

idamida

Pomalidomida

DESCRIPCIÓN

01 Inhibe la proliferación de las líneas celulares de Mieloma Múltiple resistentes a lenalidomida y presenta un efecto sinérgico con dexametasona tanto en las líneas celulares de Mieloma Múltiple resistentes a lenalidomida como en las sensibles a lenalidomida para inducir la apoptosis de las células tumorales.

02 Pomalidomida potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos natural killer (NK) e inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF- e IL-6) por los monocitos.

03 Pomalidomida también inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales.

INDICACIONES

En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Mieloma Múltiple resistente o recidivante que hayan recibido al menos dos terapias previas, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial recomendada es de 4 mg de Pomalidomida una vez al día por vía oral, en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es 40 mg por vía oral una vez al día, en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días. La dosis se continua o modifica acorde a parámetros clínicos y de laboratorio, debiendo monitorearse el conteo

de células sanguíneas semanalmente, durante las primeras 8 semanas, luego realizarlo en forma mensual; química sérica con calcemia y función tiroidea. La dosis puede requerir interrupción o reducción. Los pacientes pueden requerir soporte transfusional y/o factores de crecimiento. El tratamiento debe suspenderse si existe evidencia de progresión de la enfermedad.

AJUSTE DE DOSIS

01 Pomalidomida

INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Los pacientes con una concentración sérica de bilirrubina total > 2,0 mg/dl se excluyeron de los estudios clínicos. La insuficiencia hepática tiene un efecto modesto sobre la farmacocinética de Pomalidomida.

INSUFICIENCIA RENAL

No se requiere ningún ajuste de dosis de Pomalidomida en los pacientes con insuficiencia renal. Los días de hemodiálisis, los pacientes deben tomar la dosis de Pomalidomida después de la hemodiálisis.

PACIENTES DE EDAD AVANZADA

No se requiere ningún ajuste de dosis de Pomalidomida. En pacientes mayores a 75 años, la dosis inicial de dexametasona es 20 mg una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

No se requiere ajustar la dosis inicial de Pomalidomida en pacientes con insuficiencia hepática según definen los criterios de Child-Pugh. Sin embargo, deben ser monitoreados cuidadosamente por si presentan reacciones adversas y se debe reducir la dosis o suspender la administración de Pomalidomida según sea necesario.

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS

Recuento de neutrófilos:

<500 x mm³ o Neutropenia Febril.

Regresa a >1000 x mm³

Acción recomendada:

Interrumpir el tratamiento y realizar hemograma semanal.

Reinicia a 3mg/día (cada vez que el valor de Neutrófilos sea <a 500 x mm³ suspender y reiniciar con >1000 x mm³ a razón de 1mg menos que el anterior).

Recuento de plaquetas:

<25000 x mm³

>50000 x mm³

Interrumpir el tratamiento y realizar hemograma semanal.

Reinicia a 3mg/día (cada vez que el valor de plaquetas sea <25000 x mm³ suspender y reiniciar con >25000 x mm³ a razón de 1mg menos que el anterior).

- En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento.
- En el caso de otras reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con Pomalidomida, el médico debe considerar interrumpir el tratamiento y reanudarlo con un 1 mg menos que la dosis previa una vez que se haya disminuido la reacción adversa a un grado inferior o igual a 2.
- Si la reacción adversa ocurre tras disminuciones de la dosis a 1 mg, entonces debe suspenderse el tratamiento con este medicamento.
- Se debe considerar la interrupción o suspensión de Pomalidomida en caso de exantema de grado 2-3.
- Se debe suspender el tratamiento con Pomalidomida, en caso de angioedema, exantema de grado 4 y exantema ampoloso o exfoliativo, y no se debe reanudar una vez suspendido por estas reacciones.
- Si se administran inhibidores potentes del CYP1A2 (por ejemplo, ciprofloxacina, enoxacina y fluvoxamina) de forma concomitante con Pomalidomida, se debe reducir la dosis de Pomalidomida en un 50%.

