

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	TALIDOMIDA
<b>Forma farmacéutica:</b>	Cápsula
<b>Fortaleza:</b>	100 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 tiras de AL/AL con 10 cápsulas cada una.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	SGPHARMA PVT. LTD., MUMBAI, INDIA.
<b>Fabricante, país:</b>	SGPHARMA PVT. LTD., THANE, INDIA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-15-031-L04
<b>Fecha de Inscripción:</b>	4 de febrero de 2015
<b>Composición:</b>	
Cada cápsula contiene:	
Talidomida	100,00 mg*
*Se adiciona un 5 % de exceso.	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad. No refrigerar.

### Indicaciones terapéuticas:

TALIDOMIDA CAPSULAS USP en combinación con melfalán y prednisona como tratamiento de primera línea de pacientes con mieloma múltiple no tratado, con edades  $\geq$  65 años o no elegibles para la quimioterapia de alta dosis.

TALIDOMIDA CAPSULAS USP se prescribe y se indica de acuerdo con el Programa de Prevención de Embarazo de TALIDOMIDA CAPSULAS USP

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a talidomida o cualquiera de los excipientes.

Mujeres Embarazadas.

Mujeres en edad fértil a menos que cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo de TALIDOMIDA CÁPSULAS USP

Pacientes que no pueden seguir o cumplir las medidas anticonceptivas necesarias

Pacientes alérgicos al almidón.

### Precauciones:

General:

El único tipo de exposición a talidomida conocida resultó en defectos de nacimiento asociados a la droga como un resultado de la ingestión oral directa de talidomida. Actualmente no se dispone de datos disponibles respecto a la absorción cutánea o inhalación de talidomida en mujeres en edad fértil y si estas exposiciones pueden causar in

cualquier defectos de nacimiento. Los pacientes deben ser instruidos para no manipular extensamente o abrir TALIDOMIDA CÁPSULAS USP y mantener el almacenamiento de las cápsulas en tiras hasta la ingestión. Si existe contacto con las cápsulas de talidomida no intactas o el contenido del polvo, el área expuesta debe ser lavada con agua y jabón.

Se ha demostrado que Talidomida está presente en el suero y el semen de los pacientes que reciben este fármaco. Si los proveedores de asistencia sanitaria u otros cuidadores están expuestos a líquidos corporales de pacientes que recibieron TALIDOMIDA CÁPSULAS USP se deben utilizar precauciones adecuadas, tales como guantes para prevenir la exposición cutánea potencial a TALIDOMIDA CÁPSULAS USP o el área expuesta debe ser lavada con agua y jabón.

#### Hipersensibilidad:

Se ha reportado hipersensibilidad a TALIDOMIDA CÁPSULAS USP. Los signos y síntomas incluyeron la aparición de erupción macular eritematosa, posiblemente asociada con fiebre, taquicardia e hipotensión, y si es grave, puede requerir la interrupción del tratamiento. Si la reacción se repite cuando se reanuda la dosis, debe interrumpirse.

#### Bradicardia:

Se ha informado bradicardia en asociación con el uso de la talidomida. Se han reportado casos de bradicardia, algunos requirieron de intervenciones médicas. La importancia clínica y la etiología subyacente de la bradicardia observada en algunos pacientes tratados con talidomida son actualmente desconocidas.

#### Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica:

Se han reportado reacciones dermatológicas graves incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, que puede ser fatal. Debe interrumpirse el tratamiento con TALIDOMIDA CÁPSULAS USP si se produce una erupción en la piel y sólo se reanuda este después de una evaluación clínica adecuada. Si la erupción es exfoliativa, purpúricas o ampollar o si se sospecha de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica, el uso de cápsulas TALIDOMIDA CÁPSULAS USP no debe reanudarse.

#### Convulsiones:

Aunque no se reportaron convulsiones en los ensayos clínicos controlados, pre-comercialización, incluyendo convulsiones del gran mal, se reportaron durante el uso posterior a la aprobación de talidomida en la práctica clínica. Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente por una población de tamaño desconocido, las estimaciones de la frecuencia no se pueden realizar. La mayoría de los pacientes tenían trastornos que pueden haberlos predispuesto a la actividad convulsiva, y actualmente no se conoce si talidomida tiene alguna influencia epileptógena. Durante la terapia con talidomida, los pacientes con antecedentes de convulsiones o con otros factores de riesgo para el desarrollo de las crisis deben ser vigilados estrechamente por los cambios clínicos que podrían precipitar las convulsiones agudas.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Defectos en el nacimiento, potencialmente mortales y graves.

