



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN Nº 3113

BUENOS AIRES, 31 MAR 2017.

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001023-17-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TALIDOMIDA RAFFO / TALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TALIDOMIDA 100 mg; aprobada por Certificado Nº 49.228.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 31113

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada TALIDOMIDA RAFFO / TALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TALIDOMIDA 100 mg, aprobada por Certificado N° 49.228 y Disposición N° 6138/00, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., cuyos textos constan de fojas 57 a 122, para los prospectos, de fojas 156 a 161, para los rótulos y de fojas 123 a 155, para la información para el paciente.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 3 1 113

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6138/00 los prospectos autorizados por las fojas 57 a 78, los rótulos de fojas 156 a 157 y la información para el paciente autorizada por las fojas 123 a 134, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 49.228 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-001023-17-1

DISPOSICIÓN Nº

3 1 113

Jfs

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **3113** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.228 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TALIDOMIDA RAFFO / TALIDOMIDA,
Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS,
TALIDOMIDA 100 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6138/00.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001044-00-9.

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|---|----------------------------------|---|
| Prospectos, Rótulos e información para el paciente. | Anexo de Disposición N° 0177/07. | Prospectos de fs. 57 a 122, corresponde desglosar de fs. 57 a 78. Rótulos de fs. 156 a 161, corresponde desglosar de fs. 156 a 157. Información para el paciente de fs. 123 a 155, corresponde desglosar de fs. 123 a 134.- |



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MONTE VERDE S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 49.228 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

31 MAR 2017

Expediente N° 1-0047-0000-001023-17-1

DISPOSICIÓN N°

Jfs

31 11 13

DR. ROBERTO L...
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

4
2



3173
31 MAR 2017

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

TALIDOMIDA RAFFO
TALIDOMIDA 100 mg
Comprimidos Recubiertos
USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

INDUSTRIA ARGENTINA VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

"MEDICAMENTO SUJETO A FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA. ANTE LA APARICIÓN DE EVENTOS NO DESEADOS DESCRIPTOS O NO EN EL PROSPECTO, SE SOLICITA LO COMUNIQUE AL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA ANMAT. Av. de Mayo 869, piso 11, Capital Federal (CP 1084), Fax: (011) 4342-8684; Teléfono: (011) 4340-0800, interno 1164; e-mail: snfvg@anmat.gov.ar y página web de ANMAT www.anmat.gov.ar."

CUIDADOS ESPECIALES:

ESTE MEDICAMENTO NO DEBE SER SUMINISTRADO A MUJERES EMBARAZADAS BAJO NINGÚN CONCEPTO. TAMPOCO DEBE ADMINISTRARSE A MUJERES EN EDAD FÉRTIL. SU INGESTA PRODUCE MALFORMACIONES FETALES.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dársele a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es TALIDOMIDA RAFFO y para qué se utiliza?
- 2- Antes de usar TALIDOMIDA RAFFO
- 3- ¿Cómo utilizar TALIDOMIDA RAFFO?
- 4- Posibles eventos adversos
- 5- Conservación del envase
- 6- Información adicional

1-¿QUÉ ES TALIDOMIDA RAFFO Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

MONTE VERDE S.A.
Farm. KARINA A. FLORES
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 11562 Mat. Prov. 14128
DNI 20.493.077

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

3 1 11 3



TALIDOMIDA RAFFO contiene como principio activo a la talidomida, que es un fármaco que afecta al modo en que funciona su sistema inmunitario.

TALIDOMIDA RAFFO se usa para:

- Tratar a las personas que han sido recientemente diagnosticadas con mieloma múltiple (MM). Talidomida debe tomarse junto con dexametasona.
- Tratar a las personas que tienen nuevas lesiones moderadas a graves, causadas por la lepra.
- Prevenir y tratar las lesiones cutáneas recurrentes (que vuelven a aparecer) de la lepra.

2- ANTES DE USAR TALIDOMIDA RAFFO

TALIDOMIDA RAFFO puede causar defectos de nacimiento graves y con riesgo para la vida (bebés deformados), o la muerte de un bebé nonato. Las mujeres embarazadas o que planean quedar embarazadas no deben tomar TALIDOMIDA RAFFO.

Las mujeres no deben quedar embarazadas:

- Al menos 4 semanas antes de comenzar a tomar TALIDOMIDA RAFFO
- Durante cualquier interrupción (interrupciones) en su tratamiento con TALIDOMIDA RAFFO
- Mientras toma TALIDOMIDA RAFFO
- Al menos 4 semanas después de suspender el tratamiento con TALIDOMIDA RAFFO

Hable con su médico de inmediato si tuvo relaciones sexuales sin protección o si cree que su método anticonceptivo ha fallado.

Si quedara embarazada mientras toma TALIDOMIDA RAFFO, deje de tomarla de inmediato y llame a su médico inmediatamente.

No tome TALIDOMIDA RAFFO

MONTE VERDE S.A.
Farm. KARINA A. FLORES
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 11562 Mat. Prov. 14128
DNI 20.493.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

31113



- Si está embarazada, planea quedar embarazada o quedara embarazada durante el tratamiento con TALIDOMIDA RAFFO.
- Si es alérgico a la talidomida o a cualquiera de los componentes de TALIDOMIDA RAFFO.

Tenga especial cuidado:

TALIDOMIDA RAFFO puede pasar al semen humano.

- Los hombres, incluidos aquéllos que han tenido una vasectomía, deben usar un preservativo de látex o sintético durante cualquier contacto sexual con una mujer embarazada o una mujer que pueda quedar embarazada, mientras toman TALIDOMIDA RAFFO, durante cualquier interrupción del tratamiento, y durante 4 semanas después de dejar de tomar TALIDOMIDA RAFFO.
- No tenga contacto sexual sin protección con una mujer que está o podría quedar embarazada. Informe a su médico si tuvo un contacto sexual sin protección con una mujer que está o podría quedar embarazada.
- No done esperma mientras toma TALIDOMIDA RAFFO, durante los descansos (interrupciones) en su tratamiento, y hasta 4 semanas después de suspender el tratamiento con TALIDOMIDA RAFFO.
- Si una mujer queda embarazada con su esperma, el bebé puede exponerse a TALIDOMIDA RAFFO y puede nacer con defectos de nacimiento.
- Si su pareja femenina quedara embarazada, debe llamar a su médico inmediatamente.

Coágulos de sangre

Las personas con mieloma múltiple (MM) que toman TALIDOMIDA RAFFO pueden tener un mayor riesgo de que se produzcan coágulos sanguíneos en sus arterias, venas y pulmones. Este riesgo es aún mayor si usted toma dexametasona con TALIDOMIDA RAFFO para tratar su MM. También pueden ocurrir ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares si usted toma TALIDOMIDA RAFFO con dexametasona.

Antes de tomar TALIDOMIDA RAFFO, cuénteles a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. Ciertos medicamentos también pueden

MONTE VERDE S.A.
Farm. KARINA A. FLORES
Co. Directora Técnica
Mat. N.º 11562 Mat. Prov. 14128
DNI 20.493.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

3 9 7 13

aumentar el riesgo de coágulos sanguíneos. Llame a su médico o consiga ayuda médica de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas durante el tratamiento con TALIDOMIDA RAFFO:

- Los signos o síntomas de un coágulo de sangre en el pulmón, brazo o pierna pueden incluir: dificultad para respirar, dolor en el pecho o hinchazón de brazos o piernas;
- Los signos o síntomas de un ataque al corazón pueden incluir: dolor en el pecho que puede extenderse a los brazos, el cuello, la mandíbula, la espalda o el área del estómago (abdomen), sudor, dificultad para respirar, malestar o vómitos;
- Los signos o síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir: entumecimiento o debilidad repentina, especialmente en un lado del cuerpo, dolor de cabeza intenso o confusión, o problemas con la visión, el habla o el equilibrio.

Tenga en cuenta que:

Debe informar a su médico si:

- Tiene antecedentes de convulsiones
- Bebe alcohol con frecuencia
- Planea someterse a una cirugía
- Tiene cualquier otra condición médica
- Está amamantando. TALIDOMIDA RAFFO no debe ser utilizada por las mujeres que están amamantando. No se sabe si TALIDOMIDA RAFFO pasa a su leche materna y perjudica a su bebé.