AJUSTE DE DOSIS

02 Dexametasona

Evento adverso:	Acción recomendada:
Dispepsia grado 1 a 2	Uso de anti H2 o reducción de la dosis si persiste.
Dispepsia grado 3	Interrumpir y reanudar controlando los síntomas con reducción de la dosis.
Edema grado 3	Usar diuréticos y reducción de la dosis.
Confusión o cambios del estado de ánimo grado 2	Interrumpir y reanudar controlando los síntomas con reducción de la dosis.
Debilidad muscular grado 2	Interrumpir hasta lograr grado 1 y reiniciar con reducción de dosis.
Hiperglucemia grado 3	Reducción de dosis y uso de insulina o hipoglucemiantes orales según sea necesario.
Pancreatitis aguda	Interrumpir el tratamiento.
Otros grados 3 relacionados	Interrumpir y reanudar con grado 2 disminuyendo la dosis.

NIVELES DE REDUCCIÓN

<75 años: 1ero. a 20mg. 2do a 10 mg.
>75 años: 1ero. a 12mg. 2do a 8mg

Si la recuperación de las toxicidades tarda más de 14 días, la dosis de dexametasona se reducirá en un nivel de dosis.

CONTRAINDICACIONES

- Embarazo; Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de prevención de embarazo.
- Pacientes varones incapaces de seguir o cumplir las medidas anticonceptivas requeridas.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

INTERACCIONES

- Si se administran inhibidores potentes del CYP1A2 (por ejemplo, ciprofloxacina, enoxacina y fluvoxamina) de forma concomitante con Pomalidomida, se debe reducir la dosis de Pomalidomida en un 50%.
- Se desconoce el efecto de dexametasona sobre la warfarina. Se aconseja realizar un monitoreo riguroso de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

PRESENTACIÓN

POMALIDOMIDA 1mg, 2mg, 3mg y 4 mg:

Envases conteniendo 21 cápsulas duras.

PRECAUCIONES:

• **CRITERIOS PARA DEFINIR A LAS MUJERES QUE NO TIENEN CAPACIDAD DE GESTACIÓN:** Se considera que una paciente o la pareja de un paciente varón no tiene capacidad de gestación si cumple por lo menos uno de los siguientes criterios:

- Edad 50 años y con amenorrea natural durante 1 año.
- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previa.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.
- La amenorrea que pueda aparecer después de un tratamiento oncológico o durante la lactancia no descarta la capacidad de gestación.

• **ASESORAMIENTO:** 1) En mujeres con capacidad de gestación, Pomalidomida está contraindicada a menos que la paciente cumpla todas las condiciones que se indican a continuación:

- Comprende el riesgo teratogénico esperado para el feto.
- Comprende la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la duración completa del mismo y 4 semanas después de finalizarlo.
- Incluso si una mujer con capacidad de gestación tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.
- Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces
- Está informada y comprende las potenciales consecuencias del embarazo, y la necesidad de consultar rápidamente a un especialista si hay riesgo de embarazo.
- Comprende la necesidad de comenzar a utilizar métodos anticonceptivos tan pronto como se le dispense Pomalidomida y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.
- Comprende la necesidad de realizar pruebas de embarazo y acepta hacérselas cada 4 semanas, excepto en el caso de que se haya sometido previamente a una ligadura de trompas de eficacia confirmada.

- Confirma que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de Pomalidomida.

El médico prescriptor debe comprobar que, en el caso de las mujeres con capacidad de gestación:

- La paciente cumple las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo, incluida la confirmación de que tiene un nivel de comprensión adecuado.
- La paciente ha aceptado las condiciones mencionadas anteriormente.

2) En el caso de pacientes varones que toman Pomalidomida, los datos farmacocinéticos han demostrado que Pomalidomida está presente en el semen humano. Como medida de precaución, todos los pacientes varones que tomen Pomalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

- Comprende el riesgo teratogénico esperado si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación.
- Comprende la necesidad del uso de preservativos si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación que no utiliza métodos anticonceptivos eficaces, durante el tratamiento y durante los 7 días posteriores a la interrupción de la dosis y/o el cese del tratamiento. Los varones vasectomizados deben utilizar preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada ya que Pomalidomida puede estar presente en el semen aún en ausencia de espermatozoides.

- Comprende que si su pareja queda embarazada mientras él está tomando Pomalidomida o durante los 7 días posteriores a la suspensión del tratamiento con Pomalidomida, debe informar inmediatamente a su médico y es recomendable derivar a su pareja a un médico especialista o con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento.

