

Lidomid

 **EVEREX**
PHARMACEUTICALS

Pomalidomida 1, 2, 3 y 4 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula de LIDOMID 1 mg contiene

Pomalidomida 1 mg, Almidón pregelatinizado 60 mg, Manitol 188,30 mg, Estearil fumarato de sodio 0,70 mg, Colorante rojo D&C N°28 0,0061 mg. Cápsula N°2 Tapa y cuerpo naranja: FD&C Azul #1 0,000061 mg, FD&C Amarillo #6 0,2866 mg, D&C Rojo #28 0,0061 mg, Dióxido de titanio 0,5368 mg, Gelatina 60,1704 mg.

Cada cápsula de LIDOMID 2 mg contiene

Pomalidomida 2 mg, Almidón pregelatinizado 60 mg, Manitol 187,30 mg, Estearil fumarato de sodio 0,70 mg. Cápsula N°2 Tapa y cuerpo natural: Gelatina 61,00 mg.

Cada cápsula de LIDOMID 3 mg contiene

Pomalidomida 3 mg, Almidón pregelatinizado 60 mg, Manitol 186,30 mg, Estearil fumarato de sodio 0,70 mg. Cápsula N°2 Tapa verde: FD&C verde #3 0,0746 mg, D&C Amarillo #10 0,0373 mg, Dióxido de titanio 0,2930 mg, Gelatina 21,5951 mg. Cápsula N°2 cuerpo blanco: Dióxido de titanio 1,0243 mg, Gelatina 37,7757 mg.

Cada cápsula de LIDOMID 4 mg contiene

Pomalidomida 4 mg, Almidón pregelatinizado 60 mg, Manitol 185,30 mg, Estearil fumarato de sodio 0,70 mg. Cápsula N° 2 Tapa azul: FD&C Azul #1 0,0060 mg, D&C Rojo #3 0,0007 mg, Dióxido de titanio 0,3907 mg, Gelatina 21,8026 mg, Cápsula N°2 Cuerpo blanco: Dióxido de titanio 1,0243 mg, Gelatina 37,7757 mg.

FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula de gelatina dura, para administración oral.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agente inmunomodulante, código ATC: L04AX06.

INDICACIONES

Pomalidomida, en combinación con Dexametasona, está indicada en el tratamiento de mieloma múltiple recidivante y refractario en pacientes adultos que han recibido por lo menos dos tratamientos previos, incluyendo tratamientos con Lenalidomida y Bortezomib, y cuya enfermedad ha progresado con el último tratamiento.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

Pomalidomida posee actividad tumoricida anti-mieloma, actividades inmunomoduladoras, e inhibe el soporte de células del tejido conectivo para el crecimiento de tumores de mieloma múltiple. Específicamente, Pomalidomida inhibe la proliferación e induce la apoptosis de células hematopoyéticas, y adicionalmente inhibe la proliferación de células de mieloma múltiple

resistentes a la Lenalidomida. En conjunto con Dexametasona aumenta su acción terapéutica, induce la apoptosis en tumores tanto sensibles como resistentes a la Lenalidomida.

Pomalidomida, mejora la inmunidad mediada por células T y NK, e inhibe la producción por monocitos, de citoquinas pro-inflamatorias (como por ejemplo: TNF- α e IL6). Pomalidomida también inhibe la angiogénesis a través del bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales.

Farmacocinética

Absorción

Al menos un 73% de la dosis de Pomalidomida es absorbida tras una administración oral única, llegando al pico de concentración en plasma (C_{máx}) dentro de las 2 a 3 horas luego de la administración. La absorción sistémica de Pomalidomida (AUC) aumenta de manera aproximadamente lineal y proporcional a la dosis. Luego de dosis múltiples, Pomalidomida muestra una acumulación del 27% al 31% de AUC.

La ingesta de alimentos de alto contenido graso y calórico, lentifica la absorción disminuyendo la C_{máx} en aproximadamente un 27%, pero posee un mínimo efecto en el total de la absorción con un descenso de solo un 8% en el AUC. Por lo que Pomalidomida puede ser administrada durante las comidas.

Distribución

Pomalidomida tiene un volumen medio de distribución aparente (V_d/F) de entre 62 y 138 L en estado estacionario. Pomalidomida se distribuye en el semen de sujetos sanos, a una concentración de aproximadamente el 67% del nivel plasmático a las 4 hs posteriores a la administración (aproximadamente T_{máx}), luego de 4 días de una dosis diaria de 2 mg. La unión *in vitro* a proteínas plasmáticas, es del 12% al 44%, independientemente de la concentración.

Metabolismo

El principal componente circulante, en sujetos sanos que recibieron una dosis oral única de [¹⁴C]-Pomalidomida (2 mg), fue Pomalidomida (aproximadamente 70% de la radiactividad plasmática). No se observó ningún metabolito presente en más del 10% de la radiactividad total o parcial en plasma.