Debe informar a su médico o farmacéutico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos adquiridos con y sin receta, vitaminas y suplementos de hierbas. TALIDOMIDA RAFFO y otros medicamentos pueden afectarse mutuamente causando efectos secundarios graves. Ciertos medicamentos pueden afectar la forma en que funcionan las pastillas, las inyecciones, los parches o los implantes anticonceptivos, y usted podría quedar embarazada.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos para mostrarle a su médico y farmacéutico.

MONTE VERDE S.A.
Farm. KARINA A. FLORES
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 11562 Mat. Prov. 14128
DNI 20.493.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

3 1 13



No se sabe si TALIDOMIDA RAFFO es seguro y eficaz en niños menores de 12 años de edad.

No debe compartir TALIDOMIDA RAFFO con otras personas. Puede causar defectos de nacimiento y otros problemas serios.

No debe donar sangre mientras toma TALIDOMIDA RAFFO, durante las interrupciones y hasta 4 semanas después de suspender TALIDOMIDA RAFFO. Si alguien que está embarazada recibe su sangre donada, su bebé puede estar expuesto a TALIDOMIDA RAFFO y puede nacer con defectos de nacimiento.

TALIDOMIDA RAFFO puede causar mareos y somnolencia. Evite beber alcohol, manejar maquinaria y conducir un automóvil cuando esté tomando TALIDOMIDA RAFFO. Evite tomar otros medicamentos que le puedan causar somnolencia sin antes hablar con su médico o farmacéutico.

TALIDOMIDA RAFFO contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3- ¿CÓMO UTILIZAR TALIDOMIDA RAFFO?

Antes de prescribir TALIDOMIDA RAFFO, su médico:

- Le explicará que el uso de TALIDOMIDA RAFFO está controlado por el Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Talidomida (PFIT) y de qué se trata el mismo.
- Firmará con usted un consentimiento informado, para lo cual su médico le debe explicar el posible efecto adverso de la teratogenicidad (malformaciones en los bebés) y usted se compromete a utilizar métodos anticonceptivos eficaces.

Si usted es una mujer que puede quedar embarazada:

- Debe realizarse pruebas de embarazo semanales durante 4 semanas, luego cada 4 semanas si su ciclo menstrual es regular, o cada 2 semanas si su ciclo menstrual es irregular. Si se olvida de su período o tiene sangrado inusual, tendrá que hacerse una prueba de embarazo y recibir asesoramiento.
- Debe aceptar usar dos formas diferentes de control de la natalidad eficaz al mismo tiempo cada vez, durante al menos 4 semanas antes,

MONTE VERDE S.A.
Farm. KARINA A. FLORES
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 11562 Mat. Prov. 14128
DNI 20.493.077

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

d

durante la toma, durante cualquier interrupción en su tratamiento y durante al menos 4 semanas después de suspender TALIDOMIDA RAFFO.

Si usted es un hombre que toma TALIDOMIDA RAFFO:

- Debe acordar usar un preservativo de látex o sintético durante el contacto sexual con una mujer embarazada o una mujer que puede quedar embarazada, incluso si ha sido sometido a una vasectomía.

Tome TALIDOMIDA RAFFO exactamente como se lo ha prescrito su médico.

Mantenga los comprimidos de TALIDOMIDA RAFFO en el blíster hasta que tome la dosis diaria.

Trague los comprimidos de TALIDOMIDA RAFFO enteros y con agua.

TALIDOMIDA RAFFO se toma 1 vez al día, al menos 1 hora después de la cena.

La hora de dormir es la mejor hora para tomar TALIDOMIDA RAFFO.

Si toma contacto con un comprimido roto o partido de TALIDOMIDA RAFFO, lave el área de su cuerpo con agua y jabón.

Si olvidó tomar TALIDOMIDA RAFFO

Si olvida una dosis de TALIDOMIDA RAFFO y han pasado menos de 12 horas desde la hora normal, tómela tan pronto como lo recuerde. Si han pasado más de 12 horas, saltee la dosis que olvidó. No tome 2 dosis al mismo tiempo.

Si toma más TALIDOMIDA RAFFO de lo que debe:

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

TALIDOMIDA RAFFO puede provocar efectos adversos de gravedad, incluyendo:

- Somnolencia y cansancio. Evite beber alcohol, manejar maquinaria y conducir un automóvil cuando esté tomando TALIDOMIDA RAFFO. Evite tomar otros medicamentos que le puedan causar somnolencia sin antes hablar con su médico o farmacéutico.
- Daños en los nervios (neuropatía periférica). El daño nervioso es común con TALIDOMIDA RAFFO. Si el daño es grave, puede no desaparecer. Deje de tomar TALIDOMIDA RAFFO y llame a su médico de inmediato si tiene alguno de estos primeros síntomas de daño nervioso en las manos, piernas o pies:
 - Entumecimiento
 - Hormigueo
 - Dolor
 - Sensación de ardor
- Mareo y disminución de la presión arterial al cambiar de posición. TALIDOMIDA RAFFO puede causar una disminución en su presión arterial, y puede sentirse mareado cuando va a levantarse desde una posición acostada o sentada. Cuando cambie de posición, siéntese en posición vertical durante unos minutos antes de pararse para ayudar a prevenir esto.
- Disminución del número de leucocitos. TALIDOMIDA RAFFO puede causar disminución del número de leucocitos, incluyendo neutrófilos. Los neutrófilos son un tipo de glóbulos blancos que son importantes contra las infecciones bacterianas. Su médico debe revisar su recuento de glóbulos blancos antes y regularmente mientras toma TALIDOMIDA RAFFO.

MONTE VERDE S. A.
Firma: KARINA A. FLORES
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 11562 Mat. Prov. 11562
DNI 20.493 1107

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

- Disminución del número de plaquetas. TALIDOMIDA RAFFO puede causar disminución del número de plaquetas. Su médico debe revisar su recuento de plaquetas antes y regularmente mientras toma TALIDOMIDA RAFFO. Informe a su médico si usted tiene signos y síntomas de sangrado tales como:
 - Pequeñas manchas rojas o púrpuras en su cuerpo
 - Sangrado inusual o moretones
 - Sangrado nasal
 - Vómitos o tos con sangre
 - Heces de color rojo brillante o alquitrán

- Aumento del virus VIH en la sangre. Si usted es VIH positivo, su médico debe revisar su carga viral al mes, a los tres meses, y luego cada 3 meses tras el inicio del tratamiento.

- Latidos cardíacos lentos (bradicardia). Informe a su médico si tiene latidos cardíacos lentos, desmayos, mareos o falta de aire.

- Reacciones cutáneas graves. Las reacciones graves de la piel (erupciones y/o ampollas) pueden causar muerte. Llame a su médico de inmediato si tiene alguna reacción cutánea mientras toma TALIDOMIDA RAFFO.

- Convulsiones. Informe de inmediato a su profesional de la salud si tiene una convulsión mientras toma TALIDOMIDA RAFFO.

- Síndrome de Lisis Tumoral (SLT). El SLT es causado por la rápida desintegración de las células cancerosas. El SLT puede causar insuficiencia renal y la necesidad de diálisis, ritmo cardíaco anormal, convulsiones y algunas veces muerte. Su médico puede hacerle un análisis de sangre para comprobar si tiene un SLT.

- Control de la natalidad. Ciertos métodos anticonceptivos pueden plantear un mayor riesgo de efectos adversos graves y no deben utilizarse. Estos riesgos incluyen disminución del recuento de glóbulos y plaquetas y coágulos sanguíneos. El uso de un dispositivo

d

31/11/13



intrauterino (DIU) o un método implantable también pueden aumentar el riesgo de infección o sangrado durante la inserción, extracción o durante el uso del dispositivo.

