

INSTITUTO DE ESPAÑA

REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

INTERNATIONAL SOCIETY FOR  
IMMUNONUTRITION



# ***Interacciones de alimentos y nutrientes sobre fármacos inmunomoduladores***

**Mariano Madurga Sanz**

([mmadurgasanz@gmail.com](mailto:mmadurgasanz@gmail.com))

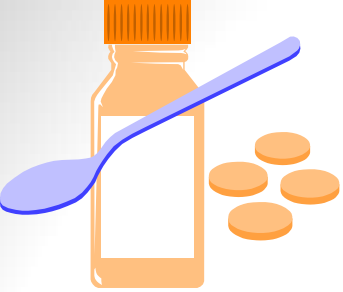
Ldo. Farmacia (UCM), Diplm. Salud Pública (ENS)

Diplm. Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia (UAB)

Consultor en Farmacovigilancia

(Ex-Jefe Área de Coordinación del SEFV-H, AEMPS)

***II Curso Avanzado sobre Inmunonutrición  
Madrid, 6 junio 2018***



# ***Presentación***

- 1. Interacciones Alimentos-Medicamentos (IAM): definiciones y tipos**
- 2. Fármacos inmunomoduladores: tipos**
- 3. IAM de interés clínico**
- 4. Dónde encontrar información**
- 5. Cómo actuar si se presentan**



# *Interacciones con alimentos*



- En los **EEUU**, la Comisión Mixta de Acreditación de Instituciones Sanitarias (*Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations, JCAHO*) requiere **desde 1993** que, antes de dar el alta hospitalaria, los pacientes deben poseer consejos e instrucciones sobre las interacciones potenciales alimentos-medicamentos

Guideline on the investigation of drug interactions

Discussion in the Efficacy Working Party (EWP)	June/October 1996 February 1997
Transmission to the CPMP	March 1997
Transmission to interested parties	March 1997
Deadline for comments	September 1997
Re-submission to the EWP	December 1997
Approval by the CPMP	December 1997
Date for coming into operation	June 1998
Draft Rev. 1 Agreed by the EWP	April 2010
Adoption Rev. 1 by CHMP for release for consultation	22 April 2010
End of consultation Rev. 1 (deadline for comments)	31 October 2010
Agreed by Pharmacokinetics Working Party	February 2012
Adopted by CHMP	21 June 2012
Date for coming into effect	1 January 2013

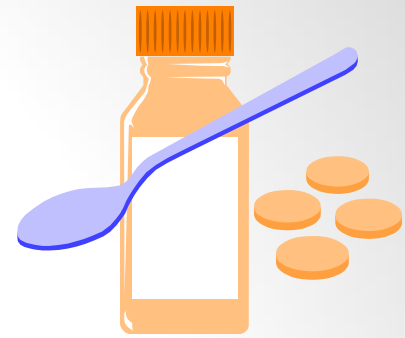
This guideline replaces guideline CPMP/EWP/560/95



# Interacción

**(Guía EMA, CPMP/EWP/560/95, desde 1997)**

*“Es una alteración en la farmacocinética y/o en la farmacodinámica de un medicamento, causada por el uso simultáneo de otros tratamientos farmacológicos, de **factores de la dieta**, o de hábitos sociales tales como el tabaco o el alcohol.”*



# ***¿QUÉ ES UNA INTERACCIÓN ENTRE UN ALIMENTO Y UN MEDICAMENTO?***



# ***Interacción Alimento- Medicamento***

*“Es la aparición de un efecto farmacológico, terapéutico o tóxico, de intensidad **MAYOR** o **menor** de la habitual o prevista, que surge como consecuencia de la presencia o acción simultánea de un alimento sobre un fármaco”:*

- Si es de intensidad MAYOR>> ‘reacción adversa’**
- Si es de intensidad menor>> ‘respuesta terapéutica disminuida’.....’reacción adversa’ (graves en vacunas, antibióticos, anticonceptivos)**

# Interacción de Relevancia clínica

(Guía EMA, CPMP/EWP/560/95, desde 1997)

1. *“Cuando la actividad terapéutica y/o toxicidad de un fármaco se modifica de tal manera que se necesite un reajuste en la posología del medicamento u otra intervención médica.”*

- **Ejemplo**: ciclosporina con zumo de pomelo, puede requerir tomar la mitad de dosis del inmunodepresor.



# Interacción de Relevancia clínica

(Guía EMA, CPMP/EWP/560/95, desde 1997)

2. “Cuando exista la posibilidad de usar simultáneamente los dos fármacos (o un fármaco con un alimento) que interaccionan, en las condiciones terapéuticas recomendadas.”
- **Ejemplo**: embarazo no deseado por anticonceptivo hormonal oral + “hierba de san Juan” (*Hipéricum perforatum*) (antidepresor; inductor CYP3A4)





# ***Factores que influyen en las Interacciones Alimento-Medicamentos***



## **1. Paciente**



**2. Medicamento**

**3. Alimento**

# ***Factores que influyen en las IAM***

## ***1. Del paciente:***

- **Edad:** niños y >65 años, con filtración glomerular reducida un 30% (¡¡hipnóticos!!).
- **Sexo:** según el estado hormonal, se pueden inducir o inhibir ciertos enzimas microsomales.
- **Condición clínica:** insuf. hepática; insuf. renal.
- **Estados carenciales:** hipoproteinemias (↓ distribución plasmática).

# ***Factores que influyen en las IAM***

## ***2 . Del medicamento:***

- **Índice terapéutico estrecho** ( $IT = DT_{tox_{50}} / DEfic_{50}$ ):  
ej. anticoagulantes orales, hipoglucemiantes orales, glucósidos cardiotónicos, carbamazepina, ciclosporina, **everolimus, sirolimus, tacrolimus**.
- **Curva dosis-respuesta de pendiente pronunciada**: ej. teofilina retard.
- **Formas galénicas**: formas sólidas (ej. comprimidos retard) con más IAM; formas líquidas (ej. jarabes) con menos IAM.

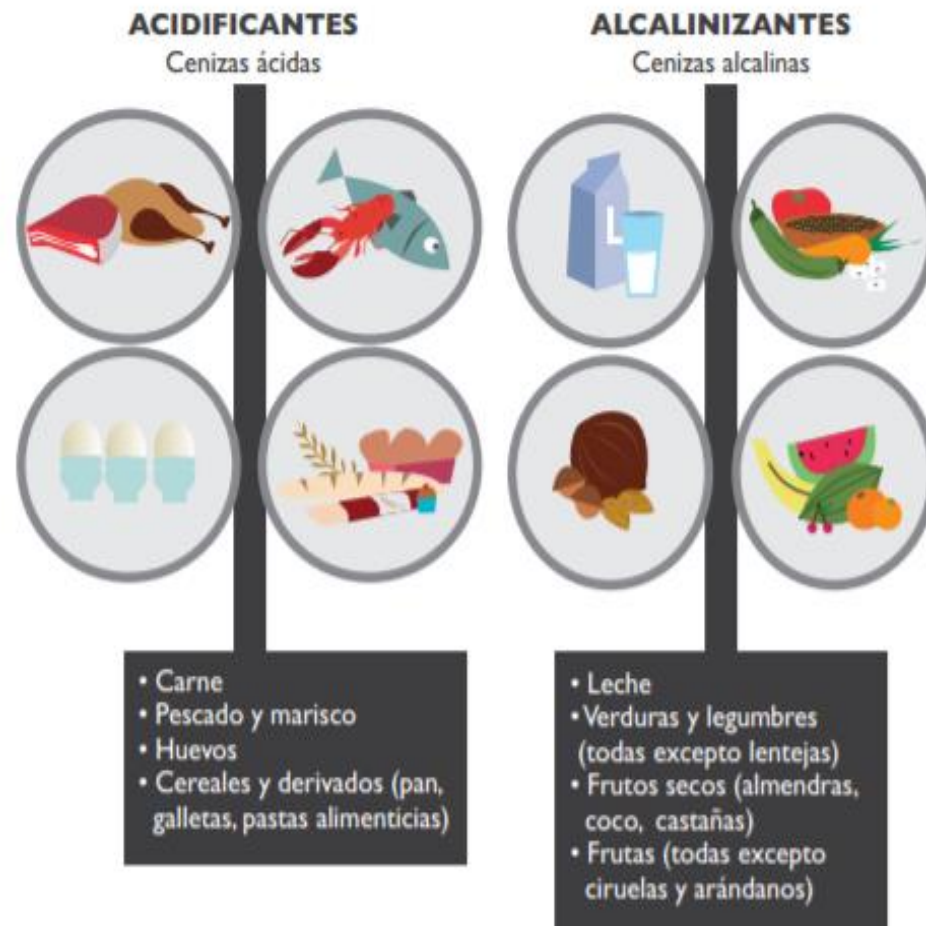
# ***Factores que influyen en las IAM***

## ***3. De los alimentos:***

- **Contenido en Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>** : con AINE, diuréticos.
- **Contenido en aminas (tiramina)**: con IMAO.
- **Contenido en fibra**: ↓ absorción digoxina.
- **Alcohol**: deprime SNC; efecto 'Antabus' (disulfiram; y con metronidazol)
- **Zumos frutas**: sobre pH urinario>> alcalinizan la orina por sales minerales>> ↑↑ acción fármacos alcalinos; algunos zumos afectan metabolismo de fármacos.

