CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS,EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	TALIDOMIDA 100 mg ()
Forma farmacéutica:	Cápsula
Fortaleza:	100 mg
Presentación:	Estuche por un frasco de PEAD con 30 cápsulas.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S.A, Panamá, República de Panamá.
Fabricante, país:	WEST-COAT PHARMACEUTICALS WORKS LTD, Gujarat, India.
Número de Registro Sanitario:	M-15-066-L04
Fecha de Inscripción:	26 de marzo 2015
Composición:	
Talidomida	100, 00 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Talidomida se indica para el tratamiento agudo de manifestaciones cutáneas de moderadas a severas de eritema nodoso leproso (ENL).

TALIDOMIDA no se indica como monoterapia para el tratamiento de ENL en presencia de neuritis moderada a severa.

TALIDOMIDA también se indica como terapia de mantenimiento para la prevención y supresión de manifestaciones cutáneas de ENL recurrente.

Contraindicaciones:

Embarazo.

Mujeres en edad fértil.

Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente del producto.

Lactancia.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Defectos de Nacimiento: Talidomida puede provocar defectos de nacimiento severos en humanos. De esta forma, los pacientes deben instruirse para que tomen talidomida solamente bajo prescripción y no compartir su talidomida con nadie.

Eventos Trombóticos**:** El uso de Talidomida en mieloma múltiple puede resultar en un incremento del riesgo de eventos tromboembólicas venosos, tales como trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Este riesgo se incrementa significativamente cuando la talidomida se utiliza conjuntamente con agentes quimioterapéuticos comunes, incluyendo la dexametasona. Los pacientes deben instruirse para que consulten con el médico si desarrollan síntomas tales como dificultad para respirar, dolor en el pecho o inflamación en brazos o piernas.

Adormecimiento y Somnolencia**:** Los pacientes deben instruirse para que eviten situaciones en las cuales la somnolencia pueda ser un riesgo y no tomar otros medicamentos que puedan inducir somnolencia sin recomendación médica. Los pacientes deben estar advertidos sobre el posible trastorno de las capacidades mental y/o física que se requieren para la realización de tareas peligrosas, tales como la conducción de autos u operar otro tipo de maquinaria peligrosa o compleja.

Neuropatía Periférica**:** La neuropatía periférica generalmente ocurre después del uso crónico por un período de meses; sin embargo, existen reportes que también pueden ocurrir después de un uso relativamente corto. La correlación con la dosis acumulativa no es clara. Los síntomas pueden aparecer algún tiempo después de cesar el tratamiento con talidomida y pueden resolverse lentamente o no resolverse.

Hipotensión Ortostática y Mareos**:** Talidomida puede provocar mareos e hipotensión ortostática por lo tanto, debe advertirse al paciente que se siente derecho unos minutos antes de incorporarse de una posición recostada.

Neutropenia**:** Se ha reportado disminución de los conteos de células blancas sanguíneas, incluyendo neutropenia asociada con el uso clínico de talidomida. El tratamiento con talidomida no debe iniciarse con un conteo absoluto de neutrófilos (CAN) que sea $<750/mm^3$. Los conteos de células blancas y el diferencial deben monitorearse en base al curso, especialmente en pacientes que son más sensibles a neutropenia, tales como pacientes VIH-seropositivos. Si CAN disminuye por debajo de $750/mm^3$ mientras se está en tratamiento, el régimen del medicamento para el paciente debe re-evaluarse y, si la neutropenia persiste, debe considerarse detener la talidomida si es clínicamente apropiado.

Incremento en la Carga Viral de VIH: En un ensayo aleatorio controlado, de placebo y talidomida, en una población de pacientes VIH-seropositivos, se encontraron niveles plasmáticos de RNA VIH incrementados (cambio medio=0.42 $\log_{10}$ copias de RNA VIH/mL, p=0.04 comparados con el placebo) Una tendencia similar se observó en un estudio similar sin publicar realizado en pacientes que eran VIH-seropositivos. Se desconoce el significado clínico de este incremento. Ambos estudios se realizaron antes de la disponibilidad de una terapia antirretroviral altamente activa. Hasta que no se entienda el significado clínico de este hallazgo, en los pacientes con VIH-seropositivos debe medirse la carga viral después del primer y tercer mes de tratamiento y después cada 3 meses.

Hipersensibilidad: Se ha reportado hipersensibilidad debida a la Talidomida. Si la reacción se repite después de reanudar la dosis la Talidomida debe suspenderse.

Bradicardia: Se ha reportado bradicardia asociada al uso de talidomida.

Síndrome de Stevens-Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica**:** El tratamiento con Talidomida debe interrumpirse si ocurre rash de la piel y reanudarlo solamente después de una evaluación clínica apropiada. Si el rash es exfoliativo, purpúrico o buloso o si se sospecha síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica, no debe reanudarse el uso de talidomida.

Ataques: Los pacientes con historia de ataques o con otros factores de riesgo para el desarrollo de ataques, deben monitorearse estrechamente durante la terapia con talidomida para la detección de cambios clínicos que pudieran precipitar una actividad aguda de ataques.

