B. Girar as mãos para baixo, de forma a partir o comprimido na fase inferior (lisa), que está em contato com os indicadores.

O comprimido de 100 mg pode ser partido. A parte não utilizada do comprimido deve ser guardada na embalagem original e administrada até a próxima dose.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Teratogenicidade

Embora não seja precisamente estudado, acredita-se que, aproximadamente, 100% das mulheres grávidas expostas à talidomida durante o período crítico (considerando do 21º ao 40º dia de gestação) geram bebês com alguma malformação. Foi documentado que mesmo uma dose única de 50 mg pode levar a alguma malformação. A teratogenicidade manifesta-se de diferentes formas, como focomelia, que é a mais comum, malformação do crânio, microftalmia, anoftalmia, deformidades ou ausência do pavilhão auricular e atresia de canal externo com orelhas de implantação baixa, nariz em sela, fenda palatina, malformação do sistema respiratório, anomalias cardiovasculares, malformação do trato gastrointestinal, ausência de vesícula biliar e ducto biliar comum, anomalias do trato urinário e rins.

Devidos aos motivos acima citados, a talidomida tem seu uso proibido durante a gravidez.

As frequências de reações adversas são definidas da seguinte forma: muito comum ($> 1/10$); comum ($> 1/100$ a $\leq 1/10$); incomum ($> 1/1000$ a $\leq 1/100$); rara ($> 1/10.000$ a $\leq 1/1000$); muito rara ($\leq 1/10.000$).

Reação muito comum ($> 10\%$ ou $> 1/10$):

Neuropatia periférica

A terapia crônica com talidomida pode levar à neuropatia periférica, que é, provavelmente, o risco mais significativo aos pacientes em uso do medicamento. A toxicidade é, inicialmente, observada como torpor de dedos e pés, seguido de perda de sensibilidade superficial em pés e mãos. Os sintomas da neuropatia podem ser iniciados após a descontinuação do uso da talidomida. A neuropatia pode não ser reversível, por isso todos os pacientes em uso de talidomida devem ser avaliados e monitorados neurologicamente.

O risco parece aumentar em pacientes idosos e com doses cumulativas do medicamento e a incidência de neuropatia varia largamente em diferentes estudos.

Constipação

É um efeito adverso muito comum. Parece estar associada ao uso prolongado e, em geral, é responsiva a laxantes moderados, como leite de magnésia, lactulose e *psyllium* (fibra solúvel). Normalmente, pode ser melhorada com o uso de alimentos laxativos, aumento da ingestão hídrica, leite ou magnésio.

Sonolência e tontura

Sonolência e tontura, dose dependentes, são os efeitos adversos mais comuns à talidomida. É observado o desenvolvimento de tolerância à sedação com uso contínuo.

Efeitos hematológicos

Contagens reduzidas de células brancas sanguíneas, incluindo neutropenia, foram observadas em pacientes em uso de talidomida, particularmente em pacientes com alguma desordem que pode afetar o sistema hematológico. A neutropenia, dose dependente, é mais comum em pessoas vivendo com HIV, transplantados de medula óssea e em pacientes com baixa contagem de neutrófilos pré-tratamento.

A trombocitopenia, contagem reduzida de plaquetas, também foi observada nos casos de MM e ENH. Deve-se monitorar sinais e sintomas de sangramento incluindo petequias, epistaxis e sangramento gastrointestinal, especialmente se a medicação concomitante pode aumentar o risco de hemorragia.

Reação comum ($> 1\%$ e $\leq 10\%$):

Erupções cutâneas

As erupções desaparecem após a descontinuação do medicamento com ou sem o uso de anti-histamínicos. O aparecimento de dano epidérmico grave, vasculite alérgica e trombocitopenia, que podem ameaçar a vida, são também conhecidos. Erupções cutâneas graves são mais comuns em pessoas vivendo com HIV e fazem uso da talidomida.

Infecções

As alterações na imunidade decorrentes do uso contínuo da talidomida podem aumentar a possibilidade de infecções graves. Essas reações foram reportadas como comuns em indivíduos portadores de mieloma múltiplo e também foram reportadas em pacientes portadores de ENH e pessoas vivendo com HIV, porém sem determinação de frequência.

Eventos tromboembólicos

Um risco maior de trombose venosa profunda e embolia pulmonar tem sido constatado em pacientes tratados com talidomida. Se o paciente evidenciar episódios tromboembólicos, deve-se suspender o tratamento e iniciar uma terapia anticoagulante normal. Alguns quimioterápicos parecem aumentar o risco de trombose venosa profunda por um mecanismo sinérgico de aumento de toxicidade. A associação com dexametasona também aumenta esse risco. Sintomas, tais como: falta de ar, dores no peito, tumefação dos braços ou pernas devem ser monitorados pelo médico.