# Factores que influyen en las IAM

## 3. De los alimentos:



**Figura 1.** Clasificación de los alimentos en función de su carácter acidificante o alcalinizante de la orina

# *Tipos de IAM*

## *A. Interacción de alimentos sobre fármacos*

### *1. De carácter farmacocinético*

- sobre la **a**bsorción (puede variar la biodisponibilidad)
- sobre la **d**istribución (puede variar la biodisponibilidad)
- sobre el **m**etabolismo
- sobre la **e**xcreción

### *2. De carácter farmacodinámico*

- a nivel de sistemas fisiológicos (órganos)

## *B. Interacción de fármacos sobre nutrientes*

- pueden modificar absorción, utilización metabólica y eliminación de los nutrientes y afectara al estado nutricional



# *Presentación*

1. Interacciones Alimentos-Medicamentos (IAM): definiciones y tipos
2. **Fármacos inmunomoduladores: tipos**
3. IAM de interés clínico
4. Dónde encontrar información
5. Cómo actuar si se presentan

# ***Fármacos inmunomoduladores***

## **1 . Inmunosupresores**

- **Deprimen el sistema inmune:** principalmente actúan contra los **linfocitos T** (linf. T-CD8 o citolíticos; linf. T-CD4 o cooperadores, productores de citoquinas ) como mediadores de la inmunidad celular, que regulan la respuesta inmunitaria.
- **Indicaciones terapéuticas:**
  - **Enfermedades autoinmunes:** artritis reumatoide, lupus, eritematoso, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedades hematológicas autoinmunes, psoriasis, mieloma múltiple.
  - **Trasplantes de órganos:** la introducción de la **ciclosporina** en los años 80 significó un cambio sustancial para la expansión de los programas de trasplantes de órganos (riñón, pulmón,..)



# ***Fármacos inmunomoduladores***

## **1 . Inmunosupresores**

- **Selectivos:** Ig anti-timocito de conejo (P); leflunomida (po), teriflunomida(po), sirolimus (=rapamicina)(po), temsirolimus (po), everolimus (po), eculizumab (P), fingolimod (po), micofenolato mofetilo (po, P)
- **Inhib. TNF-alfa** (P): etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab
- **Inhib. interleukina** (P): basiliximab, ustekinumab, anakinra
- **Inhib. calcineurina:** ciclosporina (po,P), tacrolimus (po,P)
- **Otros:** azatioprina (po, P), metotrexato (po), talidomida (po), lenalidomida (po), pomalidomida (po), metilprednisolona (P), prednisona (po), dexametasona (po).

Ig= inmunoglobulina; P= vía parenteral; po= vía oral

# ***Fármacos inmunomoduladores***

## **2. Inmunoestimulantes (citokinas)**

- **Indicaciones terapéuticas:** inmunodeficiencias (VIH/SIDA; agammaglobulinemia), neoplasias (cáncer renal, leucemias, linfomas), enf infecciosas crónicas (VHB, VHC), esclerosis múltiple, neutropenias, granulomatosis
- **Factores estimulantes de colonias (P):** filgrastim, molgramostim, lenograstim, pegfilgrastim,..
- **Interferones (P):** alfa, beta, gamma, alfa-2a, alfa-2b, alfa-n1, beta-1a, beta-1b, peginterferon alfa-2a, alfa-2b y beta-1a
- **Interleukinas (P):** aldesleukin, oprelvekin
- **Otros:** lentinan (po, P), BCG vivo desecado (intr.vesical), glatirámero acetato (P), inmunoglobulinas (iv).



# *Presentación*

1. **Interacciones Alimentos-Medicamentos (IAM): definiciones y tipos**
2. **Fármacos inmunomoduladores: tipos**
3. **IAM de interés clínico**
4. **Dónde encontrar información**
5. **Cómo actuar si se presentan**

# IAM FARMACOCINÉTICAS

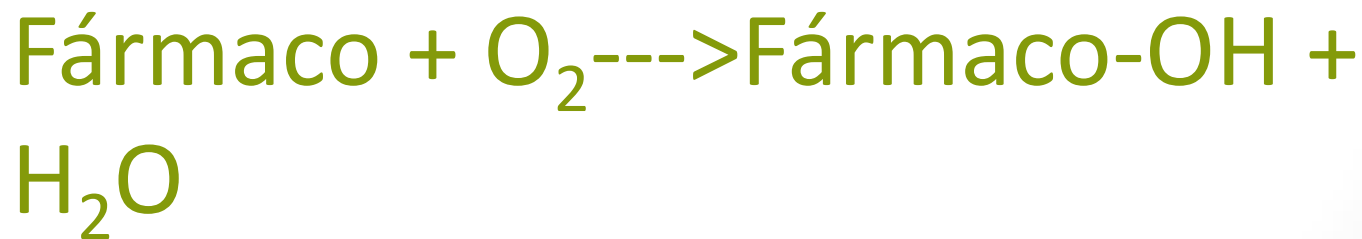
- **Tacrolimus <> Alimentos ricos en grasas** • (-) Absorc >> (-) Biodisponibilidad:  $C_{max}$  50% (↓), AUC 27% (↓).
- **Everolimus <> Alimentos ricos en grasas** • (-) Absorc >> (-) Biodisponibilidad:  $C_{max}$  60% (↓), AUC 16% (↓).
- **Sirolimus <> Alimentos ricos en grasas** • (+) Absorc >> (+) Biodisponibilidad:  $C_{max}$  65% (↑), AUC 23% (↑).
- **Alimentos grasos: aguacate, mantequilla, huevos, lácteos, nueces, pizza de queso**
- **En las tomas de estos 3 fármacos se debe decidir si tomarlo con o sin comidas, pero sin cambios y oscilaciones.**

# ***IAM FARMACOCINÉTICAS***

- **Metotrexato (MTX) <> Leche**
  - Precipitados insolubles >>(-) Absorc >> Espaciar 2h las tomas de MTX y lácteos.
- **Ciclosporina <> Vino tinto (taninos)**
  - (+ 50%) Aclaramiento >> (-) Absorción del fármaco. No tomar simultáneamente vino tinto con el fármaco.

# *IAM FARMACOCINÉTICAS*

- Sobre el **m**etabolismo:
  - Fase I (oxidación-CYP450-/reducción/hidrólisis)
  - Fase II (conjugación) > ↑↑ polaridad > ↑↑ excreción



# ***IAM FARMACOCINÉTICAS***

- **Sobre el metabolismo:** isoformas del citocromo P450:
  - ✓ CYP 1A2
  - ✓ CYP 2C8\*2, CYP 2C8\*3
  - ✓ CYP 2C19
  - ✓ CYP 2D6
  - ✓ CYP 3A
- CYP=citocromo P450; -2= familia genética
- C=sub-f genética; -8= gen específico; \*2= alelos

# ***IAM FARMACOCINÉTICAS***

## ***Citocromo P450 3A4 (CYP 3A4):***

- Responsable del metabolismo de fármacos (subst):
  - mayoría de antagonistas del Ca<sup>+</sup>
  - mayoría de benzodiazepinas
  - mayoría inhibidores de proteasa HIV
  - mayoría de estatinas
  - mayoría anti-H1 no sedantes (ej. terfenadina)
  - **Ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus, pomalidomida (+CYP1A2), fingolimod (+CYP4F2), metilprednisolona,**
- Presente en el tracto GI (entérica) y en hígado (hepática)



# IAM FARMACOCINÉTICAS

## Citocromo P450 3A4 (CYP 3A4):

### – Inhibidores:

- ketoconazol, itraconazol, fluconazol, cimetidina
- claritromicina, eritromicina, troleandomicina
- Ritonavir, indinavir, nelfinavir
- isoflavonas de soja (y CYP1A2, CYP2C9)
- cítricos amargos (lima, zumo de pomelo, “starfruit” (*Averrhoa carambola*; CYP3A4 enteral/no hepática)



