República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-251-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 19 de Septiembre de 2018

Referencia: 1-0047-0000-004184-18-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004184-18-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma DR. LAZAR Y CÍA S.A.Q., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: TALIDOMIDA LAZAR / TALIDOMIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, TALIDOMIDA 50 mg y 100 mg, autorizado por el Certificado N° 38.554.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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° 1.490/92 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 1°.- Autorízanse los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2018-32809126-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrantes en el documento IF-2018-32809156-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada:

TALIDOMIDA LAZAR / TALIDOMIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, TALIDOMIDA 50 mg y 100 mg, propiedad de la firma DR. LAZAR Y CÍA S.A.Q., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 38.554, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-004184-18-9

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.09.19 18:33:39 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.19 18:33:45 -03'00'

Dr. LAZAR & Cía. S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 2 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO (POR TRIPLICADO)

TALIDOMIDA LAZAR®
TALIDOMIDA 50 - 100 mg
Comprimidos
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

MEDICAMENTO SUJETO A FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA. ANTE LA APARICIÓN DE EVENTOS NO DESEADOS DESCRIPTOS O NO EN EL PROSPECTO, SOLICITAMOS LO COMUNIQUE AL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA A.N.M.A.T. Av. de Mayo 869, piso 11, C.A.B.A. (CP C1084 AAD), Fax: (011) 4342-8684; Teléfono: (01) 340-0800, interno 1164; email: "snfvg@anmat.gov.ar" y página web de A.N.M.A.T. "www.anmat.gov.ar"

CUIDADOS ESPECIALES
Este medicamento no debe ser administrado bajo ningún concepto a mujeres embarazadas. Tampoco debe administrarse a mujeres en edad fértil. Su ingesta produce malformaciones fetales.

Fórmula
Cada comprimido de 100 mg contiene: Talidomida: 100,00 mg; Lactosa: 121,00 mg; Celulosa microcristalina: 108,00 mg; Almidón de maíz: 66,50 mg; Povidona: 18,00 mg; Talco: 17,00 mg; Aerosil: 3,00 mg; Dossna: 1,00 mg; Estearato de magnesio: 2,00 mg; Croscarmelosa sódica: 13,50 mg.

Cada comprimido de 50 mg contiene: Talidomida:
50,00 mg; Lactosa: 60,50 mg; Almidón de maíz: 33,25 mg; Celulosa microcristalina pH 101: 54,00 mg; Dióxido de silicio coloidal: 1,50 mg; Povidona: 9,00 mg; Dossna: 0,50 mg; Talco: 8,50 mg; Croscarmelosa sódica: 6,75 mg; Estearato de magnesio: 1,00 mg.

Acción terapéutica
Agente inmunomodulador
Código ATC : L04A X02

Mecanismo de Acción
El mecanismo de acción de la Talidomida no está completamente aclarado. Posee propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y antiangiogénicas. Los datos disponibles de los estudios *in vitro* y de ensayos clínicos sugieren que los efectos

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 3 MESA DE ENTRADAS

inmunológicos de la talidomida pueden variar sustancialmente en diferentes condiciones pero podría estar relacionada a supresión de la excesiva producción de Factor de Necrosis Tumoral Alfa (FNT-α) e inframodulación selectiva de algunas moléculas de adhesión de la superficie celular involucradas en la migración leucocitaria. Como ejemplo, la administración de Talidomida disminuye los niveles circulantes de FNT-α en pacientes con Eritema Nodoso Leproso (ENL), sin embargo se ha observado incremento en los niveles plasmáticos de FNT-α en pacientes HIV seropositivos. Otras propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras de la Talidomida pueden incluir supresión de la participación de macrófagos en la síntesis de prostaglandinas y modulación de la producción de interleuquina-10 e interleuquina-12 por células mononucleares de sangre periférica. El tratamiento con Talidomida en pacientes con Mieloma Múltiple (MM) se acompaña de un aumento en la cantidad de linfocitos NK (*Natural Killers*) circulantes y un aumento de los niveles plasmáticos de interleuquina-2 y gamma-interferón (ambas citoquinas con actividad citotóxica producidas por linfocitos T). Se halló que la Talidomida inhibe la angiogénesis en un modelo *in vitro* con arteria umbilical humana. El proceso celular de angiogénesis inhibido por la Talidomida puede incluir la proliferación de células endoteliales.

Farmacocinética

Absorción: Es lenta luego de la administración oral. La concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente 2 a 5 horas después de la administración. La biodisponibilidad absoluta de Talidomida administrada en cápsulas no ha sido establecida en humanos debido a su escasa solubilidad acuosa. En un estudio en humanos con Talidomida marcada con C^{14}, más del 90% de la radioactividad se recuperó en la orina lo cual sugiere buena absorción oral. Mientras que en sujetos sanos el grado de absorción (medido por el área bajo la curva –ABC-) es proporcional a la dosis, el pico de concentración (Cmax) no lo es. Esta falta de proporcionalidad, sumado al aumento de los valores de Tmax, sugiere que la mala solubilidad de la Talidomida en medio acuoso puede estar afectando la velocidad de absorción. La administración de Talidomida con dieta rica en grasa causa cambios menores (<10%) en el ABC y la Cmax, pero provoca un aumento del Tmax de aproximadamente 6 horas.

Distribución: La media geométrica de unión a proteínas para (+)-(D) y (-)-(L)Talidomida fue de 55% y 66%, respectivamente. La Talidomida fue detectada en semen humano en un estudio farmacocinético en varones adultos HIV positivos que recibían 100 mg/día de Talidomida.

Metabolismo: En un estudio de ADME con Talidomida radiomarcada en humanos, el fármaco inalterado fue el componente predominante en la circulación. La Talidomida no es sustrato del sistema CYP450. En concentraciones terapéuticas, la Talidomida no induce ni inhibe enzimas CYP450 *in vitro*, por lo cual no cabe esperar interacciones farmacológicas con drogas inductoras o inhibidoras del CYP450.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 4 MESA DE ENTRADAS

Eliminación: La media de semivida de eliminación de Talidomida en plasma con dosis orales únicas entre 50 y 400 mg fue de 5,5 a 7,3 horas. Luego de una dosis oral de 400 mg de Talidomida marcada, se recuperó una media del 93,6% hacia el día 8. La mayor parte de la dosis fue excretada dentro de las 48 horas de administrada. En humanos, la C^{14}-Talidomida se excreta principalmente en orina (91,9% de la dosis radiactiva) fundamentalmente como metabolitos hidrolíticos; mientras que la excreción fecal es menor (<2% de la dosis). Menos del 3,5% de la dosis se elimina como Talidomida inalterada por vía renal. Existe una relación lineal entre el peso corporal y el aclaramiento estimado de Talidomida. En pacientes con mieloma múltiple con un peso entre 47 y 133 kg, el aclaramiento de Talidomida osciló aproximadamente entre 6-12 L/h, lo que representa un aumento en el aclaramiento de Talidomida de 0,621 L/h por cada 10 kg de aumento del peso corporal.