Outros efeitos:

Efeitos endócrinos

Leve decréscimo da secreção do hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) em mulheres usuárias de talidomida. Alterações no nível do hormônio estimulante da tireoide (TSH), secreções da tireoide e aumento na secreção de corticotropina e prolactina foram reportadas em pessoas vivendo com HIV, porém, a frequência não foi determinada.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

Em casos de eventos adversos, notifique também à Funed por meio do link: <http://www.funed.mg.gov.br/farmacovigilancia>.

Informe também à Funed por meio do Serviço de Atendimento ao Cidadão (SAC).

10. SUPERDOSE

Dados retirados da literatura demonstram que a toxicidade aguda de talidomida, investigada em ratos, cobaias, cachorros e macacos, é bastante baixa.

Nos seres humanos, nenhuma mortalidade por superdosagem ou tentativa de suicídio foi registrada até agora, mesmo em doses de até 14.000 mg. A literatura sobre talidomida relata três casos de superdosagem, todos na tentativa de suicídio, no entanto, os pacientes recuperaram-se sem sequelas. Efeitos no sistema nervoso central, como sonolência, podem ocorrer em uma proporção de pacientes que receberam o medicamento.

Dependência física e psicológica não foi relatada em pacientes que tomaram talidomida. No entanto, com efeitos semelhantes a outros tranquilizantes e hipnóticos, a talidomida também cria habituação dos pacientes para seus efeitos soníferos.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SHESKIN, J. Thalidome in treatment of lepra reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 6, n. 3, p.303-06, 1965.

2. SHESKIN, J. The treatment of lepra reaction in lepromatous leprosy: fifteen years experience with thalidomide. *Int J Dermatol*, v. 19, p.318–22, 1980.
3. IYER, C.G.S. et al. WHO Co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. *Bull. Wld Hlth Org*, v. 45, p. 719-732, 1971.
4. BITTENCOURT, R. et al. Talidomida e mieloma múltiplo: verificação dos efeitos terapêuticos através de parâmetros clínicos e laboratoriais. *Rev. bras. hematol. Hemoter*, v. 26, n. 4, p. 245-255, 2004.
5. LARKIN, M. Low-dose thalidomide seems to be effective in multiple myeloma. *Lancet*. 1999; 354:925.
6. PALUMBO, A. et al. Low-dose thalidomide plus dexamethasone in an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica*, v. 86, n. 4, p.399-403, Abril 2001.
7. JACOBSON, J. M et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *The New England Journal of Medicine*, v.336, n. 21, p. 1487-1493, 1997.
8. JACOBSON, J. M et al. Thalidomide for the treatment of esophageal aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *The Journal of Infectious Diseases*; v. 180, p. 61–67, 1999.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 298, de 21 de março de 2013. Atualiza os protocolos de uso da talidomida no tratamento da doença enxerto contra hospedeiro e do mieloma múltiplo. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*. Brasília, 21 de mar. de 2013.
10. VOGELSANG, G.B. et al. Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *The New England Journal of Medicine*, v.326, n.16, p. 1055-8, 1992.
11. PARKER, et al. Thalidomide as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease. *Blood*, v. 86, n. 9, p. 3604-9, 1995.
12. BROWNE, P. V. et al. Response to thalidomide therapy in refractory chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*, v. 26, n. 8, p. 865-9, 2000.
13. KULKARNI, S. et al. Thalidomide after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: activity in chronic but not in acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*, v. 32, n. 2, p. 165-70, 2003.
14. WOLFF, D. et al. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, v. 17, n. 1, 2011.
15. BOUSCARY, D. et al. A non-randomised dose-escalating phase II study of thalidomide for the treatment of patients with low-risk myelodysplastic syndromes: the Thal-SMD-

- 2000 trial of the Groupe Français des Myélodysplasies. *British Journal of Haematology*. v. 131, n. 5, p. 609-18, dec, 2005.
16. MORENO-ASPITIA, A. et al. Thalidomide therapy in adult patients with myelodysplastic syndrome. *Cancer*. v,107, n. 4, p.767-72, aug, 2006.
17. RAZA, A. et al. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*. v. 98, n. 4, p.958-65, aug, 2001.
18. STRUPP, C. et al. Thalidomide for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. v. 16, n.1, p. 1-6, jan, 2002.
19. MUJAGIC, H. Mechanism of action and potential novel uses of thalidomide. *Croat Med J*, v. 43, p. 274-285, 2002.
20. PEUCKMANN, V. et al. Potencial novel uses of thalidomide: focus on palliative care. *Drugs*, v. 60, n. 2, p. 273-292, aug. 2000.
21. PATIL, C.R. and BHISE, S.B. Re-emergence of thalidomide. *Indian Journal of Pharmacology*, v. 3, p. 204-212, 2003.
22. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento. THALIDOMIDE CELGENE. Relatório atualizado em 2009. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf>. Acesso em 27/07/2015.
23. FRANKS, M.E. et al. Thalidomide. *The Lancet*, v. 363, p. 1802-1811, 2004.