### – Inductores:

- carbamazepina
- rifampicina, rifabutina
- fenitoína, fenobarbital
- **hipérico** (*Hypericum perforatum*, hierba S.Juan)



# IAM FARMACOCINÉTICAS

- **Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus <> zumo de pomelo (ZP)**
  - (+) Biodisp por (-) CYP3A4, (-) glicop-P => (+) AUC 19-60% de ciclosporina >> Evitar las tomas con ZP. Ingerir con zumo de naranja, con leche, con batidos de chocolate, a temperatura ambiente. Monitorizar concent. plasmáticas (gran variabilidad interpersonal)
- **Metilprednisolona <> zumo de pomelo**
  - (+) Biodisp por (-) CYP1A2 >> Evitar las tomas con ZP. Ingerir con agua.
- **Pomalidomida <> crucíferas (indoles)**
  - (+) Metabolismo oxidativo (induct. CYP 1A2) >> Evitar la ingestión simultánea de brócoli, coles de Bruselas, etc..
- **Pomalidomida <> isoflavonas de soja**
  - (-) Metabolismo oxidativo (inhib. CYP 1A2 y CYP2C9) >> Aumenta biodisponibilidad

# *Interacción con cítricos: ejemplo*

-Hombre 32 años, con trasplante doble de pulmón, dado de alta 11 días después, con tto. adecuado, incluido ciclosporina.

Dos semanas después, las cifras de ciclosporinemia eran normales (358ng/ml). En las siguientes 4 revisiones, a intervalo de 24 días, fueron: 676, 319, 374 y 761 ng/ml. Pero no hubo cambios de las dosis de ciclosporina, del momento de la toma o cambios en otros ttos. Esos días SOLO ingirió en el desayuno “*Sun Drop citrus soda*” (lima, con furanocumarinas).



Al dejar de tomarlo, no tuvo nuevos incrementos en plasma.

**Johnston PE. Probable Interaction of Bergamottin and Cyclosporine in a Lung Transplant Recipient. *Transplantation* 2005; 79 (6): 748**

# Interacción del zumo de pomelo: con más de 85 fármacos

CMAJ

REVIEW

## Grapefruit–medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences?

David G. Bailey BScPhm PhD, George Dresser MD PhD, J. Malcolm O.

Our research group discovered the interaction between grapefruit and certain medications more than 20 years ago.<sup>1,3</sup> Currently, more than 85 drugs, most of which are available in Canada, are known or predicted to interact with grapefruit. This interaction enhances systemic drug concentration through impaired drug metabolism.

Many of the drugs that interact with grapefruit are highly prescribed and are essential for the treatment of important or common medical conditions. Recently, however, a disturbing trend has been seen. Between 2008 and 2012, the number of medications with the potential to interact with grapefruit and cause serious adverse effects (i.e., torsade de pointes, rhabdomyolysis, myelotoxicity, respiratory depression, gastrointestinal bleeding, nephrotoxicity) has increased from 17 to 43, representing an average rate of increase exceeding 6 drugs per year. This increase is a result of the introduction of new chemical entities and formulations.

This review identifies the key scientific concepts and clinical implications of grapefruit–drug interactions relevant to medical practice. We focus on grapefruit because it is the most widely examined, but other citrus fruits may have similar consequences. It was recently found that grapefruit and certain other citrus juices act

is drug metabolism involving enzymes belonging to the cytochrome P450 family. Cytochrome P450 3A4 is essential, because it is involved in the metabolism of about 50% of all drugs. It is located in epithelial cells of the small intestine and colon, and in the sinusoidal cells of the liver (hepatocytes). Consequently, orally administered drugs are metabolized twice before entering systemic circulation. Thus, the bioavailability of orally absorbed drugs is markedly attenuated. For example, the bioavailability of the antihypertensive drug felodipine is normally reduced by 50% in the presence of grapefruit as a result of decreased CYP3A4 activity, primarily in the small intestine and the liver.

The chemicals in grapefruit that cause this interaction are the furanocoumarins.<sup>7</sup> Furanocoumarins are metabolized by CYP3A4 to reactive intermediates that bond covalently to the active site of the enzyme, causing irreversible inactivation (mechanism-based inhibition).<sup>8</sup> Con-

### KEY POINTS

- Currently, more than 85 drugs have the possibility of interacting with grapefruit; of these drugs, 43 have interactions that can result in serious adverse effects.
- Drugs that interact with grapefruit have all of the following characteristics: they are administered orally, they have very low to intermediate absolute bioavailability, and they are metabolized by the cytochrome P450 3A4 enzyme (CYP3A4).
- All sources of grapefruit and certain related citrus fruits can irreversibly inhibit CYP3A4 in the gastrointestinal tract; to prevent this interaction, affected drugs should not be consumed with any of these fruits during the treatment period, or noninteracting alternative medications should be prescribed.
- Older patients have the greatest possibility of ingesting grapefruit and interacting medications and are the most vulnerable to the adverse clinical consequences.

# Interacción del zumo de pomelo

Bailey, D. G. et al. CMAJ 2012;  
DOI: 10.1503/cmaj.120951

**Table 1 (part 1 of 2):** Selected drugs that interact with grapefruit, associated oral bioavailability, adverse event(s), predicted risk and possible alternative agents

Interacting drugs	Innate oral bioavailability*	Dose-related adverse event(s)	Predicted interaction risk†	Potential alternative agent(s)‡
<b>Anticancer agents</b>				
Crizotinib	Intermediate	Torsade de pointes, myelotoxicity	High	
Dasatinib	Not known	Torsade de pointes, myelotoxicity	High	Imatinib
Erlotinib	Intermediate	Myelotoxicity	High	
Everolimus	Low	Myelotoxicity, nephrotoxicity	High	
Lapatinib	Incomplete	Torsade de pointes, myelotoxicity	High	
Nilotinib	Intermediate	Torsade de pointes, myelotoxicity	High	Imatinib
Pazopanib	Incomplete	Torsade de pointes, myelotoxicity	High	Sorafenib
Sunitinib	Not known	Torsade de pointes, myelotoxicity	High	Sorafenib
Vandetanib	Not known	Torsade de pointes, myelotoxicity	High	
Venurafenib	Not known	Torsade de pointes, myelotoxicity	High	
<b>Anti-infective agents</b>				
Erythromycin	Intermediate	Torsade de pointes	High	Clarithromycin
Halofantrine	Low	Torsade de pointes	Very high	Doxycycline
Maraviroc	Low	Postural hypotension, syncope	Very high	Enfuvirtide
Primaquine	Intermediate	Myelotoxicity	High	Doxycycline
Quinine	Intermediate	Torsade de pointes	High	Doxycycline
Rilpivirine	Not known	Torsade de pointes	High	Nevirapine
<b>Antilipemic agents</b>				
Atorvastatin	Low	Rhabdomyolysis	High	Pravastatin, rosuvastatin, fluvastatin
Lovastatin	Very low	Rhabdomyolysis	Very high	Pravastatin, rosuvastatin, fluvastatin
Simvastatin	Very low	Rhabdomyolysis	Very high	Pravastatin, rosuvastatin, fluvastatin
<b>Cardiovascular agents</b>				
Amiodarone	Intermediate	Torsade de pointes	High	Sotalol
Apixaban	Intermediate	GI bleeding	High	Warfarin
Clopidogrel	Very low	Loss of efficacy	High	Acetylsalicylic acid
Dronedarone	Low	Torsade de pointes	Very high	Sotalol
Eplerenone	Intermediate	Hyperkalemia, serious arrhythmias	High	Spironolactone
Felodipine	Low	Hypotension, peripheral edema	Intermediate	Amlodipine
Nifedipine	Intermediate	Hypotension, peripheral edema	Intermediate	Amlodipine

# Interacción del (zumo) de pomelo

**Table 2:** Case reports of serious adverse events related to grapefruit–drug interaction<sup>18–26</sup>

Serious adverse event	Drug	Amount of grapefruit consumed
Torsade de pointes	Amiodarone <sup>18</sup>	Juice, 1–1.5 L/d on a regular basis
	Quinine in tonic water <sup>19</sup>	Juice, high volume during preceding days
Complete heart block	Verapamil <sup>20</sup>	Juice, high volume during preceding days
Rhabdomyolysis	Atorvastatin <sup>21,22</sup>	Juice, 1–2 glasses/d for 5 d; juice from fresh grapefruit daily for 2 mo
	Simvastatin <sup>23</sup>	Whole fruit, 1 fruit/d for 2 wk
Nephrotoxicity	Tacrolimus <sup>24</sup>	Marmalade, 1.5 kg eaten during preceding 1 wk
Myelotoxicity	Colchicine <sup>25</sup>	Juice, 1 L/d for preceding 2 mo
Venous thrombosis	Ethinylestradiol <sup>26</sup>	Whole fruit, 1 fruit/d for breakfast for preceding 3 d

Bailey, D. G. et al. CMAJ 2012;  
DOI: 10.1503/cmaj.120951

# Interacción con cítricos

REVIEW ARTICLE

Drug Safety 2005; 28 (8): 677-694  
0114-5916/05/0008-0677/\$34.95/0

© 2005 Adis Data Information BV. All rights reserved.