La principal ruta metabólica es la hidroxilación seguido de glucoronidación o hidrólisis. *In vitro*, las CYP1A2 y CYP3A4, fueron identificadas como las enzimas principales involucradas en la hidroxilación de Pomalidomida, con una contribución menor de la CYP2C19 y CYP2D6. *In vitro*, Pomalidomida es también sustrato de la P- glicoproteína. La co-administración de Pomalidomida con Ketoconazol, un inhibidor fuerte de la CYP3A4/5 y P-gp, o con Carbamazepina, un inductor de la CYP3A4/5, no demostró efectos clínicos relevantes. La administración concomitante del inhibidor de la CYP1A2 Fluvoxamina con Pomalidomida, en presencia de Ketoconazol, aumento la concentración de Pomalidomida en un 104% con un intervalo de confianza de 90% (88%-122%), comparado con Pomalidomida más Ketoconazol. Si se administran inhibidores fuertes de CYP12 (como por ej.: Ciprofloxacina, Enoxacina, y Fluvoxamina) junto con Pomalidomida, los pacientes deberán ser rigurosamente monitoreados por la aparición de posibles efectos adversos.

Eliminación

Pomalidomida posee una vida media en plasma de aproximadamente 9.5 horas en sujetos sanos, y de aproximadamente 7.5 horas en pacientes con mieloma múltiple. Pomalidomida tiene un clearance de aproximadamente 7 - 10 L/h.

Pomalidomida es extensivamente metabolizada antes de su excreción, y sus metabolitos son principalmente eliminados en la orina.

Farmacocinética Poblacional

POBLACIÓN PEDIÁTRICA

No hay datos disponibles sobre la administración de Pomalidomida en pacientes pediátricos o adolescentes (<18 años).

POBLACIÓN GERIÁTRICA

No se encuentran datos farmacocinéticos disponibles sobre la administración a pacientes mayores de edad. En estudios clínicos publicados, no se observó la necesidad de un ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años expuestos a Pomalidomida.

POSOLOGÍA Y MODO DE EMPLEO

Posología

El tratamiento con LIDOMID debe ser iniciado y monitoreado bajo la supervisión de un médico calificado en el uso de quimioterapia antineoplásica.

Dosis

La dosis inicial recomendada es de 4 mg, en períodos repetidos de 28 días, una vez por día durante los primeros 21, seguido de 7 días de descanso. La dosis recomendada de Dexametasona es 40 mg una vez al día, en los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo de 28 días.

La dosis debe continuarse o modificarse de acuerdo a los resultados de los análisis clínicos.

El tratamiento debe discontinuarse si observa una progresión de la enfermedad.

Modificación de dosis o interrupción de tratamiento

En la siguiente tabla se detallan los lineamientos para la interrupción o disminución de la dosis de Pomalidomida según las reacciones adversas hematológicas.

Instrucciones para modificación de dosis de Pomalidomida:

TOXICIDAD	MODIFICACIÓN
Neutropenia - RAN* < $0,5 \times 10^9/l$ de neutropenia febril (fiebre $\geq 38,5^\circ C$ y RAN < $1 \times 10^9/l$)	Interrumpir el tratamiento con Pomalidomida, seguido de un recuento hematológico completo semanal
- RAN recuperado $\geq 1 \times 10^9/l$	Retomar el tratamiento con 3 mg / día
- Por cada caída subsecuente a $\leq 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento
- RAN recuperado $\geq 1 \times 10^9/l$	Retornar el tratamiento con 1 mg menos que la dosis previa
Trombocitopenia - Recuento de plaquetas < $25 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Pomalidomida, seguido de un recuento hematológico completo semanal
- Recuento de plaquetas recuperado $\geq 50 \times 10^9/l$	Retomar el tratamiento con 3 mg / día
- Por cada caída subsecuente a < $25 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento
- Recuento de plaquetas recuperado $\geq 50 \times 10^9/l$	Retornar el tratamiento con 1 mg menos que la dosis previa

*RAN: Recuento absoluto de neutrófilos

Para iniciar un nuevo ciclo de Pomalidomida, el recuento de neutrófilos debe ser $\geq 1 \times 10^9/l$ y el recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/l$.

En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento.

Para otras reacciones adversas de grado 3 ó 4 consideradas relacionadas con la ingesta de Pomalidomida, interrumpir el tratamiento y reiniciarlo a 1 mg menos de la dosis previa, una vez que el evento adverso se haya resuelto a un grado menor a 2 según el criterio médico.

Si el efecto adverso ocurre luego de una reducción de dosis, discontinuar la administración del medicamento.