Disfunción hepática y renal: El grado de metabolismo hepático de Talidomida por CYP450 es mínimo y la Talidomida intacta no se excreta por vía renal en cantidades significativas. El efecto de la función renal o hepática sobre la farmacocinética de Talidomida es mínimo. En consecuencia no se espera que el metabolismo de la Talidomida se vea afectado por la disfunción hepática o renal. Los datos obtenidos en pacientes con insuficiencia renal en estadío avanzado sugieren ausencia de influencia de la función renal sobre la cinética de la Talidomida.

Pediatría: No se dispone de información farmacocinética en menores de 18 años.

Indicaciones

Mieloma múltiple (MM): Está indicada en combinación con dexametasona para el tratamiento de pacientes con MM de reciente diagnóstico

Eritema nodoso leproso (ENL): Está indicada para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas moderadas a graves del ENL. También como terapia de mantenimiento para la prevención y supresión de las manifestaciones cutáneas de ENL recurrente.

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

Posología y modo de administración

La prescripción de Talidomida a mujeres en edad fértil debe estar supeditada a la confirmación inicial y periódica de pruebas de embarazo negativas durante todo el tratamiento.

Eritema Nodoso Leproso: Iniciar Talidomida en dosis de 100 a 300 mg/día, administrada por vía oral una vez al día con agua, preferentemente antes de acostarse y por lo menos una hora después de la cena. Pacientes de bajo peso (<50 kg) deben comenzar con la menor dosis.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 5 MESA DE ENTRADAS

En el caso de reacciones de ENL severas o antecedentes de haber requerido mayores para controlarlas, puede iniciarse con hasta 400 mg/día en dosis diaria única o dividida.
El tratamiento debe mantenerse hasta que la signosintomatología de la reacción haya disminuido, por lo general un mínimo de dos semanas. Posteriormente se puede disminuir paulatinamente la dosis 50 mg cada 2 a 4 semanas.
Cuando por tratarse de un caso rebelde o con recaídas se requiere mantener en forma prolongada una dosis mínima necesaria para controlar la reacción, la disminución debe intentarse cada 3 a 6 meses, quitando 50 mg cada 2 a 4 semanas.

Mieloma múltiple (MM): La dosis sugerida de Talidomida es de 200 mg/día, por vía oral, en una toma por día con agua, preferentemente antes de acostarse y por lo menos una hora después de la cena. En esquema sugerido la administra en combinación con dexametasona en ciclos de 28 días.
Los pacientes que desarrollen reacciones adversas como constipación, somnolencia intensa o neuropatía periférica pueden beneficiarse con la discontinuación temporal de la dosis o utilizando dosis menores.
En esquemas con melfalán y corticoides en mayores de 75 año sin tratamiento previo, se recomienda una dosis inicial de 100 mg/día.

Precauciones

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la Talidomida en pacientes menores de 12 años.
Uso geriátrico: El perfil de reacciones adversas en pacientes mayores de 75 años tratados con Talidomida 100 mg/día fue similar al de las personas de menos de 75 años tratadas con 200 mg/día. No obstante, los pacientes de mayor edad están potencialmente en riesgo de sufrir reacciones adversas serias con mayor frecuencia.
Insuficiencia renal: No se han realizado estudios específicos, pero dado que menos del 3,5% se excreta como Talidomida inalterada en orina, no es esperable que la insuficiencia renal influya en la exposición al fármaco.
Insuficiencia hepática: No ha sido formalmente estudiada en pacientes con insuficiencia hepática.
Embarazo: La Talidomida puede causar daño embrio-fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Talidomida es un teratógeno humano que induce con elevada frecuencia defectos de nacimiento graves y potencialmente mortales como amelia (agenesia de extremidades), focomelia (miembros cortos), hipoplasia o ausencia de huesos, anomalías en el oído externo (incluyendo anotia, canales auditivos externos pequeños o ausentes), parálisis facial, anomalías oculares (anoftalmos, microftalmos) y cardiopatías congénitas. También se han observado trastornos del aparato digestivo y del aparato urogenital; y se ha comunicado una mortalidad perinatal del 40%.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 6 MESA DE ENTRADAS

Lactancia: Se desconoce si la Talidomida se excreta en la leche materna. Dado el potencial de serios eventos adversos en los lactantes, se debe discontinuar la lactancia o discontinuar el tratamiento, considerando la importancia de la Talidomida para la mujer.

Contraindicaciones

EMBARAZO: Contraindicación absoluta durante el embarazo y su administración a mujeres en edad fértil sin contracepción segura. La Talidomida puede causar daño fetal serio cuando se administra a una mujer embarazada. La Talidomida es un potente teratógeno humano, que con alta frecuencia induce defectos de nacimiento graves y potencialmente mortales, incluso después de una sola dosis. Toda mujer en edad fértil que recibirá Talidomida debe ser advertida e informada de este riesgo. Si ocurriera embarazo durante el tratamiento con Talidomida, debe suspenderse de inmediato el tratamiento y referir a la paciente a un centro especializado en teratología para evaluación y consejo.
Toda sospecha de posible exposición fetal a Talidomida se debe comunicar a la brevedad al Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la ANMAT.

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

Advertencias

Toxicidad Embriofetal: La Talidomida es un potente teratógeno humano, que con alta frecuencia induce defectos de nacimiento graves y potencialmente mortales, incluso después de una sola dosis. Las malformaciones incluyen principalmente ectromelia en miembros superiores y/o inferiores, microtia con ausencia de canal auditivo, malformaciones oculares, cardiopatías congénitas y anormalidades renales. Se ha informado muerte perinatal en aproximadamente el 40% de los infantes expuestos.
La ingestión oral de Talidomida es el único tipo de exposición materna conocido relacionado con malformaciones. No hay datos sobre el riesgo por exposición cutánea o inhalatoria a Talidomida, no obstante ello una mujer embarazada debe evitar absolutamente todo contacto con Talidomida.
Toda sospecha de posible exposición fetal a Talidomida se debe comunicar a la brevedad al Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la ANMAT.
Mujeres en edad fértil: Las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante el mismo, durante las interrupciones y hasta por lo menos 4 semanas después de finalizar el tratamiento con Talidomida.
Se recomienda abstinencia de relaciones sexuales heterosexuales o bien utilizar dos métodos confiables de anticoncepción simultáneos, aun cuando exista historial de infertilidad a menos que ésta se deba a histerectomía.
Antes de iniciar tratamiento con Talidomida debe contarse con dos test de embarazo con resultado negativo, uno 10 a 14 días antes del tratamiento, y otro en las 24 horas previas. Posteriormente, realizar pruebas semanalmente durante el primer mes de tratamiento y luego mensualmente en pacientes con ciclos menstruales regulares o quincenalmente en

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 7

irregulares. Si se observa amenorrea o alguna irregularidad en el sangrado menstrual debe suspender el tratamiento, realizar test de embarazo y brindar consejo médico.