## Undesirable Effects of Citrus Juice on the Pharmacokinetics of Drugs

Focus on Recent Studies

*Mitsuo Saito, Mutsuko Hirata-Koizumi, Mariko Matsumoto, Tsutomu Urano and Ryuichi Hasegawa*

Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

### Contents

Abstract .....	677
1. Mechanism of Grapefruit Juice-Drug Interactions .....	679
1.1 Cytochrome P450 3A4 .....	679
1.2 P-Glycoprotein .....	679
1.3 Organic Anion Transporting Polypeptide .....	680

**-Drug Safety 2005; 28 (8): 677-694**

# Interacción con cítricos

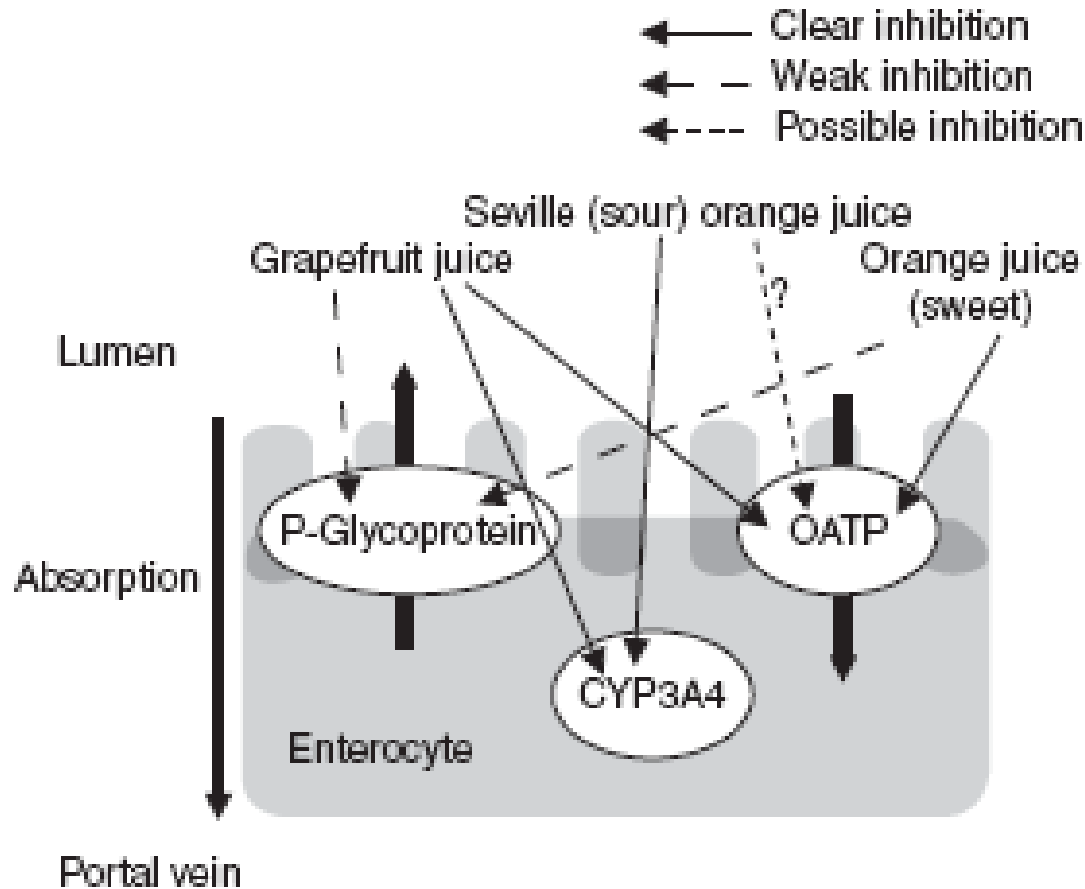


Fig. 1. The target sites in enterocytes of the small intestine for various citrus juices. CYP3A4 = cytochrome P450 3A4; OATP = organic anion transporting polypeptide.



# ***Papel de glicoproteína-P en las interacciones con medicamentos***

La función general que se conoce de la *P-glycoprotein* es la de proteger el organismo de las sustancias dañinas, mediante:

- Retirada de los medicamentos absorbidos en los intestinos hacia atrás en la luz intestinal.
- Mantenimiento de la integridad de la barrera hematoencefálica.
- Retirada de los medicamentos de los riñones y del hígado en la orina y la bilis respectivamente.

# ***Papel de glicoproteína-P en las interacciones con medicamentos***

<b>Inhibitors</b>	<b>Inducers</b>	<b>Substrates</b>
Amiodarone	Rifampicin	Digoxin
Ketoconazole / Itraconazole	<b>St John's Wort</b>	Loperamide
Clarithromycin / Erythromycin	Carbamazepine	Colchicine
<b>Ciclosporin</b>	Phenytoin	Dabigatran etexilate
Verapamil		
Diltiazem		
Quinidine		
Protease inhibitors		
<b>Sirolimus / Tacrolimus</b>		
<b>Grapefruit juice</b>		



# ***Presentación***

- 1. Interacciones Alimentos-Medicamentos (IAM): definiciones y tipos**
- 2. Fármacos inmunomoduladores: tipos**
- 3. IAM de interés clínico**
- 4. *Dónde encontrar información***
- 5. Cómo actuar si se presentan**

# Desarrollo de un nuevo medicamento (Guía de la EMA)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 June 2012  
CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr.\*  
Committee for Human Medicinal Products (CHMP)

## Guideline on the Investigation of Drug Interactions

Final

Discussion in the Efficacy Working Party (EWP)	June/October 1996 February 1997
Transmission to the CPMP	March 1997
Transmission to interested parties	March 1997
Deadline for comments	September 1997
Re-submission to the EWP	December 1997
Approval by the CPMP	December 1997
Date for coming into operation	June 1998
Draft Rev. 1 Agreed by the EWP	April 2010
Adoption Rev. 1 by CHMP for release for consultation	22 April 2010
End of consultation Rev. 1 (deadline for comments)	31 October 2010
Agreed by Pharmacokinetics Working Party	February 2012
Adopted by CHMP	21 June 2012
Date for coming into effect	1 January 2013

This guideline replaces guideline CPMP/EWP/560/95.

# Desarrollo de un nuevo medicamento (Guía de la EMA)

## Guideline on the investigation of drug interactions

### Table of contents

<b>Executive summary</b> .....	<b>4</b>
<b>1. Introduction</b> .....	<b>4</b>
<b>2. Scope</b> .....	<b>5</b>
<b>3. Legal basis and relevant guidelines</b> .....	<b>5</b>
<b>4. Pharmacodynamic interactions</b> .....	<b>6</b>
<b>5. Pharmacokinetic interactions</b> .....	<b>6</b>
5.1. Effects of food intake on the pharmacokinetics of the investigational drug .....	7
5.2. Effects of other medicinal products on the pharmacokinetics of the investigational drug	8
5.2.1. Absorption .....	8
5.2.2. Distribution .....	9
5.2.3. Metabolism .....	10
5.2.4. Active uptake and secretion in drug elimination .....	12
5.2.5. Special populations .....	14
5.3. Effects of the investigational drug on the pharmacokinetics of other drugs .....	15
5.3.1. Absorption .....	15
5.3.2. Distribution .....	15
5.3.3. Metabolism .....	15
5.3.4. Transport .....	25
5.4. Design of in vivo studies .....	26
5.4.1. Study population .....	27
5.4.2. Probe drugs and cocktail studies .....	27
5.4.3. Dose, formulation and time of administration .....	28
5.4.4. Time dependencies .....	30
5.4.5. Active metabolites .....	30
5.4.6. Pharmacokinetic parameters .....	31
5.4.7. Population pharmacokinetic analysis .....	31
5.5. PBPK modelling and simulation .....	32
5.6. Presentation of in vivo study results in the study report .....	33
5.7. Translation into treatment recommendations .....	33
5.7.1. <i>In vitro</i> data .....	33
5.7.2. <i>In vivo</i> effects of other drugs on the investigational drug .....	34
5.7.3. <i>In vivo</i> effects of the investigational drug on other drugs .....	35
5.7.4. Food effects .....	36
<b>6. Herbal medicinal products and specific food products</b> .....	<b>36</b>