Instrucciones para modificación de dosis de Dexametasona:

TOXICIDAD	MODIFICACIÓN
Dispepsia = Grado 1-2 Dispepsia ≥ Grado 3	Mantener la dosis y tratar con bloqueadores de histamina (H ₂) o similares. Disminuir la dosis en un nivel si los síntomas persisten. Interrumpir la dosis hasta que los síntomas estén controlados. Adicionar bloqueadores de H ₂ o equivalente y disminuir la dosis en un nivel cuando se restablezca.
Edema ≥ Grado 3	Utilizar diuréticos si es necesario y disminuir la dosis en un nivel.
Confusión o alteración del humor ≥ Grado 2	Interrumpir la dosis hasta que los síntomas se hayan resuelto. Disminuir la dosis en un nivel cuando se restablezca.
Debilidad muscular ≥ Grado 3	Interrumpir la dosis hasta que la debilidad muscular sea ≤ grado 1. Restablecer la dosis disminuida en un nivel.
Hiperglucemia ≥ Grado 3	Disminuir la dosis en un nivel. Tratar con insulina o agentes hipoglucemiantes orales, según sea necesario.
Pancreatitis aguda	Discontinuar el tratamiento con Dexametasona.
Otros efectos adversos ≥ Grado 3 relacionados con Dexametasona	Discontinuar la dosis de Dexametasona hasta que los eventos disminuyan a ≤ grado 2. Retomar con la dosis disminuida en un nivel.

NIVELES DE REDUCCIÓN DE DEXAMETASONA

Niveles de reducción de dosis (personas ≤ 75 años): Dosis inicial 40 mg; nivel-1 20 mg; nivel-2 10 mg en los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo de 28 días.

Niveles de reducción de dosis (personas >75 años): Dosis inicial 20 mg; nivel-1 12 mg; nivel-2 8 mg en los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo de 28 días.

Si la recuperación de los síntomas se prolonga por más de 14 días, entonces la dosis de Dexametasona deberá disminuirse en un nivel.

Poblaciones Especiales

PACIENTES PEDIÁTRICOS

No se considera relevante el uso de Pomalidomida en niños de 0-17 años para el tratamiento del mieloma múltiple.

PACIENTES ANCIANOS

No se requiere ajuste de la dosis de Pomalidomida. En pacientes de más de 75 años la dosis inicial de Dexametasona es de 20 mg, una vez por día, en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días.

DISFUNCIÓN RENAL

No se han llevado a cabo estudios en sujetos con disfunción renal. Sujetos con disfunción renal moderada o severa (clearance de creatinina <45 ml/min) fueron excluidos de los estudios clínicos. Los pacientes con disfunción renal deben ser cuidadosamente monitoreados por la aparición de efectos adversos.

DISFUNCIÓN HEPÁTICA

No se han llevado a cabo estudios en sujetos con disfunción hepática. Aquellos sujetos con una concentración de bilirrubina en sangre > 2,0 mg/dl fueron excluidos de los estudios clínicos. Los pacientes con disfunción hepática deben ser cuidadosamente monitoreados por la aparición de efectos adversos.

Método de administración

LIDOMID debe ser administrada por vía oral únicamente.

LIDOMID se debe tomar a la misma hora cada día, las cápsulas no se deben abrir, romper o masticar, y se deben tragar enteras preferentemente con agua, junto o separado de las comidas.

OLVIDO DE TOMA

Si el paciente olvida la toma del medicamento, al día siguiente debe tomar la dosis normal prescrita a la hora correspondiente. El paciente no debe ajustar la dosis para compensar la toma olvidada el día anterior.

CONTRAINDICACIONES

- Embarazo
- Mujeres fértiles, a menos que sigan estrictas medidas anticonceptivas (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).
- Pacientes masculinos que no puedan cumplir con las medidas anticonceptivas requeridas (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Teratogenicidad

Pomalidomida no debe ser tomada durante el embarazo, debido a que se espera que el producto posea efecto teratogénico. Pomalidomida es similar estructuralmente a la Talidomida, una droga conocida como teratogénica, que causa severos defectos de nacimiento con riesgo de muerte.

Las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo deben seguirse rigurosamente, a menos que se tenga evidencia de que el paciente no es fértil.

CRITERIO PARA CONSIDERAR INFERTILIDAD EN MUJERES

Una paciente femenina, o una pareja femenina de un paciente masculino, es considerada infértil si cumple con al menos uno de los siguientes criterios:

- Mayor de 50 años y naturalmente amenorreica por más de un año*.
- Falla ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Que se haya realizado una salpingooforectomía bilateral o histerectomía.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agénesis uterina.

*La amenorrea luego de una terapia oncológica o durante el amamantamiento no es un criterio de infertilidad.