- Reacciones alérgicas. Con la toma de TALIDOMIDA RAFFO pueden ocurrir reacciones alérgicas graves. Llame a su médico u obtenga ayuda médica de inmediato si usted tiene alguno de estos síntomas de reacción alérgica:
 - Erupción roja con picazón
 - Latido cardíaco acelerado
 - Fiebre
 - Se siente mareado o débil

Las reacciones adversas más comunes de TALIDOMIDA RAFFO en el tratamiento del mieloma múltiple incluyen:

- Cansancio
- Ansiedad
- Disminución de los niveles de calcio
- Disminución de la energía o de la fuerza
- Hinchazón de las manos y pies
- Temblor
- Fiebre
- Constipación
- Pérdida de peso
- Entumecimiento u hormigueo
- Contracciones musculares y calambres
- Bajos niveles de células sanguíneas
- Erupción o descamación de la piel
- Aumento de peso
- Confusión
- Mareos
- Disminución del apetito
- Piel seca
- Náuseas

Las reacciones adversas más comunes de TALIDOMIDA RAFFO en el tratamiento de la lepra incluyen:

- Somnolencia
- Impotencia
- Erupción cutánea
- Disminución de energía o fuerza
- Dolor de cabeza
- Malestar general

MONTE VERDE S. A.
Firma: KARINA A. FLORES
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 11562 Mat. Prov. 14128
DNI 20.493.007

MONTE VERDE S. A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

3 1 1 3



- Mareos

- Dolor

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y la caja.

Mantener en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

6- INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada envase contiene:

El principio activo es talidomida. Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de talidomida.

Los demás componentes son: celulosa microcristalina, lactosa, dióxido de silicio coloidal, povidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y opadry blanco.

Presentación

Envases para uso "uso hospitalario exclusivo" conteniendo 10, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESCRITO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MONTE VERDE S. A.
Farm. MARINA A. FLORES
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 11582 Mat. Prov. 14128
DNI 20.493.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

3 1 1 3



**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N° 49.228

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Marina L. Manzur - Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan (Monte Verde S.A.).

Fecha de la última revisión:

MONTE VERDE S. A.
Farm. KARINA A. FLORES
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 11562 Mat. Prov. 14128
DNI 20.493.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

intrauterino (DIU) o un método implantable también pueden aumentar el riesgo de infección o sangrado durante la inserción, extracción o durante el uso del dispositivo.

- Reacciones alérgicas. Con la toma de TALIDOMIDA RAFFO pueden ocurrir reacciones alérgicas graves. Llame a su médico u obtenga ayuda médica de inmediato si usted tiene alguno de estos síntomas de reacción alérgica:
 - Erupción roja con picazón
 - Latido cardíaco acelerado
 - Fiebre
 - Se siente mareado o débil

Las reacciones adversas más comunes de TALIDOMIDA RAFFO en el tratamiento del mieloma múltiple incluyen:

- | | |
|--|--|
| - Cansancio | - Contracciones musculares y calambres |
| - Ansiedad | - Bajos niveles de células sanguíneas |
| - Disminución de los niveles de calcio | - Erupción o descamación de la piel |
| - Disminución de la energía o de la fuerza | - Aumento de peso |
| - Hinchazón de las manos y pies | - Confusión |
| - Temblor | - Mareos |
| - Fiebre | - Disminución del apetito |
| - Constipación | - Piel seca |
| - Pérdida de peso | - Náuseas |
| - Entumecimiento u hormigueo | |

Las reacciones adversas más comunes de TALIDOMIDA RAFFO en el tratamiento de la lepra incluyen:

- | | |
|--------------------|-----------------------------------|
| - Somnolencia | - Disminución de energía o fuerza |
| - Impotencia | - Dolor de cabeza |
| - Erupción cutánea | - Malestar general |



3 9 1 3 1

PROYECTO DE ROTULO

TALIDOMIDA RAFFO
TALIDOMIDA 100 mg
Comprimidos Recubiertos
USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

CONTENIDO: Envase conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|-----------------------------|-----------|
| Talidomida | 100 mg |
| Celulosa microcristalina | 134 mg |
| Lactosa | 188,75 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 2 mg |
| Povidona | 10 mg |
| Croscarmelosa sódica | 11,25 mg |
| Estearato de magnesio | 4 mg |
| Opadry Blanco | 13,5 mg |

POSOLOGIA: Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

En su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

MONTE VERDE S.A.
Farm. KARINA A. FLORES
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 11562 Mat. Prov. 14128
DNI 20.493.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

"MEDICAMENTO SUJETO A FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA. ANTE LA APARICIÓN DE EVENTOS NO DESEADOS DESCRIPTOS O NO EN EL PROSPECTO, SE SOLICITA LO COMUNIQUE AL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA ANMAT. Av. de Mayo 869, piso 11, Capital Federal (CP 1084), Fax: (011) 4342-8684; Teléfono: (011) 4340-0800, interno 1164; e-mail: snfvg@anmat.gov.ar y página web de ANMAT www.anmat.gov.ar."

CUIDADOS ESPECIALES:

ESTE MEDICAMENTO NO DEBE SER SUMINISTRADO A MUJERES EMBARAZADAS BAJO NINGÚN CONCEPTO. TAMPOCO DEBE ADMINISTRARSE A MUJERES EN EDAD FÉRTIL. SU INGESTA PRODUCE MALFORMACIONES FETALES.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 49.228

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Marina L. Manzur - Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan (Monte Verde S.A.).

Fecha de la última revisión:

NOTA: Igual texto se utilizara para las presentaciones x 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

MONTE VERDE S.A.
Farm. KARINA A. FLORES
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 11562 Mat. Prov. 14128
ONI 20.493.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



5193

PROYECTO DE PROSPECTO

TALIDOMIDA RAFFO
TALIDOMIDA 100 mg
Comprimidos Recubiertos
USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

INDUSTRIA ARGENTINA VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

"MEDICAMENTO SUJETO A FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA. ANTE LA APARICIÓN DE EVENTOS NO DESEADOS DESCRIPTOS O NO EN EL PROSPECTO, SE SOLICITA LO COMUNIQUE AL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA ANMAT. Av. de Mayo 869, piso 11, Capital Federal (CP 1084), Fax: (011) 4342-8684; Teléfono: (011) 4340-0800, interno 1164; e-mail: snfvg@anmat.gov.ar y página web de ANMAT www.anmat.gov.ar."

CUIDADOS ESPECIALES:

ESTE MEDICAMENTO NO DEBE SER SUMINISTRADO A MUJERES EMBARAZADAS BAJO NINGÚN CONCEPTO. TAMPOCO DEBE ADMINISTRARSE A MUJERES EN EDAD FÉRTIL. SU INGESTA PRODUCE MALFORMACIONES FETALES.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|-----------------------------|-----------|
| Talidomida | 100 mg |
| Celulosa microcristalina | 134 mg |
| Lactosa | 188,75 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 2 mg |
| Povidona | 10 mg |
| Croscarmelosa sódica | 11,25 mg |
| Estearato de magnesio | 4 mg |
| Opadry Blanco | 13,5 mg |

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor.
Código ATC: L04A X02

FARMACOLOGÍA

MONTE VERDE S.A.
Farm. MARINA A. FLORES
Co. Directora Técnica
Mat. Nac. 11562 Mat. Prov. 14129
DNI 20:493.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

3113



un estudio farmacocinético de talidomida en sujetos masculinos adultos VIH seropositivos, la talidomida fue detectable en el semen.

Metabolismo: En un estudio farmacocinético en humanos, con talidomida radiomarcada con C¹⁴, el fármaco inalterado fue el componente predominante en circulación. La talidomida no es sustrato del sistema de citocromo P450. A concentraciones terapéuticas, la talidomida no es inhibidora o inductora de enzimas del citocromo P450 humanas *in vitro*, por lo que no se suponen interacciones farmacocinéticas con sustratos, inhibidores o inductores del CYP450.

Eliminación: La media de la semivida de eliminación de talidomida en plasma después de dosis orales únicas fue de 5,5 a 7,3 horas. Después de una sola dosis oral de 400 mg de la talidomida radiomarcada, la recuperación media total fue de 93,6% de la dosis administrada el día 8. La mayor parte de la dosis radiactiva se excretó dentro de las 48 horas después de su administración. En los seres humanos, C¹⁴-talidomida se excreta principalmente en la orina (91,9% de la dosis radiactiva), principalmente en forma de metabolitos hidrolíticos, mientras que la excreción fecal es menor (<2% de la dosis). Menos del 3,5% de la dosis de talidomida se elimina sin cambios por el riñón.