# Dónde encontrar información de IAM

## -Fichas técnicas para Profesionales :

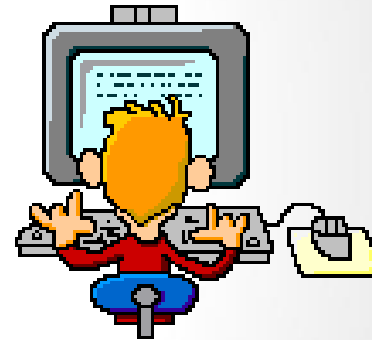
*-4.2 Posología y forma de administración*

*-4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*

*-5.2. Propiedades farmacocinéticas*

## -Prospectos para paciente:

*-2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ...*



## -Webs:

•AEMPS: en la web, y 'aempsCIMA' (App)

•CGCOF: en Bot-PLUS web, y 'Bot-PLUS 2.0' (App)

## -WWW: universidades, sociedades

**Páginas web:** [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es); [www.portalfarma.com](http://www.portalfarma.com)

# Dónde encontrar información de IAM

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la identificación de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imnovid 1 mg cápsulas duras

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 1 mg de pomalidomida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Imnovid 1 mg cápsula dura: tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color amarillo marcadas con "POML" en tinta blanca y "1 mg" en tinta negra, de tamaño 4, cápsulas de gelatina dura.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Imnovid en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

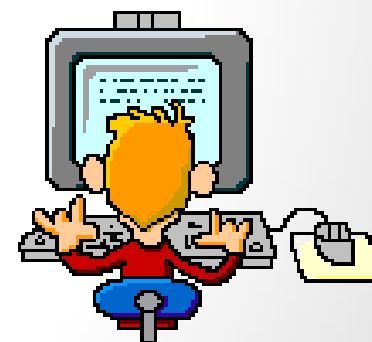
### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple.

#### Posología

La dosis inicial recomendada es de 4 mg de Innovid una vez al día por vía oral, en los días del 1 al

*Ficha Técnica de  
Imnovid®  
(pomalidomida)*



# Dónde encontrar información de IAM

## 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

### Efecto de Imnovid sobre otros medicamentos

No se espera que pomalidomida pueda causar interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicamente relevantes debido a la inhibición o inducción de la isoenzima P450, o inhibición de transportadores cuando se administra de forma concomitante con sustratos de estas enzimas o transportadores. No se ha evaluado clínicamente el potencial de estas interacciones medicamentosas, incluyendo el posible impacto de pomalidomida en la farmacocinética de los anticonceptivos orales combinados (ver sección 4.4 Teratogenicidad).

### Efecto de otros medicamentos sobre Imnovid

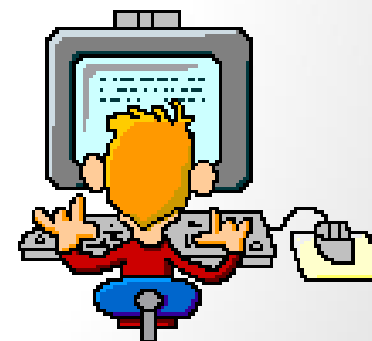
Pomalidomida se metaboliza parcialmente por CYP1A2 y CYP3A4/5. También es un sustrato de la glicoproteína P. La administración concomitante de pomalidomida con ketoconazol, inhibidor potente del CYP3A4/5 y de la Gp-P, o con el inductor potente del CYP3A4/5, carbamazepina, no demostró ningún efecto clínicamente relevante a la exposición a pomalidomida. La administración concomitante de pomalidomida con el inhibidor potente del CYP1A2 fluvoxamina en presencia de ketoconazol, incrementó la exposición media a pomalidomida en un 107 %, con un intervalo de confianza del 90 % [del 91 % al 124 %], frente a pomalidomida más ketoconazol. En un segundo estudio realizado para evaluar la contribución a los cambios del metabolismo de un inhibidor del CYP1A2 solo, la administración conjunta de fluvoxamina sola con pomalidomida aumentó la exposición media a pomalidomida en un 125 % con un intervalo de confianza del 90 % [del 98 % al 157 %] frente a pomalidomida administrada en monoterapia. Si se administran inhibidores potentes del CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacino, enoxacino y fluvoxamina) de forma concomitante con pomalidomida, se debe reducir la dosis de pomalidomida en un 50 %.

### Dexametasona

La administración concomitante de múltiples dosis de hasta 4 mg de pomalidomida con dexametasona de 20 mg a 40 mg (un inductor leve a moderado de varias enzimas CYP, incluido el CYP3A) en pacientes con mieloma múltiple no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de pomalidomida frente a pomalidomida administrada sola.

Se desconoce el efecto de dexametasona sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

*Ficha Técnica de  
Imnovid®  
(pomalidomida)*





# Dónde encontrar información de IAM

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Pomalidomida se absorbe alcanzando una concentración plasmática máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) a las 2 o 3 horas y, por lo menos, un 73 % se absorbe después de administrar una dosis única por vía oral. El área bajo la curva (AUC) de pomalidomida aumenta, aproximadamente, lineal y proporcionalmente con los incrementos de la dosis. Tras la administración de múltiples dosis, pomalidomida tiene una ratio de acumulación del 27 al 31 % en el AUC.

La administración conjunta con una comida rica en grasas y rica en calorías reduce la tasa de absorción, disminuyendo la  $C_{\text{máx}}$  plasmática media en, aproximadamente un 27 %, pero con un efecto mínimo sobre la extensión de la absorción global con una disminución del 8 % en el AUC media. Por tanto, pomalidomida puede administrarse con o sin alimentos.

### Distribución

Pomalidomida tiene un volumen de distribución aparente ( $V_d$ ) medio de entre 62 y 138 litros en estado estable. En el semen de sujetos sanos pomalidomida se distribuye a una concentración de aproximadamente el 67 % del nivel de plasma a las 4 horas posteriores a la administración (aproximadamente  $T_{\text{máx}}$ ) tras 4 días de administración de 2 mg una vez al día. La unión *in vitro* de los enantiómeros de pomalidomida a las proteínas plasmáticas en humanos oscila entre el 12 % y el 44 % y no es dependiente de la concentración.

### Biotransformación

En sujetos sanos que han recibido una dosis única por vía oral de [ $^{14}\text{C}$ ]-pomalidomida (2 mg), pomalidomida es la mayor sustancia circulante (aproximadamente el 70 % de la radioactividad del plasma) *in vivo*. No se hallaron metabolitos a >10 % relativos a la radioactividad total o relacionada en plasma.

Las rutas metabólicas principales de la radioactividad excretada son los procesos de hidroxilación con la posterior glucuronidación, o hidrólisis. Los estudios *in vitro* identificaron al CYP1A2 y al CYP3A4 como las enzimas primarias implicadas en la hidroxilación de pomalidomida mediada por CYP, con contribuciones menores adicionales del CYP2C19 y CYP2D6. Pomalidomida es también un sustrato de la glicoproteína-P *in vitro*. La administración concomitante de pomalidomida con el potente inhibidor del CYP3A4/5 y de la Gp-P, ketoconazol, o con el potente inductor del CYP3A4/5, carbamazepina, no demostró ningún efecto clínicamente relevante en la exposición a pomalidomida. La administración concomitante de pomalidomida con el inhibidor potente del CYP1A2, fluvoxamina, en presencia de ketoconazol, incrementó la exposición media a pomalidomida en un 107 %, con un intervalo de confianza del 90 % [del 91 % al 124 %], frente a pomalidomida más ketoconazol. En un segundo estudio realizado para evaluar la contribución a los cambios del metabolismo de un inhibidor del CYP1A2 solo, la administración conjunta de fluvoxamina sola con pomalidomida aumentó la exposición media a pomalidomida en un 125 % con un intervalo de confianza del 90 % [del 98 % al 157 %] frente a pomalidomida administrada en monoterapia. Si se administran inhibidores potentes del CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacino, enoxacino y fluvoxamina) de forma concomitante con pomalidomida, se debe reducir la dosis de pomalidomida en un 50 %. La administración de pomalidomida a fumadores, sabiendo que el tabaquismo induce la isoforma CYP1A2, no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la exposición a pomalidomida frente a la exposición a pomalidomida observada en los no fumadores.

