

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del Producto:</b>	<b>TALIDOMIDA</b>
<b>Forma Farmacéutica:</b>	Cápsula
<b>Fortaleza:</b>	100,0 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 blísteres de PVC/AL con 10 cápsulas cada uno.
<b>Titular, ciudad, país:</b>	RAINBOW LIFE SCIENCES PVT. LTD., GUJARAT, INDIA.
<b>Fabricante, ciudad, país:</b>	RAINBOW LIFE SCIENCES PVT. LTD., GUJARAT, INDIA.
<b>No. de Registro:</b>	M-16-005-L04
<b>Fecha de Inscripción:</b>	15 de enero de 2016
<b>Composición:</b>	
Cada cápsula contiene:	
Talidomida	100,0 mg
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses

### Indicaciones terapéuticas:

Talidomida cápsulas está indicada para el tratamiento agudo de manifestaciones cutáneas de moderadas a severas de Eritema Nodoso Leproso (ENL) y para el tratamiento del mieloma múltiple.

### Contraindicaciones:

Talidomida está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la talidomida, en el embarazo y lactancia.

### Precauciones:

Agente citotóxico, es peligroso tomar esta preparación excepto bajo supervisión médica.

Pacientes con antecedentes de tromboembolismo venoso.

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

Defectos del nacimiento: Talidomida puede causar defectos del nacimiento potencialmente severos. Por lo tanto, los pacientes deben ser instruidos para tomar precauciones adecuadas para evitar el embarazo.

Somnolencia y letargo: Se ha reportado que el uso de la talidomida puede inducir somnolencia y letargo, se debe advertir a los pacientes que deben evitar tareas peligrosas y la ingestión de otros medicamentos que puedan causar somnolencia.

Hipotensión ortostática y vértigos: Talidomida puede causar vértigos e hipotensión ortostática; por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes sentarse verticalmente unos minutos antes de ponerse de pie de una posición reclinada.

Neuropatía periférica: Talidomida tiene el potencial para causar neuropatía periférica que puede ser irreversible. Los pacientes deben ser examinados a intervalos regulares durante la terapia con talidomida para detectar signos tempranos de neuropatía. Si se desarrollan los síntomas de neuropatía inducidos por el fármaco, se debe descontinuar la talidomida después de una evaluación clínica apropiada.

Neutropenia: Se ha observado la neutropenia con el uso de talidomida. El tratamiento con talidomida no se debe iniciar con un conteo absoluto de neutrófilos (ANC) de  $< 750/\text{mm}^3$ . El conteo total y diferencial de los glóbulos blancos se debe monitorizar durante el curso del tratamiento. Hipersensibilidad: Se ha reportado la aparición de erupción macular eritematosa asociada a fiebre, taquicardia e hipotensión con talidomida. Talidomida debe ser descontinuada si la reacción recurre al reanudar la dosis.

Bradycardia: La bradicardia se ha observado en algunos pacientes tratados con talidomida pero su significación clínica es actualmente desconocida.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrosis tóxica epidérmica: Se han reportado reacciones dermatológicas graves con la talidomida. El tratamiento se debe descontinuar si ocurre una erupción de la piel y solamente reiniciarlo después de una evaluación clínica apropiada.

Convulsiones: Las convulsiones se han reportado en algunos pacientes que recibían talidomida. Los pacientes con una historia de convulsiones u otros factores de riesgo para desarrollar convulsiones deben ser monitorizados de cerca durante la terapia con talidomida en busca de cambios clínicos que podrían precipitar una actividad convulsiva aguda.

Carcinogénesis, mutagénesis, deficiencia de la fertilidad: No hay evidencia de efectos mutagénicos de la talidomida. No se ha realizado ningún estudio en animales para caracterizar los efectos de la talidomida sobre la fertilidad. No se han realizado pruebas a largo plazo de carcinogenicidad utilizando talidomida.

En hombres que lleven tratamiento con Talidomida deben utilizar preservativos si tienen relaciones sexuales con mujeres en edad fértil.

### **Efectos indeseables:**

Los efectos adversos principales asociados al uso de la talidomida son:

Teratogenicidad: La toxicidad más grave asociada a talidomida es la teratogenicidad. El riesgo de defectos congénitos graves, principalmente focomelia o muerte del feto, es extremadamente alto durante el período crítico del embarazo (que se extiende desde los 35 a 50 días después del último período menstrual). Se han reportado con la exposición a la talidomida anomalías de las extremidades, ojos, riñones, corazón, oído externo, SNC, tracto genitourinario, atresia esofágica o duodenal.

Neuropatía periférica: La neuropatía periférica ocurre frecuentemente (10 al 51%), efecto adverso potencial asociado al uso de talidomida. Generalmente ocurre después del uso prolongado por un período de meses y se caracteriza generalmente como axonopatía distal con la afectación del diámetro largo y grande de los axones sensoriales y motores de las manos y pies. La degeneración proximal se mueve gradualmente (muriendo detrás) hacia el cuerpo de la célula nerviosa. Hay una pérdida sensorial superficial en los pies y las manos. Los síntomas clínicos incluyen la neuropatía sensorial motora simétrica, parestesias dolorosas en las manos y los pies hipoestesia distal, debilidad proximal en los miembros inferiores, temblor postural leve, calambres en las piernas, reflejo maleolar ausente, uñas quebradizas y enrojecimiento de las palmas. Se ha reportado que los pacientes ancianos ( $> 60$  años) son más susceptibles a la neuropatía asociada a talidomida que los pacientes más jóvenes.