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

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

- Implante - Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel - Sistemas "depot" de liberación de acetato de medroxiprogesterona - Ligadura de trompas - Relaciones sexuales sólo con varones vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos - Inhibidores de la ovulación que contienen progestágeno solo (por ejemplo, desogestrel) Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con Mieloma Múltiple que toman Pomalidomida y dexametasona, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados. Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, debe cambiar a uno de los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente. El riesgo aumentado de tromboembolismo venoso se mantiene durante un período de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroides puede verse reducida durante el tratamiento concomitante con dexametasona. Los implantes y los sistemas de liberación intrauterinos de levonorgestrel se asocian con un mayor riesgo de infección en el momento de la colocación y con hemorragia vaginal irregular. En especial en las pacientes con neutropenia debe considerarse el uso profiláctico de antibióticos. La colocación de dispositivos intrauterinos de liberación de cobre no está recomendada, debido al potencial riesgo de infección en el momento de su colocación y a la pérdida de sangre menstrual, que pueden suponer un peligro para las pacientes con neutropenia grave o trombocitopenia grave.

• **PRUEBAS DE EMBARAZO:** Las mujeres con capacidad de gestación deben efectuarse pruebas de embarazo con una sensibilidad mínima de 25 mUI/ml bajo supervisión médica y conforme a la práctica habitual, tal como se explica a continuación. Este requisito incluye a las mujeres con capacidad de gestación que practican una abstinencia sexual absoluta y continua. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. Pomalidomida se debe dispensar a las mujeres con capacidad de gestación en un plazo de siete días tras la prescripción.

• **ANTES DE INICIAR TRATAMIENTO:** Debe efectuarse una prueba de embarazo bajo supervisión médica durante la consulta, en el momento de prescribir Pomalidomida o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor, siempre que la paciente haya estado usando un método anticonceptivo eficaz durante al menos 4 semanas. La prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando inicie el tratamiento con Pomalidomida.

• **SEGUIMIENTO Y FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO:** Se debe repetir cada 4 semanas una prueba de embarazo bajo supervisión médica, y realizar otra, 4 semanas después de la finalización del tratamiento, excepto en el caso de que la paciente se haya sometido a una ligadura de trompas de eficacia confirmada. Estas pruebas de embarazo deben efectuarse el mismo día de la consulta en que se prescriba el medicamento o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor.

• **VARONES:** Pomalidomida está presente en el semen humano durante el tratamiento. Todos los pacientes varones que tomen Pomalidomida, incluyendo a aquellos que se hayan sometido a una vasectomía, deben usar preservativos durante todo el tratamiento, durante la interrupción de la administración y hasta 7 días después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo. No deben donar semen durante el tratamiento (períodos de interrupción de la dosis incluidos) ni en el plazo de 7 días después de la suspensión del tratamiento con Pomalidomida.

• **PRECAUCIONES ADICIONALES:** Se debe indicar a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan las cápsulas sin usar al médico al final del tratamiento. Los pacientes no deben donar sangre o semen durante el tratamiento (períodos de interrupción de la dosis incluidos) ni en el plazo de 7 días después de la suspensión del tratamiento con Pomalidomida.

• **MATERIAL EDUCATIVO, RESTRICCIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a Pomalidomida, ASPEN distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de Pomalidomida y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico debe informar a la paciente acerca del riesgo teratogénico esperado y de las estrictas medidas de prevención de embarazo, especificadas en el Programa de Prevención de Embarazo así como proporcionar a la paciente un folleto informativo adecuado, una tarjeta de paciente y/o una herramienta equivalente conforme al sistema nacional implementado de tarjeta del paciente. En colaboración con cada autoridad nacional competente, se ha implementado un sistema de distribución nacional controlada. El sistema de distribución controlada incluye el uso de una tarjeta del paciente y/o una herramienta equivalente para el control de la prescripción y/o dispensación, así como la recolección de datos detallados en relación con la indicación terapéutica, para monitorear el uso en una indicación no autorizada dentro del territorio nacional. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. La dispensación de Pomalidomida en mujeres con capacidad de gestación debe hacerse dentro de los 7 días de prescripción y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo supervisada por un médico. Las prescripciones a mujeres con capacidad de gestación pueden tener una vigencia de 4 semanas y las prescripciones para el resto de pacientes pueden tener una vigencia de 12 semanas.

BIBLIOGRAFÍA: San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14(11): 1055-1066, e-pub ahead of print 2013/09/07; doi: 10.1016/s1470-2045(13)70380-2.