DIZERES LEGAIS

Registro 1.1209.0031

Registrado e Produzido por:

FUNED – Fundação Ezequiel Dias

Rua Conde Pereira Carneiro, 80 – Gameleira.

Belo Horizonte/MG – CEP 30.510-010

CNPJ 17.503.475/0001-01

SAC – Serviço de Atendimento ao Cidadão – 0800 283 1980

USO SOB PRESCRIÇÃO.

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/11/2023

Histórico de alteração de texto de bula do medicamento FUNED Talidomida

Nº Expediente	Assunto	Data Notificação	Data Aprovação	Itens Alterados	Versões	Apresentações
999160/35-7	1808 - SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula	12/06/2002	NA	Alteração das informações no texto da bula para deixá-las mais claras, além da atualização de dados.	VP/VPS	100 MG COM CT 3 ENV AL + POLIET X 10
0220526/12-2	10272 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - Adequação à RDC 47/2009	16/03/2012	NA	Alteração de texto de bula segundo RDC 47/2009. Mudanças nas diretrizes terapêuticas do MS. Exclusão da indicação para Doença de Crohn e modificação da terminologia da hanseníase, antes denominada lepra.	VP/VPS	100 MG COM CT 3 ENV AL + POLIET X 10
2317447/16-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/09/2016	NA	Alteração do texto de bula para adequação à nova formulação em COMPOSIÇÃO e informações sobre como partir o comprimido sulcado em ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO (bula do paciente) e em CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO (bula do profissional).	VP/ VPS	100 MG COM CT 3 ENV AL + POLIET X 10
2418268/16-0	1416 - SIMILAR - Aditamento	NA	30/04/2018	Inclusão da nova indicação terapêutica (SMD - Síndrome Mielodisplásica) e seu respectivo regime posológico.	VP/VPS	100 MG COM CT 3 ENV AL POLIET X 10
0406120/18-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/05/2018	21/05/2018	Inclusão da nova indicação terapêutica (SMD - Síndrome Mielodisplásica) e seu respectivo regime posológico.	VP/VPS	100 MG COM CT 3 ENV AL + POLIET X 10
0526729/18-3	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/07/2018	03/07/2018	Retificação da bula enviada em 21/05/2018, expediente 2418268/16-0.	VP/VPS	100 MG COM CT 3 ENV AL + POLIET X 10
0191952/19-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/02/2019	28/02/2019	APRESENTAÇÃO – Inclusão da nova apresentação em blister. DIZERES LEGAIS – Alteração de RT. REAÇÕES ADVERSAS – link para VIGIMED no portal da Anvisa. Novo sistema para notificações de efeitos adversos à Anvisa.	VPS	100 MG COM CT 3 ENV AL + POLIET X 10 100 MG COM CT BL AL PVC TRANS X 30
4665529213	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	26/11/2021	26/11/2021	APRESENTAÇÃO – Inclusão da nova apresentação em frasco. 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO – Ampliação do prazo de validade de envelope para 36 meses.	VP/VPS	100 MG COM CT 3 ENV AL + POLIET X 10 100 MG COM CT BL AL PVC TRANS X 30 100 MG COM CT FR PLAS OPC X 30

0802267/23-8	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/08/2023	01/08/2023	Alteração do código BULF-0041-REV08_Profissional para PFS_0031_004; Retirada da frase "abster-se sexualmente" em CONDUTA SUGERIDA no item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; Alterações conforme RDC 768/2022, RDC 769/2022, RDC 770/2022 e IN nº200/2022 nos itens: 4. CONTRAINDICAÇÕES; 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO ; 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR; 9. REAÇÕES ADVERSAS; DIZERES LEGAIS (também para exclusão do RT e CRF).	VP/VPS	100 MG COM CT 3 ENV AL + POLIET X 10 100 MG COM CT BL AL PVC TRANS X 30 100 MG COM CT FR PLAS OPC X 30
*	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/11/2023	17/11/2023	Alteração do código PFS_0031_004 para PFS_0031_009; Ampliação do prazo de validade do blíster, de 24 para 36 meses.	VP/VPS	100 MG COM CT 3 ENV AL + POLIET X 10 100 MG COM CT BL AL PVC TRANS X 30 100 MG COM CT FR PLAS OPC X 30

*Data da última notificação da bula à Anvisa 17/11/2023.