Ficha Técnica de  
Imnovid®  
(pomalidomida)



# Dónde encontrar información de IAM



- Medicamentos que pueden aumentar o disminuir los niveles de ciclosporina (el principio activo de Sandimmun Neoral) en su sangre. Su médico podría comprobar el nivel de ciclosporina en su sangre cuando inicie o interrumpa el tratamiento con otros medicamentos.
  - Los medicamentos que pueden aumentar el nivel de ciclosporina en su sangre incluyen: antibióticos (tales como eritromicina o azitromicina), antifúngicos (voriconazol, itraconazol), medicamentos utilizados para los trastornos del corazón o presión sanguínea alta (diltiazem, nicardipino, verapamilo, amiodarona), metoclopramida (utilizada para detener los vómitos), anticonceptivos orales, danazol (utilizado para tratar los trastornos menstruales), medicamentos utilizados para tratar la gota (alopurinol), ácido cólico y derivados (utilizado para tratar los cálculos biliares), inhibidores de la proteasa utilizados para tratar el VIH, imatinib (utilizado para tratar la leucemia o tumores), colchicina, telaprevir (utilizado para tratar la hepatitis C).
  - Los medicamentos que pueden disminuir el nivel de ciclosporina en su sangre incluyen: barbitúricos (utilizados para ayudarlo a dormir), ciertos medicamentos anticonvulsivantes (tales como carbamazepina o fenitoína), octreótida (utilizada para tratar la acromegalia o los tumores neuroendocrinos en el intestino), medicamentos antibacterianos utilizados para tratar la tuberculosis, orlistat (utilizado para ayudar a perder peso), medicamentos a base de plantas medicinales que contienen hierba de San Juan, ticlopidina (utilizado después de un accidente cerebrovascular), ciertos medicamentos que bajan la presión sanguínea (bosentán), y terbinafina (un medicamento antifúngico, utilizado para tratar infecciones de los dedos de los pies y las uñas).
- Medicamentos que pueden afectar sus riñones. Estos incluyen: medicamentos antibacterianos (gentamicina, tobramicina, ciprofloxacino), medicamentos antifúngicos que contienen anfotericina B, medicamentos utilizados para infecciones del tracto urinario que contienen trimetoprim, medicamentos para cáncer que contienen melfalán, medicamentos utilizados para disminuir la cantidad de ácido en su estómago (inhibidores de la secreción ácida del tipo antagonistas del receptor H<sub>2</sub>), tacrolímús, analgésicos (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos como diclofenaco), medicamentos de ácido fibrico (utilizados para disminuir la cantidad de grasa en la sangre).
- Nifedipino. Se utiliza para tratar la presión sanguínea alta y el dolor en el pecho. Podría tener las encías inflamadas que podrían crecer sobre sus dientes, si está tomando nifedipino durante su tratamiento con ciclosporina.
- Digoxina (utilizada para tratar trastornos cardiacos), medicamentos que reducen el colesterol (inhibidores de la HMG-CoA reductasa también llamados estatinas), prednisolona, etopósido (utilizado para tratar el cáncer), repaglinida (un medicamento antidiabético oral), inmunosupresores (everolimús, sirolímús), ambrisentán y medicamentos contra el cáncer específicos denominados antraciclinas (tal como doxorubicina).

Si alguna de estas situaciones le aplica a usted (o no está seguro), informe a su médico o farmacéutico antes de tomar Sandimmun Neoral.

## **Toma de Sandimmun Neoral con alimentos y bebidas**

No tome Sandimmun Neoral con pomelo o zumo de pomelo. Esto es debido a que puede afectar al funcionamiento de Sandimmun Neoral.

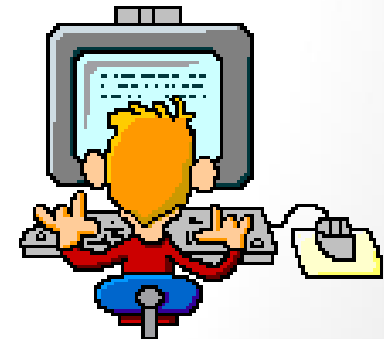
## **Embarazo y lactancia**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento. Su médico le comentará los riesgos.

*Prospecto*

**SANDINMUNE®**

**Neoral (ciclosporina)**

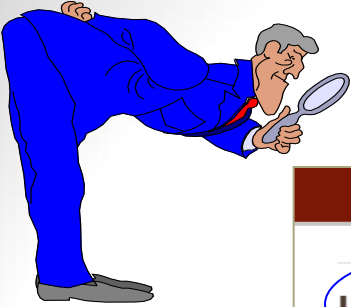


# Dónde encontrar información de IAM

- <http://medicine.iupui.edu/flockhart/> (lista interacciones mediadas por CYP 450) ►► siguientes láminas
- <http://www.torsades.org> (arritmias)
- <http://www.penncert.org> (antibióticos)
- <http://www.dcri.duke.edu/research/fields/certs.html> (cardiovascular)
- <http://www.sph.unc.edu/healthoutcomes/certs/index.htm> (en pediatría)
- <http://www.uab.edu> (terapia de alteraciones musculoesqueléticas)







PROSPECTIVE FACULTY

SUBSPECIALTIES

RESEARCH

MEDICAL EDUCATION

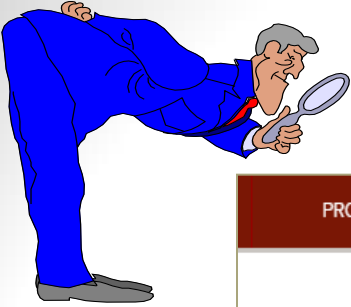
## INHIBITORS

Inhibitors compete with other drugs for a particular enzyme thus affecting the optimal level of metabolism of the substrate drug which in many cases affect the individual's response to that particular medication, e.g. making it ineffective.

- A **Strong inhibitor** is one that causes a > 5-fold increase in the plasma AUC values or more than 80% decrease in clearance.
- A **Moderate inhibitor** is one that causes a > 2-fold increase in the plasma AUC values or 50-80% decrease in clearance.
- A **Weak inhibitor** is one that causes a > 1.25-fold but < 2-fold increase in the plasma AUC values or 20-50% decrease in clearance.

FDA preferred, and acceptable: **inhibitors** for in vitro experiments.\*

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ fluvoxamine</li> <li>■ ciprofloxacin</li> <li>■ cimetidine</li> <li>amiodarone</li> <li>efavirenz</li> <li>fluoroquinolones</li> <li>fluvoxamine</li> <li>furafylline</li> <li>interferon</li> <li>methoxsalen</li> <li>mibefradil</li> <li>ticlopidine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ clopidogrel</li> <li>thiotepa</li> <li>ticlopidine</li> <li>voriconazole</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ gemfibrozil</li> <li>■ trimethoprim</li> <li>glitazones</li> <li>montelukast</li> <li>quercetin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ fluconazole</li> <li>■ amiodarone</li> <li>efavirenz</li> <li>fenofibrate</li> <li>fluconazole</li> <li>fluvastatin</li> <li>fluvoxamine</li> <li>isoniazid</li> <li>lovastatin</li> <li>metronidazole</li> <li>paroxetine</li> <li>phenylbutazone</li> <li>probenicid</li> <li>sertraline</li> <li>sulfamethoxazole</li> <li>sulfaphenazole</li> <li>teniposide</li> <li>voriconazole</li> <li>zafirlukast</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PPIs:</li> <li>esomeprazole</li> <li>lansoprazole</li> <li>omeprazole<sup>2</sup></li> <li>pantoprazole</li> <li>Other:</li> <li>chloramphenicol</li> <li>cimetidine</li> <li>felbamate</li> <li>fluoxetine</li> <li>fluvoxamine</li> <li>indomethacin</li> <li>isoniazid</li> <li>ketoconazole</li> <li>modafinil</li> <li>oral</li> <li>contraceptives</li> <li>oxcarbazepine</li> <li>cocaine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ bupropion</li> <li>■ cinacalcet</li> <li>■ fluoxetine</li> <li>■ paroxetine</li> <li>■ quinidine</li> <li>■ duloxetine</li> <li>■ sertraline</li> <li>■ terbinafine</li> <li>■ amiodarone</li> <li>■ cimetidine</li> <li>celecoxib</li> <li>chlorpheniramine</li> <li>chlorpromazine</li> <li>citalopram</li> <li>clemastine</li> <li>clomipramine</li> <li>cocaine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>diethyl-dithiocarbamate</li> <li>disulfiram</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HIV Antivirals:</li> <li>■ indinavir</li> <li>■ nelfinavir</li> <li>■ ritonavir</li> <li>■ clarithromycin</li> <li>■ itraconazole</li> <li>■ ketoconazole</li> <li>■ nefazodone</li> <li>■ saquinavir</li> <li>■ suboxone</li> <li>■ telithromycin</li> <li>■ aprepitant</li> <li>■ erythromycin</li> <li>■ fluconazole</li> <li>■ grapefruit juice</li> <li>■ verapamil</li> <li>■ diltiazem</li> </ul>