ASESORAMIENTO

En caso de PACIENTES MUJERES con potencial fertilidad, Pomalidomida se encuentra contraindicado a menos que siga los siguientes criterios:

- Entienda los posibles riesgos teratogénicos en el feto.
- Entienda la necesidad de seguir métodos anticonceptivos efectivos, sin interrupción, 4 semanas antes de comenzar el tratamiento, durante todo el tratamiento y hasta 4 semanas más luego de terminado el tratamiento.
- Incluso si una paciente con potencial fertilidad tiene amenorrea debe tomar todas las precauciones anticonceptivas.
- Debe ser capaz de cumplir con las medidas anticonceptivas efectivas.
- Ha sido informada y entiende las posibles consecuencias del embarazo y la necesidad de una consulta inmediata si existe algún riesgo de embarazo.
- Entienda la necesidad de comenzar métodos anticonceptivos tan pronto como Pomalidomida sea prescrita luego de un test de embarazo negativo.

- Entiende la necesidad y acepta llevar a cabo análisis de embarazo cada 4 semanas, excepto en casos de mujeres con ligadura de trompas.
- Conoce y entiende los riesgos y precauciones necesarias asociadas con la administración de Pomalidomida.

El médico debe asegurarse que:

- La paciente cumple con las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo, incluyendo la confirmación de que posee un adecuado nivel de comprensión.
- La paciente tiene conocimiento de las condiciones antes mencionadas.

En **PACIENTES MASCULINOS** tomando Pomalidomida, los datos farmacocinéticos han demostrado que Pomalidomida está presente en el semen. Como precaución, todos los pacientes masculinos deben cumplir las siguientes condiciones:

- Entiende el riesgo teratogénico esperado si mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, o con una mujer potencialmente fértil.
- Entiende la necesidad del uso de preservativos durante las relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer potencialmente fértil, durante el tratamiento y por 7 días luego de la interrupción de la dosis y/o de la cesación del tratamiento. Los hombres con vasectomía deben utilizar profiláctico en caso de mantener relaciones sexuales con una mujer embarazada ya que el fluido seminal aún contiene Pomalidomida en ausencia de espermatozoides.
- Entiende que si su pareja femenina se embaraza cuando él está bajo tratamiento o 7 días luego de interrumpir la toma de Pomalidomida, él debe informar inmediatamente a su médico, y que es recomendable que ella también consulte a un médico especializado o con experiencia en teratogenicidad para evaluación y asesoramiento..

ANTICONCEPCIÓN

Las mujeres potencialmente fértiles deben utilizar un método anticonceptivo efectivo desde 4 semanas antes del comienzo de la terapia, durante la terapia y hasta después de 4 semanas de concluido el tratamiento con Pomalidomida, incluso en casos de interrupción momentánea de la dosis, a menos que la paciente se comprometa a mantener abstinencia total y continua, confirmada mensualmente. Si no se establece un método anticonceptivo efectivo, la paciente debe consultar con un profesional de la salud experimentado para asesoramiento de modo de poder comenzar con las medidas anticonceptivas.

Los siguientes son considerados ejemplos de métodos anticonceptivos apropiados:

- Implante anticonceptivo subdérmico
- Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel
- Acetato de medroxiprogesterona de depósito
- Ligadura de trompas
- Relaciones sexuales únicamente con una pareja masculina vasectomizada. La vasectomía debe ser confirmada por dos análisis de semen negativos.
- Pastillas de progesterona inhibitoras de la ovulación

Debido al aumento del riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con mieloma múltiple bajo tratamiento con Pomalidomida y Dexametasona, la pastillas anticonceptivas combinadas no son recomendadas (ver Interacciones con Otros Medicamentos).

El implante subdérmico y los sistemas intrauterinos de liberación de Levonorgestrel están asociados a un incremento en el riesgo de infección durante la inserción y sangrado vaginal irregular. Debe considerarse el uso de antibióticos profilácticos especialmente en pacientes con neutropenia.

La inserción de un DIU de cobre no se recomienda debido al potencial riesgo de infección en el momento de la inserción y al aumento del sangrado durante la menstruación, el cual puede comprometer a pacientes con neutropenia severa o trombocitopenia severa.

TEST DE EMBARAZO

Se deben realizar test de embarazo supervisados por un médico, con una sensibilidad de al menos 25 mIU/ml, en mujeres potencialmente fértiles, según las indicaciones a continuación. Este requerimiento incluye a las mujeres potencialmente fértiles que declaran practicar la absoluta y continua abstinencia. Idealmente, el test de embarazo, se debe realizar al momento de la prescripción y dispensación de Pomalidomida. La dispensación de Pomalidomida a mujeres potencialmente fértiles debería realizarse dentro de los 7 días de la prescripción.

PREVIO AL INICIO DEL TRATAMIENTO

Un test de embarazo supervisado por un médico debe realizarse durante la consulta, cuando se prescribe Pomalidomida, o 3 días previos a la prescripción una vez que el paciente haya utilizado un método anticonceptivo por al menos 4 semanas. El test debe asegurar que la paciente no se encuentra embarazada al momento de comenzar el tratamiento con Pomalidomida.