Varones sexualmente activos: La Talidomida está presente en el semen de los varones que reciben el medicamento aunque estuviesen vasectomizados, por lo tanto, deben SIEMPRE utilizar preservativos durante una relación sexual con una mujer en edad fértil hasta por lo menos un mes después de haber finalizado el tratamiento. Tampoco deben donar esperma durante igual lapso.

Donación de sangre: Los pacientes en tratamiento con Talidomida no deben donar sangre hasta un mes después de finalizado el mismo, ya que la sangre podría ser trasfundida a una mujer embarazada cuyo feto podría ser afectado.

Tromboembolismo arterial y venoso: En pacientes con MM el tratamiento con Talidomida está relacionado con un aumento del riesgo de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. El riesgo parece mayor durante los primeros 5 meses de tratamiento, y aumenta significativamente cuando la Talidomida se combina con agentes quimioterápicos y corticoides, incluyendo dexametasona. El antecedente de eventos tromboembólicos previos o la administración de agentes eritropoyéticos u hormonales (como la terapia de reemplazo hormonal) aumentan el riesgo trombótico.

Evaluando todos estos factores de riesgo, debe considerarse en cada paciente la necesidad de profilaxis antitrombótica.

Los pacientes y los médicos deben estar atentos a signos y síntomas de tromboembolismo como por ejemplo, dificultad respiratoria, dolor de pecho o hinchazón asimétrica de las piernas.

En pacientes que recibieron Talidomida junto con dexametasona también se observó cardiopatía isquémica (incluyendo infarto de miocardio) y accidente cerebrovascular.

Somnolencia y cansancio: Talidomida produce somnolencia. Los pacientes deben evitar situaciones donde la somnolencia puede ser un problema, y no deben asociar sin consejo médico otras medicaciones que la provoquen. Los pacientes deben ser advertidos del posible deterioro de la capacidad psicofísica de realizar tareas peligrosas, como conducir vehículos o manejar maquinaria compleja o peligrosa.

Neuropatía periférica: La neuropatía periférica es una reacción adversa frecuente (≥10%) y potencialmente severa relacionada con la Talidomida, y puede llegar a ser irreversible. Aunque generalmente aparece con el uso crónico (en estudios de Fase III, luego de 42 semanas), puede aparecer luego de un lapso relativamente breve de tratamiento.

La Talidomida puede potencialmente agravar una neuropatía preexistente.

No hay clara correlación con la dosis acumulada. Los síntomas pueden aparecer incluso después que el tratamiento se haya interrumpido y pueden resolverse lentamente, o no.

Se debe examinar a los pacientes mensualmente durante los primeros 3 meses para detectar entumecimiento, hormigueo o dolor en las manos o los pies, repitiendo luego el examen en forma periódica.

Los pacientes deben ser asesorados, interrogados y evaluados en busca de signosintomatología de polineuritis.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 8 MESA DE ENTRADAS

Debe considerarse la realización de pruebas electrofisiológicas (medición de potencia de acción sensitivos) basales y semestrales para detectar neuropatía asintomática.
Ante la aparición de neuropatía inducida por Talidomida el tratamiento debe ser suspendido siempre que fuera clínicamente posible, y sólo debería ser reiniciado luego de revertido el trastorno neuropático.
En personas tratadas con Talidomida deben evitarse, o utilizar con precaución, otros fármacos causantes de neuropatía.
Neutropenia: Talidomida puede causar disminución del número de leucocitos, incluyendo neutropenia. Se recomienda realizar recuento de blancos y fórmula leucocitaria antes y durante el tratamiento, especialmente en pacientes que por su patología pueden ser más propensos a neutropenia (p.ej. VIH+). No debe administrarse Talidomida si el recuento de neutrófilos es inferior a 750/mm^3. Si el recuento de neutrófilos cae por debajo de dicha cifra debe reevaluarse el tratamiento y suspender la Talidomida si es posible clínicamente.
Trombocitopenia: Se ha comunicado trombocitopenia de grado 3-4 con el uso de Talidomida. Se deben vigilar signos de plaquetopenia como petequias, epistaxis y hemorragia gastrointestinal, especialmente si la medicación concomitante aumenta el riesgo de sangrado. Debe controlarse el recuento plaquetario regularmente para eventual retraso, interrupción o suspensión del tratamiento si se requiere.
Infecciones: Los pacientes deben ser controlados para detectar infecciones serias, incluyendo sepsis y shock séptico.
Se ha notificado reactivación de infecciones virales bajo Talidomida, incluyendo casos graves de reactivación de herpes zoster y virus de hepatitis B (HBV). Se observaron casos de reactivación de zoster diseminado que requirieron tratamiento antiviral específico y suspensión de Talidomida.
Algunos casos de reactivación de hepatitis B evolucionaron a insuficiencia hepática aguda y requirieron discontinuar la Talidomida. Antes de iniciar tratamiento con Talidomida se debe determinar la presencia de HBV, y en caso positivo consultar un especialista en el manejo de esta infección.
Durante todo el tratamiento se debe controlar estrechamente a los pacientes para detectar evidencias de alguna reactivación viral, incluyendo la infección activa por HBV.
Síncope y bradicardia: Los pacientes deben ser controlados acerca de la aparición de bradicardia, síncope y bloqueo AV, que pueden requerir reducción o discontinuación de las dosis de Talidomida. El mecanismo subyacente es todavía desconocido.
Sindrome de Stevens-Jonhson y necrolisis epidérmica tóxica (NET): Talidomida puede provocar Sme. Stevens-Johnson o NET. Ante cualquier erupción cutánea la Talidomida debe ser suspendida. Si la reacción es exfoliativa, purpúrica o bullosa o se sospecha Sme. de Stevens-Johnson o NET, el tratamiento no debe reiniciarse.
Sindrome de lisis tumoral: Los pacientes con elevada masa tumoral deben ser controlados y tratados con la precaución adecuada.
Reacciones alérgicas - hipersensibilidad: Se han informado casos de reacciones alérgicas / angioedema con Talidomida. Ante la aparición de un rash se debe suspender el

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 9

tratamiento, y reanudar luego de la evaluación clínica si es posible. No se debe reanudar luego de la aparición de angioedema.

Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y síndromes mielodisplásicos (SM): En un estudio clínico en pacientes con MM tratados con melfalán/prednisona/talidomida (MPT) se observó un aumento estadísticamente significativo de LMA y SM, el cual aumenta con el tiempo siendo de 2% a los dos años y del 4% después de tres años. Antes de iniciar un esquema MPT con Talidomida se debe considerar el beneficio esperado y el riesgo de LMS y SM. Se debe evaluar cuidadosamente al paciente antes y durante el tratamiento aplicando técnicas estándar de detección de cáncer.