**Sedación:** La somnolencia y los vértigos ocurren con más frecuencia a dosis de 200 a 400 mg que en dosis más bajas. En los pacientes infectados con VIH, los cambios de humor, la somnolencia y los vértigos ocurrieron en el 33% al 100% de los pacientes. En varios ensayos en pacientes con ENL la incidencia de somnolencia se reportó que es de un 37.5%. La administración de talidomida al anochecer puede reducir al mínimo la somnolencia. Para los pacientes que requieren dosis más altas, la dosis se puede aumentar por 100 a 200 mg/día, cada 4 a 7 días. La tolerancia a los efectos sedativos generalmente ocurre con las horas.

**Toxicidad gastrointestinal:** Se ha reportado estreñimiento en el 3% al 30% de los pacientes. Otros efectos gastrointestinales observados con terapia de talidomida son náuseas, vómitos y boca seca.

**Toxicidad dermatológica:** Piel seca, alopecia, prurito, erupciones eritematosas y papulovesiculares; se han reportado en el 10% de los pacientes. La incidencia de la erupción puede variar dependiendo de la población del tratamiento. La erupción se ha reportado en pacientes tratados con talidomida con enfermedad crónica de injerto contra huésped (GVHD; 20% 16/80); cáncer; prurigo nodular y úlceras aftosas del VIH (24% 7/29), también se ha reportado eosinofilia en asociación con la erupción.

**Neutropenia:** Disminución del conteo de glóbulos blancos (siglas en inglés WBC) incluyendo neutropenia, se ha reportado en asociación con el uso clínico de talidomida. La incidencia es generalmente menos del 1% pero puede ser más alta en pacientes con VIH.

Tromboembolismo venoso, neumonitis intersticial, trastornos hepáticos

#### **Posología y método de administración:**

Para el tratamiento de ENL: La dosis de Talidomida se debe comenzar de 100 a 300 mg/día para ENL cutáneo. La dosificación con talidomida debe continuar generalmente hasta que los signos y síntomas de la reacción activa hayan disminuido, generalmente en un período de por lo menos 2 semanas. Los pacientes pueden entonces disminuir la medicación a 50 mg e ir reduciendo cada 2 a 4 semanas.

Para el tratamiento del mieloma múltiple: El rango de dosis utilizado es de 200 a 800 mg diarios.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Talidomida potencia el efecto sedante de los barbitúricos, alcohol, clorpromacina y reserpina. La talidomida puede interferir con las medicinas que causan somnolencia, tales como los somníferos; medicinas usadas para tratar la depresión o la ansiedad; medicinas usadas para tratar problemas cardiacos e hipertensión arterial alta; medicinas que pueden inducir sangramiento, como la aspirina; medicinas usadas en el tratamiento del cáncer como la vincristina; medicinas usadas en el tratamiento del SIDA tales como didanosina y zalcitabina.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

**Embarazo (categoría X):** Talidomida se contraindica en mujeres embarazadas y las mujeres en edad fértil que no estén utilizando dos formas de contracepción.

**Lactancia materna:** Se desconoce si la talidomida es excretada en la leche humana. Sin embargo, se debe tomar una decisión si continuar la lactancia o continuar el fármaco, considerando los riesgos y beneficios.

Anticonceptivos orales combinados. Betabloqueadores, inhibidores de la colinesterasa.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Se ha reportado que el uso de la talidomida puede inducir somnolencia y letargo, se debe advertir a los pacientes que deben evitar tareas peligrosas y la ingestión de otros medicamentos que puedan causar somnolencia.

**Sobredosis:**

No se han reportado accidentes en dosis de hasta 14.4 g. Sin embargo, en caso de toxicidad accidental, se debe administrar el tratamiento sintomático y de soporte.

**Propiedades farmacodinámicas:**

Mecanismo de acción:

Talidomida posee propiedades inmunomoduladoras pero el mecanismo exacto de su acción aún no se conoce completamente. Talidomida suprime la producción excesiva del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) por la aceleración de la degradación del código ARN de la proteína. Los efectos antiangiogénicos de la talidomida se pueden atribuir a la habilidad que tiene para causar daño oxidativo del ADN mediado por los radicales libres e inhibiendo el factor de crecimiento del endotelio vascular y factor-2 de crecimiento básico del fibroblasto los cuales están principalmente involucrados en la angiogénesis

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

Después de la administración oral de la talidomida, el tiempo promedio para alcanzar la concentración máxima en el plasma (T<sub>máx.</sub>) se encuentra en un rango desde 2.9 a 5.7 horas indicando que se absorbe lentamente desde el tracto gastrointestinal. Mientras que el grado de absorción (según lo medido por el área bajo la curva [ABC] es proporcional a la dosis pero la concentración máxima C<sub>máx</sub> no se incrementa de una manera proporcional. El promedio de unión a la proteína plasmática para (+) R y (-) - (S) - talidomida es del 55% y del 66% respectivamente. La ruta metabólica exacta y el destino de la talidomida son actualmente desconocidos en los seres humanos. La talidomida por sí misma no se metaboliza en el hígado en forma importante sino que al parecer experimenta hidrólisis no-enzimática en el plasma a metabolitos múltiples. La vida media de eliminación tiene un rango aproximadamente de 5 a 7 horas después de una dosis única y permanece sin cambios con dosis múltiple. La talidomida tiene un aclaramiento renal de 1.15 mL/minuto con menos del 0.7% de la dosis excretada en la orina como fármaco sin cambios. No se ha realizado ningún estudio farmacocinético en sujetos con disfunción renal o hepática o en pacientes por debajo de 18 años de edad.

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

El uso, manipulación y desecho del producto se debe realizar según las normativas relacionadas con el tratamiento de agentes anticancerígenos citotóxicos.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 15 de enero de 2016.