Si se toma talidomida durante el embarazo, puede causar defectos en el nacimiento graves o la muerte al bebé nonato. Talidomida nunca debe ser utilizado por mujeres que están embarazadas o que podrían quedar embarazadas mientras tomaban el medicamento. Incluso una dosis única [1 cápsula (independientemente de la fortaleza)] ingerida por una mujer embarazada puede causar defectos congénitos graves. Todos los Pacientes

El paciente entiende que los defectos congénitos graves pueden ocurrir con el uso de la TALIDOMIDA CÁPSULAS USP.

El paciente ha sido advertido por su médico de que el feto es casi seguro que tiene graves defectos de nacimiento e incluso puede morir, si una mujer está embarazada o queda embarazada mientras está tomando TALIDOMIDA CÁPSULAS USP.

TALIDOMIDA CÁPSULAS USP se prescribe SOLO para el paciente y NO debe ser compartido con NADIE, ni siquiera a alguien que tiene síntomas similares.

TALIDOMIDA CÁPSULAS USP debe mantenerse fuera del alcance de los niños y NUNCA se debe administrar a las mujeres que son capaces de tener hijos.

El paciente no puede donar sangre mientras esté tomando TALIDOMIDA CÁPSULAS USP

El paciente ha leído el folleto de TALIDOMIDA CÁPSULAS USP para pacientes y / o ver el video, "Información importante para los Hombres y Mujeres que toman las TALIDOMIDA CÁPSULAS USP " y entiende el contenido, incluyendo otros posibles problemas de salud de TALIDOMIDA CÁPSULAS USP, "efectos secundarios".

El médico del paciente ha respondido a las preguntas que el paciente ha solicitado.

El paciente debe participar en una encuesta telefónica y registro del paciente, mientras esté tomando TALIDOMIDA CÁPSULAS USP.

Pacientes femeninas en Edad Fértil

La paciente no debe tomar TALIDOMIDA CÁPSULAS USP si está embarazada, amamantando a un bebé, o puede quedar embarazada y no utilizar los dos métodos anticonceptivos requeridos.

La paciente debe confirmar que no está embarazada, ni trata de quedar embarazada durante la terapia de TALIDOMIDA CÁPSULAS USP y durante al menos 4 semanas después de que ha terminado completamente de tomar TALIDOMIDA CÁPSULAS USP.

Si la paciente es capaz de quedar embarazada, debe utilizar al menos un método altamente eficaz y un método efectivo adicional de control de la natalidad (anticoncepción) AL MISMO TIEMPO:

Los métodos anticonceptivos deben ser utilizados durante al menos 4 semanas antes de comenzar la terapia con TALIDOMIDA CÁPSULAS USP, durante la terapia y por 4 semanas después de la interrupción de la terapia con TALIDOMIDA CÁPSULAS USP.

La paciente debe utilizar estos métodos de control natal a menos que se abstenga por completo del contacto sexual heterosexual.

Si un método hormonal (píldoras anticonceptivas, inyecciones o implantes) o un DIU no es médicamente posible para la paciente, se puede utilizar otro método altamente efectivo o dos métodos de barrera, AL MISMO TIEMPO.

El paciente debe tener una prueba de embarazo realizada por su médico dentro de las 24 horas antes de comenzar la terapia con TALIDOMIDA CÁPSULAS USP, entonces cada semana durante las primeras 4 semanas de tratamiento con TALIDOMIDA CÁPSULAS USP.

A partir de entonces, la paciente debe tener una prueba de embarazo cada 4 semanas si tiene ciclos menstruales regulares, cada 2 semanas si los ciclos son irregulares mientras esté tomando TALIDOMIDA CÁPSULAS USP.

La paciente tiene que dejar de tomar inmediatamente TALIDOMIDA CÁPSULAS USP e informar a su médico:

Si queda embarazada mientras está tomando el medicamento

Si le falta su período menstrual, o experimenta sangrado menstrual inusual  
Si deja de utilizar un método anticonceptivo

Si piensa POR CUALQUIER MOTIVO que puede estar embarazada.

#### Prescriptores:

Las principales anomalías fetales humanas relacionados con la administración de talidomida durante el embarazo se han documentado: amelia (ausencia de extremidades), focomelia (extremidades cortas), hipoplasticidad de los huesos, ausencia de los huesos, anomalías del oído externo (incluyendo anotia, pabellón auricular micro, conductos auditivos externos ausentes o pequeños), parálisis facial, anormalidades oculares (anofthalmos, microftalmia), defectos congénitos del corazón. También se han documentado malformaciones del tracto alimentario, urinario y genital. La mortalidad en o poco después del nacimiento ha sido reportado en alrededor de 40 %.