SEGUIMIENTO Y FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Un test de embarazo supervisado por un médico debe repetirse cada 4 semanas, incluyendo 4 semanas luego de terminado el tratamiento, excepto en casos de ligamiento de trompas confirmado. Este test debería realizarse 3 días antes de la prescripción o 3 días previos a la visita médica.

HOMBRES

Pomalidomida se excreta en el líquido seminal. Como precaución, y tomando en cuenta poblaciones con potencial eliminación prolongada como pueden ser pacientes con insuficiencia renal, todos los pacientes masculinos que se encuentren tomando Pomalidomida, incluyendo aquellos que se realizaron una vasectomía, deberían utilizar preservativos durante toda la duración del tratamiento, durante la interrupción de la dosis y por 7 días luego de la finalización del tratamiento si su pareja es potencialmente fértil y no utiliza otros métodos anticonceptivos.

PRECAUCIONES ADICIONALES

Los pacientes deben ser instruidos en cuanto a que no deben entregar este medicamento a ninguna otra persona y no devolver ninguna cápsula inutilizada al final del tratamiento.

Los pacientes no deben donar sangre, semen o espermatozoides durante el tratamiento (incluyendo durante la interrupción de la dosis) y por 7 días luego de discontinuado el tratamiento.

REACCIONES HEMATOLÓGICAS

En pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario, la reacción hematológica grado 3 ó 4 más reportada fue neutropenia, seguida de anemia y trombocitopenia. Los pacientes deben ser monitoreados en búsqueda de reacciones adversas, especialmente neutropenia.

Los pacientes deben ser instados a reportar prontamente cualquier episodio febril. Los médicos deben observar a los pacientes en búsqueda de signos de sangrado incluyendo epistaxis, especialmente con el uso de medicina concomitante que se conoce aumenta el riesgo de sangrado. Un recuento hematológico completo debe ser realizado inicialmente, monitoreado semanalmente por las primeras 8 semanas y luego mensualmente.

Puede ser requerida una modificación de la dosis (ver Posología y Modo de Administración). Los pacientes pueden requerir transfusiones sanguíneas y/o factores de crecimiento.

EFFECTOS TROMBOEMBÓLICOS

Se ha observado que los pacientes bajo terapia con Pomalidomida y Dexametasona, han desarrollado efectos tromboembólico venosos. Los pacientes con riesgo tromboembólico – incluyendo eventos de trombosis previos- deben ser estrictamente monitoreados. Se deben tomar medidas para tratar de minimizar todos los riesgos modificables (por ej: tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). Se advierte a pacientes y médicos que deben ser observadores y estar atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe instruir a los pacientes a que deben buscar atención médica en caso de padecer dificultades en la respiración, dolor de pecho, hinchazón de brazos o piernas.

A menos que este contraindicado, se recomienda el uso de terapia anticoagulante (por ej: Ácido Acetilsalícico, Warfarina, Heparina o Clopidogrel), especialmente en pacientes con factores de riesgo adicionales. La decisión de tomar medidas profilácticas, debe ser tomada luego de un cuidadoso estudio individual sobre los factores de riesgo subyacentes del paciente. El uso de agentes eritropoyéticos, acarrea el riesgo de eventos trombóticos incluyendo tromboembolismo, es por esto que dichos agentes, así como cualquier otro agente que pueda aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos, deben ser utilizados con suma precaución.

NEUROPATÍA PERIFÉRICA

No hay datos sobre el uso de Pomalidomida en pacientes con neuropatía periférica \geq grado 2. Se deben tomar precauciones apropiadas cuando se considere necesario el tratamiento con Pomalidomida en estos pacientes.

DISFUNCIÓN CARDÍACA SIGNIFICANTE

Pacientes con disfunción cardíaca significativa (insuficiencia cardíaca (clase III o IV) Infarto del miocardio dentro de los 12 meses de iniciado el estudio, angina de pecho inestable o mal controlada) fueron excluidos de los estudios clínicos. Se deben tomar precauciones apropiadas cuando se considere necesario el tratamiento con Pomalidomida en estos pacientes.

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

Puede ocurrir síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con mayor riesgo son aquellos con gran carga tumoral previa al tratamiento. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y se deben tomar las precauciones adecuadas.

NEOPLASIAS SECUNDARIAS MALIGNAS

Se han reportado la aparición de tumores secundarios en pacientes que han recibido Pomalidomida. Los médicos deben evaluar a los pacientes antes y durante el tratamiento utilizando métodos estándar de detección de cáncer por la posible aparición de un tumor secundario e instruir un tratamiento según la indicación.

REACCIONES ALÉRGICAS

Se han reportado reacciones dermatológicas severas y angioedema. Los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas severas asociada a la Talidomida o Lenalidomida fueron excluidos de los estudios clínicos, dichos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de hipersensibilidad y no deberían recibir Pomalidomida.