Debe usarse dos formas confiables de anticonceptivos simultáneamente.

Los pacientes que llevan tratamiento con Talidomida no deben donar sangre ni semen

Debe realizarse semanalmente pruebas de embarazo durante las 4 primeras semanas de tratamiento.

Produce somnolencia por lo que puede afectar al paciente para operar maquinarias o vehículo automotor.

Efectos indeseables:

Cardiovascular

Angina pectoris; arritmia; fibrilación auricular; taquicardia; isquemia cerebral; accidente cerebrovascular; CHF; tromboflebitis profunda; paro cardiaco; fallo cardiaco; hipotensión; hipertensión; IM; soplo; hipotensión ortostática; palpitación; pericarditis; trastorno vascular periférico; taquicardia; tromboflebitis; trombosis; vasodilatación; anormalidades ECG; síndrome de seno enfermo; síncope (post-comercialización).

SNC

Somnolencia (38 %); dolor de cabeza (12 %); astenia, malestar, vértigo (8 %); mareo, temblor (4 %); pensamientos anormales, agitación, amnesia, ansiedad, ataxia; causalgia; parestesia cirtumoral; confusión; disminución de la libido; disminución de los reflejos; demencia; depresión; mareo; disestesia; disquinesia; labilidad emocional; euforia; hostilidad; hipolgesia; hiperestesia; hiperquinesia; falta de coordinación; insomnio; meningitis; nerviosismo; neuralgia; neuritis; trastorno neurológico; neuropatía; parestesia; neuritis periférica; neuropatía periférica; psicosis; temblor; trastornos de la consciencia (incluyendo letargo); efecto resaca; pérdida de la consciencia o estupor; estado mental o cambios de humor (incluyendo depresión y tendencias suicidas); migraña; convulsiones (incluyendo convulsiones tónico-clónicas y estado epiléptico (post-comercialización).

Dermatológico

Rash (21 %); prurito (8%); dermatitis fúngica; rash maculopapular; trastornos de las uñas (4 %); acné; alopecia; angioedema; neoplasma benigno de la piel; sequedad de la piel; eczema; rash eczematoso; dermatitis exfoliativa; herpes simple; ictiosis; síndrome de Stevens-Johnson incompleto; engrosamiento perifolicular; psoriasis; seborrea; decoloración de la piel; trastornos de la piel; necrosis de la piel; sudoración; urticaria; rash vesiculoso; eritema multiforme, eritema nodoso, petequias, púrpura (post-comercialización).

Ojos/Oidos/Nasofaringe

Faringitis, rinitis (4 %); ambliopía; conjuntivitis; sordera; sequedad ocular; dolor ocular; trastornos del lagrimeo; retinitis; trastorno del gusto; tinnitus; diplopia; nistagmus (post-comercialización).

Gastrointestinal

Dolor abdominal, constipación, diarrea, náusea, moniliasis oral, dolor dental (4 %); anorexia, colangitis; ictericia colestática; sequedad en la boca; dispepsia; disfagia; aumento del abdomen; esofaguitis; flatulencia; gastroenteritis; trastorno GI; hemorragia GI; trastorno de las encías; aumento del apetito; pancreatitis; aumento de la glándula parótida; periodontitis; estomatitis; decoloración de la lengua; alteraciones dentales; estomatitis aftosa, úlcera estomacal (post-comercialización).

Genitourinario

Impotencia (8 %); fallo renal agudo; albuminuria; disminución CrCI; hematuria; orquitis; proteinuria; piuria; aumento de la frecuencia urinaria; amenorrea, enuresis, galactorrea, ginecomastia, metrorragia, oliguria (post-comercialización).

Hematológico

Conteo anormal de CRS; anemia aplásica; disminución del rango eritrosedimentación; elevación del volumen celular promedio; eosinofilia; granulocitopenia; anemia hipocrómica; leucemia; leucocitosis; leucopenia; anemia macrocítica; anemia megaloblástica; anemia microcítica; leucemia mielógena; neutropenia; trombocitopenia; leucemia mielógena crónica, eritroleucemia, pancitopenia, cambios de PT, disminución de GBS (incluyendo neutropenia y neutropenia febril) (post-comercialización).

Hepático

LFTs anormal; aumento del hígado; hepatitis; incremento de AST; obstrucción del conducto biliar (post-comercialización).

Edema periférico (4 %); electrolitos anormales; amiloidosis; avitaminosis; bilirrubinemia; cianosis; disminución del fosfato; deshidratación, diabetes, edema; edema facial; hiperlipidemia; alteración de la secreción de la hormona antidiurética; hipercolesteremia; hiperglucemia; hipercailemia; hiperuricemia; hipocalcemia; hipoglucemia; hipomagnesemia; hipoproteinemia; aumento de la fosfatasa alcalina; incremento de BUN; incremento de LDH; incremento de lipasa; incremento de la creatinina sérica; edema periférico; hiponatremia, hipotiroidismo, mixedema (post-comercialización).

Osteomioarticular

Dolor de espalda, dolor del cuello, rigidez del cuello (4 %); artritis; molestia ósea; hipertonia; trastorno articular; calambres en las piernas; mialgia; miastenia; trastorno perióstico.