Debe ser utilizado un anticonceptivo eficaz durante al menos 4 semanas antes de comenzar la terapia con talidomida, durante el tratamiento con el fármaco, y durante 4 semanas después de la discontinuación de la terapia de talidomida. Está indicada la contracepción confiable incluso cuando no ha habido antecedentes de infertilidad, a menos que, debido a histerectomía o la paciente ha sido postmenopáusica durante al menos 24 meses. Deben ser usados dos formas confiables de anticonceptivos simultáneamente a menos que la abstinencia continua del contacto sexual heterosexual sea el método seleccionado. Las mujeres en edad fértil deben ser referidas a un proveedor calificado de métodos anticonceptivos, si es necesario. Las mujeres sexualmente maduras que no se han sometido a una histerectomía o que no han estado posmenopáusico durante al menos 24 meses consecutivos (es decir, que han tenido menstruaciones en algún momento de los 24 meses consecutivos) son consideradas como las mujeres en edad fértil.

Antes de iniciar el tratamiento, las mujeres en edad fértil deben hacerse una prueba de embarazo (sensibilidad de al menos 50 mUI / ml). La prueba debe realizarse en las 24 horas antes de comenzar el tratamiento con talidomida. Una receta de talidomida para una mujer en edad fértil no debe ser expedida por el médico hasta que ha sido obtenido un informe escrito de una prueba de embarazo negativa.

**Pacientes Masculinos:** Debido a que talidomida está presente en el semen de los pacientes que recibieron el fármaco, los hombres que recibieron talidomida deben usar siempre un condón de látex durante el contacto sexual con las mujeres en edad fértil, incluso si ha sometido a una vasectomía exitosa.

Una vez que ha iniciado el tratamiento, las pruebas de embarazo deberían efectuarse semanalmente durante las primeras 4 semanas del uso, entonces, la prueba de embarazo se debe repetir a las 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares. Si los ciclos menstruales son irregulares, la prueba de embarazo debe efectuarse cada 2 semanas. Las pruebas de embarazo y la orientación deben realizarse si la paciente pierde su menstruación o si existe alguna anormalidad en el sangrado menstrual.

Si ocurre el embarazo durante el tratamiento con talidomida, esta debe interrumpirse inmediatamente.

#### Defectos del Nacimiento:

Talidomida puede causar graves defectos de nacimiento en los seres humanos. Los pacientes deben ser instruidos para tomar talidomida solamente como ha sido prescrito y no compartir esta con nadie más. Debido a que talidomida está presente en el semen de los pacientes que recibieron el fármaco, los hombres que reciben talidomida deben utilizar siempre un condón de látex durante el contacto sexual con las mujeres en edad fértil. El riesgo para el feto del semen de los pacientes varones que toman talidomida es desconocido.

#### Eventos trombóticos:

El uso de TALIDOMIDA CÁPSULAS USP en el mieloma múltiple resultó en un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos venosos, tales como la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Este riesgo aumenta significativamente cuando se utiliza la talidomida en combinación con agentes quimioterapéuticos estándar, incluyendo dexametasona. En un

ensayo controlado, la tasa de eventos tromboembólicos venosos fue de 22,5 % en pacientes que recibieron talidomida en combinación con dexametasona, en comparación con 4,9 % en los pacientes que recibieron dexametasona ( $p = 0,002$ ). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Los pacientes deben ser instruidos para buscar atención médica si desarrollan síntomas como falta de aliento, dolor en el pecho o hinchazón en brazos o piernas. Los datos preliminares sugieren que los pacientes que son candidatos apropiados pueden beneficiarse de la anticoagulación profiláctica concomitante o el tratamiento con aspirina.

#### Adormecimiento y Somnolencia:

Talidomida causa adormecimiento y somnolencia frecuentemente. Los pacientes deben ser instruidos para evitar situaciones en las que el adormecimiento puede ser un problema y no tomar otros medicamentos que pueden causar este síntoma sin el consejo médico adecuado. Los pacientes deben ser advertidos de que el posible deterioro de la capacidad mental y/o física necesaria para el desempeño de las tareas peligrosas, como conducir un automóvil o manejar otra maquinaria compleja o peligrosa.