Se debe considerar la interrupción o discontinuación del tratamiento con Pomalidomida, en pacientes con rash cutáneo grado 2-3. Pomalidomida se debe discontinuar permanentemente en pacientes que presenten angioedema, rash cutáneo grado 4, rash exfoliativo o ampoloso.

MAREOS Y CONFUSIÓN

Se han reportado pacientes con mareo y estado de confusión. Los pacientes deben evitar situaciones donde los mareos y la confusión pueden resultar en un problema o no tomar medicamentos que produzcan mareos o confusión sin buscar asesoramiento médico.

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL (EPI)

Se han observado casos de EPI y eventos relacionados. Se deben evaluar cuidadosamente a los

pacientes con comienzo de síntomas agudos o empeoramiento inexplicable de síntomas pulmonares, para excluir la posibilidad de EPI. Según la investigación de los síntomas, y si se confirma la presencia de EPI, se debe discontinuar la toma de Pomalidomida e iniciarse un tratamiento apropiado de la enfermedad. Se puede retomar el tratamiento con Pomalidomida dependiendo de la evaluación minuciosa del riesgo-beneficio.

SÍNTOMAS HEPÁTICOS

Se han observado niveles marcadamente elevados de alanina aminotransferasa y bilirrubina en los resultados de los análisis de pacientes tratados con Pomalidomida. También se han reportado casos de hepatitis que resultaron en la discontinuación del tratamiento. Se debe monitorear regularmente la función del hígado durante los primeros 6 meses del tratamiento y luego según indicación clínica.

INFECCIONES

Se han reportado casos de reincidencia de Hepatitis B en pacientes, quienes habían sido infectados previamente con el virus de la Hepatitis B (VHB), al recibir Pomalidomida en combinación con Dexametasona. Algunos de estos casos han progresado hacia un fallo hepático agudo, que resultó en la discontinuación del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con Pomalidomida y Dexametasona, se debe analizar al paciente para detectar la presencia de VHB. Si el test resulta positivo se recomienda consultar con un médico especialista en el tratamiento de la Hepatitis B. Se deben tomar muchas precauciones cuando se le administra Pomalidomida con Dexametasona a pacientes previamente infectados con VHB, incluso en aquellos anti-HBc negativos pero HBsAg positivos.

LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (LMP)

Se han reportado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluyendo casos fatales, con Pomalidomida. La LMP se reportó varios meses a varios años luego de comenzar el tratamiento con Pomalidomida. Los casos generalmente fueron reportados en pacientes que recibían en forma concomitante Dexametasona o un tratamiento previo con otra quimioterapia inmunosupresora. Los médicos deberían monitorear a los pacientes a intervalos regulares de tiempo y deberían considerar la LMP en el diagnóstico diferencial de pacientes con un empeoramiento o nuevos síntomas neurológicos, signos o síntomas cognitivos o conductuales. También se debe advertir a los pacientes acerca de informar a sus parejas o cuidadores sobre sus tratamientos, ya que pueden percibir síntomas de los que el paciente no es consciente.

La evaluación para la LMP debería basarse en el examen neurológico, la Resonancia magnética cerebral y la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el virus JC en el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) o una biopsia de cerebro con el testeo del virus JC. Una PCR para virus JC negativa no excluye la LMP. Si no se puede establecer un diagnóstico alternativo, se justifica un seguimiento y evaluación adicionales.

En caso que se sospeche LMP, deben suspenderse las dosis posteriores hasta que se haya excluido este diagnóstico. Si se confirma la LMP, la Pomalidomida deberá ser discontinuada en forma permanente.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

EFFECTOS DE POMALIDOMIDA SOBRE OTROS MEDICAMENTOS

No se espera que Pomalidomida cause interacciones farmacocinéticas relevantes con otras drogas debido a la inhibición de la isoenzima P450, o inducción o inhibición del transportador, cuando se co-administra con sustratos de estas enzimas o transportadores. Las interacciones droga-droga potenciales, incluyendo la interacciones con los anticonceptivos combinados, no se han evaluado clínicamente (ver Advertencias y precauciones de Empleo - Teratogenicidad).

EFFECTOS DE OTROS MEDICAMENTOS SOBRE POMALIDOMIDA

Pomalidomida es parcialmente metabolizada por las CYP1A2 y CYP3A4/5, también es sustrato de la P-glicoproteína. La co-administración de Fluvoxamina con Pomalidomida en presencia de Ketoconazole aumenta la exposición de Pomalidomida (Ver Efectos Farmacocinéticos -

Metabolismo). Si se administran inhibidores fuertes de la CYP12 (como por ej.: Ciprofloxacina, Enoxacina, y Fluvoxamina) junto con Pomalidomida, los pacientes deberán ser rigurosamente monitoreados por la aparición de posibles efectos adversos.