Efectos del peso: Existe una relación lineal entre el peso corporal y el aclaramiento estimado de la talidomida. En los pacientes con MM con un peso corporal de 47 a 133 kg, el aclaramiento de talidomida varió aproximadamente entre 6-12 l/h, lo que representa un aumento del aclaramiento de talidomida de 0.605 l/h por cada 10 kg de aumento del peso corporal.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Sujetos HIV-seropositivos: No parece haber diferencia significativa de los valores paramétricos farmacocinéticos medidos entre sujetos sanos y sujetos HIV-seropositivos después de la administración de una única dosis de talidomida cápsulas.

Pacientes con enfermedad de Hansen: Los pacientes con enfermedad de Hansen, pueden presentar una biodisponibilidad aumentada de talidomida en referencia con sujetos sanos. Este incremento es reflejado tanto en un aumento del área bajo la curva y niveles pico plasmáticos aumentados. Se desconoce el significado clínico de este incremento.

Pacientes con insuficiencia renal: No se ha determinado la farmacocinética de talidomida en pacientes con disfunción renal.

MONTE VERDE S. A.
Farm. MARIA A. FLORES
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 11562 Mat. Prov. 14128
DNI 20.493.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

Pediatría: No se dispone de información farmacocinética en sujetos con edad inferior a 18 años.

INDICACIONES

Mieloma múltiple:

Talidomida en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM) de reciente diagnóstico.

Eritema nudoso leproso:

Talidomida está indicada para el tratamiento agudo de las manifestaciones cutáneas moderadas a graves del eritema nudoso leproso (ENL).

Talidomida también está indicada como terapia de mantenimiento para la prevención y supresión de las manifestaciones cutáneas del ENL recurrente.

Talidomida no está indicada como monoterapia para el tratamiento del ENL en presencia de neuritis moderada a grave.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN, MODO DE ADMINISTRACIÓN

La prescripción de medicamentos a las mujeres en edad fértil debe estar supeditada a la confirmación inicial y continua de resultados de las pruebas de embarazo negativos.

Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis, retrasar o interrumpir el tratamiento en los pacientes que desarrollan reacciones adversas según los Criterios de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer (CTC INC) de grado 3 o 4 y/o según el criterio clínico.

Mieloma múltiple:

Talidomida debe administrarse en combinación con dexametasona en ciclos de tratamiento de 28 días. La dosis de talidomida es de 200 mg administrada por vía oral una vez al día con agua, preferentemente al acostarse y al menos una hora después de la cena.

La dosis de dexametasona es de 40 mg/día administrados por vía oral los días 1-4, 9-12 y 17-20, en ciclos de 28 días.

Los pacientes que desarrollen reacciones adversas tales como constipación, somnolencia o neuropatía periférica pueden beneficiarse si discontinúan la dosis temporalmente o continuarán el tratamiento con menores dosis.

Con la disminución de los efectos adversos, puede volver a darse talidomida en dosis menores o a las dosis previas, según criterio clínico.

3113



Talidomida combinada con melfalán y corticoides en pacientes mayores de 75 años con mieloma múltiple no tratado:

Debido a que los pacientes >75 años tienen un mayor riesgo de reacciones adversas serias con dosis de 200 mg/día, se recomienda una dosis inicial de 100 mg/día de talidomida en estos pacientes.

Asimismo, en los pacientes > 75 años de edad se debe utilizar una dosis inicial reducida de melfalán (0.1–0.2 mg/kg/día) cuando se administre en combinación con talidomida.

Eritema nudoso leproso:

Ante un episodio de ENL cutáneo, talidomida debe iniciarse con dosis de 100 a 300 mg/día, administradas por vía oral una vez al día con agua, preferentemente al acostarse y al menos una hora después de la cena. Los pacientes que pesen menos de 50 kilogramos deben comenzar con la menor dosis.

En los pacientes con una reacción cutánea severa de ENL, o en aquéllos que previamente han requerido mayores dosis para controlar la reacción, la dosificación de talidomida se puede iniciar con dosis más altas, de hasta 400 mg, una vez al día antes de acostarse, o en dosis divididas. En ambos casos debe hacerse con agua y por lo menos 1 hora después de las comidas.

En pacientes con neuritis moderada a grave, asociada a una reacción de ENL grave, los corticosteroides pueden iniciarse de forma concomitante con talidomida. El uso de corticosteroides se puede reducir y discontinuar cuando la neuritis mejora.

La dosificación con talidomida por lo general se debe continuar hasta que los signos y síntomas de reacción activa hayan disminuido, por lo general en un período de al menos 2 semanas. Luego, los pacientes pueden disminuir la dosis de la medicación de a 50 mg cada 2 a 4 semanas.

Los pacientes que tienen una historia documentada de haber requerido tratamiento de mantenimiento prolongado para evitar la recurrencia de ENL cutánea o que tuvieron recaídas, deben mantener la dosis mínima necesaria para controlar la reacción. La disminución de la dosis debe intentarse cada 3 a 6 meses, en decrementos de 50 mg cada 2 a 4 semanas.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad: al principio activo o alguno de los constituyentes de la fórmula.

MONTE VERDE S. A.
Farm. KARINA A. FLORES
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 11562 Mat. Prov. 14128
DNI 20.493.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

31113



- **Embarazo:** Talidomida puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La talidomida está contraindicada en mujeres embarazadas. La talidomida es un potente teratógeno humano, que induce con una alta frecuencia, defectos de nacimiento, graves y potencialmente mortales, incluso después de una sola dosis. Se ha reportado mortalidad en, o poco después del nacimiento, en aproximadamente el 40% de los infantes. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está tomando este medicamento, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con talidomida, el fármaco debe suspenderse inmediatamente.

ADVERTENCIAS

Toxicidad embriofetal:

La talidomida es un potente teratógeno humano que induce, con una alta frecuencia, defectos de nacimiento graves y potencialmente mortales, incluso después de una sola dosis. Se ha reportado mortalidad en, o poco después del nacimiento, en aproximadamente el 40% de los infantes. Cuando no existe un tratamiento alternativo satisfactorio, las mujeres con capacidad de reproducción pueden ser tratadas con talidomida siempre que tomen las precauciones adecuadas para evitar el embarazo.

La ingestión oral es el único tipo de exposición materna a talidomida, conocida por causar defectos de nacimiento asociados con la droga. No hay datos específicos disponibles sobre los riesgos reproductivos de la absorción cutánea o inhalatoria de la talidomida. Sin embargo, las mujeres con capacidad de reproducción deben evitar el contacto con talidomida. Talidomida debe ser almacenado en envases tipo blíster hasta su ingestión. Si hubiera contacto con comprimidos de talidomida rotos o partidos, el área expuesta debe ser lavada con agua y jabón.

Si el personal de salud u otros cuidadores se expusieran a fluidos corporales de los pacientes que recibieron talidomida, el área expuesta debe lavarse con agua y jabón. Deben ser utilizadas precauciones adecuadas, como el uso de guantes, para evitar la posible exposición cutánea a talidomida.

Mujeres en edad fértil:

TALIDOMIDA PUEDE CAUSAR DAÑO FETAL CUANDO SE ADMINISTRA DURANTE EL EMBARAZO. LAS MUJERES EN EDAD FÉRTIL DEBEN EVITAR EL EMBARAZO 4 SEMANAS ANTES DE INICIAR LA TERAPIA, MIENTRAS TOMAN, DURANTE LAS INTERRUPCIONES DE DOSIS Y POR LO MENOS 4 SEMANAS DESPUÉS DE TERMINAR EL TRATAMIENTO CON TALIDOMIDA.

MONTE VERDE S. A.
Farm. KARINA A. FLORES
C/Directora Técnica
Mat. Nac. 11562 Mat. Prov. 14128
DNI 20.493.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

3173



Las mujeres en edad fértil deben comprometerse a abstenerse continuamente de tener relaciones sexuales heterosexuales o a utilizar dos métodos de anticoncepción confiable simultáneamente. La anticoncepción debe comenzar 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con talidomida, durante la terapia, durante las interrupciones de las dosis y continuar durante 4 semanas después de la interrupción de la administración de talidomida. La anticoncepción confiable está indicada incluso cuando ha habido un historial de infertilidad, a menos que se deba a una histerectomía. Las mujeres en edad fértil deben ser referidas a un ginecólogo para determinar los métodos anticonceptivos, si fuera necesario.