Alteraciones hepáticas: Se ha informado alteraciones hepáticas por Talidomida, principalmente de laboratorio. No se identificó un patrón específico citolítico o colestásico, y en algunos casos la alteración fue mixta. La mayoría de las reacciones courrieron dentro de los 2 meses de tratamiento y remitieron sin tratamiento específico luego de la suspensión de Talidomida. Se recomienda controlar la función hepática, especialmente en pacientes con trastornos preexistentes o con medicación susceptible de causar disfunción hepática.

Hipertensión pulmonar: Se han notificado casos de hipertensión pulmonar, algunos de ellos mortales, en personas tratadas con Talidomida. Los pacientes deben evaluarse en búsqueda de signosintomatología de enfermedad cardiopulmonar subyacente antes y durante el tratamiento con Talidomida.

Sindrome de Encefalopatía (Leucoencefalopatía) Posterior Reversible (EPR/LPR): Se han notificado casos de EPR/LPR. Los signos y los síntomas incluyeron alteración visual, cefalea, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de EPR/LPR requiere la confirmación mediante neuroimágenes. La mayor parte de los casos notificados tenían factores de riesgos para EPR/LPR, incluidos hipertensión, insuficiencia renal y uso concomitante de corticoides a altas dosis y/o quimioterapia.

Riesgos relacionados con anticonceptivos: La posibilidad de desarrollar neutropenia o trombocitopenia puede aumentar el riesgo de infección o sangrado durante el uso, inserción o remoción de dispositivos intrauterinos o anticonceptivos implantables.

La Talidomida, los anticonceptivos con estrógenos y ciertas neoplasias son factores que aumentan el riesgo de tromboembolismo. Aunque no está definido si los riesgos son aditivos, deben tenerse en cuenta al elegir el método anticonceptivo.

Convulsiones: Se han informado casos de convulsiones, incluyendo tónico-clónicas generalizadas. En la mayoría de los casos había trastornos predisponentes para una crisis convulsiva, y se desconoce si la Talidomida tuvo alguna influencia epileptógena. Los pacientes con antecedentes o factores de riesgo para desarrollo de convulsiones deben ser cuidadosamente vigilados para detectar cambios clínicos que podrían precipitar las crisis.

<u>Interacciones Medicamentosas</u>

Interacciones con inhibidores o inductores del CYP450 son improbables ya que la Talidomida es un pobre sustrato de estas isoenzimas. El principal mecanismo de

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIEFER
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 10 MESA DE ENTRADAS

aclaramiento de Talidomida es la hidrólisis no enzimática, lo cual sugiere que el potencial para interacciones droga-droga es bajo.

Aumento de efecto sedante: Las propiedades sedantes de Talidomida pueden aumentar la sedación inducida por ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos, antihistamínicos H, opiáceos, barbitúricos y alcohol.

Disminución de la frecuencia cardíaca: El uso de drogas bradicardizantes como bloqueantes cálcicos, betabloqueantes, bloqueantes adrenérgicos no selectivos y digoxina deben utilizarse con precaución porque pueden causar un efecto aditivo. Otros fármacos no cardiológicos que pueden provocar bradicardia son famotidina, litio, tricíclicos y bloqueantes neuromusculares (succinilcolina).

No se ha comprobado interacción farmacocinética entre Talidomida y digoxina.

Fármacos que causan neuropatía periférica: El uso de fármacos que pueden causar neuropatía tóxica cono bortezomib, amiodarona, cisplatino, docetaxel, paclitaxel, vincristina, fenitoína, metronidazol, alcohol, o disulfiram puede tener efecto aditivo, y se debe hacer con precaución.

Anticonceptivos hormonales: Los anticonceptivos hormonales aumentan el riesgo de tromboembolismo. Se desconoce si el uso concomitante de anticonceptivos y Talidomida aumenta aún más el riesgo de tromboembolismo. La Talidomida no interactúa con los anticonceptivos hormonales.

Anticoagulantes orales: La administración de Talidomida 200 mg/día durante 4 días no afectó el INR de la warfarina en voluntarios sanos.

Drogas que interfieren con los anticonceptivos hormonales: Griseofulvina, carbamacepina, fenitoína, rifabutina, rifampicina, penicilinas, modafinilo e inhibidores de la proteasa VIH son fármacos que pueden disminuir la eficacia de la anticoncepción hasta un mes después de suspendidas. Las mujeres en edad fértil que reciban estos fármacos deben utilizar métodos eficaces de anticoncepción diferentes a los hormonales mientras estén en tratamiento con Talidomida.

Fármacos que aumentan el riesgo de tromboembolismo: Las drogas que pueden aumentar el riesgo de tromboembolismo, como los agentes eritropoyéticos o terapias con estrógenos deben ser utilizados con precaución en pacientes con MM que reciben Talidomida y dexametasona.

Efectos adversos

Teratogenicidad: La reacción adversa más seria asociada con la Talidomida es su documentada teratogenicidad humana. Existe un enorme riesgo de defectos congénitos severos cuando el feto es expuesto a Talidomida durante el período crítico entre los 35 y 50 días después del último ciclo menstrual. El riesgo de defectos congénitos fuera de este período crítico es desconocido, pero puede ser importante por lo cual Talidomida no debe utilizarse en ninguna etapa del embarazo.

Dado que la Talidomida está presente en el semen de los varones que la reciben, éstos deben utilizar preservativo durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad fértil, incluso si se están vasectomizados.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIEFER
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 11 MESA DE ENTRADAS

Tromboembolismo arterial y venoso: Se ha informado un mayor riesgo de tromboembolismo (como trombosis venosa profunda y embolia pulmonar), cardiopatía isquémica (incluyendo infarto de miocardio) e ictus en pacientes con MM tratados con Talidomida.

Neuropatía periférica: Es una reacción adversa muy común y potencialmente grave, que puede causar daño irreversible. Generalmente ocurre después de la administración crónica de Talidomida durante un período de meses, pero existen informes de aparición luego de períodos relativamente breves. Los síntomas pueden aparecer aún luego de finalizado el tratamiento, y pueden resolverse o persistir. La incidencia de aparición de neuropatía que motiva la suspensión, reducción o interrupción del tratamiento aumenta con la dosis acumulada y la duración del mismo.

Eventos adversos observados en ensayos clínicos en pacientes con MM: Las siguientes reacciones adversas, de cualquier magnitud, se observaron en más del 20% de los pacientes tratados con Talidomida + Dexametasona: fatiga, hipocalcemia, edema, edema periféricoconstipación, neuropatía sensitiva, disnea, debilidad muscular, leucopenia, neutropenia, rash cutáneo descamativo, confusión, anorexia, náuseas, ansiedad o agitación, temblor, fiebre, trombosis/embolismo, pérdida de peso, neuropatía motora, aumento de peso, piel seca y mareo. Otras reacciones observadas en más del 10% de los pacientes fueron: deterioro del estado de conciencia, boca seca, mialgias, artralgias, aumento de bilirrubina.