#### Neuropatía periférica:

Se conoce que talidomida causa daño a los nervios que pueden ser permanentes. La neuropatía periférica es potencialmente grave, efecto secundario del tratamiento con talidomida, que puede ser irreversible. La neuropatía periférica se produce generalmente después de uso crónico durante un período de meses, sin embargo, los informes después de un uso relativamente corto plazo también existe. La correlación con la dosis acumulativa no está clara. Los síntomas pueden ocurrir algún tiempo después que el tratamiento con talidomida se ha detenido y pueden disminuir lentamente o no.

Se han presentado pocos reportes de neuropatía en el tratamiento de ENL a pesar del tratamiento con talidomida a largo plazo. Sin embargo, la incapacidad de diferenciar clínicamente la neuropatía debido a talidomida de la neuropatía a menudo observada en la enfermedad de Hansen, hace que sea difícil de determinar con precisión la incidencia de la neuropatía relacionada con talidomida en pacientes ENL tratados con este fármaco.

Los pacientes deben ser examinados a intervalos mensuales durante los primeros 3 meses del tratamiento con talidomida para permitir al clínico detectar los primeros signos de la neuropatía, que incluyen entumecimiento, hormigueo o dolor en las manos y los pies. Los pacientes deben ser evaluados de forma periódica durante el tratamiento. Estos deben ser asesorados regularmente, interrogados y evaluados para detectar los signos o síntomas de la neuropatía periférica. Se debe considerar las pruebas electrofisiológicas, que consiste en la medición de la amplitud del potencial de acción del nervio sensorial (SNAP) al inicio del estudio y después cada 6 meses en un intento de detectar la neuropatía asintomática. Si los síntomas de la neuropatía inducida por fármacos se desarrolla, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con talidomida para limitar el daño adicional, si es clínicamente apropiado. Por lo general, el tratamiento con talidomida sólo se debe reiniciar si la neuropatía vuelve a su estado basal. Los medicamentos que se les conoce que están asociados con la neuropatía se deben utilizar con precaución en pacientes que reciben talidomida.

#### Mareo e Hipotensión Ortostática:

Los pacientes deben ser advertidos de que talidomida puede causar mareos e hipotensión ortostática y que, por lo tanto, deben sentarse en posición vertical durante unos minutos antes de levantarse de una posición recostada.

#### Neutropenia:

Se han reportado disminución de los recuentos de glóbulos blancos, incluyendo neutropenia, en asociación con el uso clínico de talidomida. El tratamiento no debe iniciarse con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de  $<750/ \text{mm}^3$ . El recuento de glóbulos blancos y

diferencial deben ser monitoreados en forma permanente, especialmente en pacientes que pueden ser más propensos a la neutropenia, como los pacientes que son VIH-seropositivos. Si el RAN disminuye por debajo de  $750/\text{mm}^3$ , durante el tratamiento, el régimen de medicación del paciente debe ser re-evaluado y, si la neutropenia persiste, se debe considerar la retención del tratamiento con talidomida si es clínicamente apropiado.

Aumento de la carga viral del VIH:

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo de talidomida en una población de pacientes VIH-seropositivos, se encontraron niveles de ARN del VIH en plasma aumentados (cambio medio =  $0.42 \log_{10}$  copias de ARN del VIH/ml,  $p = 0,04$  en comparación con el placebo). Una tendencia similar se observó en un segundo estudio, inédito realizado en pacientes seropositivos al VIH. La importancia clínica de este aumento es desconocida. Ambos estudios se realizaron antes de la disponibilidad de la terapia antirretroviral de gran actividad. Hasta la importancia clínica de este hallazgo, es más comprendida, en pacientes seropositivos al VIH, en los que debe medirse la carga viral después del primer y tercer mes de tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces.

### **Efectos indeseables:**

Talidomida puede causar neuropatía periférica, que se caracteriza por la degeneración axonal sin desmielinización, que afecta principalmente fibras sensoriales en las extremidades inferiores.

La neuropatía se manifiesta inicialmente por parestesias de los pies, luego las manos, seguido de sensaciones de ardor en las extremidades y calambres musculares. Distribución es generalmente en un patrón de media-guante.

Talidomida no causa discapacidad motora importante, aunque la debilidad distal en los pies y la depresión de los reflejos tendinosos profundos del tobillo no se produce tardíamente en el curso de la neuropatía; al interrumpir el tratamiento, los signos motores vuelven más rápido y completamente que los síntomas sensoriales. Los pacientes con síntomas progresivos, de nueva aparición o leve de la neuropatía periférica deben interrumpir el tratamiento con talidomida.

La neuropatía inducida por talidomida progresa gradualmente, durante un período de semanas a meses; la neuropatía generalmente es reversible si el tratamiento con talidomida se detiene en las primeras etapas de la neuropatía.