Respiratorio

Sinusitis (4 %); apnea; bronquitis; tos; enfisema; epistaxia; trastorno pulmonar; edema pulmonar; embolia pulmonar; neumonía (incluyendo neumonía por *Pneumocystis carinii*); estertor; rinitis; infección respiratoria del tracto superior; alteración de la voz; disnea, efusión pleural (post-comercialización).

Misceláneos

Dolor (8 %); lesión accidental, escalofrío, edema facial (4 %): SIDA; reacciones alérgicas; alteración del nivel de la hormona tiroidea; ascitis; celulitis; dolor en el pecho; quiste; disminución del conteo de CD4; síndrome gripal; hernia incremento en la carga viral de VIH; hipersensibilidad; infección; linfoadenopatía; moniliasis; bazo palpable; fotosensibilidad; sarcoma; sepsis; teratogenicidad; dolor en las extremidades superiores; infección viral; túnel carpiano, disestesia, pie péndulo, linfoadenopatía, linfopenia, enfermedad de Hodking nodular esclerosante (post-comercialización).

Posología y método de administración:

Adultos: La dosis de talidomida debe iniciarse de 100 a 300 mg/día, preferiblemente 1 hora después de la comida de la tarde. Administrar 400 mg al día al acostarse o en dosis divididas, por lo menos 1 hora después de las comidas, a pacientes con reacción cutánea severa de ENL o a aquellos que hayan requerido previamente dosis elevadas para controlar la reacción.

Esquema de Reducción: La dosis de talidomida generalmente debe continuarse hasta que los síntomas de reacción activa desaparezcan, generalmente por lo menos a las 2 semanas. Entonces, el medicamento se disminuye en 50 mg cada 2 a 4 semanas. En pacientes que requieran un tratamiento de mantenimiento prolongado para prevenir la recurrencia o que empeoren durante la disminución, disminuir el medicamento cada 3 a 6 meses en decrementos de 50 mg cada 2 a 4 semanas

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Barbituratos, clorpromazina, etanol y reserpina: Puede aumentarse el efecto sedante de estos fármacos

Uso en Embarazo y lactancia:

La ingesta de talidomida durante el embarazo puede producir malformaciones congénitas severas por lo que su uso está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil. Es imprescindible una prueba de embarazo 24 horas antes de iniciar el tratamiento con talidomida; si el resultado es positivo no debe administrarse la talidomida.

No se recomienda su uso durante la lactancia.

Efectos sobre la conducciòn de vehìculos/maquinarias:

Produce somnolencia por lo que puede afectar al paciente para operar maquinarias o vehículo automotor

Sobredosis:

Hasta el momento, no se han reportado casos de sobredosificación, inclusive en pacientes que han recibido dosis muy altas (1.2 a 14.4 g) y en los cuales no se han observado efectos graves del fármaco.

Propiedades farmacodinámicas:

El mecanismo de acción de la talidomida aún no se conoce completamente. Talidomida posee propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y antiangiogénicas. Los datos disponibles de estudios *in vitro* y de ensayos clínicos sugieren que los efectos inmunológicos del compuesto pueden variar substancialmente bajo condiciones diferentes, pero pueden estar relacionados con la supresión de la producción excesiva del factor de necrosis tumoral alfa (FNT-α) y la baja modulación de moléculas seleccionadas de adhesión a la superficie celular, involucradas en la migración de leucocitos. Se ha reportado que la talidomida disminuye los niveles circulantes de FNT-α en pacientes con ENL, sin embargo, también se ha observado que incrementa los niveles de FNT-α en el plasma de pacientes con VIH seropositivos. Otras propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras de la talidomida, pudieran incluir la supresión de los macrófagos involucrados en la síntesis de prostaglandinas y la modulación de la producción de la interleuquina-10 e interleuquina-12 por las células mononucleares de la sangre periférica. El tratamiento con talidomida de pacientes con mieloma múltiple se acompaña por un aumento del número de células killer naturales circulantes y un incremento de los niveles plasmáticos de interleuquina-2 e interferon gamma (células-T derivadas de citoquinas asociadas con actividad citotóxica). Se ha encontrado que la talidomida inhibe la angiogénesis en modelos de explante *in vitro* de la arteria umbilical humana. El proceso celular de angiogénesis inhibido por la talidomida pudiera incluir la proliferación de las células endoteliales.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción: Tmax. 2.9 a 5.7 horas. La administración de talidomida con alimentos de alto contenido en grasas produce cambios mínimos (< 10%) a los observados en ABC y en Cmáx; sin embargo, produce un incremento de Tmáx hasta aproximadamente 6 horas.

Metabolismo: No metabolizada por el hígado en forma importante, pero se hidroliza de forma no enzimática en plasma dando como resultado múltiples metabolitos.

Eliminación: Vida media de 5 a 7 horas. Renal Cl de 1.15 ml/minuto con menos del 0.7 % de la dosis excretada en orina como droga inalterada.

Duración: Los niveles urinarios no se detectan en orina a las 48 horas de dosificación.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 26 de marzo 2015.