Las reacciones adversas grado 3 comunicadas en más de 2% de los pacientes que recibieron T+D fueron: neumonía y bronconeumonía, astenia, hipokalemia, síncope, neuropatía periférica, ACV, fibrilación auricular, isquemia miocárdica, trombosis venosa profunda, constipación, aumento de peso, neutropenia, embolia pulmonar, ansiedad, estado confusional y vértigo.

Con menor frecuencia se observó: vómitos, peritonitis, perforación diverticular, somnolencia, hipoestesia, polineuropatía no especificada, accidente isquémico transitorio, bronquitis no especificada, alteraciones del ánimo, hipotensión ortostática, hipotensión y bradicardia no especificadas.

Eventos adversos observados en estudios clínicos en pacientes con eritema nodoso leproso: Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes que recibieron dosis de 50 a 300 mg de Talidomida:

Más frecuentes (>10%): Somnolencia, rash cutáneo, cefalea.

Menos frecuentes (<10%): Dolor abdominal, heridas accidentales, astenia, dolor de espalda, escalofríos, edema facial, infección, malestar, dolor cervical, rigidez cervical, dolores, anorexia, constipación, náuseas, candidiasis oral, odontalgia, edema periférico, mareo, temblor, vértigo, faringitis, rinitis, sinusitis, dermatomicosis, alteraciones ungueales, rash maculopapular, impotencia.

Otros eventos adversos de incidencia y causalidad desconocida comunicados en pacientes con ENL que recibieron Talidomida: disminución del VSG, eosinofilia, granulocitopenia,

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 12 MESA DE ENTRADAS

anemia hipocrómica, leucemia, leucocitosis, leucopenia, VCM elevado, recuento anormal de eritrocitos, bazo palpable, trombocitopenia. Distensión abdominal, fiebre, fotosensibilidad, dolor de miembros superiores. Bradicardia, hipertensión, hipotensión, trastorno vascular periférico, taquicardia, vasodilatación. Aumento de apetito y peso corporal, boca seca, dispepsia, hepatomegalia, eructos, meteorismo, aumento de transaminasas, obstrucción intestinal, vómitos. Secreción inapropiada de HAD, amiloidosis, aumento de bilirrubina, aumento de creatinina, cianosis, edema, alteraciones electrolíticas, hiperglucemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hipoproteinemia, elevación de LDH, hipofosfatemia, elevación de TGP. Artritis, huesos sensibles, hipertonía, trastornos articulares, calambres en las piernas, mialgias, miastenia, alteraciones del periostio. Pensamiento anormal, agitación, parestesia perioral, confusión, depresión, euforia, hiperestesia, insomnio, nerviosismo, neuralgia, neuritis, neuropatía, parestesias, neuritis periférica, psicosis. Tos, enfisema, epistaxis, embolia pulmonar, rales, infección de vía aérea superior, alteraciones de la voz. Acné, alopecia, piel seca, rash eccematoso, dermatitis exfoliativa, ictiosis, engrosamiento perifolicular, necrosis cutánea, seborrea, sudoración, urticaria, rash vesiculobulloso. Ambliopía, sordera, ojo seco, dolor ocular, acúfenos. Disminución de la depuración de creatinina, hematuria, orquitis, proteinuria, piuria, polaquiuria.

Eventos adversos observados en estudios clínicos con pacientes con serología VIH+: Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes que recibieron dosis de 100 a 200 mg de Talidomida:

Más frecuentes (>10%): anemia, leucopenia, linfadenopatía, astenia, fiebre, cefalea, diarrea, náuseas, aumento de la TGO, mareos, parestesias, somnolencia, acné, rash, erupción maculopapular, sudoración, hematuria.

Menos frecuentes (<10%): dolor abdominal, heridas accidentales, escalofrío, infección, anorexia, constipación, meteorismo, alteraciones múltiples en el hepatograma, edema periférico, hiperlipemia, agitación, insomnio, nerviosismo, faringitis, sinusitis, dermatomicosis, alteraciones ungueales, prurito, albuminuria, impotencia.

Otros eventos adversos de incidencia y causalidad desconocida comunicados en pacientes con VIH+ mientras recibían Talidomida: anemia aplásica, macrocítica, megaloblástica o microcítica. Ascitis, SIDA, reacción alérgica, celulitis, dolor torácico, escalofríos y fiebre, quistes, caída de CD4, edema facial, síndrome gripal, hernia, alteración hormonal tiroidea, candidiasis, reacción de fotosensibilidad, sarcoma, sepsis, infección viral. Angina de pecho, arritmias, fibrilación auricular, hipertensión arterial, hipotensión, soplos, infarto miocárdico, palpitaciones, pericarditis, vasculopatía periférica, hipotensión postural, síncope, taquicardia, tromboflebitis, trombosis. Colangitis, ictericia colestática, colitis, dispepsia, disfagia, esofagitis, gastroenteritis, trastornos gastrointestinales, hemorragia digestiva, alteraciones de las encías, hepatitis, pancreatitis, agrandamiento parotídeo, periodontitis, estomatitis, discoloración lingual, alteraciones dentarias. Avitaminosis, bilirrubinemia, deshidratación, hipercolesterolemia, hipoglucemia, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de lipasa, aumento de creatinina, edema periférico. Mialgias y miastenia.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT JUFFER
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 13 MESA DE ENTRADAS

Alteraciones de la marcha, ataxia, disminución de la libido, hiporreflexia, demencia, disestesias, disquinesias, labilidad emocional, hostilidad, hipoalgesia, hipoquinesia, incoordinación, meningitis, trastorno neurológico, temblor, vértigo. Apnea, bronquitis, trastorno pulmonar, edema pulmonar, neumonía (incluyendo P. carinii), rinitis. Angioedema, neoplasias cutáneas benignas, eccema, herpes simple, Stevens-Johnson incompleto, psoriasis, decoloración de la piel, alteraciones de la piel. Conjuntivitis, trastornos oculares, trastornos del lagrimeo, retinitis, alteraciones del gusto.

