

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: neuropatía periférica, temblores, mareos, parestesia, disestesia, somnolencia. Frecuentes: falta de coordinación.

Trastornos cardíacos frecuentes: Insuficiencia cardíaca, bradicardia, trastornos vasculares frecuentes, trombosis venosa profunda.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: embolia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, bronconeumopatía, disnea.

Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: estreñimiento. Frecuentes: vómitos, sequedad bucal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: erupción cutánea tóxica, rash, piel seca.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: Muy frecuentes: edema periférico. Frecuentes: parestesia, astenia, malestar.

Interacciones

Talidomida no es un buen sustrato para las isoenzimas del citocromo P450 y por lo tanto, es improbable que se produzcan interacciones clínicamente importantes con medicamentos que son inhibidores y/o inductores de este sistema enzimático. La hidrólisis no enzimática de Talidomida, la cual constituye el principal mecanismo de aclaramiento, sugiere que el potencial de interacciones medicamentosas con Talidomida es bajo. Talidomida tiene propiedades sedantes, por lo que puede aumentar la sedación inducida por ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos, antihistamínicos H1, derivados opiáceos, barbitúricos o alcohol. Se recomienda tener precaución al administrar Talidomida con otros medicamentos que puedan producir somnolencia.

Bradicardia: debido al potencial de Talidomida para inducir bradicardia, se recomienda tener precaución con fármacos que tengan el mismo efecto farmacodinámico, como son los principios activos que inducen torsade de pointes, los betabloqueantes o los inhibidores de la colinesterasa.

Medicamentos que causan neuropatía periférica conocida: los medicamentos conocidos por su relación con la neuropatía periférica (por ejemplo, vincristina y bortezomib) deben usarse con precaución en los pacientes tratados con Talidomida.

Anticonceptivos hormonales: la combinación de Talidomida y anticonceptivos hormonales no se recomienda debido al aumento del riesgo de tromboembolismo venoso.

Warfarina: la administración de dosis repetidas de Talidomida 200 mg/día durante 4 días no tuvo ningún efecto sobre el cociente normalizado internacional (INR) en voluntarios sanos. Sin embargo, debido al aumento de riesgo de trombosis en pacientes con cáncer y a la potencial aceleración del metabolismo de la warfarina por los corticosteroides, se aconseja una monitorización rigurosa de los valores del INR durante el tratamiento de combinación de Talidomida-Prednisona, así como durante las primeras semanas después de la finalización de dichos tratamientos.

Digoxina: Talidomida no interactúa con la digoxina.

Presentación

Envases conteniendo 10 y 100 comprimidos.

Conservación

Conservar a temperatura ambiente, entre 15 y 30 °C.

TALIDOMIDA LAZAR

100 mg

Comprimidos



La administración de Talidomida durante el embarazo, puede causar graves malformaciones congénitas, incluso la muerte fetal. La Talidomida nunca debe ser utilizada en mujeres embarazadas, o en aquellas que pueden quedar embarazadas durante el tratamiento. Incluso una única dosis de 50 mg puede ocasionar los efectos antes mencionados.

Debido a los efectos teratogénicos de la Talidomida la comercialización de la misma se realiza bajo un estricto y riguroso programa implementado por el Ministerio de Salud Pública.

FARMACOLOGIA CLÍNICA

Mecanismo de acción

La Talidomida es un agente inmunomodulador con un espectro de actividad que aún no ha sido totalmente caracterizado y un mecanismo de acción no del todo conocido. Estudios in vivo muestran que el efecto inmunológico de la Talidomida, puede variar sustancialmente bajo diferentes condiciones.

La Talidomida produce una disminución en los niveles de FNT- α acelerando la degradación del ARNm que lo codifica. Inhibe los linfocitos CD4 y disminuye la proporción CD4/CD8 modificando la intensidad del proceso inflamatorio. Posee efecto antiangiogénico, en procesos inflamatorios y tumorales, probablemente debido a la formación de algún metabolito ya que esto solo se ve en la administración vía oral.

Farmacocinética

Absorción: la biodisponibilidad absoluta aún no ha sido totalmente caracterizada, el tiempo medio para alcanzar la concentración pico es de 2,9 a 5,7 horas.

Metabolización: la ruta metabólica exacta de la Talidomida se desconoce.

Eliminación: la vida media de eliminación es de 5 a 7 horas y no se modifica por la toma de varias dosis. Luego de 48 horas de la ingesta de una única dosis el nivel urinario de Talidomida es indetectable.

Posología

La dosis recomendada de Talidomida es de 200 mg al día por vía oral.

Se debe administrar un número máximo de 12 ciclos de 6 semanas (42 días).

En pacientes mayores de 75 años la dosis de inicio recomendada es de 100 mg.

Indicaciones y usos

En Uruguay los usos están regulados estrictamente por el Ministerio de Salud Pública.

Se utiliza para tratar el mieloma múltiple en combinación con melfalan y prednisona en pacientes que no han recibido tratamiento para el mieloma múltiple con anterioridad. Se usa en pacientes a partir de 65 años y en pacientes más jóvenes que no pueden tratarse con quimioterapia a dosis elevadas.

Contraindicaciones

Debido a los graves efectos teratogénicos la **Talidomida esta totalmente contraindicada en pacientes embarazadas o en aquellas en las que pueden quedar embarazadas** durante el tratamiento con dicho fármaco. Pacientes que no puedan seguir o cumplir las medidas anticonceptivas necesarias.

Una sola dosis de 50 ó 100 mg administrada en el periodo crítico de riesgo entre los 35 a 50 días luego del último periodo menstrual, puede causar graves efectos teratogénicos, (focomelia, meningocele, hidrocefalia, microftalmia) incluso la muerte fetal. Si el uso de la Talidomida en la mujer resulta inevitable se deberá tomar las máximas precauciones para evitar el embarazo.

Recomendaciones

Criterios para definir a las mujeres que no tienen capacidad de gestación:

Se considera que una paciente o la pareja de sexo femenino de un paciente varón tiene capacidad de gestación a



LAZAR S.A.
Blvr. Artigas 1158
Tel.: 2708 8494
MONTEVIDEO

menos que cumpla por lo menos uno de los siguientes criterios:

- Edad ≥ 50 años y amenorrea natural durante ≥ 1 año*.
- Insuficiencia ovárica prematura, confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingo - ooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner o agenesia uterina.

*La amenorrea que pueda aparecer después de un tratamiento oncológico no descarta la capacidad de gestación.

Asesoramiento en mujeres en edad fértil, Talidomida está contraindicada a menos que la paciente cumpla con todas las siguientes condiciones:

- Comprende el riesgo teratogénico para el feto.
- Comprende la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, desde cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la duración completa del mismo y cuatro semanas después de finalizarlo.
- Incluso si una mujer con capacidad de gestación tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre una anticoncepción eficaz.
- Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
- Está informada y comprende las potenciales consecuencias del embarazo, y la necesidad de consultar rápidamente a un especialista si hay riesgo de embarazo.
- Comprende la necesidad de comenzar el tratamiento tan pronto como se le dispense Talidomida y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.
- Comprende la necesidad de realizar pruebas de embarazo y acepta hacérselas cada cuatro semanas.
- Confirma que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de Talidomida.

Como Talidomida se encuentra en el semen, los pacientes varones que toman Talidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

- Comprender el riesgo teratogénico si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada.
- Comprender la necesidad del uso de preservativos si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o una mujer con capacidad de gestación que no esté usando un método anticonceptivo eficaz.

Anticoncepción:

Las mujeres con capacidad de gestación deben usar un método anticonceptivo eficaz desde 4 semanas antes del tratamiento, durante el tratamiento y hasta cuatro semanas después del tratamiento con Talidomida, e incluso en el caso de interrupción de la administración, a menos que la paciente se comprometa a mantener una abstinencia sexual absoluta y continua, que será confirmada mensualmente. Si la paciente no utiliza un método anticonceptivo eficaz, debe ser derivada preferiblemente a un profesional sanitario debidamente capacitado con objeto de que reciba asesoramiento para empezar a utilizar métodos anticonceptivos.

Precauciones adicionales:

Se debe indicar a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan los comprimidos sin usar al farmacéutico al final del tratamiento.