Sin embargo, los síntomas pueden ocurrir algún tiempo después de haber interrumpido el tratamiento con talidomida.

Aunque algunos investigadores han sugerido una relación entre la dosis total administrada y la neuropatía, otros no encontraron ninguna correlación estadísticamente significativa entre la gravedad de este efecto y la dosis total.

Sin embargo, el riesgo de desarrollar poli neuropatía puede ser del 10% o superior en los pacientes tratados crónicamente que no poseen la enfermedad de Hansen.

Los resultados de un estudio clínico han sugerido que el fumar puede tener un efecto protector contra el desarrollo de la neuropatía periférica.

Se han detectado anomalías electrofisiológicas antes de la aparición de los síntomas subjetivos. La alteración electrofisiológica más prominente fue una disminución de la amplitud del potencial de acción del nervio sensorial (SNAP), pero disminuyó la velocidad de conducción sensorial y motora, así como las alteraciones en las latencias, también se observaron. El número de pacientes que se encontraron que desarrollaron neuropatía fue consistentemente más alto al utilizar las pruebas electrofisiológicas, en lugar de los síntomas clínicos por sí solos, para el diagnóstico. La sensibilidad reducida o la ausencia de esta en las extremidades fueron irreversible frecuentemente o sólo fue parcialmente reversible durante un largo período.

La incidencia de la neuropatía periférica ha variado ampliamente, de 0,5 a 50 %.

En pacientes infectados con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), la incidencia reportada varía de 15 a 50 %.

Los pacientes con neuropatías preexistentes pueden ser más sensibles al desarrollo de la neuropatía inducida por talidomida. Sin embargo, la neuropatía también puede haber sido observada en la enfermedad del VIH en sí.

Los efectos secundarios de talidomida parecen ser más graves y muy poco tolerados en los pacientes infectados por VIH.

La detección de la neuropatía inducida por talidomida en el eritema nudoso leproso (ENL) de los pacientes puede ser difícil debido a la similitud de los síntomas clínicos y los cambios en las mediciones electrofisiológicas que resultan de la enfermedad subyacente ENL. La incidencia de la neuropatía periférica, debido a talidomida parece ser bajo en los pacientes que recibían tratamiento para ENL, lo que puede deberse a que los nervios periféricos se ven afectados constantemente en la lepra lepromatosa y esta mejora la neuritis del ENL mediante la reducción de la inflamación.

Escalada gradual de la dosis puede ser eficaz para evitar reacciones adversas. Los siguientes efectos colaterales / adversos han sido seleccionados sobre la base de su significación clínica potencial.

Incidencia más frecuente

Neuropatía periférica con hormigueo, ardor, adormecimiento o dolor en las manos, brazos, pies o piernas, debilidad muscular.

Nota: Si los síntomas de la neuropatía inducida por talidomida se desarrollan, la talidomida se debe suspender inmediatamente para limitar un mayor daño. Por lo general, el tratamiento con talidomida se debe reiniciar sólo si la neuropatía vuelve a su estado basal.

Los pacientes deben someterse a un examen neurológico inicial antes de comenzar el tratamiento con talidomida.

Incidencia rara

Fiebre, ritmo cardíaco irregular, presión arterial baja, fiebre neutropenia, escalofríos o dolor de garganta, insuficiencia renal con sangre en la orina, disminución de la orina, erupción cutánea que se observa con mayor frecuencia en los pacientes infectados por el VIH, puede ser de moderada a severa.

Aquéllos que sólo indican la necesidad por la asistencia médica si ellos continúan o son molestos

Incidencia más frecuente

Mareos, somnolencia, intolerancia gastrointestinal (estreñimiento, diarrea, náuseas, dolor de estómago)

Incidencia menos frecuente

Sequedad de boca, piel seca; dolor de cabeza, aumento del apetito, alteraciones del estado de ánimo, hinchazón en las piernas.

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

Administración:

TALIDOMIDA CÁPSULAS USP es para la administración oral.

Método de Administración:

TALIDOMIDA CÁPSULAS USP debe tomarse como una dosis única a la hora de acostarse, para reducir el impacto de la somnolencia. Este medicamento se puede tomar con o sin alimentos.

El tratamiento con talidomida debe ser iniciado y controlado bajo la supervisión de médicos con experiencia en el manejo de inmunomoduladores o agentes quimioterapéuticos y una comprensión completa de los riesgos del tratamiento con talidomida y los requisitos de seguimiento.

Dosis:

La dosis oral recomendada es de 200 mg por día.