Eventos adversos comunicados post-comercialización: Los siguientes eventos adversos fueron espontáneamente comunicados en una población de tamaño desconocido en la etapa de post-comercialización, por lo cual no siempre es posible establecer de manera fiable su frecuencia y/o establecer la relación causal con la exposición a Talidomida:
Sangre y linfáticos: Disminución en el recuento de blancos incluyendo neutropenia febril, variación en el tiempo de protrombina, pancitopenia, leucemia mieloide crónica, linfoma de Hodgkin variedad esclerosis nodular, eritroleucemia, linfoedema, linfopenia.
Generales: Efecto resaca.
Aparato Cardiovascular: Enfermedad del nódulo sinusal, anormalidades electrocardiográficas, hipertensión pulmonar.
Aparato Digestivo: Perforación intestinal, perforaciones gastrointestinales, obstrucción biliar, úlcera gástrica, aftas, estomatitis.
Oído y laberinto: Trastornos de la audición.
Metabolismo y Hormonas: Desequilibrio electrolítico incluyendo hipercalcemia, hiponatremia e hipomagnesemia, hipotiroidismo, aumento de fosfatasa alcalina, síndrome de lisis tumoral, mixedema.
Sistema Nervioso: Cambios en el estado mental o del ánimo incluyendo intentos de suicidio, alteraciones de la conciencia incluyendo letargo, pérdida de conciencia o estupor, convulsiones incluyendo convulsiones tónicoclónicas generalizadas y estado de mal epiléptico, enfermedad de Parkinson, accidente cerebrovascular, síndrome de túnel carpiano, síndrome de Raynaud, migraña, steppage, síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR).
Sentidos: Visión doble, nistagmus.
Aparato Urinario: Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, oliguria, enuresis.
Aparato Genital: Amenorrea, disfunción sexual, galactorrea, ginecomastia, metrorragia.
Aparato Respiratorio: Derrame pleural, enfermedad intersticial pulmonar, hipertensión pulmonar.
Piel y Anexos: Eritema multiforme, eritema nodoso, necrolisis epidérmica tóxica (Sme. de Lyell)
Infecciones: Infecciones graves (por ejemplo, sepsis mortal incluyendo shock séptico) e infecciones virales (incluyendo reactivación de varicela zoster, citomegalovirus y hepatitis B).

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 14

Abuso o dependencia

No se ha comunicado dependencia psíquica ni física a la Talidomida, aunque puede producirse un acostumbramiento a sus efectos sedativos.

Sobredosis

Se han descripto sobredosis de hasta 14,4 g, con recuperación sin secuelas en todos los casos. La Talidomida no posee un antídoto específico.
Ante la eventualidad de una sobredosis accidental, deben controlarse los signos vitales, y mantener adecuada ventilación y tensión arterial normal.
En caso de intoxicación comunicarse con los Centros de Intoxicaciones
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: Tel.: 011-4962-6666/2247
Hospital Pedro Elizalde: Tel.: 011-4300-2115
Hospital A. Posadas: Tel.: 011-4658-7777/4654-6648

Requisitos para Dispensación

Según las disposiciones de la A.N.M.A.T. (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) está expresamente prohibida la venta de Talidomida en las farmacias. Los únicos lugares autorizados donde puede adquirirse son los puntos de venta establecidos por el laboratorio elaborador.

Para poder obtener Talidomida, la normativa vigente exige cumplir estrictamente los siguientes requisitos, que el paciente debe presentar:

1.- Una receta debidamente confeccionada por un médico de matricula argentina, donde conste claramente: su nombre y apellido – edad – diagnóstico – dosis diaria indicada - cantidad de comprimidos recetados (para un período de tratamiento máximo de 3 meses) - sello (con aclaración de nombre y matrícula) y firma del médico.
La receta tiene 30 días corridos de validez, no se aceptarán recetas vencidas.
Con cada receta no pueden entregarse más comprimidos de los necesarios para 3 meses de tratamiento, según la dosis diaria indicada. Si el tratamiento se prolonga durante más de tres meses, deberá renovar la indicación con una receta actualizada.

2.- Fotocopia del Documento Nacional de Identidad del paciente en tratamiento (páginas 1 y 2)

3.- Formulario de Consentimiento Informado de Tratamiento, firmado por el paciente (o su representante legal en caso de ser un menor o persona incompetente) y por el médico tratante.

Este Consentimiento Informado deberá presentarse ineludiblemente en la primera compra de Talidomida, y posteriormente (en tratamientos crónicos) como mínimo una vez por año.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIEFER
APODERADA

Dr. LAZAR & Cía. S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 15 MESA DE ENTRADAS

Presentaciones

Talidomida Lazar® 50 mg: Blisters de 10 comprimidos. Envases conteniendo 100 comprimidos.

Talidomida Lazar® 100 mg: Blisters de 10 comprimidos. Envases conteniendo 100 comprimidos.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 38.554

Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sarsfield 5853/5855
B1605EPI Munro
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farm. y Bioq.

Fecha última revisión del prospecto: .....

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-32809126-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Julio de 2018

Referencia: 4184-18-9 Prospecto Talidomida Cerf 38554

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.11 08:05:44 -03'00'

Federico Pastore
Asistente técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.11 08:05:45 -03'00'

Dr. LAZAR & Cía. S.A.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (POR TRIPLICADO)

A.N.M.A.T. FOLIO 44 MESA DE ENTRADAS

TALIDOMIDA LAZAR®
TALIDOMIDA 50 - 100 mg
Comprimidos
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

MEDICAMENTO SUJETO A FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA. ANTE LA APARICIÓN DE EVENTOS NO DESEADOS DESCRIPTOS O NO EN EL PROSPECTO, SOLICITAMOS LO COMUNIQUE AL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA A.N.M.A.T. Av. de Mayo 869, piso 11, C.A.B.A. (CP C1084 AAD), Fax: (011) 4342-8684; Teléfono: (01) 340-0800, interno 1164; email: "snfvg@anmat.gov.ar" y página web de A.N.M.A.T. "www.anmat.gov.ar"

CUIDADOS ESPECIALES
Este medicamento no debe ser administrado bajo ningún concepto a mujeres embarazadas. 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 necesitar volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado personalmente y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Ante cualquier efecto adverso que note, esté o no enumerado en este prospecto, consulte a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto

1.- Qué es la Talidomida y para qué se utiliza
2.- Qué necesita saber antes de tomar Talidomida
3.- Cómo tomar Talidomida
4.- Posibles efectos adversos
5.- Cómo conservar la Talidomida
6.- Información adicional

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 45 MESA DE ENTRADAS

1.- ¿QUÉ ES TALIDOMIDA LAZAR Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

La Talidomida es un fármaco que modifica el funcionamiento del sistema inmunitario.
La Talidomida se utiliza para el tratamiento de las enfermedades que pueden beneficiarse con su modo de acción, especialmente:
a.- Ciertas lesiones cutáneas causadas por la lepra, llamadas "*eritema nodoso leproso*" (ENL).
b.- *Mieloma múltiple* (MM), que es una enfermedad que afecta a los glóbulos blancos productores de anticuerpos, conocidos como "plasmocitos".

2.- ¿QUÉ HAY QUE SABER ANTES DE TOMAR TALIDOMIDA LAZAR?