Las mujeres en edad fértil deben tener 2 pruebas de embarazo negativas antes de iniciar el tratamiento con talidomida. La primera prueba se debe realizar dentro de 10-14 días, y la segunda prueba dentro de 24 horas antes de prescribir talidomida. Una vez que el tratamiento ha comenzado y durante las interrupciones de las dosis, se deben realizar pruebas de embarazo semanalmente durante las primeras 4 semanas de uso, y repetirse cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares. Si los ciclos menstruales son irregulares, la prueba de embarazo se debe realizar cada 2 semanas. Si una paciente presenta amenorrea o si hay alguna anomalía en su sangrado menstrual deben realizarse pruebas de embarazo y brindar consejo médico. El tratamiento con talidomida debe interrumpirse durante esta evaluación.

Varones con capacidad reproductiva:

La talidomida está presente en el semen de los pacientes que reciben el fármaco. Por lo tanto, los hombres siempre deben utilizar un preservativo de látex o sintético durante el contacto sexual con mujeres en edad fértil, mientras estén tomando talidomida y hasta 28 días después de discontinuar el tratamiento, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los pacientes varones que toman talidomida no deben donar esperma.

Donación de sangre:

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento con talidomida y hasta 1 mes después de la discontinuación del mismo, debido a que la sangre puede ser transfundida a una paciente embarazada cuyo feto no debe ser expuesto a talidomida.

Tromboembolismo arterial y venoso:

El tratamiento con talidomida en pacientes con MM resulta en un incremento del riesgo de tromboembolismo venoso (tales como trombosis venosa profunda y embolia pulmonar). También se han observado cardiopatía isquémica, incluyendo infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en pacientes tratados previamente con talidomida y dexametasona.

MONTE VERDE S. A.
Farm. KARINA A. FLORES
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 11562 Mat. Prov. 14123
DNI 20.493.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



El riesgo parece ser mayor durante los primeros 5 meses del tratamiento. Este riesgo aumenta significativamente cuando la talidomida se utiliza en combinación con agentes quimioterápicos y esteroides, incluyendo dexametasona. La historia previa de eventos tromboembólicos o la administración concomitante de agentes eritropoyéticos u otros agentes, como la terapia de reemplazo hormonal, también pueden aumentar el riesgo trombótico en estos pacientes. Además, es importante destacar que en este tipo de pacientes pueden existir factores de riesgo adicionales para presentar tromboembolismos, como la edad, el sexo masculino y el proceso maligno de base.

Se debe considerar la profilaxis trombótica, como mínimo, durante los primeros 5 meses de tratamiento, en base a una evaluación de los factores de riesgo subyacentes de los pacientes individuales. Se recomienda el uso de fármacos profilácticos antitrombóticos, como las heparinas de bajo peso molecular o la warfarina. La decisión de adoptar medidas profilácticas antitrombóticas debe tomarse después de llevar a cabo una valoración minuciosa de los factores de riesgo individuales de cada paciente.

Los pacientes y los médicos deben estar atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Los pacientes deben ser instruidos para buscar atención médica si desarrollaran síntomas tales como: dificultad para respirar, dolor en el pecho, y/o la inflamación de piernas o brazos. Los agentes que puedan aumentar el riesgo de tromboembolismo, se deben utilizar con precaución

Somnolencia y cansancio:

La talidomida frecuentemente produce somnolencia y cansancio. Los pacientes deben ser instruidos para evitar situaciones en las que la somnolencia puede constituir un problema y para no asociar otras medicaciones que puedan provocar somnolencia, sin el adecuado consejo médico. Los pacientes deben ser advertidos en cuanto al posible deterioro de las capacidades mental y/o física, necesarias para el desempeño de las tareas peligrosas, como conducir un vehículo u operar maquinaria compleja o peligrosa. Puede ser necesaria una reducción de la dosis.

Neuropatía periférica:

La talidomida causa daño nervioso, que puede ser permanente. La neuropatía periférica es una reacción adversa común ($\geq 10\%$) y potencialmente grave relacionada al tratamiento con talidomida, que puede ser irreversible. La neuropatía periférica generalmente ocurre después del uso crónico, durante meses. Sin embargo, se ha descrito neuropatía periférica tras un uso relativamente corto. La correlación con la dosis acumulada no está clara. Los síntomas pueden aparecer algún tiempo después de que el tratamiento con talidomida se haya interrumpido y pueden resolverse lentamente o no.

Pocos informes de neuropatía han surgido durante el tratamiento del ENL, a pesar del prolongado período de tratamiento con talidomida. Sin embargo, la

MONTE VERDE S.A.
Farm. KARINA A. FLORES
Co-Directora Técni
Mat. Nac. 11562 Mat. Pro:
DNI 20.493.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

incapacidad clínica para diferenciar la neuropatía causada por la talidomida, de la neuropatía producida en la enfermedad de Hansen dificulta determinar exactamente la incidencia de la neuropatía relacionada con talidomida en los pacientes con ENL tratados con talidomida.

Los pacientes deben ser examinados a intervalos mensuales durante los 3 primeros meses de terapia con talidomida para permitirle al médico detectar los primeros signos de neuropatía, que incluyen entumecimiento, hormigueo o dolor de manos y pies. Luego, los pacientes deben ser evaluados periódicamente durante el tratamiento. Los pacientes deben ser regularmente asesorados, interrogados y evaluados en busca de signos o síntomas de neuropatía periférica. Se deben considerar las pruebas electrofisiológicas, que consisten en la medición de las amplitudes de los potenciales de acción nerviosos sensitivos (SNAP), basales y cada 6 meses, para detectar la neuropatía asintomática. Si se desarrollaran síntomas de neuropatía inducida por talidomida, se debe suspender inmediatamente su administración para limitar el daño, si fuera clínicamente adecuado. El tratamiento con talidomida sólo debería reiniciarse si la neuropatía vuelve al estado basal.

En pacientes que reciben talidomida, se deben utilizar con precaución otros fármacos que estén asociados con neuropatía.

Mareo e hipotensión ortostática:

Se les debe informar a los pacientes que la talidomida puede causar mareo e hipotensión ortostática y que por ello, deben sentarse durante unos minutos antes de levantarse desde una posición de decúbito.

Neutropenia:

Con el uso de talidomida puede producirse disminución del conteo de glóbulos blancos, incluyendo neutropenia. El tratamiento no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $< 750/\text{mm}^3$. Deben realizarse recuentos de glóbulos blancos y su fórmula diferencial, antes y durante el tratamiento, especialmente en pacientes que pueden ser más propensos a la neutropenia, tales como los pacientes con serología positiva para HIV. Si el RAN disminuye por debajo de $750/\text{mm}^3$ durante el tratamiento, el esquema terapéutico del paciente debe ser reevaluado y, si la neutropenia persiste, se debe considerar suspender el tratamiento con talidomida, si fuera clínicamente posible.

Trombocitopenia:

Se ha reportado trombocitopenia de grado 3 o 4 en asociación con el uso clínico de la talidomida. Se deben realizar hemogramas, incluyendo recuento de plaquetas, para su control. Puede ser necesaria una reducción de la dosis, el retraso o la interrupción del tratamiento. Se deben vigilar los signos y síntomas de

hemorragia, incluyendo petequias, epistaxis y hemorragia gastrointestinal, especialmente si la medicación concomitante puede aumentar el riesgo de sangrado.

Carga viral de VIH aumentada:

En estudios con talidomida en pacientes VIH-seropositivos, se observó que los niveles de VIH-RNA en plasma aumentaron (cambio medio = 0,42 log₁₀ copias VIH-RNA/ml). La importancia clínica de este aumento es desconocido. Los estudios se realizaron antes de la disponibilidad de la terapia antirretroviral de gran actividad. Hasta que la importancia clínica de este hallazgo sea entendido, en pacientes VIH-seropositivos, la carga viral debe medirse después del primer y tercer mes de tratamiento y posteriormente cada 3 meses.