Se debe utilizar un número máximo de 12 ciclos de 6 semanas.

Los pacientes deben ser supervisados para: eventos tromboembólicos, neuropatía periférica, reacciones en la piel/ erupción, bradicardia, síncope, somnolencia, neutropenia y trombocitopenia. Pueden ser necesarios el retraso, a reducción o la suspensión de la dosis, dependiendo del grado del NCI CTC (Criterio de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer),

Eventos tromboembólicos

En la profilaxis de la trombosis debe administrarse durante al menos los primeros 5 meses de tratamiento, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombotico adicionales. Los medicamentos antitrombóticos profilácticos, como las heparinas de bajo peso molecular o warfarina, deben ser recomendados. La decisión de tomar medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse después de una cuidadosa evaluación de los factores de riesgo enmascarados de cada paciente por individual.

Si el paciente experimenta cualquier eventos tromboembólicos, el tratamiento debe ser interrumpido y comenzar el tratamiento anticoagulante estándar. Una vez que el paciente ha sido estabilizado en el tratamiento anticoagulante y se ha controlado cualquier complicación del evento tromboembólico, el tratamiento con talidomida puede reiniciarse a la dosis inicial dependiente de una evaluación del beneficio-riesgo. El paciente debe continuar con la terapia anticoagulante durante el curso del tratamiento de la talidomida.

Neutropenia

El recuento de glóbulos blancos y diferencial deben ser monitoreados en forma permanente, de acuerdo con las directrices de oncología, especialmente en los pacientes que pueden ser más propensos a la neutropenia. Pueden ser necesarios, el retraso, la reducción o la interrupción de la dosis, en dependencia del grado de NCI CTC.

Trombocitopenia

Los recuentos de plaquetas deben ser supervisados en forma permanente, de acuerdo con las directrices de la oncología. Pueden ser necesarios, el retraso, la reducción o la interrupción de la dosis, en dependencia del grado de NCI CTC.

Neuropatía Periférica

Las modificaciones en la dosis debido a la neuropatía periférica se describen en la Tabla 1

Tabla 1: Modificaciones en la dosis recomendada para neuropatía relacionada con TALIDOMIDA CAPSULAS USP en el tratamiento de primera línea del mieloma múltiple.

Gravedad de la neuropatía	Modificación de la dosis y régimen
Grado 1	Continuar vigilando al paciente con el examen clínico. Considerar reducir la dosis si

(parestesia, debilidad y/ o pérdida de reflejos) sin pérdida de la función	los síntomas empeoran. Sin embargo, la reducción de dosis no es necesariamente seguida por la mejora de los síntomas.
Grado 2 (interfiriendo con la función pero no con las actividades de la vida diaria)	Reducir la dosis o interrumpir el tratamiento y continuar vigilando al paciente con el examen clínico y neurológico. Si existe mejoría o el empeoramiento de la neuropatía continua, suspender el tratamiento. Si la neuropatía baja al grado 1 o mejora, el tratamiento puede ser reiniciado, si el beneficio / riesgo es favorable.
Grado 3 (interfiriendo con las actividades de la vida diaria)	Interrumpir el tratamiento
Grado 4 (neuropatía incapacitante)	Interrumpir el tratamiento

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste de dosis específicas para las personas mayores

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

TALIDOMIDA CÁPSULAS USP formalmente no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No existen recomendaciones de dosis específicas disponibles para este grupo de pacientes. Los pacientes con insuficiencia orgánica grave deben ser controlados cuidadosamente para detectar las posibles reacciones adversas.

Población pediátrica.

No existe uso relevante de TALIDOMIDA CÁPSULAS USP en la población pediátrica en la indicación del mieloma múltiple.

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

Barbitúricos, clorpromazina, etanol, reserpina:

Puede aumentar el efecto sedante de estos fármacos.

Neuropatía Periférica:

Los medicamentos conocidos asociados con neuropatía periférica deben usarse con precaución en pacientes que reciban talidomida.

Anticonceptivos Orales:

No se observaron cambios farmacocinéticos al coadministrar noretindrona y etinil estradiol con y sin talidomida 200 mg/día a niveles de estado estacionario.

Interacciones con Ensayos de Laboratorio:

Ningún bien documentado.