PROSPECTIVE FACULTY      SUBSPECIALTIES      RESEARCH      MEDICAL EDUCATION

ticlopidine  
tripeleennamine

**INDUCERS**

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
broccoli brussel sprouts carbamazepine char-grilled meat insulin methylcholanthrene modafinil nafcillin beta-naphthoflavone omeprazole rifampin tobacco	artemisinin carbamazepine efavirenz nevirapine phenobarbital phenytoin rifampin	rifampin	carbamazepine enzalutamide nevirapine phenobarbital rifampin secobarbital St. John's Wort	carbamazepine efavirenz enzalutamide norethindrone NOT pentobarbital prednisone rifampin ritonavir St. John's Wort	dexamethasone rifampin	ethanol isoniazid	HIV Antivirals: efavirenz nevirapine  barbiturates carbamazepine  enzalutamide glucocorticoids modafinil oxcarbazepine phenobarbital <sub>2</sub> phenytoin <sub>2</sub> pioglitazone rifabutin rifampin <sub>1</sub> St. John's Wort troglitazone <sub>1</sub>



# ***Presentación***

- 1. Interacciones Alimentos-Medicamentos (IAM): definiciones y tipos**
- 2. Fármacos inmunomoduladores: tipos**
- 3. IAM de interés clínico**
- 4. Dónde encontrar información**
- 5. *Cómo actuar si se presentan***



# ***Nuevas normativas europeas, desde julio 2012***



- Las agencias ofrecerán información sobre Seguridad de medicamentos en sus páginas web.
- Con los nuevos fármacos se hará un **seguimiento adicional**, notificando todas las sospechas de RAM.
- Las agencias **nacionales** ofrecerán páginas web para facilitar la notificación espontánea de sospechas de RAM por parte de los **ciudadanos**, cuya dirección de Internet figurará en los **Prospectos y Fichas Técnicas**.

En España: <https://www.notificaRAM.es>

# ▼ Seguimiento adicional

## ¿Qué significa el triángulo negro?



La Unión Europea (UE) ha introducido una nueva forma de identificar aquellos medicamentos que están siendo sometidos a un seguimiento particularmente riguroso.

Dichos medicamentos muestran en su prospecto un triángulo negro invertido, así como la siguiente frase:

▼ "Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional."

Una vez comercializados en la UE, todos los medicamentos se someten a un seguimiento riguroso. Sin embargo, los medicamentos con el triángulo negro se vigilan aún más que los demás.

Esto sucede generalmente porque hay menos información sobre ellos en comparación con otros, por ejemplo porque son nuevos en el mercado.

Esto no significa que el medicamento sea menos seguro.

### Cómo notificar efectos adversos

Como paciente, usted puede informar de cualquier efecto adverso del que sospeche tras tomar un medicamento, sobre todo si dicho medicamento presenta el triángulo negro.

Puede notificar los efectos adversos a su médico, farmacéutico o enfermera.

También puede notificarlos directamente a las autoridades sanitarias de medicamentos en su país, utilizando el sistema de notificación vigente en dicho país. Puede encontrar información al respecto en el prospecto del medicamento o en la página web de las autoridades sanitarias de medicamentos en su país.

Notificando estos efectos, usted puede ayudar a las autoridades sanitarias a evaluar si los beneficios de un medicamento se mantienen superiores a sus riesgos.



## ¿Por qué se debe realizar un seguimiento de los medicamentos una vez autorizados?

Las autoridades reguladoras europeas deciden qué medicamentos autorizan después de evaluar los resultados de las pruebas de laboratorio y ensayos clínicos.

Solo se pueden comercializar aquellos medicamentos en los que se demuestra que sus beneficios son superiores a sus riesgos. Esto garantiza el acceso de los pacientes a los tratamientos que necesitan sin que queden expuestos a efectos adversos inaceptables.

Los ensayos clínicos suelen incluir a un número limitado de pacientes durante un período concreto y en condiciones controladas.

En la vida real, el número de pacientes que utilizan el medicamento es mucho mayor y diverso. Estos pacientes pueden tener otras enfermedades o pueden estar tomando otros medicamentos.

Algunos efectos adversos menos frecuentes sólo aparecen cuando el medicamento se ha utilizado durante mucho tiempo y por un gran número de personas.

Por ello es esencial seguir vigilando la seguridad de todos los medicamentos que están comercializados.

Entre los medicamentos que figuran bajo seguimiento adicional se encuentran los nuevos medicamentos autorizados desde comienzos de 2011 y aquellos medicamentos sobre los que las agencias reguladoras exigen la realización de estudios adicionales, por ejemplo estudios sobre su uso a largo plazo o sobre efectos adversos poco frecuentes que se hayan observado en ensayos clínicos previos.

Visite el sitio web de la agencia reguladora de medicamentos en su país en:

[www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)

Lista de medicamentos con ▼, en la web de la AEMPS:

<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>



# Seguimiento adicional

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la identificación de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imnovid 1 mg cápsulas duras

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 1 mg de pomalidomida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Imnovid 1 mg cápsula dura: tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color amarillo marcadas con "POML" en tinta blanca y "1 mg" en tinta negra, de tamaño 4, cápsulas de gelatina dura.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

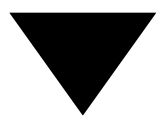
Imnovid en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple.

#### Posología

La dosis inicial recomendada es de 4 mg de Innovid una vez al día por vía oral, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 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.



# *Seguimiento adicional*

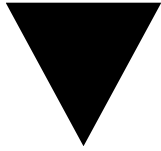
## **4.8 Reacciones adversas**

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por órganos y sistemas de acuerdo con la siguiente clasificación:

Muy frecuentes: ( $\geq 1/10$ )

### *Notificación de sospechas de reacciones adversas*

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano:  
<https://www.notificaram.es>.



# Seguimiento adicional

## Prospecto: información para el paciente

Imnovid 1 mg cápsulas duras  
Imnovid 2 mg cápsulas duras  
Imnovid 3 mg cápsulas duras  
Imnovid 4 mg cápsulas duras  
Pomalidomida

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Se espera que Innovid cause graves defectos congénitos y que pueda ocasionar la muerte del feto. No tome este medicamento si está embarazada o pudiera estarlo. Debe seguir las medidas de anticoncepción descritas en este prospecto.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto

1. Qué es Innovid y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Innovid
3. Cómo tomar Innovid
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Innovid
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Innovid y para qué se utiliza

##### Qué es Innovid

Imnovid contiene el principio activo “pomalidomida”. Este medicamento está relacionado con la talidomida y pertenece a un grupo de medicamentos que afectan al sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo).

# Programa Notificación Espontánea de

# RAM

## TARJETA AMARILLA:

*Formulario de notificación de sospechas de RAM del SEFV-H (Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano)*

**CONFIDENCIAL**  
**NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A UN MEDICAMENTO**

1. Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o raras a otros fármacos (vacunas, productos estomatológicos y quirúrgicos, DIU, suturas, lentes de contacto y líquidos también deben ser considerados medicamentos).  
2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción. O bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, si cree que hay más de uno.  
3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.  
4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

NOMBRE DEL PACIENTE \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Peso (Kg) \_\_\_\_\_

Sexo: Masculino  Femenino

(Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción). (Indíquese también el número de historia para los pacientes hospitalizados).

FARMACO (S)* (Indíquese el nombre comercial)	Dosis diaria y vía admón.	Fechas		Motivo de la prescripción
		Comienzo	Final	
(Véase nota 2)				

\* Para las vacunas, indique número de lote.