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). Algunos de los casos de reactivación del herpes zóster produjeron la diseminación del herpes zóster, teniendo que suspender temporalmente el tratamiento con talidomida y administrar un tratamiento antiviral adecuado.

Algunos de los casos de reactivación del VHB progresaron a insuficiencia hepática aguda y dieron lugar a la interrupción del tratamiento con talidomida. Antes de iniciar el tratamiento con talidomida, se debe determinar la presencia del virus de la hepatitis B. En los pacientes con un resultado positivo para la infección por el VHB, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar los signos y síntomas de la reactivación viral, incluida la infección activa por el VHB durante todo el tratamiento.

Bradicardia:

Se han reportado casos de bradicardia en asociación al uso de talidomida, algunos de ellos han requerido intervención médica. El significado clínico y la etiología subyacente de la bradicardia con talidomida son, actualmente, desconocidos. Se debe controlar a los pacientes para detectar el desarrollo de bradicardia y/o síncope. Se pueden requerir la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Los medicamentos conocidos para disminuir la frecuencia cardíaca se deben utilizar con precaución en pacientes que reciben talidomida.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica:

MONTE VERDE S.A.
Farm. KARINA A. FLORES
Dg-Directora Técnica
Mat. Nac. 11562 Mat. Prov. 1
DNI 20.493.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Wasth
APODERADA

3113



Se han informado reacciones dermatológicas graves incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, que puede ser mortal.

Talidomida debe suspenderse si se produce una erupción en la piel y sólo debe reanudarse tras la correspondiente evaluación clínica. Si la erupción fuera exfoliativa, purpúrica, o bullosa o si se sospechara síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica, el uso de talidomida no debe reanudarse.

Convulsiones:

Durante el uso luego de la aprobación de talidomida, se informaron casos de convulsiones, incluyendo convulsiones tónico-clónicas generalizadas.

Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no se pueden realizar las estimaciones de frecuencia. La mayoría de los pacientes tenían trastornos que pudieron predisponer a la actividad convulsiva, y no se sabe si la talidomida tuvo alguna influencia epileptógena. Durante el tratamiento con talidomida, los pacientes con antecedentes de convulsiones o con otros factores de riesgo para el desarrollo de convulsiones deben ser estrechamente vigilados para detectar cambios clínicos que podrían precipitar convulsiones agudas.

Síndrome de lisis tumoral:

Se debe controlar a los pacientes con riesgo de desarrollar síndrome de lisis tumoral (por ejemplo, los pacientes con elevada carga tumoral antes del tratamiento) y tomar las precauciones adecuadas.

Riesgos con anticonceptivos:

Algunos métodos anticonceptivos pueden presentar un mayor riesgo de efectos adversos o estar médicamente contraindicados en pacientes tratados con talidomida. Debido a que algunos pacientes pueden desarrollar, neutropenia y/o trombocitopenia severa repentina, el uso de un dispositivo intrauterino (DIU) o anticonceptivos implantables en estos pacientes puede llevar a un aumento del riesgo de infección y sangrado, ya sea en la inserción, la remoción o durante su uso.

El tratamiento con talidomida, la presencia de una neoplasia subyacente, y/o el uso de un anticonceptivo que contenga estrógenos pueden incrementar el riesgo de tromboembolismo. No se sabe si estos riesgos de tromboembolismo son aditivos. Sin embargo, deben tenerse en cuenta al elegir los métodos anticonceptivos.

Hipersensibilidad:

Se han informado casos de hipersensibilidad asociadas al uso de talidomida. Los signos y síntomas pueden incluir la aparición de erupción macular eritematosa, fiebre, taquicardia e hipotensión. Si los mismos fueran graves, pueden requerir la

MONTE VERDE S. A.
Farm. KARINA A. FLORES
Co-Directora Téc.
Mat. Nac. 11562 Mat. Pro.
DNI 20 493 007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

3 1 13



interrupción del tratamiento. Si la reacción se repite cuando se reanuda la administración, debe interrumpirse el uso de talidomida.

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

Se ha observado un aumento estadísticamente significativo de LMA y SMD en un estudio clínico en pacientes con mieloma múltiple 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. Se debe tener en cuenta el beneficio obtenido con talidomida y el riesgo de aparición de LMA y SMD antes de iniciar el tratamiento con talidomida en combinación con melfalán y prednisona. Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer e instaurar el tratamiento indicado.

Trastornos hepáticos:

Se han notificado trastornos hepáticos, principalmente resultados anómalos en las pruebas de la función hepática. No se ha identificado ningún patrón específico entre las anomalías hepatocelulares y las anomalías colestáticas, y en algunos casos la presentación era mixta. La mayoría de las reacciones se produjeron en los 2 primeros meses de tratamiento y remitieron de forma espontánea sin tratamiento tras la interrupción de talidomida. 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.

Hipertensión pulmonar:

Se han notificado casos de hipertensión pulmonar, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con talidomida. Se debe evaluar a los pacientes para detectar los signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente antes y durante el tratamiento con talidomida.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)/Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS):

Se han reportado casos de PRES/RPLS. Los signos y síntomas incluyeron alteración visual, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES/RPLS requiere confirmación mediante imágenes cerebrales. La mayoría de los casos notificados tenían factores de riesgo reconocidos para PRES/RPLS, incluyendo hipertensión, insuficiencia renal y uso concomitante de altas dosis de corticosteroides y/o quimioterapia.

PRECAUCIONES

MONTE VERDE S. A.
Farm. KARINA A. FLORES
Co. Directora Técnica
Mat. N.º. 11562 Mat. Prov. 14128
DNI 20.493.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

d

Uso pediátrico:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad.

Uso geriátrico:

Los pacientes > 65 que participaron en un estudio clínico con talidomida y dexametasona tuvieron una mayor incidencia de la fibrilación auricular, constipación, fatiga, náuseas, hipopotasemia, trombosis venosa profunda, hiperglucemia, embolia pulmonar, y astenia en comparación con pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal:

No se han realizado estudios clínicos con talidomida en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se espera que la insuficiencia renal influya en la exposición al fármaco ya que < 3,5 % de la dosis se excreta en la orina como fármaco inalterado.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática.

Excipientes:

Los comprimidos de TALIDOMIDA RAFFO contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

In vitro, talidomida no es un sustrato, no inhibe, ni induce a las isoenzimas del citocromo P450 humanas (CYP450). Por lo tanto, no se pueden anticipar interacciones farmacocinéticas cuando talidomida se administra conjuntamente con medicamentos que son sustratos, inhibidores o inductores del citocromo P450.

Opiáceos, antihistamínicos, antipsicóticos, ansiolíticos, y otros depresores del SNC (incluyendo el alcohol):

Se debe evitar el uso de opiáceos, antihistamínicos, antipsicóticos, ansiolíticos, y otros depresores del SNC simultáneamente con talidomida ya que pueden causar un efecto sedante aditivo.

3113



Fármacos bradicardizantes:

El uso de fármacos que enlentecen la conducción cardiaca, concomitantemente con talidomida, puede causar un efecto bradicardizante aditivo por lo que debe utilizarse con precaución. Las drogas cardiovasculares que pueden causar bradicardia incluyen: antagonistas de los canales de calcio, betabloqueantes, bloqueantes adrenérgicos no selectivos y digoxina. Otros fármacos no cardiológicos que pueden causar bradicardia incluyen: bloqueantes H₂ (por ejemplo, famotidina, cimetidina), litio, antidepresivos tricíclicos y bloqueantes neuromusculares (succinilcolina).

Una dosis única de digoxina no tiene ningún efecto sobre el perfil farmacocinético de la talidomida. La seguridad del uso concomitante a largo plazo de ambas drogas no ha sido evaluada.

Fármacos que causan neuropatía periférica:

El uso de fármacos que causan la neuropatía periférica (por ejemplo, bortezomib, amiodarona, cisplatino, docetaxel, paclitaxel, vincristina, disulfiram, fenitoína, metronidazol, alcohol) puede provocar un efecto aditivo y se deben utilizar con precaución.

Anticonceptivos hormonales:

Los anticonceptivos hormonales aumentan el riesgo de tromboembolismo. No se sabe si el uso concomitante de anticonceptivos hormonales aumenta aún más el riesgo de tromboembolismo con talidomida.