La Talidomida puede provocar graves malformaciones al bebé durante el embarazo, por las cuales puede morir antes del nacimiento o nacer con serias deformaciones.
Las mujeres embarazadas o que planean estarlo no deben tomar Talidomida LAZAR.
Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo desde 4 semanas antes de empezar el tratamiento con Talidomida.
No deben quedar embarazadas mientras se encuentren en tratamiento con Talidomida, durante cualquier interrupción del tratamiento, y hasta al menos 4 semanas después de haber terminado el tratamiento con Talidomida.
Si usted es mujer en edad fértil y durante el tratamiento con Talidomida mantuvo relaciones sexuales sin protección, o cree que su método anticonceptivo ha fallado, hable con su médico de inmediato. Si quedara embarazada mientras toma Talidomida LAZAR, deje de tomarla de inmediato y llame a su médico inmediatamente.

Una mujer NO debe tomar Talidomida LAZAR si:

- Está embarazada, busca quedar embarazada, o queda embarazada durante el tratamiento.
- Tiene alergia a la Talidomida o cualquiera de los componentes del comprimido.

Si usted es varón:

La Talidomida pasa al semen, por lo tanto:

- No tenga ningún contacto sexual sin preservativo con una mujer que está o podría quedar embarazada.
- Si usted está tomando Talidomida LAZAR, o durante una interrupción del tratamiento y hasta 4 semanas después de haber dejado de tomarla, debe usar preservativo de látex o sintético –aunque se haya realizado una vasectomía- en todo contacto sexual que tenga con una mujer embarazada o que pueda quedar embarazada. Si tuvo un contacto sin protección, informe a su médico.
- No done esperma mientras esté tomando Talidomida, durante las interrupciones del tratamiento, y hasta después de 4 semanas de haber finalizado el tratamiento con Talidomida Lazar.
- Sepa que si una mujer queda embarazada con su esperma, el bebé puede exponerse a Talidomida y nacer con malformaciones.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 46 MESA DE ENTRADAS

- Si su pareja femenina quedara embarazada, debe consultar al médico inmediatamente.

Talidomida y coagulación de la sangre

Las personas que toman Talidomida como tratamiento de MM (especialmente si también toman Dexametasona) pueden tener un mayor riesgo formación espontánea de coágulos de sangre en sus venas o arterias (trombosis).

Antes de tomar Talidomida LAZAR, infórmele a su médico sobre todos los medicamentos que suele tomar, porque algunos podrían aumentar este riesgo.

Los signos y síntomas de presencia de un coágulo en el pulmón, o las venas de piernas o brazos son dificultad para respirar, dolor punzante en el pecho, hinchazón importante de un brazo o una pierna.

Los signos y síntomas de un ataque cardíaco pueden incluir dolor opresivo en el pecho, sudoración, dificultad para respirar, malestar o vómitos.

Los signos y síntomas de una obstrucción vascular cerebral (accidente cerebrovascular) pueden incluir: entumecimiento o debilidad repentina, especialmente de un lado del cuerpo, dolor de cabeza intenso o confusión, problemas visuales, problemas de equilibrio o dificultad para hablar o comprender lo que se dice.

Ante la aparición de cualquiera de estos síntomas debe buscar asistencia médica de inmediato.

Antes de tomar Talidomida, usted debe informar a su médico si:

- Ha sufrido alguna vez convulsiones, o ha tenido el pulso muy lento, o un ataque cardíaco, o ha tenido problemas con coágulos en las piernas.
- Ha sufrido alguna vez por tiempo prolongado trastornos de sensibilidad y/o sensación de pinchazos en las manos o pies (neuropatía).
- Ha sufrido alguna vez hepatitis B, varicela o zoster (culebrilla) o infección por VIH.
- Suele beber alcohol con frecuencia.
- Debe someterse a una cirugía.
- Tiene cualquier otro problema médico o de salud.
- Está amamantando. Talidomida LAZAR no debe administrarse a mujeres que amamantan. No se sabe con certeza si la Talidomida puede pasar a la leche materna y afectar al lactante.

Su médico también debe conocer todos los medicamentos que usted suele tomar, incluyendo los de venta sin receta, vitaminas y suplementos de hierbas. Talidomida y alguno de estos medicamentos podrían afectarse mutuamente causando efectos secundarios. Además, alguno de estos medicamentos podría afectar la eficacia de los anticonceptivos hormonales y si usted está en edad fértil podría quedar embarazada.

No se sabe si Talidomida LAZAR es segura y eficaz en niños menores de 12 años de edad.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIEFER
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 47 MESA DE ENTRADAS

Usted NO debe compartir Talidomida con otras personas, aún si tuvieran su mismo problema.
No debe donar sangre mientras toma Talidomida y hasta 4 semanas después de haber suspendido el tratamiento, porque si una embarazada recibiera su sangre el bebé podría nacer con deformaciones.

Talidomida LAZAR puede provocar mareos y somnolencia. Evite ingerir bebidas alcohólicas, manejar máquinas peligrosas y conducir automóviles o motocicletas mientras esté tomando Talidomida LAZAR. No tome otros medicamentos que puedan causar somnolencia (como sedantes, antihistamínicos, etc.) sin consultar a su médico.

Si usted tiene intolerancia a la lactosa (el azúcar de la leche), tenga en cuenta que Talidomida LAZAR contiene lactosa.

3.- ¿CÓMO TOMAR TALIDOMIDA LAZAR?
Antes de recetarle Talidomida LAZAR, su médico le debe informar que Talidomida LAZAR está controlado por el Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Talidomida (PFIT), y explicarle en qué consiste este programa. Además, debe firmar junto a usted un consentimiento informado explicándole que el medicamento puede producir malformaciones en los bebés en desarrollo durante el embarazo, y donde si usted es una mujer en edad fértil se compromete a utilizar métodos anticonceptivos eficaces mientras tome Talidomida.

Si usted es una mujer que puede quedar embarazada, debe realizarse pruebas de embarazo todas las semanas durante 4 semanas, y luego cada 4 semanas (si su ciclo menstrual es regular) o cada 2 semanas (si sus ciclos son irregulares), y ante cualquier sangrado inusual. Debe también aceptar utilizar dos formas distintas y eficaces de control de la natalidad al mismo tiempo, desde 4 semanas antes de tomar Talidomida, mientras la esté tomando, durante cualquier interrupción del tratamiento y hasta 4 semanas después de haberla suspendido por completo.

Tome Talidomida LAZAR exactamente como se lo ha indicado su médico.
Mantenga los comprimidos en el blíster hasta que sea el momento de tomar la dosis diaria. No utilice pastilleros o recipientes similares.
Trague los comprimidos enteros y con agua.
En general se recomienda tomar Talidomida LAZAR una vez al día, al menos una hora después de la cena. La hora de dormir es el mejor momento para tomar Talidomida.

Si usted manipula los comprimidos pero no es quien lo recibe, y toma contacto con un comprimido roto o partido de Talidomida LAZAR, lave la zona expuesta con agua y jabón.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 48

Si olvidó tomar Talidomida LAZAR

Si olvida una dosis y han pasado menos de 12 horas del momento en que debería haberla tomado, tómela cuanto antes. Si en cambio han pasado más de 12 horas, saltee la dosis olvidada y tome la dosis siguiente en el horario acostumbrado.