DEXAMETASONA

La co-administración de múltiples dosis de hasta 4 mg de Pomalidomida con 20 mg a 40 mg de Dexametasona (un moderado inductor de varias enzimas CYP incluyendo CYP30A) a pacientes con mieloma múltiple, no tuvo efecto en la farmacocinética de Pomalidomida comparado con Pomalidomida sola.

El efecto de la Dexametasona en la Warfarina es desconocido, se recomienda el monitoreo de la concentración de Warfarina durante el tratamiento.

Embarazo, fertilidad y lactancia

MUJERES POTENCIALMENTE FÉRTILES / ANTICONCEPCIÓN EN MUJERES Y HOMBRES

Las mujeres potencialmente fértiles deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces, si el embarazo llegara a ocurrir durante el tratamiento con Pomalidomida, el mismo debería interrumpirse inmediatamente y la mujer debe acudir a un médico especializado o con experiencia en teratogenicidad para la evaluación del caso y asesoramiento.

Si una mujer pareja de un paciente masculino bajo tratamiento con Pomalidomida, queda embarazada, es recomendable que sea referida a un médico especializado o con experiencia en teratogenicidad para la evaluación del caso y asesoramiento. Pomalidomida es excretada en el líquido seminal, como precaución todos los pacientes masculinos que se encuentren tomando Pomalidomida, deben utilizar preservativo durante todo el tratamiento y hasta 7 días después de la interrupción de la dosis o cese del tratamiento (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

EMBARAZO

Es esperado que Pomalidomida posea efectos teratogénicos en humanos, por lo que Pomalidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres potencialmente fértiles, excepto cuando se han tomado todas las medidas de prevención del embarazo (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

LACTANCIA

No se conoce si Pomalidomida es excretado en la leche humana. Pomalidomida fue detectado en la leche de ratas lactantes luego de la administración a las madres. Debido a las potenciales reacciones adversas en infantes lactantes causadas por Pomalidomida, se debe decidir si se desea discontinuar la lactancia o discontinuar el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

FERTILIDAD

Pomalidomida posee un efecto negativo en la fertilidad y es teratogénica en animales. Pomalidomida cruza la placenta y fue encontrada en la sangre luego de su administración a conejas embarazadas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Pomalidomida posee un efecto mínimo a moderado en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Fatiga, disminución de la conciencia, confusión y mareos, se han reportado con el uso de Pomalidomida. Se debe instruir a los pacientes a no conducir, usar máquinas o realizar tareas riesgosas en caso de sentirse afectados durante el tratamiento con Pomalidomida.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en estudios clínicos publicados de

Pomalidomida, han sido desórdenes de la sangre y el sistema linfático incluyendo anemia (45.7%), neutropenia (45.3%) y trombocitopenia (27%); en los desórdenes generales y efectos en el sitio de administración se incluyen fatiga (28.3%), pirexia (21%) y edema periférico (13%); y dentro de infecciones e infestaciones incluye neumonía (10.7%). Se reportaron efectos adversos de neuropatía periférica en 12.3% de los casos y embólicos o trombóticos venosos en 3.3% de los pacientes.

Las reacciones adversas grado 3 y 4 más reportadas fueron desórdenes de la sangre y el sistema linfático incluyendo neutropenia (41.7%), anemia (27%), y trombocitopenia (20.7%); infecciones e infestaciones incluyen neumonía (9%); y en desórdenes general y del sitio de administración se reportaron casos de fatiga (4.7%), pirexia (3%) y edema periférico (1.3%). La reacción adversa sería más reportada fue neumonía (9.3%). Otras reacciones adversas serias incluyen neutropenia febril (4.0%), neutropenia (2.0%), trombocitopenia (1.7%) y efectos embólicos o trombóticos venosos (1.7%).

Las reacciones adversas tienden a ocurrir más frecuentemente dentro de los dos primeros ciclos del tratamiento con Pomalidomida.

Reacciones adversas según frecuencia de aparición

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS	TODAS LAS REACCIONES ADVERSAS	REACCIONES ADVERSAS GRADO 3-4
Infecciones e infestaciones	<p>Muy frecuentes Neumonía</p> <p>Frecuentes Sepsis neutropenica Bronconeumonía Bronquitis Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior Nasofaringitis Herpes</p>	<p>Frecuentes Sepsis neutropenica Neumonía Bronconeumonía Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior</p> <p>Poco frecuentes Bronquitis Herpes Zoster</p> <p>Desconocida Reactivación de Hepatitis B</p>
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	<p>Muy frecuentes Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia</p> <p>Poco frecuentes Neutropenia febril Pancitopenia</p>	<p>Muy frecuentes Neutropenia Trombocitopenia Anemia</p> <p>Poco frecuentes Neutropenia febril Leucopenia Pancitopenia</p>
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos	<p>Poco frecuentes Carcinoma de las células basales de la piel Carcinoma de células escamosas de la piel</p>	<p>Poco frecuentes Carcinoma de las células basales de la piel Carcinoma de células escamosas de la piel</p>

CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS	TODAS LAS REACCIONES ADVERSAS	REACCIONES ADVERSAS GRADO 3-4
Trastornos metabólicos y nutricionales	<p>Muy frecuentes Disminución del apetito</p> <p>Frecuentes Hiperkalemia Hiponatremia Hiperuricemia</p> <p>Poco frecuentes Síndrome de lisis tumoral</p>	<p>Frecuentes Hiponatremia Hipokalemia Hiperuricemia</p> <p>Poco frecuentes Disminución de apetito Síndrome de lisis tumoral</p>
Trastornos psiquiátricos	<p>Frecuentes Estado de confusión</p>	<p>Frecuentes Estado de confusión</p>
Trastornos del sistema nervioso	<p>Frecuentes Depresión del nivel de conciencia Neuropatía sensorial periférica Mareos Temblores Hemorragia intracraneal</p> <p>Poco frecuentes Accidente cerebrovascular</p>	<p>Frecuentes Depresión del nivel de conciencia</p> <p>Poco frecuentes Neuropatía sensorial periférica Mareos Temblores Accidente cerebrovascular Hemorragia intracraneal</p>
Trastornos del canal auditivo	<p>Frecuentes Vértigo</p>	<p>Frecuentes Vértigo</p>
Trastornos vasculares	<p>Frecuentes Trombosis venosa profunda</p>	<p>Poco frecuentes Trombosis venosa profunda</p>
Trastornos cardíacos	<p>Frecuentes Fallo cardíaco Fibrilación auricular Infarto del miocardio</p>	<p>Frecuentes Fallo cardíaco Fibrilación auricular</p> <p>Poco frecuentes Infarto del miocardio</p>
Trastornos del sistema inmune	<p>Frecuentes Angioedema Urticaria</p>	<p>Poco frecuentes Angioedema Urticaria</p>
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	<p>Muy frecuentes Disnea Tos</p> <p>Frecuentes Embolismo pulmonar Epistaxis Enfermedad pulmonar intersticial</p>	<p>Frecuentes Disnea</p> <p>Poco frecuentes Embolismo pulmonar Tos Epistaxis Enfermedad pulmonar intersticial</p>
Trastornos gastrointestinales	<p>Muy frecuentes Diarrea Nauseas Constipación</p>	<p>Frecuentes Diarrea Vómitos Constipación</p>

CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS	TODAS LAS REACCIONES ADVERSAS	REACCIONES ADVERSAS GRADO 3-4
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes Vómitos Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes Náuseas Hemorragia gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes Hiperbilirrubinemia Hepatitis	Poco frecuentes Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y subcutáneos	Frecuentes Rash Prurito	Frecuentes Rash
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuentes Dolor de hueso Espasmos musculares	Frecuentes Dolor de hueso Poco frecuentes Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes Falla renal Retención urinaria	Frecuentes Falla renal Poco frecuentes Retención urinaria
Trastornos del sistema reproductivo	Muy frecuentes Dolor pélvico	Frecuentes Dolor pélvico
Trastornos generales y en el sitio de inyección	Muy frecuentes Fatiga Pirexia Edema periférico	Frecuentes Fatiga Pirexia Edema periférico
Análisis de laboratorio	Frecuentes Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de glóbulos blancos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de ácido úrico en sangre	Frecuentes Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de glóbulos blancos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina aminotransferasa Poco frecuentes Aumento del ácido úrico en sangre

SOBREDOSIS

La dosis de Pomalidomida, en sujetos sanos voluntarios, de 50 mg en una toma y de 10 mg en una vez al día en pacientes con mieloma múltiple, ha sido estudiada en estudios clínicos publicados, sin reportar serios efectos adversos relacionados con sobredosis.

No se conocen datos disponibles sobre el tratamiento de una sobredosis de Pomalidomida, y no

es sabido si Pomalidomida o sus metabolitos son dializables.
En caso de sobredosis, se recomienda la atención de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel (011) 4941-6191/6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel. (011) 4801-5555.

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/ 4658-7777.

CONSERVACIÓN

Conservar entre 15°C y 30°C en su envase original.

PRESENTACIONES

El envase contiene 21 cápsulas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA
POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°: 58614

Directora Técnica: Silvia A. Manuel - Farmacéutica

EVEREX Argentina S.A.

García de Cossio 6160, CABA, Argentina.

Elaborado en: Virgilio 844, Buenos Aires, Argentina.

Rev. 01/2021

Lidomid

Pomalidomida 1, 2, 3 y 4 mg

 **EVEREX**
PHARMACEUTICALS

PRMA 0092-03