REACCIONES ¿Ha dado lugar la reacción a hospitalización o prolongación de la misma?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Fechas		Desenlace (P. ej. mortal, recuperado, secuelas, etc.)
		Comienzo	Final	

OBSERVACIONES ADICIONALES \_\_\_\_\_

PROFESIONAL QUE NOTIFICA: Nombre: \_\_\_\_\_  
Profesión: \_\_\_\_\_  
Especialidad: \_\_\_\_\_  
Centro de Trabajo: \_\_\_\_\_  
Población: \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_  
Tel: \_\_\_\_\_

Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas   
Por favor, marque con una cruz si precisa más información



En todos los prospectos (PIP) y fichas técnicas figurará: <https://www.notificaRAM.es>



| Bienvenidos | Benvinguts | Benvidos | Benvinguts (VA)  
| Ongi etorri |

Bienvenido al sistema para notificar sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos

En este sitio podrá informar de las posibles sospechas de efectos adversos a medicamentos.

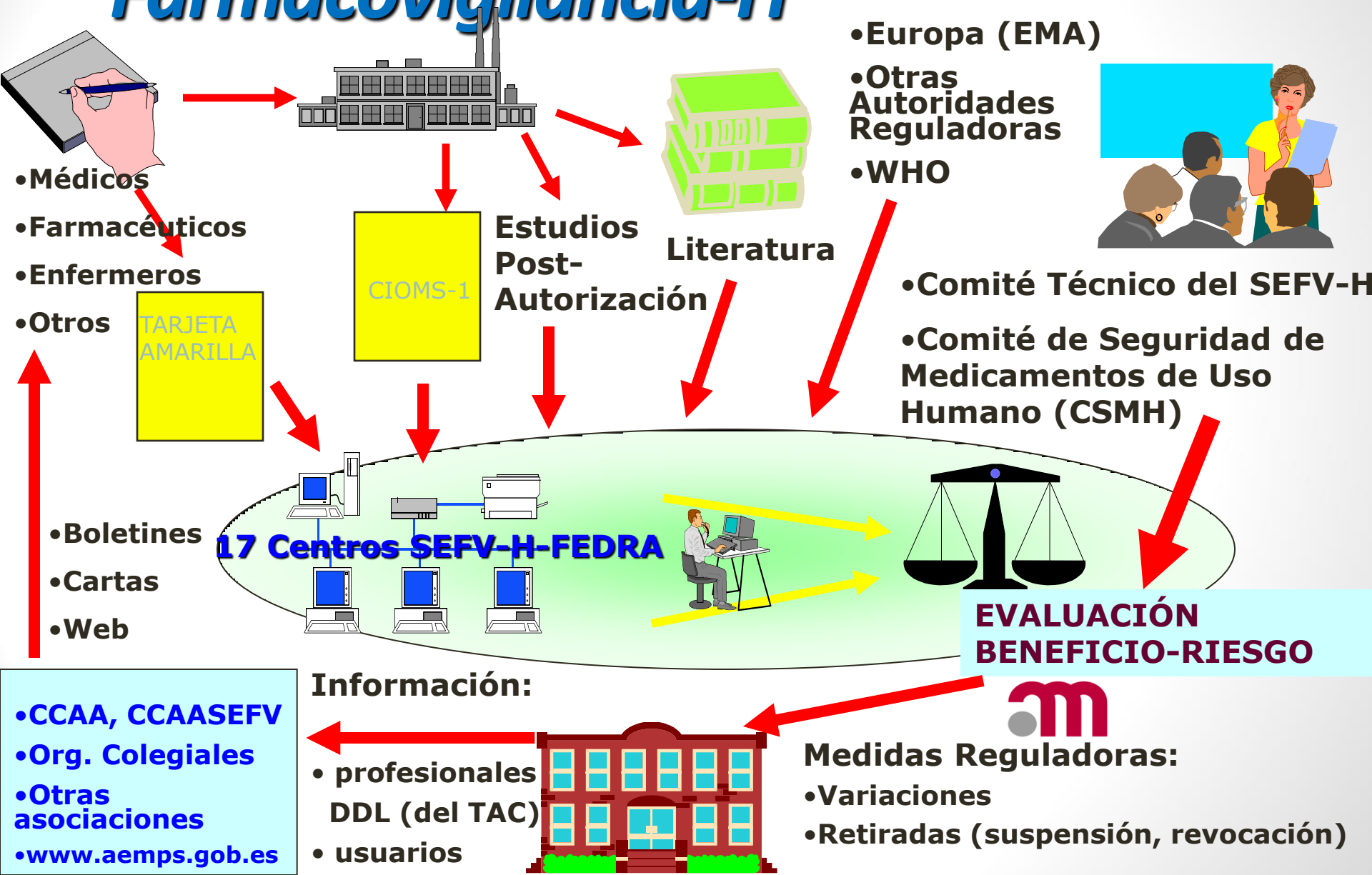


**Por favor, seleccione una lengua (castellano, catalan, euskera, o gallego)**

***New!!!***

**Por favor, seleccione su Comunidad Autónoma donde reside (ciudadanos) o trabaje (profesional sanitarios)**

# Sistema Español de Farmacovigilancia-H





# Consejos

- Al prescribir y/o dispensar un medicamento sería deseable tener en cuenta la dieta del paciente.
- La población geriátrica es susceptible especialmente de sufrir interacciones adversas, por ser frecuente la polimedicación, junto con funciones fisiológicas alteradas para la absorción, metabolización y excreción de fármacos.
- Se recomienda no hacer cambios bruscos en la dieta o en la forma de combinar las tomas de medicamentos.
- Debe evitarse la ingesta de medicamentos junto con leche, café, té, zumo de pomelo y cítricos amargos, y complementos de fibra.
- Si se manifiesta un efecto inesperado de un fármaco o pérdida de eficacia, aun con la posología adecuada, hay que pensar en la posibilidad de una interacción con alimentos. Revise el prospecto y/o ficha técnica del medicamento. Si es importante, notificar a su médico, farmacéutico, enfermero o al SEFV-H ([www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)).

# ¡Muchas gracias!

Visite y suscríbese a la web: [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)

@AEMPS\_GOB

Suscríbese a la Web  
(por SMS, o e-mail)

Síguenos en  
twitter

Don't forget to report  
ADR (BMJ 2013; 346)  
[www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS - Windows Internet Explorer

http://www.aemps.gob.es/

Archivo Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda

Favoritos Sitios sugeridos Guía de canales Inicio de Internet Lo mejor del Web Microsoft Welcome

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanit...

GOBIERNO DE ESPAÑA MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES Y POLÍTICA SOCIAL agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La AEMPS Medicamentos de uso humano Medicamentos veterinarios Productos sanitarios Cosméticos e higiene

CIMA: Centro de Información online de Medicamentos Acceso a veterinaria Oficina virtual Suscríbese a las listas de correo

Vigilancia Investigación clínica Legislación Publicaciones

Presentación de la AEMPS

Organismo Notificado / Certificación 13485

Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano

Problemas de

La AEMPS informa

La AEMPS 06/03/13 - Publicación del Informe Mensual de la AEMPS del mes de febrero de 2013  
Recoge cambios de especial interés en medicamentos ya autorizados, información sobre seguridad y otra información de interés. En la sección de productos sanitarios y cosméticos se incluyen resúmenes de las notas informativas publicadas durante el mes.

MUH 06/03/13 - Aclaraciones sobre los registros de las sustancias y medicamentos estupefacientes y psicótrópos a realizar por las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos  
La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ante diversas consultas recibidas, ha considerado necesario aclarar algunos aspectos relativos a los registros de movimientos de sustancias y medicamentos estupefacientes y psicótrópos que deben llevar las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos, para facilitar su ejecución.

MVET 06/03/13 - Listado de vacunas frente a la lengua azul con autorización vigente para 2013  
A título informativo se publica el listado de las vacunas frente a la lengua azul con autorización vigente y actualizado a 4 de marzo de 2013.

MUH 04/03/13 - Alerta farmacéutica R 08/2013  
Azalia 75 microgramos comprimidos recubiertos con película, 84 (2x 28) comprimidos (NR: 73734, CN: 675158) y Azalia 75 microgramos comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos (NR: 73734, CN: 675152). Retirada del mercado de todas las unidades distribuidas de los lotes anteriormente referenciados...

Última información  
Notas informativas  
Notas de seguridad  
Alertas  
Informe mensual  
Área de prensa  
Circulares  
Campañas

Destacados

E-mail: [mmadurga@aemps.es](mailto:mmadurga@aemps.es)



@mmadurga



<https://www.facebook.com/madurgasanz>