**Uso en Embarazo y lactancia:**

## Embarazo: Categoría X

Debido a la conocida teratogenicidad humana de talidomida, está contraindicada en mujeres que están o pueden quedar embarazadas y que no están utilizando los dos tipos requeridos de control de la natalidad o que no se abstienen continuamente del contacto sexual heterosexual. Si se administra talidomida durante el embarazo, puede causar defectos congénitos graves o la muerte al bebé nonato. Talidomida no debe ser utilizado por mujeres embarazadas o en aquellas que podrían quedar embarazadas mientras estén tomando la droga. Incluso una dosis única [1 cápsula (sin tener en cuenta la fortaleza)] tomada por una embarazada puede causar defecto del nacimiento, Si el embarazo ocurre durante el tratamiento, la droga debe ser interrumpida inmediatamente. Bajo estas condiciones, la paciente debe ser remitida a un obstetra/ginecólogo experimentado en toxicidad reproductiva para la evaluación adicional y orientación.

Debido a que talidomida está presente en el semen de los pacientes que recibieron el fármaco, los hombres que recibieron talidomida deben usar siempre un condón de látex durante el contacto sexual con las mujeres en edad fértil. El riesgo para el feto del semen de los pacientes varones que toman talidomida es desconocido.

Se realizó un estudio de toxicidad pre y postnatal reproductiva en conejos hembras preñadas. El aumento de la incidencia de aborto relacionado con el compuesto y la elevada toxicidad fetal se observaron en el nivel de dosis oral más baja de 30 mg/kg/día (aproximadamente 1,5 - veces la dosis máxima en humanos basada en BSA) y todos los niveles de dosis más altos. La mortalidad neonatal fue elevada a niveles de dosis orales a los conejos hembras lactantes  $\geq$  150 mg/kg/día (aproximadamente 7,5 - veces la dosis máxima en humanos basada en BSA). No existe retraso en el desarrollo postnatal, incluyendo las funciones de aprendizaje y memoria, se observó con la dosis oral a los conejos hembra lactantes de 150 mg /kg/ día (las concentraciones medias de talidomida en la leche oscilaron desde 22 hasta 36 mg/ml).

### Lactancia:

No conoce si talidomida se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes por talidomida, se debe tomar una decisión si se interrumpe la lactancia o se interrumpe el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

### Uso pediátrico:

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años no han sido establecidas.

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

TALIDOMIDA CÁPSULAS USP tiene una influencia menor o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Talidomida puede causar fatiga, mareos, somnolencia y visión borrosa si está afectado, los pacientes deben recibir instrucciones de no conducir automóviles, usar maquinarias o realizar tareas peligrosas durante el tratamiento con talidomida.

### **Sobredosis:**

Se han reportado dieciocho casos de sobredosis en la literatura con respecto a dosis de hasta 14,4 g. No se han reportado víctimas mortales y todos los pacientes se recuperaron sin secuelas sobredosis.

### Tratamiento de la sobredosis:

No existe un antídoto específico para una sobredosis de talidomida. En caso de una sobredosis, deben ser monitoreados los signos vitales del paciente y brindar el cuidado adecuado de apoyo para mantener la presión arterial y el estado respiratorio. Los pacientes

con la atención de apoyo en los que se confirma o sospecha de una sobredosis intencional deben ser referidos a la consulta psiquiátrica.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Talidomida es un agente inmunomodulador con un espectro de actividad que no está completamente caracterizado. En pacientes con eritema nodoso leproso (ENL) el mecanismo de acción no se entiende completamente.

Los datos disponibles de los estudios *in vitro* y los ensayos clínicos preliminares sugieren que los efectos inmunológicos de este compuesto pueden variar sustancialmente en diferentes condiciones, pero pueden estar relacionados con la supresión excesiva del factor de necrosis tumoral-alfa (-TNF alfa), producción y la baja modulación de las moléculas de adhesión de superficie celular seleccionadas implicadas en la migración de leucocitos. Por ejemplo, se ha reportado la administración de talidomida para disminuir los niveles de TNF-(alfa) circulantes en pacientes con ENL, sin embargo, también se ha demostrado que aumenta los niveles plasmáticos de TNF-(alfa) en pacientes seropositivos al VIH.

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

##### **Absorción:**

La absorción de talidomida es lenta después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 1-5 horas después de la administración. La administración conjunta de alimentos retrasa la absorción, pero altera la absorción total.

##### **Distribución:**

La unión a proteínas plasmáticas de los enantiómeros (+)-(R) y (-)-(S) se encontró en un 55% y 65%, respectivamente. Talidomida está presente en el semen de los pacientes varones a niveles similares a las concentraciones plasmáticas. Por lo tanto, debido a los efectos teratogénicos graves conocidos del producto, durante el tratamiento con talidomida y durante 1 semana después de la interrupción del tratamiento, los pacientes varones deben utilizar preservativos si su pareja está embarazada o está en edad fértil y no utiliza métodos anticonceptivos eficaces. La distribución de talidomida no está influenciada por la edad, el género, la función renal y las variables de química de la sangre, a un nivel significativo.