La coadministración de una dosis única de noretindrona y etinil estradiol con talidomida, no modificó la farmacocinética del anticonceptivo.

Warfarina:

El perfil farmacocinético y el cociente internacional normalizado (INR) de la warfarina en dosis únicas, fueron similares con y sin la coadministración de talidomida 200 mg/día (en estado estacionario). Una dosis única de warfarina no tuvo ningún efecto sobre el perfil farmacocinético de la talidomida.

Fármacos que interfieren con los anticonceptivos hormonales:

El uso combinado de inhibidores de la proteasa del VIH, griseofulvina, modafinilo, penicilinas, rifampicina, rifabutina, fenitoína, carbamazepina, o ciertos suplementos a base de hierbas, tales como la hierba de San Juan, junto con anticonceptivos hormonales, puede disminuir la eficacia de la anticoncepción hasta un mes después de suspender estas terapias concomitantes. Por lo tanto, las mujeres que requieren tratamiento con uno o más de estos medicamentos deben usar otros métodos eficaces de anticoncepción mientras estén tomando talidomida.

Tratamientos concomitantes que pueden aumentar el riesgo de tromboembolismo:

Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que pueden aumentar el riesgo de tromboembolismo, como las terapias que contienen estrógeno, se deben utilizar con precaución en pacientes con mieloma múltiple que reciben talidomida con dexametasona.

CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENÉISIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

No se ha revelado ningún efecto mutagénico ni genotóxico de talidomida en una batería estándar de ensayos de genotoxicidad. No se ha observado evidencia de carcinogenicidad en exposiciones de aproximadamente 15, 13 y 39 veces el AUC estimado en clínica con la dosis inicial recomendada en ratones, ratas macho y ratas hembra, respectivamente.

Los estudios con animales han demostrado diferencias en la susceptibilidad de las especies a los efectos teratógenos de talidomida. En los humanos, talidomida es un teratógeno comprobado.

Un estudio realizado con conejos no ha mostrado efectos en los índices de fertilidad de machos o hembras, aunque se observó degeneración testicular en machos.

Un estudio de toxicidad perinatal y postnatal realizado con conejos a los que se administró talidomida en dosis de hasta 500 mg/kg/día dio como resultado abortos, aumento de mortalidad neonatal y disminución de la viabilidad de las crías durante la lactancia. Las crías de madres tratadas con talidomida presentaron un aumento de abortos, una disminución de la ganancia de peso corporal, alteraciones del aprendizaje y la memoria, disminución de la fertilidad y un índice reducido de embarazos.

EMBARAZO:

TALIDOMIDA PUEDE CAUSAR DAÑO EMBRIO-FETAL CUANDO SE ADMINISTRA A UNA MUJER EMBARAZADA Y SU USO ESTÁ CONTRAINDICADO DURANTE EL EMBARAZO.

Talidomida es un teratógeno humano que induce una alta frecuencia de defectos de nacimiento graves y potencialmente mortales como amelia (ausencia de extremidades), focomelia (miembros cortos), hipoplasticidad de los huesos, ausencia de huesos, anomalías en el oído externo (incluyendo anotia, micropina, canales auditivos externos pequeños o ausentes), parálisis facial, anomalías en los ojos (anofthalmos, microftalmos), y defectos congénitos del corazón. También se han documentado trastornos del aparato digestivo, del tracto urinario y de los

30912



genitales y se ha informado mortalidad en el 40% de los lactantes o poco después del nacimiento. Incluso una sola dosis tomada por una mujer embarazada puede causar defectos de nacimiento. Si este medicamento se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

LACTANCIA

Se desconoce si la talidomida es excretada en la leche humana. Debido a que muchas drogas son excretadas en leche humana y debido al potencial de serias reacciones adversas en los lactantes que podrían ser producidas por la talidomida, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia materna o discontinuar la droga, considerando la importancia de la droga para la madre.

REACCIONES ADVERSAS

Teratogénesis:

La reacción adversa más seria asociada con la talidomida es su teratogenicidad humana documentada. El riesgo de severos defectos congénitos, básicamente focomielia o muerte del feto, es extremadamente alto durante el período crítico del embarazo. El período crítico es estimado, dependiendo de la información, entre los 35 y los 50 días después del último período menstrual. El riesgo de defectos congénitos potencialmente severos fuera de este período crítico es desconocido, pero puede ser importante. Basándose en los conocimientos actuales, la talidomida no debe utilizarse en ningún momento durante el embarazo.

Debido a que la talidomida está presente en el semen de los pacientes que reciben el fármaco, los hombres que reciben talidomida deben usar siempre un preservativo durante cualquier contacto sexual con las mujeres en edad fértil, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa.

Tromboembolismo arterial y venoso:

Se ha reportado un aumento en el riesgo de tromboembolismo venoso (como trombosis venosa profunda y embolia pulmonar), cardiopatía isquémica (incluyendo infarto de miocardio) e ictus en pacientes con mieloma múltiple (MM) tratados con talidomida.

Neuropatía periférica:

La neuropatía periférica es una reacción adversa muy común, potencialmente grave, relacionada al tratamiento con talidomida, que puede resultar en daño irreversible. La neuropatía periférica generalmente ocurre después del uso crónico durante un período de meses. Sin embargo, también existen informes que siguen a un uso relativamente corto. La incidencia de neuropatía que conduce a

suspensión, reducción o interrupción de la dosis, aumenta con la dosis acumulada y la duración de la terapia. Los síntomas pueden ocurrir algún tiempo después de que el tratamiento con talidomida haya finalizado y puede o no resolverse lentamente.

Somnolencia, mareos y erupción son las reacciones adversas más comúnmente observadas asociadas con el uso de talidomida.

Los perfiles de eventos adversos de los ensayos clínicos se resumen a continuación.

Reacciones adversas en estudios clínicos en pacientes con mieloma múltiple:

Las reacciones adversas enumeradas, corresponden a las observadas con una frecuencia $\geq 10\%$ en estudios clínicos con talidomida y dexametasona.

Las reacciones adversas **más frecuentes** fueron:

Fatiga, hipocalcemia, edema, edema periférico, astenia, constipación, dispepsia, parestesia, neuropatía sensorial, disnea, debilidad muscular, leucopenia, neutropenia, rash/descamación, confusión, anorexia, náusea, ansiedad/agitación, depresión, temblor, fiebre, pérdida de peso, trombosis/embolismo, neuropatía motora, ganancia de peso, mareos, piel seca, neumonía, hiperglucemia, trombosis venosa profunda.

Otras reacciones observadas fueron: disminución de la conciencia, disminución de leucocitos, disminución de neutrófilos, boca seca, mialgia, artralgia, aumento de la bilirrubina.

Las reacciones adversas de **grado 3/4** reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron: Neumonía, bronconeumonía, astenia, hipocalcemia, síncope, neuropatía periférica, accidente cerebrovascular, fibrilación auricular, isquemia de miocardio, trombosis venosa profunda, constipación, aumento de peso, neutropenia, embolismo pulmonar, ansiedad, confusión y vértigo.

Con mucha **menor frecuencia** se observaron:

Vómitos, peritonitis, perforación diverticular, somnolencia, hipoestesia, polineuropatía, accidente isquémico transitorio, bronquitis, alteración del humor, hipotensión, hipotensión ortostática, bradicardia, visión borrosa.

Reacciones adversas en estudios clínicos en pacientes con eritema nodoso leproso, incluyendo a los pacientes con serología positiva para VIH:

3 9 11 13



Las reacciones adversas enumeradas, corresponden a las observadas con una frecuencia $\geq 10\%$ en estudios clínicos con talidomida con dosis de 50-300 mg/día.

Las reacciones adversas **más frecuentes** fueron:

Somnolencia, rash y cefalea.

Otras reacciones fueron:

Dolor abdominal, herida accidental, astenia, dolor de espalda, escalofríos, edema facial, fiebre, infección, malestar, dolor de cuello, rigidez de cuello, dolor, anorexia, constipación, diarrea, boca seca, flatulencia, anomalías de la función hepática, náuseas, moniliasis oral, dolor dental, anemia, leucopenia, linfadenopatía, edema periférico, hiperlipidemia, aumento de SGOT, agitación, mareos, insomnio, nerviosismo, neuropatía, parestesia, temblor, vértigo, faringitis, rinitis, sinusitis, acné, dermatitis micótica, trastornos en las uñas, prurito, rash maculopapular, sudoración, albuminuria, hematuria, impotencia.