Advertencias y precauciones

Infarto de miocardio

Se ha notificado infarto de miocardio (IM) en pacientes que reciben Talidomida, en concreto en pacientes con factores de riesgo. Los pacientes con factores de riesgo de IM, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente vigilados y se deben tomar las medidas oportunas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (ej.: tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

Eventos tromboembólicos venosos y arteriales

Los pacientes tratados con Talidomida presentan un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (tales como trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y de tromboembolismo arterial (tales como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular).

Neuropatía periférica

La neuropatía periférica es una reacción adversa muy común y potencialmente grave del tratamiento con Talidomida, que puede causar daños irreversibles. Se recomienda monitorizar rigurosamente a los pacientes por si presentan síntomas de neuropatía. Los síntomas incluyen parestesia, disestesia, molestias, coordinación anormal o debilidad.

Síncope, bradicardia y bloqueo auriculoventricular

Debe hacerse un seguimiento de los pacientes para comprobar si existe síncope, bradicardia y bloqueo auriculoventricular; podría requerirse reducción de la dosis o interrupción del tratamiento.

Hipertensión pulmonar

Se han notificado casos de hipertensión pulmonar, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con Talidomida.

Neutropenia

La incidencia de neutropenia de grado 3 o 4 notificada como reacciones adversas fue mayor en los pacientes con mieloma múltiple que recibían MPT (Melfalán, Prednisona, Talidomida) que en los que recibían MP (Melfalán, Prednisona). Dado que se ha informado descenso en el recuento de glóbulos blancos, el tratamiento con Talidomida no se debe comenzar en paciente que tengan un recuento de neutrófilos inferior a 750/mm³.

Trombocitopenia

Se ha notificado trombocitopenia, incluidas reacciones adversas de grado 3 o 4, en los pacientes con mieloma múltiple que recibían MPT.

Trastornos hepáticos

Se han notificado trastornos hepáticos, principalmente resultados anómalos en las pruebas de la función hepática. Debe hacerse una monitorización de la función hepática de los pacientes, especialmente en caso de trastornos hepáticos preexistentes o uso concomitante de medicamentos susceptibles de inducir disfunción hepática.

Reacciones cutáneas

Si en algún momento el paciente experimenta una reacción cutánea tóxica, por ejemplo: síndrome de Stevens-Johnson, el tratamiento debe interrumpirse permanentemente.

Somnolencia

Talidomida causa frecuentemente somnolencia, por lo cual el uso de la misma no está indicado en pacientes que realicen tareas que impliquen gran concentración y en operarios de maquinaria de riesgo.

Infecciones

Debe hacerse un seguimiento de los pacientes para comprobar si existen infecciones graves, entre ellas septicemia y shock séptico. Se han notificado casos de reactivación viral en pacientes tratados con Talidomida, incluidos casos graves de reactivación del herpes zóster o del virus de la hepatitis B (VHB).

Leucemia mieloide aguda (LMA) y síndromes mielodisplásicos (SMD)

Se ha observado un aumento estadísticamente significativo de LMA y SMD en un estudio clínico en curso en pacientes con mieloma múltiple previamente sin tratar que recibían la combinación de Melfalán, Prednisona y Talidomida (MPT). El riesgo aumenta con el tiempo y fue aproximadamente del 2 % después de dos años y aproximadamente del 4 % después de tres años.

Reacciones alérgicas

Se han notificado casos de reacciones alérgicas/angioedema. En caso de manifestarse una erupción cutánea debe interrumpirse el tratamiento con Talidomida y no reiniciarse hasta haber realizado una evaluación clínica adecuada. Si se produce un angioedema, no debe reiniciarse la administración de Talidomida.

Amenorrea

El uso de Talidomida puede asociarse a trastornos de la menstruación, incluida amenorrea. Se deberá asumir que la amenorrea durante el tratamiento con Talidomida se debe al embarazo, hasta que se confirme médicamente que la paciente no está embarazada.

Los pacientes no pueden donar sangre ni semen durante el tratamiento ni en el plazo de una semana después de la interrupción del tratamiento con Talidomida.

Lactancia

Se desconoce si Talidomida se excreta en la leche materna. Los estudios en animales muestran que Talidomida se excreta en la leche. Por lo tanto, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Talidomida.

Efectos secundarios

Infecciones e infestaciones: Frecuentes: neumonía.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Muy frecuentes: neutropenia, leucopenia, anemia, linfopenia, trombocitopenia.

Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: estado confusional, depresión.