##### **Biotransformación:**

Talidomida se metaboliza casi exclusivamente por hidrólisis no enzimática. En el plasma, talidomida sin cambios representa el 80 % de los componentes circulatorios. Talidomida inalterada fue un componente menor (<3 % de la dosis) en la orina. Además de talidomida, los productos hidrolíticos N-(o-carboxibenzoil) glutarimida y ftaloilo isoglutamina formados a través de procesos no enzimáticos también están presentes en el plasma y en mayoría en la orina. El metabolismo oxidativo no contribuye significativamente con el metabolismo total de talidomida. Existe metabolismo hepático mínimo catalizado por el citocromo P450 de talidomida. Existen datos *in vitro* que indican que prednisona puede dar lugar a la inducción de enzimas que podría reducir la exposición sistémica de los medicamentos utilizados concomitantemente. La relevancia *in vivo* de estos hallazgos es desconocida.

##### **Eliminación:**

La vida media de eliminación media de talidomida en plasma después de dosis orales únicas entre 50 mg y 400 mg fue de 5.5 a 7.3 horas. Después de una dosis oral única de 400 mg de talidomida radiomarcada, la recuperación media total fue el 93,6 % de la dosis administrada en el Día 8. La mayoría de la dosis radiactiva fue excretada dentro de 48 horas después de la administración de la dosis. La principal vía de excreción fue por vía urinaria (> 90 %), mientras que la excreción fecal fue menor. Existe una relación lineal entre el peso corporal y el aclaramiento de talidomida estimado, en pacientes con mieloma múltiple de peso corporal desde 47 hasta 133 kg, el aclaramiento de talidomida varió de

aproximadamente 6 a 12 l/h, lo que representa un aumento del aclaramiento de la talidomida de 0.621 l/h por 10 kg de aumento de peso corporal.

Linealidad /no linealidad:

La exposición sistémica total (AUC) es proporcional a la dosis en condiciones de dosis única. No se ha observado dependencia del tiempo de la farmacocinética.

Insuficiencia hepática y renal:

La magnitud del metabolismo de talidomida por el sistema del citocromo P450 hepático es mínima y el medicamento intacto no se excreta por el riñón. Las medidas de la función renal (CLcr) y la función hepática (química de la sangre) indican un efecto mínimo de ambas funciones sobre la farmacocinética de talidomida. Como tal, no se espera que el metabolismo de talidomida sea afectado por la disfunción hepática o renal. Los datos de los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal sugieren que no existe impacto de la función renal en la farmacocinética de talidomida. Sin embargo, teniendo en cuenta que los metabolitos farmacológicamente activos son eliminados por la orina, se recomienda que los pacientes con insuficiencia renal grave deben ser controlados cuidadosamente para detectar cualquier reacción adversa.

Datos Farmacocinéticas en Poblaciones Especiales:

Sujetos seropositivos al VIH: No existe diferencia significativa evidente en los valores de los parámetros farmacocinéticos medidos entre los sujetos humanos sanos y los pacientes VIH-seropositivos tras una dosis única de TALIDOMIDA CAPSULAS USP.

Pacientes con Enfermedad de Hansen: El análisis de los datos de un pequeño estudio en pacientes con enfermedad de Hansen sugiere que estos pacientes, en relación con los sujetos sanos, pueden tener una mayor biodisponibilidad de TALIDOMIDA CAPSULAS USP. El incremento se refleja tanto en un aumento del área bajo la curva como en el aumento de los niveles plasmáticos máximos. La importancia clínica de este aumento es desconocida.

Pacientes con Insuficiencia Renal: La farmacocinética de talidomida en pacientes con disfunción renal no ha sido determinada.

Edad: El análisis de los datos de los estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos y en pacientes con enfermedad de Hansen con edades comprendidas entre 20 y 69 años no reveló cambios relacionados con la edad.

Pediatría: No existen datos farmacocinéticos disponibles en pacientes menores de 18 años.

Sexo: Mientras que un estudio comparativo de los efectos del género sobre la farmacocinética de talidomida no se ha realizado, el examen de los datos del fármaco no reveló diferencias de género significativas en los valores de los parámetros farmacocinéticos.

Raza: No se han estudiado las diferencias farmacocinéticas debidas a la raza.

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

Desechar cualquier remanente no utilizado.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de octubre de 2017.