Si ha tomado más Talidomida de lo indicado

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIS ACCIDENTAL, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA:

HOSPITAL DE NIÑOS RICARDO GUTIÉRREZ: TEL.: 011-4962-6666/2247

HOSPITAL PEDRO ELIZALDE: TEL.: 011-4300-2115

HOSPITAL A. POSADAS: TEL.: 011-4658-7777/4654-6648

4.- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Talidomida LAZAR puede provocar efectos adversos, algunos de ellos de gravedad, incluyendo:

- Somnolencia y cansancio: Evite beber alcohol, manejar máquinas peligrosas y conducir automóviles o motocicletas mientras esté tomando Talidomida LAZAR. No tome otros medicamentos que puedan causar somnolencia sin consultar a su médico.
- Daños en los nervios (neuropatía periférica): La afectación de los nervios se manifiesta por sensación persistente de entumecimiento, hormigueo, dolor o ardor en ambas manos o ambos pies. Esta afectación es bastante frecuente, y si es grave puede no mejorar ni desaparecer. Habitualmente aparece luego de varios meses de tratamiento, pero puede ocurrir antes. Si tiene alguno de estos síntomas deje de toma Talidomida LAZAR y consulte a su médico de inmediato.
- Mareo y descenso de la presión arterial al cambiar de posición: Talidomida LAZAR puede disminuir su presión arterial, y puede hacerlo sentir mareado si se levanta desde la posición sentada o acostada. Para evitar esto no cambie bruscamente de posición. Cuando se incorpore, siéntese durante unos minutos antes de ponerse de pie.
- Disminución del número de glóbulos blancos: Talidomida LAZAR puede disminuir la cantidad de glóbulos blancos de la sangre, incluyendo los neutrófilos que son importantes contra las infecciones bacterianas.
- Disminución del número de plaquetas: Las plaquetas son importantes para la coagulación. Ante la aparición de pequeñas manchas rojas o púrpura en la piel, sangrado inusual, moretones espontáneos, sangrado nasal, vómitos o tos con sangre o deposiciones color alquitrán o rojo brillante, busque asistencia médica de inmediato.
- Aumento de virus VIH en la sangre: Si usted es portador de VIH, la Talidomida puede aumentar la cantidad de virus circulante (carga viral).
- Pulso o latidos lentos: Talidomida LAZAR puede frenar las pulsaciones cardíacas. Informe a su médico si siente sensación de desmayo, mareo o falta de aire.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIEFER
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 49 MESA DE ENTRADAS

- Reacciones graves de la piel: Talidomida puede provocar erupciones generalizadas con o sin aparición de ampollas. Algunas puede ser graves y causar la muerte. Si observa alguna reacción cutánea consulte a su médico de inmediato.
- Reacciones alérgicas: Talidomida LAZAR puede provocar reacciones alérgicas en personas susceptibles. Si aparece erupción roja con picazón, aceleración de los latidos del corazón, fiebre y sensación de mareo o debilidad, pueden ser síntomas de alergia a Talidomida. Consulte a un médico de inmediato.

Las reacciones adversas más comunes a Talidomida son:

- Constipación
- Sentirse mareado
- Cansancio, somnolencia
- Temblor
- Entumecimiento u hormigueo
- Manos o pies hinchados
- Disminución del número de células sanguíneas.
- Erupción o descamación de la piel.
- Piel seca
- Ansiedad
- Confusión
- Fiebre y malestar
- Decaimiento
- Visión borrosa
- Náuseas
- Variación de peso (aumento o pérdida)
- Calambres y contracturas musculares
- Disminución del apetito

Si usted sufre alguno de los efectos adversos descriptos en este prospecto, o cualquier otro no mencionado, comuníquelo a su médico.

Ante cualquier evento adverso usted puede comunicarlo completando la ficha de la página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp, o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

5.- ¿CÓMO CONSERVAR TALIDOMIDA LAZAR?

No tome este medicamento pasada la fecha de vencimiento señalada en el envase.
Mantenga los comprimidos en su envase original, a una temperatura ambiente entre 15 y 30°C.

6.- INFORMACIÓN ADICIONAL SOBRE TALIDOMIDA LAZAR

El principio activo de Talidomida LAZAR es Talidomida. Cada comprimido contiene 50 o 100 mg de Talidomida.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 50 MESA DE ENTRADAS

Los demás componentes inertes del comprimido (excipientes) son: Lactosa, Celulosa microcristalina, Almidón de maíz, Povidona, Talco, Dioxido de Silicio Coloidal, Dossna, Estearato de magnesio y Croscarmelosa sódica.
Talidomida LAZAR no contiene gluten

Presentaciones

Talidomida Lazar® 50 mg: Blisters de 10 comprimidos. Envases conteniendo 100 comprimidos.
Talidomida Lazar® 100 mg: Blisters de 10 comprimidos. Envases conteniendo 100 comprimidos.

Importante: Requisitos para el acceso al medicamento

Según ha dispuesto la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.) está expresamente prohibida la venta de Talidomida en las farmacias. Los únicos lugares autorizados donde puede adquirirse son los puntos de venta establecidos por el laboratorio elaborador.
Para poder obtener Talidomida, la normativa legal vigente exige cumplir estrictamente los siguientes requisitos, que el paciente debe presentar:
1.- Una receta debidamente confeccionada por médico de matrícula argentina, donde conste claramente: su nombre y apellido – edad – diagnóstico – dosis diaria indicada - cantidad de comprimidos recetados (para un período de tratamiento máximo de 3 meses) - sello (con aclaración de nombre y matrícula) y firma del médico.
La receta tiene 30 días corridos de validez, no se aceptarán recetas vencidas.
Con cada receta no pueden entregarse más comprimidos de los necesarios para 3 meses de tratamiento, según la dosis diaria indicada. Si el tratamiento se prolonga durante más de tres meses, deberá renovar la indicación con una receta actualizada.
2.- Fotocopia del Documento Nacional de Identidad del paciente en tratamiento (páginas 1 y 2)
3.- Formulario de Consentimiento Informado de Tratamiento, firmado por el paciente (o su representante legal en caso de ser un menor o persona incompetente) y por el médico tratante. Este Consentimiento Informado deberá presentarse ineludiblemente en la primera compra de Talidomida, y posteriormente (en tratamientos crónicos) como mínimo una vez por año.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 38.554

Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sársfield 5853/5855
B1605EPI Munro
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farm. y Bioq.

Fecha última revisión del prospecto: .....

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-32809156-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Julio de 2018

Referencia: 4184-18-9 PacienteTalidomida Cerf 385544184

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.11 08:05:57 -03'00'

Federico Pastore
Asistente técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.11 08:05:57 -03'00'