Las reacciones adversas observadas en estudios con talidomida con dosis ≥ 400 mg/día no enumeradas previamente fueron:

Distensión abdominal, fiebre, fotosensibilidad, dolor en las extremidades superiores, bradicardia, hipertensión, hipotensión, trastorno vascular periférico, taquicardia, vasodilatación, anorexia, aumento del apetito, aumento de peso, boca seca, dispepsia, hígado agrandado, eructación, flatulencia, aumento de enzimas hepáticas, obstrucción intestinal, vómitos, disminución de la ESR, eosinofilia, granulocitopenia, anemia hipocrómica, leucemia, leucocitosis, leucopenia, VCM elevado, recuento de glóbulos rojos anormal, bazo palpable, trombocitopenia, secreción inadecuada de ADH, amiloidosis, aumento de bilirrubina, aumento de creatinina, cianosis, diabetes, edema, alteraciones electrolíticas, hiperglucemia, hipercalemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hipoproteinemia, LDH aumentada, fósforo disminuido, SGPT aumentada, artritis, fragilidad ósea, hipertensión, trastornos articulares, calambres en las piernas, mialgia, miastenia, trastorno del periostio, pensamiento anormal, agitación, amnesia, ansiedad, causalgia, parestesia circumoral, confusión, depresión, euforia, hiperestesia, insomnio, nerviosismo, neuralgia, neuritis, neuropatía, parestesia, neuritis periférica, psicosis, tos, enfisema, epistaxis, embolia pulmonar, rales, infección respiratoria superior, alteración de la voz, acné, alopecia, piel seca, erupción eccematosa, dermatitis exfoliativa, ictiosis, engrosamiento perifolicular, necrosis cutánea, seborrea, sudoración, urticaria, erupción versículo-bullosa, ambliopía, sordera, ojo seco, dolor ocular, tinnitus, disminución de la depuración de creatinina, hematuria, orquitis, proteinuria, piuria, aumento de la frecuencia urinaria.

Otros eventos adversos observados en pacientes con serología positiva para el VIH en estudios no controlados fueron:

MONTE VERDE S.A.
Farm. KARINA A. FLORES
Co. Directora Técnica
Mat. Néc. 41562 Mat. Prov. 14107
DNI 20.493.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

d

Ascitis, SIDA, reacción alérgica, celulitis, dolor de pecho, escalofríos, fiebre, quiste, disminución del recuento de CD4, edema facial, síndrome gripal, hernia, alteraciones de la hormona tiroidea, moniliasis, reacción de fotosensibilidad, sarcoma, sepsis, infección viral, angina de pecho, arritmia, fibrilación auricular, bradicardia, isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, tromboflebitis profunda, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, hipertensión, hipotensión, murmullo cardíaco, infarto de miocardio, palpitaciones, pericarditis, hipotensión postural, síncope, taquicardia, tromboflebitis, trombosis, colangitis, colitis, dispepsia, disfagia, esofagitis, gastroenteritis, trastornos gastrointestinales, hemorragia gastrointestinal, trastorno de las encías, hepatitis, pancreatitis, parotiditis, periodontitis, estomatitis, decoloración de la lengua, trastornos dentarios, anemia aplásica, anemia macrocítica, anemia megaloblástica, anemia microcítica, avitaminosis, aumento de la bilirrubina, deshidratación, hipercolesterolemia, hipoglucemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la lipasa, aumento de la creatinina sérica, edema periférico, mialgia, miastenia, marcha anormal, ataxia, disminución de la libido, disminución de los reflejos, demencia, disestesia, discinesia, labilidad emocional, hostilidad, hipoalgesia, hipercinesia, incoordinación, meningitis, trastorno neurológico, temblor, vértigo, apnea, bronquitis, trastorno pulmonar, edema pulmonar, neumonía (incluida la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*), rinitis, angioedema, neoplasia benigna de la piel, eccema, herpes simple, síndrome de Stevens-Johnson incompleto, trastorno de las uñas, prurito, psoriasis, decoloración de la piel, trastornos de la piel, conjuntivitis, trastornos oculares, trastornos del lagrimeo, retinitis, alteración del gusto.

Experiencia luego de la comercialización:

Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Sistema Cardiovascular: arritmias cardíacas incluyendo fibrilación auricular, bradicardia, taquicardia, síndrome del seno enfermo, anomalías del ECG, infarto de miocardio.

Sistema digestivo: perforación intestinal, perforación gastrointestinal, obstrucción intestinal, hemorragia gastrointestinal.

Metabólicas y Endocrinas: desequilibrio electrolítico incluyendo hipercalcemia o hipocalcemia, hiperpotasemia e hipopotasemia, hiponatremia, hipotiroidismo, aumento de la fosfatasa alcalina, síndrome de lisis tumoral.

Sistema nervioso: cambios en el estado mental o estado de ánimo, incluyendo depresión e intentos de suicidio, alteraciones en la conciencia incluyendo letargo, síncope, pérdida de la conciencia o estupor, convulsiones incluyendo Grand mal y

estado epiléptico, enfermedad de Parkinson, accidente cerebrovascular, síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES).

Piel y apéndices: eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica.

Sanguíneas y linfáticas: disminución del recuento de glóbulos blancos incluyendo neutropenia y neutropenia febril, cambios en el tiempo de protrombina, pancitopenia

Sistema respiratorio: derrame pleural, hipertensión pulmonar.

Sistema reproductivo y de la mama: amenorrea, disfunción sexual.

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad, angioedema/urticaria.

Trastornos del oído y del laberinto: alteración auditiva/sordera.

Trastornos Renales y urinarios: insuficiencia renal.

Trastornos hepáticos: pruebas anormales de la función hepática.

Infecciones e infestaciones: infecciones víricas, incluida la reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B.

Otras reacciones adversas publicadas en la literatura o reportadas de otras fuentes:

Las siguientes reacciones adicionales han sido identificadas ya sea en la literatura publicada o en informes espontáneos de otras fuentes: insuficiencia renal aguda, amenorrea, estomatitis aftosa, obstrucción del conducto biliar, túnel carpiano, leucemia mielógena crónica, diplopía, disestesia, disnea, enuresis, eritema nudoso, eritroleucemia, caída del pie, galactorrea, ginecomastia, hipoglucemia, hipotiroidismo, linfedema, linfopenia, metrorragia, migraña, mixedema, esclerosis nodular, enfermedad de Hodgkin, nistagmo, oliguria, pancitopenia, petequias, púrpura, síndrome de Raynaud, úlcera de estómago, intento de suicidio, enfermedad pulmonar intersticial e infecciones graves (sepsis fatal incluyendo shock séptico).

ABUSO DE DROGA Y DEPENDENCIA

No se ha informado sobre dependencia física y psíquica en pacientes que toman talidomida. Sin embargo, como con otros tranquilizantes/hipnóticos, también se ha informado que la talidomida crea hábito en los pacientes debido a sus efectos sedantes.

SOBREDOSIFICACIÓN

En la literatura se han descrito sobredosis de hasta 14,4 g. No se han reportado muertes y todos los pacientes con sobredosis se recuperaron sin secuelas.

No hay un antídoto específico para una sobredosis de talidomida. En caso de una sobredosis, se deben vigilar los signos vitales del paciente y administrar cuidados

31913



de apoyo apropiados para mantener la presión arterial y la respiración del paciente.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN

En su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

PRESENTACIÓN

Envases para uso "uso hospitalario exclusivo" conteniendo 10, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 49.228

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

MONTE VERDE S.A.
Farm. KARINA A. FLORES
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 11862 Mat. Prov. 14
DNI 20.493.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



3113

DIRECTORA TÉCNICA: Marina L. Manzur - Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan (Monte Verde S.A.).

Fecha de la última revisión:

MONTE VERDE S.A.
Farm. KARINA A. FLORES
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 11562 Mat. Prov. 14128
DNI 20.493.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA