

POMALYST® (pomalidomida)

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

Cápsulas duras

1 mg

2 mg

3 mg

4 mg



APRESENTAÇÕES

Cada embalagem contém 14 ou 21 cápsulas duras de 1 mg, 2 mg, 3 mg ou 4 mg.

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Pomalyst® 1 mg:

Cada cápsula dura contém 1 mg de pomalidomida.

Excipientes: manitol, amido pré-gelatinizado, estearil fumarato de sódio, gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, indigotina.

Pomalyst® 2 mg:

Cada cápsula dura contém 2 mg de pomalidomida.

Excipientes: manitol, amido pré-gelatinizado, estearil fumarato de sódio, gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, vermelho de eritrosina, indigotina.

Pomalyst® 3 mg:

Cada cápsula dura contém 3 mg de pomalidomida.

Excipientes: manitol, amido pré-gelatinizado, estearil fumarato de sódio, gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, azul de indigotina, indigotina.

Pomalyst® 4 mg:

Cada cápsula dura contém 4 mg de pomalidomida.

Excipientes: manitol, amido pré-gelatinizado, estearil fumarato de sódio, gelatina, dióxido de titânio, FCF azul brilhante, indigotina.

Proibido para mulheres grávidas.

Este medicamento pode causar o nascimento de crianças sem braços e sem pernas.

Este medicamento é somente seu. Não passe para ninguém.

Este medicamento não provoca aborto e não evita filhos.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1 INDICAÇÕES

1.1 Em combinação com bortezomibe e dexametasona (PvD) - pacientes que apresentam mieloma múltiplo recidivado ou refratário após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida:

Pomalyst® em combinação com bortezomibe e dexametasona é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam pelo menos um esquema de tratamento anterior, incluindo lenalidomida.

1.2 Em combinação com dexametasona (Pd) – pacientes que apresentam mieloma múltiplo recidivado e refratário:

Pomalyst® em combinação com dexametasona é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado e refratário que receberam pelo menos dois regimes de tratamento anteriores, incluindo lenalidomida e bortezomibe, e demonstraram progressão da doença na última terapia.

2 RESULTADOS DE EFICÁCIA

2.1 Resumo de eficácia

2.1.1 Esquema de PVd: Mieloma Múltiplo Recidivado ou Refratário

Um estudo clínico randomizado, aberto, Fase 3, de dois braços, multicêntrico (CC-4047-MM-007) avaliou a eficácia e segurança de pomalidomida em combinação com bortezomibe e baixa dose de dexametasona (PVd) versus bortezomibe e baixa dose de dexametasona (Vd) em pacientes adultos, anteriormente tratados, com mieloma múltiplo recidivado ou refratário.

Os pacientes receberam pelo menos um tratamento prévio, um dos quais deve ter sido o esquema contendo lenalidomida.

Os pacientes no braço PVd receberam 4 mg de pomalidomida via oral nos Dias 1 a 14 de cada ciclo de 21 dias. Baixa dose de dexametasona 20 mg foi administrada uma vez ao dia nos Dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 de um ciclo de 14 dias do Ciclo 1 ao 8, em seguida, uma vez ao dia nos Dias 1, 2, 8 e 9 de cada ciclo subsequente de 21 dias a partir do Ciclo 9 em diante.

Pacientes com >75 anos de idade receberam dexametasona 10 mg usando o mesmo cronograma de tratamento que os pacientes mais jovens. O bortezomibe (1,3 mg/m²/dose) foi administrado nos Dias 1, 4, 8 e 11 do ciclo de 21 dias do Ciclo 1 ao 8, então na mesma dose nos Dias 1 e 8 do ciclo de 21 dias do Ciclo 9 em diante.

Para o braço Vd, bortezomibe e dexametasona seguiram a mesma dose e cronograma que o braço PVd. O tratamento continuou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. As doses foram reduzidas, o tratamento foi temporariamente interrompido ou suspenso, conforme necessário para tratar a toxicidade.

Um total de 559 pacientes foi randomizado no estudo: 281 no braço PVd e 278 no braço Vd. A maior parte dos indivíduos da pesquisa era branca (84%), 54% eram do sexo masculino e a idade mediana para a população geral era de 68 anos (mín, máx: 27, 89 anos). As características demográficas e da doença basal para a população com Intenção de Tratar (ITT) são resumidas nas tabelas a seguir. De modo geral, as características demográficas e relacionadas à doença foram geralmente compatíveis entre os braços de tratamento.

Tabela 1: Características Demográficas e Basais da Doença (População ITT)

	PVd (N = 281)	Vd (N = 278)
Idade (anos)		
Mediana	67	68
(Mín, máx)	(29, 87)	(27, 89)
Categoria Etária, n (%)		
≤ 65 anos	123 (43,8)	120 (43,2)
> 65 anos	158 (56,2)	158 (56,8)
Sexo, n (%)		
Masculino	155 (55,2)	147 (52,9)
Feminino	126 (44,8)	131 (47,1)

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA

Etnia, n (%)		
Branca	237 (84,3)	234 (84,2)
Asiática	14 (5,0)	8 (2,9)
Negra ou afro-americana	8 (2,8)	13 (4,7)
Não Coletada ou Reportada	19 (6,8)	20 (7,2)
Outros	3 (1,1)	3 (1,1)
Estado de Desempenho ECOG, n (%)		
0	149 (53,0)	137 (49,3)
1	121 (43,1)	119 (42,8)
2	11 (3,9)	22 (7,9)
Estágio do ISS na Entrada do Estudo, n (%)^a		
Estágio I	149 (53,0)	138 (49,6)
Estágio II	85 (30,2)	90 (32,4)
Estágio III	47 (16,7)	50 (18,0)
Anormalidade Citogenética, n (%)		
Risco elevado ^b	61 (21,7)	49 (17,6)
Risco não elevado	137 (48,8)	132 (47,5)
Ausente ou não avaliável	83 (29,5)	97 (34,9)
Distribuição de Linhas Antimieloma Anteriores^c, n (%)		
1	111 (39,5)	115 (41,4)
2	117 (41,6)	104 (37,4)
3	53 (18,9)	58 (20,9)
>3	0	1 (0,4)
CrCl no Diagnóstico, n (%)		
<30 mL/min	11 (3,9)	10 (3,6)
30 - <45 mL/min	26 (9,3)	28 (10,1)
45 - <60 mL/min	54 (19,2)	38 (13,7)
60 - <80 mL/min	71 (25,3)	80 (28,8)
≥80 mL/min	119 (42,3)	122 (43,9)

- a) O Sistema Internacional de Estadiamento (ISS) é calculado usando os valores basais de Albumina e Beta-2 microglobulina.
- b) Risco elevado é definido como a presença de anormalidade citogenética em pelo menos uma ou mais das seguintes anormalidades citogenéticas: Del(17p), t(4;14), t(14;16)
- c) Uma linha terapêutica é definida pelo estado de progressão do participante de pesquisa. Somente um esquema após a progressão da doença é contado como uma nova linha.

O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida livre de progressão (SLP). A SLP foi definida como o tempo entre a randomização e a progressão da doença ou óbito. A resposta foi avaliada por um Comitê Independente de Revisão (IRAC) de acordo com os critérios do IMWG (Grupo de Trabalho Internacional do Mieloma) usando a população de intenção de tratar como a análise primária. A sobrevida global foi um desfecho secundário.

Os resultados de eficácia estão resumidos na tabela abaixo. A SLP foi significativamente mais longa com PVd do que com Vd: HR 0,61 (IC de 95%: 0,49, 0,77) indicando uma redução de 39% no risco de progressão da doença ou óbito para o braço PVd.

Tabela 2: Sobrevida Livre de Progressão pela Revisão do IRAC com Base nos Critérios do IMWG (Teste de Log-Rank Estratificado) (População ITT)

	PVd (N=281)	Vd (N=278)
Censurado, n (%)	127 (45,2)	116 (41,7)
Progrediram/foram a óbito, n (%)	154 (54,8)	162 (58,3)
Tempo de Sobrevida Livre de Progressão (meses)		
Mediana ^a (IC de 95% bicaudal ^b)	11,20 [9,66, 13,73]	7,10 [5,88, 8,48]

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA

6 Meses Livres de Eventos, % (SE)	73,38 (2,72)	56,64 (3,27)
12 Meses Livres de Eventos, % (SE)	49,47 (3,26)	32,45 (3,48)
Razão de Risco (PVD: Bd) IC de 95% bicaudal ^c	0,61 [0,49, 0,77]	
Teste de Log-Rank, Valor de P Bicaudal ^d	<0,0001	

IC=Intervalo de confiança; IRAC=Comitê Independente de Revisão ; IMWG=Grupo de Trabalho Internacional de Mieloma.

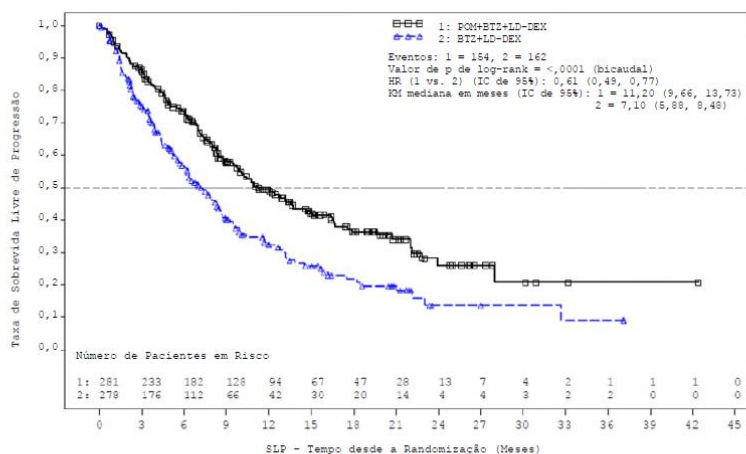
^a A mediana se baseia na estimativa de Kaplan-Meier.

^b Intervalo de confiança de 95% sobre o tempo de sobrevida livre de progressão mediana.

^c Com base no modelo de riscos proporcionais de Cox, comparando as funções de risco associadas aos grupos de tratamento, estratificados por idade (≤ 75 vs. >75), Número anterior de esquemas antimieloma (1 vs. >1) e Beta-2 microglobulina na Triagem ($<3,5$ mg/L vs. $\geq 3,5$ mg/L a $\leq 5,5$ mg/L vs. $>5,5$ mg/L).

^d O valor de p é baseado em um teste de log-rank estratificado com fatores de estratificação, como o modelo de Cox acima.

Figura 1: Sobrevida Livre de Progressão pela Revisão do IRAC com Base nos Critérios do IMWG (Teste de Log-Rank Estratificado) (População ITT)



BTZ = bortezomibe; IC = intervalo de confiança; FDA = Food and Drug Administration; HR = razão de risco; IMWG = International Myeloma Working Group; IRAC = Comitê Independente de Adjudicação de Resposta; ITT = intenção de tratar; KM = Kaplan-Meier; LD-DEX = baixa dose de dexametasona; SLP = sobrevida livre de progressão; POM = pomalidomida.

Qualidade de vida

A Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (HRQoL) foi avaliada como o desfecho de eficácia exploratório usando o Módulo do Questionário de QoL da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento de Câncer para Pacientes com Mieloma Múltiplo (EORTC QLQ-MY20), Módulo Core 30 de Qualidade de vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento de Câncer (EORTC QLQ-C30) e o Questionário Europeu de Qualidade de Vida de Cinco Dimensões (EQ-5D). Com a QoL Global do EORTC QLQ-C30 como o domínio de interesse primário.

Os resultados das análises dos dados de HRQoL indicaram que não houve diferenças clinicamente significativas entre os grupos de tratamento. Melhoras nos sintomas da doença foram observadas em ambos os tratamentos. Os achados das análises sugeriram que o tratamento com Pomalyst (POM) + bortezomibe (BTZ) + baixa dose de dexametasona (LD-DEX), em comparação com BTZ +LD-DEX, em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário participantes da pesquisa não comprometeu a HRQoL.

2.1.2 Esquema de Pd: Mieloma Múltiplo Recidivado e Refratário

A eficácia e a segurança de pomalidomida em combinação com dexametasona foram avaliadas em um estudo Fase III, multicêntrico, randomizado e aberto (CC-4047-MM-003), em que a terapia de pomalidomida combinada com baixa dose de dexametasona (Pom+LD-dex) foi comparada com alta dose de dexametasona (HD-dex) isolada em pacientes adultos previamente tratados que apresentam mieloma múltiplo recidivado e refratário, que receberam pelo menos dois esquemas de tratamento anteriores e falharam com lenalidomida e bortezomibe, e demonstraram progressão da doença na última terapia. Um total de 455 indivíduos foi incluído no estudo: 302 no braço Pom+LD-dex e 153 no braço HD-dex. A maior parte dos indivíduos era do sexo masculino (59%) e branca (79%); a idade mediana para a população geral foi de 64 anos (mín, máx: 35, 87 anos).

Os pacientes no braço Pom+LD-dex receberam 4 mg de pomalidomida via oral nos Dias 1 a 21 de cada ciclo de 28 dias. LD-dex (40 mg) foi administrado uma vez ao dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de um ciclo de 28 dias. Indivíduos >75 anos de idade iniciaram o tratamento com 20 mg de dexametasona usando o mesmo cronograma. Para o braço HD-dex, dexametasona (40 mg) foi administrado uma vez ao dia, nos Dias 1 a 4, 9 a 12 e 17 a 20 de um ciclo de 28 dias. Indivíduos >75 anos de idade iniciaram o tratamento com 20 mg de dexametasona usando o mesmo cronograma. O tratamento continuou até os indivíduos apresentarem progressão da doença. Os indivíduos no braço HD-dex após a progressão da doença tiveram a opção de receber **Pomalyst**[®] isoladamente em um estudo complementar (CC-4047-MM-003/C).

O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida livre de progressão (SLP) de acordo com os critérios do IMWG. Para a população com Intenção de Tratar (ITT), o tempo de SLP mediana pela revisão do Comitê Independente de Revisão (IRAC) foi de 15,7 semanas (IC de 95%: 13,0, 20,1) no braço Pom + LD-dex; a taxa de sobrevida livre de eventos estimada de 26 semanas foi de 35,99% ±3,46. No braço HD-dex, o tempo de SLP mediana foi de 8,0 semanas (IC de 95%: 7,0, 9,0); a taxa de sobrevida livre de eventos estimada de 26 semanas foi de 12,15% ±3,63%. Resultados idênticos foram obtidos pela revisão do IRAC com base nos critérios do Grupo Europeu para Transplante de Sangue e Medula Óssea (EBMT). Os resultados da análise da população avaliável para eficácia com base nos critérios do Grupo de Trabalho Internacional do Mieloma (IMWG), bem como nos critérios do EBMT, foram compatíveis com os observados na população ITT. Independentemente do subgrupo avaliado, a SLP foi geralmente compatível com a observada na população ITT para ambos os grupos de tratamento.

A Sobrevida Livre de Progressão é resumida na Tabela 3 para a população ITT. Uma curva de Kaplan-Meier para a SLP para a população ITT é fornecida na Figura 2.

Tabela 3: Tempo de Sobrevida Livre de Progressão pela Revisão do IRAC com Base nos Critérios do IMWG (Teste de Log-Rank Estratificado) (População ITT)

	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)	Global (N=455)
Tempo de Sobrevida Livre de Progressão (semanas)			
Mediana ^a (IC de 95% bicaudal ^b)	15,7 [13,0, 20,1]	8,0 [7,0, 9,0]	11,9 [9,7, 13,6]
Razão de Risco (Pom+LD-Dex:HD-Dex) IC de 95% bicaudal ^c	0,45 [0,35, 0,59]		
Teste de Log-Rank, Valor de P Bicaudal ^d	<0,001		

IC=Intervalo de confiança; IRAC=Comitê Independente de Revisão ;

^a A mediana se baseia na estimativa de Kaplan-Meier.

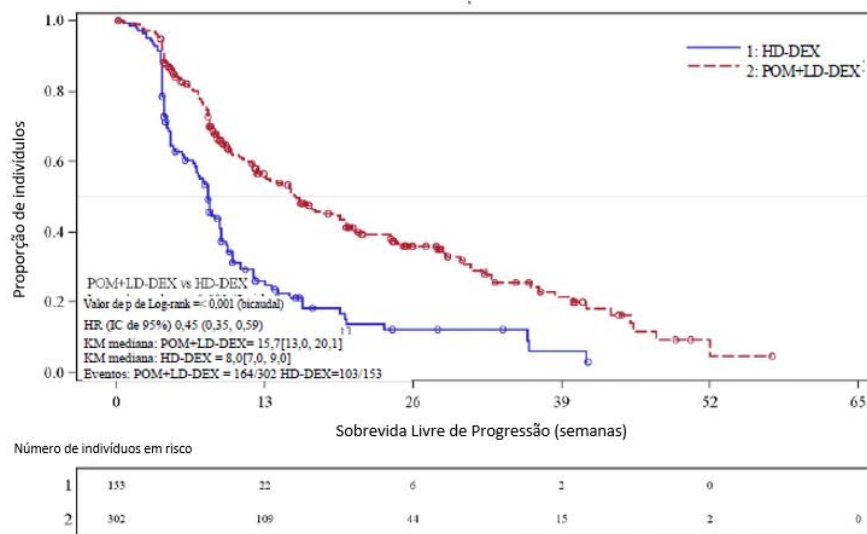
^b Intervalo de confiança de 95% sobre o tempo de sobrevida livre de progressão mediana.

^c Com base no modelo de riscos proporcionais de Cox, comparando as funções de risco associadas aos grupos de tratamento, estratificados por idade (≤75 vs. >75), população de doenças (refratárias a Lenalidomida e Bortezomibe vs não refratárias a ambas as drogas) e número anterior de terapia antimieloma (=2 vs. >2).

^d O valor de p é baseado em um teste de log-rank estratificado com os mesmos fatores de estratificação do modelo de Cox acima.

Corte de dados: 07 Set 2012

Figura 2: Sobrevida Livre de Progressão com Base na Revisão do IRAC de Resposta pelos Critérios do IMWG (Teste de Log-Rank Estratificado) (População ITT)



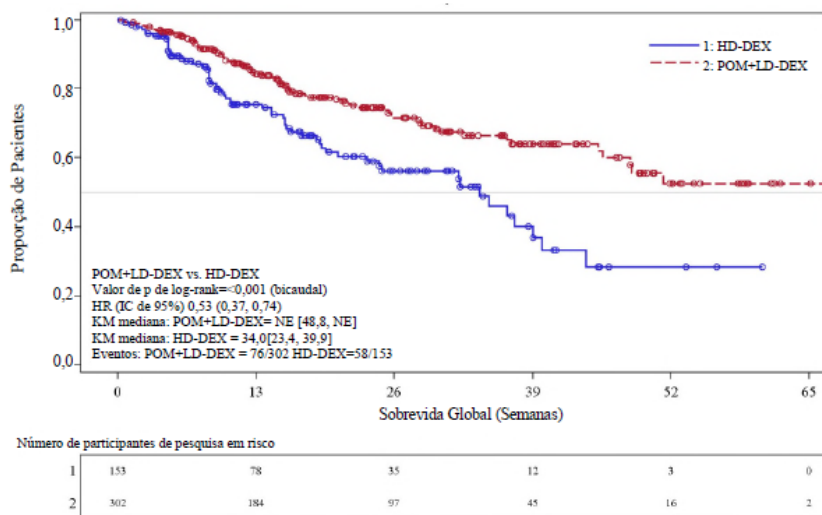
A Sobrevida Global (SG) foi um dos desfechos secundários do estudo. Um total de 226 (74,8%) dos indivíduos tratados com Pom + LD-dex e 95 (62,1%) dos indivíduos tratados com HD-dex estavam vivos até a data limite para corte de dados (07 de setembro de 2012). O tempo de SG mediana das estimativas de Kaplan-Meier não foi alcançado para Pom + LD-dex, mas seria esperado em pelo menos 48 semanas, o limite inferior do IC de 95%. O tempo de SG mediana para o braço HD-dex foi de 34 semanas (IC de 95%: 23,4, 39,9).

A taxa livre de evento de 1 ano foi de 52,6% ($\pm 5,72\%$) para o braço Pom + LD-dex e 28,4% ($\pm 7,51\%$) para o braço HD-dex. A diferença na SG entre os dois braços de tratamento foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Os resultados para a população avaliável para eficácia foram compatíveis com os observados na população ITT.

Uma curva de Kaplan-Meier para a SG para a população ITT é fornecida na **Figura 3**.

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Global (População ITT)



Dois estudos randomizados adicionais (MM-002 e IFM-2009-02) foram realizados para avaliar a eficácia e segurança de pomalidomida.

O Estudo 1 (MM-002) foi um estudo de duas fases, multinacional, multicêntrico, randomizado e aberto em pacientes que apresentam mieloma múltiplo recidivado e refratário que foram refratários à sua última terapia para mieloma e que receberam lenalidomida e bortezomibe. Na primeira fase do Estudo 1, a dose máxima tolerada (DMT) das cápsulas de pomalidomida foi determinada como 4 mg/dia, administrada em 21/28 dias até a progressão da doença. Na segunda fase do Estudo 1, a segurança e a eficácia de pomalidomida 4 mg, 21/28 dias até a progressão da doença foram avaliadas isoladamente e em combinação com baixa dose de dexametasona (40 mg/dia administrado nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias). Os pacientes no braço de pomalidomida isolado foram autorizados a adicionar baixa dose de dexametasona após a progressão da doença.

O Estudo 2 (IFM-2009-02) foi um estudo multicêntrico, randomizado e aberto de pomalidomida em combinação com baixa dose de dexametasona em pacientes com mieloma múltiplo recidivado e refratário, que apresentaram doença progressiva e que receberam lenalidomida e bortezomibe. Neste estudo, os pacientes foram randomizados para pomalidomida 4 mg/dia em 21/28 dias até a progressão da doença (Braço A) ou pomalidomida 4 mg/dia em 28/28 dias até a progressão da doença. No braço A e no braço B, pomalidomida foi administrado em combinação com baixa dose de dexametasona (40 mg administrado nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias).

A Tabela 4 resume as características basais do paciente e da doença nos dois estudos. Em ambos os estudos, as características basais demográficas e relacionadas à doença foram bem equilibradas e comparáveis entre os braços do estudo.

Tabela 4: Características Basais Demográficas e Relacionadas à Doença – Estudos 1 e 2

	Estudo 1 (MM-002)		Estudo 2 (IFM-2009-02)	
	pomalidomida/ dexametasona 21/28 dias (N = 113)	pomalidomida isolado ¹ 21/28 dias (N = 108)	pomalidomida/ dexametasona 21/28 dias (N = 43)	pomalidomida/ dexametasona 28/28 dias (N = 41)
Características dos Pacientes				
Idade (anos)	64	61	60	60
Mediana (Mín, Máx)	(34, 88)	(37, 88)	(45, 81)	(42, 83)
Distribuição Etária n (%)				
≤75	99 (87,6)	95 (88,0)	N/D	N/D
> 75	14 (12,4)	13 (12,0)		
Sexo n (%)	62 (54,9)	57 (52,8)	30 (69,8)	27 (65,9)

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA

Masculino	51 (45,1)	51 (47,2)	13 (30,2)	14 (34,1)
Feminino				
Raça/Etnia n (%)				
Branca	92 (81,4)	86 (79,6)	N/D	N/D
Negra ou afro-americana	17 (15)	16 (14,8)		
Todas as Outras Raças	4 (3,6)	6 (5,6)		
Desempenho ECOG n (%)				
Estado 0-1	100 (88,5)	95 (87,9)	34 (79,1)	33 (80,5)
Características da Doença				
Mieloma Múltiplo Estágio ²				
n (%)				
I	8 (7,1)	8 (7,4)	4 (9,3)	10 (25)
II	29 (25,7)	29 (26,9)	1 (2,3)	4 (10)
III	76 (67,3)	71 (65,7)	32 (74,4)	22 (55)
Citogenética ^{3,4}				
Anormalidades n (%)				
Alto Risco	30 (34,5)	30 (41,1)	5 (18,5)	8 (38,1)
Risco Padrão	57 (65,5)	43 (58,9)	22 (81,5)	13 (61,9)
Ausente	26 (23,0)	35 (32,4)	16	20
Terapias Anteriores				
Número de Terapias Prévias				
Medianas, (Mín, Máx)	5 (2, 13)	5 (2, 12)	5 (1, 13)	5 (2, 10)
Refratária a lenalidomida n (%)	87 (77,0)	85 (78,7)	36 (83,7)	39 (95,1)
Refratária a bortezomibe n (%)	82 (72,6)	75 (69,4)	34 (79,1)	34 (82,9)
Refratária a bortezomibe e lenalidomida n (%)	69 (61,1)	64 (59,3)	32 (74,4)	32 (78,0)

N/D = não realizada

¹ pacientes foram autorizados a adicionar baixa dose de dexametasona após a progressão da doença

² Durie-Salmon

³ Estudo 1 alto risco com base em 17p13 e/ou 4p16/14q32 via hibridização fluorescente in situ (FISH)

⁴ Estudo 2 alto risco com base em deleção de 17p e/ou translocação (4;14) via hibridização fluorescente in situ (FISH)

No Estudo 1, com base na avaliação pelo Comitê de Adjudicação de Revisão Independente (IRAC), a taxa de resposta global na população com intenção de tratar (ITT) foi de 30%. No geral, 34 pacientes (30%) apresentaram uma resposta a pomalidomida, incluindo 1 paciente (0,9%) com resposta completa e 33 pacientes (29,2%) com resposta parcial. A taxa de resposta global foi compatível, independentemente do tipo de terapia antimieloma prévia a que esses pacientes foram expostos durante suas histórias de tratamento ou do último tratamento imediato ao qual se tornaram refratários antes de receber pomalidomida. O desfecho de eficácia primário no Estudo 1 (fase 2) foi a sobrevida livre de progressão (SLP).

A duração da resposta mediana para os respondedores tratados com pomalidomida mais dexametasona foi de aproximadamente 32,1 semanas (IC de 95% = 22,1 a 39,9 semanas). A duração da resposta mediana para os indivíduos tratados com pomalidomida isolado ainda não foi alcançada (Tabela 5: Resultados da SLP nos Estudos 1 e 2).

O desfecho de eficácia primário do estudo 2 foi a taxa de resposta. Com base na avaliação pelo IRC (Comitê de Revisão Independente), a taxa de resposta global na população com Intenção de Tratar (ITT) foi de 35% (IC de 95%: 25%-46%); não foi observada diferença significativa entre as taxas de resposta no Braço A e no Braço B (p=0,943). No geral, 29 pacientes (35%) apresentaram uma resposta a pomalidomida, incluindo 3 pacientes (4%) com resposta completa e 26 pacientes (31%) com resposta parcial.

A SLP foi de 25,1 semanas em ambos os braços de tratamento. A duração da resposta mediana foi de 45,7 semanas (IC de 95%: 15,1 a 54,7 semanas) no Braço A, em comparação com 31,6 semanas no Braço B, uma diferença equivalente a aproximadamente 3 meses.

Tabela 5: Resultados do Estudo

	Estudo 1 (MM-002)		Estudo 2 (IFM-2009-02)	
	pomalidomida/ dexametasona 21/28 dias (N = 113)	pomalidomida isolado ¹ 21/28 dias (N = 108)	pomalidomida/ dexametasona 21/28 dias (Braço A) (N = 43)	pomalidomida/ dexametasona 28/28 dias (Braço B) (N = 41)
Resposta				
Taxa de Resposta Global (ORR) ¹ n (%)	34 (30,1)	10 (9,3)	15 (34,9)	14 (34,1)
Resposta Completa (CR) n (%)	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (2,3)	2 (4,9)
Resposta parcial (PR) (RR/PR) n (%)	33 (29,2)	10 (9,3)	14 (32,5)	12 (29,2)
Duração da Resposta (semanas)				
Eventos n	34	10	15	14
Mediana (semanas)	32,1	NE	45,7	31,6
SLP (semanas)				
Eventos n (%)	86 (76,1)	81 (75,0)	29 (65,1)	32 (78,0)
Mediana em semanas	16,6	10,7	25,1	25,1
Razão de Risco [IC de 95%]	0,73 [0,54, 0,99]		1,18 [0,71, 1,95]	
Refratária a lenalidomida				
Taxa de Resposta Global (ORR) ¹ n (%)	22/ 87 (25,3)	8/ 85 (9,4)	13/ 36 (36,1)	14/ 39 (35,9)
Duração Mediana da Resposta (semanas)	30,40	NE	NA	NA
Refratária a lenalidomida e bortezomibe				
Taxa de Resposta Global (ORR) ¹ n (%)	19/ 69 (27,5)	6/ 64 (9,4)	11/ 32 (34,4)	9/ 32 (28,1)
Duração Mediana da Resposta (semanas)	26,8	NE	NA	NA

NE = não estabelecido, NA = não aplicável

¹Estudo 1: ORR = PR+CR de acordo com os critérios do EMBT, Estudo 2: ORR = PR, VGPR, CR de acordo com o IMWG

²resultados são anteriores à adição de dexametasona

2.2 Dados de segurança pré-clínica

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

A pomalidomida não foi mutagênica em ensaios de mutação bacteriana e mamífera e não induziu aberrações cromossômicas em linfócitos do sangue periférico humano ou formação de micronúcleos em eritrócitos policromáticos na medula óssea de ratos que receberam doses de até 2000 mg/kg/dia. Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade.

Fertilidade e Desenvolvimento Embrionário Precoce

Em um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos, pomalidomida foi administrada a machos e fêmeas em doses de 25, 250 e 1000 mg/kg/dia. Ratos machos foram tratados a partir de 28 dias antes da coabitação e continuamente até o dia antes da necropsia; ratas foram tratadas a partir de 14 dias antes da coabitação, durante o período de acasalamento e até o 7º dia de gestação. O exame uterino no Dia de Gestação 13 revelou uma redução no número médio de embriões viáveis e um aumento na perda pós-implantação em todos os níveis de dose. Portanto, o NOAEL para esses efeitos observados foi <25 mg/kg/dia (AUC24h - 39960 ng·h/mL; exposição 99 vezes maior na dose mais baixa testada em relação a uma dose de 4 mg). Quando machos tratados neste estudo foram acasalados com fêmeas não tratadas, todos os parâmetros uterinos foram comparáveis aos controles. Com base nestes resultados, os efeitos observados foram atribuídos ao tratamento das fêmeas.

Desenvolvimento Embriofetal

A pomalidomida demonstrou ser teratogênica em ratos e coelhos, quando administrada durante o período de organogênese importante. No estudo de toxicidade do desenvolvimento embriofetal em ratos, foram observadas malformações de ausência de bexiga urinária, ausência de glândula tireoide e fusão e mal alinhamento dos elementos vertebrais lombares e torácicos (arcos centrais e/ou neurais) em todos os níveis de dose (25, 250 e 1000 mg/kg/dia). Não houve toxicidade materna observada neste estudo. Portanto, o NOAEL materno foi de 1000 mg/kg/dia e o NOAEL para toxicidade do desenvolvimento foi <25 mg/kg/dia ($AUC_{24h} = 34340$ ng h/mL no Dia de Gestação 17; exposição 85 vezes maior na menor dose testada em relação a uma dose clínica de 4 mg). Em coelhos, pomalidomida em doses de 10 a 250 mg/kg produziu malformações do desenvolvimento embriofetal. Foi observado aumento das anomalias cardíacas em todas as doses, com aumentos significativos na dose de 250 mg/kg/dia. Nas doses de 100 e 250 mg/kg/dia, houveram aumentos discretos na perda pós-implantação e discretas reduções nos pesos corporais fetais.

Na dose de 250 mg/kg/dia, as malformações fetais incluíam anomalias de membros (anteriores e/ou posteriores flexionados e/ou rotacionados, dígito não anexado ou ausente) e malformações esqueléticas associadas (metacarpo não ossificado, falange e metacarpo mal alinhados, dígito ausente, falange não ossificada e tibia curta não ossificada ou dobrada), dilatação moderada do ventrículo lateral cerebral, inserção anormal da artéria subclávia direita, lobo intermediário ausente nos pulmões, rim de baixa localização, alteração da morfologia hepática, pélvis de ossificação incompleta ou ausente, aumento da média de costelas torácicas supranumerárias e redução da média de tarsos ossificados. Foram observadas redução discreta no ganho de peso corporal materno, redução significativa nos triglicérides e redução significativa nos pesos esplênicos absoluto e relativo com 100 e 250 mg/kg/dia. O NOAEL materno foi de 10 mg/kg/dia e o NOAEL para desenvolvimento foi <10 mg/kg/dia ($AUC_{24h} = 418$ ng h/mL no Dia de Gestação 19; exposição 1 vez na menor dose testada em relação a uma dose clínica de 4 mg).

2.3 Referências bibliográficas

- San Miguel J, Weisel K, Moreau P, 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: 1055–66.
- Richardson PD, Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial *Lancet Oncol*. 2019 Jun;20(6):781-794.

3 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Propriedades farmacodinâmicas

3.1.1 Mecanismo de ação

Grupo farmacoterapêutico: agente imunomodulador (código ATC L04 AX06).

A pomalidomida apresenta atividade tumoricida direta antimieloma, atividades imunomoduladoras e inibe o suporte de células estromais para o crescimento de células tumorais de mieloma múltiplo. Especificamente, a pomalidomida inibe a proliferação e induz a apoptose de células tumorais hematopoiéticas. Além disso, a pomalidomida inibe a proliferação de linhagens celulares de mieloma múltiplo resistentes a lenalidomida e sinergiza com dexametasona em linhagens celulares sensíveis a lenalidomida e resistentes a lenalidomida para induzir apoptose de células tumorais. A pomalidomida aumenta a imunidade mediada por células T e por células natural killer (NK), e inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias (p. ex., TNF- α e IL-6) pelos monócitos. A pomalidomida também inibe a angiogênese ao bloquear a migração e a adesão de células endoteliais.

A pomalidomida se liga diretamente à proteína cereblon (CRBN), que é parte de um complexo E3 ligase que inclui a proteína ligante ao dano do ácido desoxirribonucleico (DNA) 1 (DDB1), a culina 4 (CUL4) e a Roc1, e pode inibir a autoubiquitinação de CRBN dentro do complexo. As E3 ubiquitina ligases são responsáveis pela poliubiquitinação de uma variedade de proteínas substratos, e podem explicar em parte os efeitos celulares pleiotrópicos observados com o tratamento com pomalidomida.

Na presença de pomalidomida *in vitro*, os substrato de proteínas Aiolos e Ikaros são direcionadas para a ubiquitinação e subsequente degradação levando a efeitos citotóxicos e imunomoduladores diretos. *In vivo*, a terapia com

pomalidomida levou à redução dos níveis de Ikaros em pacientes com mieloma múltiplo recidivado e refratário a lenalidomida.

As atividades pró-eritropoiéticas de pomalidomida foram demonstradas em células-tronco hematopoiéticas CD34+ induzidas a se diferenciarem em direção ao fenótipo eritroide. Essas atividades se manifestaram como uma maturação eritroide tardia, aumento da proliferação de células eritroides imaturas e indução da produção de hemoglobina fetal (HbF).

3.1.2 Eletrofisiologia cardíaca

Um estudo de QTc foi conduzido para avaliar os efeitos de pomalidomida no intervalo QT em doses únicas de 4 mg e 20 mg. Uma dose única de pomalidomida até 20 mg não foi associada ao prolongamento do intervalo QT em indivíduos saudáveis do sexo masculino. Não se espera que a pomalidomida resulte em prolongamento clinicamente significativo do intervalo QT em pacientes nas doses terapêuticas aprovadas.

3.2 Propriedades farmacocinéticas

3.2.1 Absorção

A pomalidomida é absorvida com uma C_{max} que ocorre entre 2 e 3 horas e é >70% absorvida após a administração de uma dose oral única. A exposição sistêmica (AUC) de pomalidomida aumenta de maneira proporcional à dose. Após doses múltiplas, a pomalidomida apresenta uma taxa de acúmulo de 27% a 31%.

Pacientes com mieloma múltiplo que receberam pomalidomida 4 mg/dia, em monoterapia ou combinação com dexametasona, a exposição no estado de equilíbrio foi caracterizada em AUC de 860 ng·h/mL (CV% = 37%) e C_{max} de 75 ng/mL (CV% = 32%).

A administração concomitante com uma refeição rica em gorduras e calorias diminui a velocidade de absorção, diminuindo a C_{max} média plasmática em ~27%, mas tem um efeito mínimo na extensão geral da absorção, com uma diminuição de 8% na AUC média. Portanto, a pomalidomida pode ser administrada independentemente da ingestão de alimentos.

3.2.2 Distribuição

A pomalidomida tem um volume de distribuição aparente médio (V_d/F) entre 62 e 138 L em estado de equilíbrio. A pomalidomida é distribuída no sêmen de indivíduos saudáveis em uma concentração de aproximadamente 67% do nível plasmático em 4 horas após a dose ($\sim T_{max}$) depois de 4 dias de administração, uma vez ao dia de 4 mg. A ligação *in vitro* de enantiômeros de pomalidomida à proteínas no plasma humano varia de 12% a 44% e não é dependente da concentração.

3.2.3 Metabolismo

A pomalidomida é o principal componente circulante (aproximadamente 70% da radioatividade plasmática) *in vivo* em indivíduos saudáveis que receberam uma dose oral única de [^{14}C] -pomalidomida (2 mg). Nenhum metabólito estava presente em >10% em relação à radioatividade parental ou total no plasma.

A pomalidomida é eliminada em humanos por várias vias, incluindo metabolismo mediado por CYP, hidrólise não dependente de CYP e excreção de droga inalterada. As vias metabólicas predominantes de radioatividade excretada são a hidroxilação com subsequente glicuronidação ou hidrólise. *In vitro*, a CYP1A2 e CYP3A4 foram identificadas como as principais enzimas envolvidas na hidroxilação de pomalidomida mediada por CYP, com contribuições menores adicionais de CYP2C19 e CYP2D6.

A administração concomitante de pomalidomida com o potente CYP3A4/5 (e inibidor da P-gp), cetoconazol, ou com o potente indutor de CYP3A4/5, carbamazepina, não apresentou efeito clinicamente relevante na exposição a pomalidomida.

A administração concomitante do potente inibidor de CYP1A2 fluvoxamina com pomalidomida na presença de cetoconazol aumentou a exposição média a pomalidomida em 107% com um intervalo de confiança de 90% [91% a 124%] em comparação com pomalidomida mais cetoconazol. Em um segundo estudo para avaliar a contribuição de um inibidor de CYP1A2 isolado às alterações do metabolismo, a administração concomitante de fluvoxamina isolado com pomalidomida aumentou a exposição média a pomalidomida em 125% com um intervalo de confiança de 90% [98% a 157%] em comparação com pomalidomida isolado. Se inibidores potentes de CYP1A2 forem administrados

concomitantemente com pomalidomida, reduza a dose de pomalidomida em 50%.

A administração concomitante de múltiplas doses de 4 mg de pomalidomida com 20 mg a 40 mg de dexametasona (um indutor fraco a moderado de várias enzimas CYP, incluindo CYP3A) a pacientes que apresentam mieloma múltiplo não apresentou efeito sobre a farmacocinética de pomalidomida em comparação com pomalidomida administrado isoladamente.

A pomalidomida é um substrato da P-glicoproteína *in vitro*, mas isso não parece limitar sua absorção em humanos, onde pelo menos 73% da droga foi absorvida. A administração concomitante de pomalidomida com o inibidor de P-gp, cetoconazol, não apresentou efeito clinicamente relevante na exposição a pomalidomida, portanto, não são previstas interações medicamentosas clinicamente relevantes quando pomalidomida é administrada concomitantemente com inibidores da P-glicoproteína.

Com base em dados *in vitro*, pomalidomida não é um inibidor ou indutor das isoenzimas do citocromo P-450 e não inibe a P-glicoproteína ou outros transportadores estudados. Não são previstas interações medicamentosas clinicamente relevantes quando pomalidomida é administrada concomitantemente com substratos dessas vias.

A administração de pomalidomida em fumantes, com inalação de tabaco conhecido por induzir a isoforma CYP1A2, não apresentou efeito clinicamente relevante na exposição a pomalidomida em relação à exposição a pomalidomida observada em não fumantes.

3.2.4 Excreção

A pomalidomida é eliminada com uma meia-vida plasmática mediana de aproximadamente 9,5 horas em indivíduos saudáveis e aproximadamente 7,5 horas em pacientes que apresentam mieloma múltiplo. A pomalidomida tem um clearance corporal total médio (CL/F) de 7-10 L/h.

Após uma administração oral única de [¹⁴C]-pomalidomida (2 mg) em indivíduos saudáveis, aproximadamente 73% e 15% da dose radioativa foram eliminados na urina e nas fezes, respectivamente, com aproximadamente 2% e 8% do radiocarbono dosado eliminado como pomalidomida na urina e nas fezes.

A pomalidomida é extensivamente metabolizada antes da excreção, com os metabólitos resultantes eliminados principalmente na urina. Os três metabólitos predominantes na urina (formados por hidrólise ou hidroxilação com subsequente glicuronidação) representam aproximadamente 23%, 17% e 12%, respectivamente, da dose na urina.

Os metabólitos dependentes de CYP representam aproximadamente 43% da radioatividade total excretada, ao passo que os metabólitos hidrolíticos não dependentes de CYP representaram 25%, e a excreção de pomalidomida inalterado representou 10% (2% na urina e 8% nas fezes).

3.2.5 Farmacocinética em crianças

Em geral, não há diferença significativa na farmacocinética da pomalidomida entre crianças e pacientes adultos.

3.2.6 Farmacocinética em idosos

Em indivíduos com idades entre 61 e 82 anos, os parâmetros farmacocinéticos médios da AUC (0-∞) e C_{max} foram geralmente semelhantes aos indivíduos mais jovens.

3.2.7 Farmacocinética no comprometimento renal

As análises farmacocinéticas da população mostraram que os parâmetros farmacocinéticos de pomalidomida não foram notavelmente afetados em pacientes com insuficiência renal (definidos pelo clearance de creatinina ou ritmo de filtração glomerular estimado [eGFR]) em relação aos pacientes com função renal normal (CrCl ≥60 mL/minuto). A exposição média normalizada da AUC a pomalidomida foi de 98,2% com um intervalo de confiança de 90% [77,4% a 120,6%] em pacientes com insuficiência renal moderada (eGFR ≥30 a ≤45 mL/minuto/1,73 m²) em relação aos pacientes com função renal normal.

A exposição média normalizada da AUC de pomalidomida foi de 100,2% com um intervalo de confiança de 90% [79,7% a 127,0%] em pacientes com insuficiência renal severa que não necessitam de diálise (CrCl <30 ou eGFR <30 mL/minuto/ 1,73 m²) em relação aos pacientes com função renal normal. A exposição média normalizada da AUC à

pomalidomida aumentou em 35,8% com um intervalo de confiança de 90% [7,5% a 70,0%] em pacientes com insuficiência renal severa que necessitam de diálise (CrCl <30 mL/minuto com necessidade de diálise) em relação aos pacientes com função renal normal. As alterações médias na exposição à pomalidomida em cada um desses grupos de insuficiência renal não são de uma magnitude que exijam ajustes de dosagem.

3.2.8 Farmacocinética no comprometimento hepático

Os parâmetros farmacocinéticos foram modestamente alterados em pacientes com comprometimento hepático (definidos pelos critérios de Child-Pugh) em relação a indivíduos saudáveis. A exposição média à pomalidomida aumentou em 51% com um intervalo de confiança de 90% [9% a 110%] em pacientes com comprometimento hepático leve em relação aos indivíduos saudáveis. A exposição média à pomalidomida aumentou em 58% com um intervalo de confiança de 90% [13% a 119%] em pacientes com comprometimento hepático moderado em relação aos indivíduos saudáveis. A exposição média à pomalidomida aumentou em 72% com um intervalo de confiança de 90% [24% a 138%] em pacientes com comprometimento hepático severo em relação aos indivíduos saudáveis. Os aumentos médios na exposição à pomalidomida em cada um desses grupos de comprometimento hepático não têm magnitude para a qual são necessários ajustes no cronograma ou na dose.

4 CONTRAINDICAÇÕES

- Gravidez.
- Mulheres em idade fértil, exceto quando todas as condições de prevenção da gravidez forem atendidas (vide itens “5 - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “5.3 - Gravidez, lactação e fertilidade”).
- Pacientes do sexo masculino incapazes de seguir ou cumprir as medidas contraceptivas necessárias (vide item “5 - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “5.3 - Gravidez, lactação e fertilidade”).
- Hipersensibilidade à pomalidomida ou a qualquer um dos excipientes.

Para informações sobre os medicamentos utilizados em combinação com pomalidomida, consultar a bula do respectivo produto.

Categoria X: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento, a menos que todas as condições do Programa de Prevenção de Gravidez sejam cumpridas.

5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

5.1 Geral

Advertência de Gravidez

A pomalidomida é um análogo da talidomida.

A talidomida é um agente teratogênico humano conhecido que provoca defeitos congênitos severos potencialmente fatais. A pomalidomida demonstrou ser teratogênica em ratos e coelhos, quando administrada durante o período de organogênese importante (vide itens “5.3 - Gravidez, lactação e fertilidade” e “2.2 - Dados de Segurança Pré-Clínica”). Caso Pomalyst® seja administrado durante a gestação, um efeito teratogênico em humanos não pode ser descartado.

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio, Indigotina, vermelho de eritrosina, azul de indigotina, azul brilhante que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Eventos Tromboembólicos

Alguns pacientes que receberam pomalidomida em combinação com bortezomibe e dexametasona ou em combinação com dexametasona desenvolveram eventos tromboembólicos venosos (predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar) e eventos trombóticos arteriais (infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral). Pacientes com fatores de risco conhecidos para tromboembolismo - incluindo trombose prévia - devem ser monitorados cuidadosamente. Ações devem ser tomadas para tentar minimizar todos os fatores de risco modificáveis (por exemplo, tabagismo, hipertensão e hiperlipidemia). Pacientes e médicos são aconselhados a observar os sinais e sintomas de tromboembolismo. Os pacientes devem ser instruídos a procurar atendimento médico se desenvolverem sintomas

como falta de ar, dor no peito e inchaço nos braços ou pernas. Terapia anticoagulante (exceto se contraindicada) é recomendada (tal como ácido acetilsalicílico, varfarina, heparina ou clopidogrel). Uma decisão de adotar medidas profiláticas deve ser tomada cuidadosamente após uma avaliação dos fatores de risco subjacentes do paciente individualmente.

Em estudos clínicos, os pacientes receberam ácido acetilsalicílico profilático ou terapia antitrombótica alternativa. O uso de agentes eritropoiéticos acarreta o risco de eventos trombóticos, incluindo tromboembolismo. Portanto, agentes eritropoiéticos ou outros agentes que possam aumentar o risco de trombose, como a terapia de reposição hormonal, devem ser utilizados com precaução.

Distúrbios da tireóide

Foram descritos casos de hipotireoidismo. Antes do início do tratamento, recomenda-se o controle otimizado de comorbidades que influenciem a função tireoidiana. A monitorização inicial e contínua da função tireoideia é recomendada.

Neuropatia periférica

Os pacientes com neuropatia periférica de Grau ≥ 2 foram excluídos dos ensaios clínicos com a pomalidomida. Devem ser tomadas as devidas precauções quando se considerar o tratamento destes pacientes com pomalidomida.

Disfunção cardíaca significativa

Pacientes com disfunção cardíaca significativa [insuficiência cardíaca congestiva (Classe III ou IV da *NY Heart Association*); enfarte do miocárdio no prazo de 12 meses do início do tratamento; angina de peito instável ou pouco controlada] foram excluídos dos ensaios clínicos com a pomalidomida. Foram notificados eventos cardíacos, incluindo insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar e fibrilação auricular (vide item “9 - REAÇÕES ADVERSAS”), principalmente em pacientes com doença cardíaca pré-existente ou com fatores de risco cardíaco. Devem ser tomadas as devidas precauções quando se considerar o tratamento destes pacientes com pomalidomida, incluindo a monitorização periódica de sinais ou sintomas de eventos cardíacos.

Reações Alérgicas e Reações Cutâneas Graves

Angioedema, anafilaxia e reações dermatológicas severas, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) foram reportados. DRESS pode se apresentar com uma reação cutânea (como uma erupção ou dermatite esfoliativa), eosinofilia, febre e/ou linfadenopatia com complicações sistêmicas como hepatite, nefrite, pneumonite, miocardite e/ou pericardite. Esses eventos podem ser fatais.

Pacientes com história prévia de reações alérgicas graves associadas à talidomida ou à lenalidomida foram excluídos dos estudos clínicos, pois podem apresentar risco mais elevado de hipersensibilidade e não devem receber pomalidomida. A interrupção ou descontinuação de pomalidomida deve ser considerada para a erupção cutânea Grau 2-3. A pomalidomida deve ser descontinuada em caso de angioedema, anafilaxia, erupção Grau 4, erupção esfoliativa ou bolhosa, ou se houver suspeita de SJS, NET ou DRESS, e não deve ser reiniciada mesmo após a descontinuação destas reações.

Tontura e Confusão

Tontura e confusão foram reportadas. Oriente os pacientes a serem cautelosos em situações em que tontura ou confusão podem ser prejudiciais.

Doença pulmonar intersticial (DPI)

Foi observada DPI e casos relacionados, incluindo casos de pneumonite, com a pomalidomida. Deve efetuar-se uma avaliação cuidadosa dos pacientes com início agudo ou agravamento inexplicável dos sintomas pulmonares de modo a excluir a DPI. A pomalidomida deve ser interrompida mediante a investigação destes sintomas e se houver confirmação de DPI, deve iniciar-se um tratamento apropriado. A pomalidomida só deverá ser reiniciada após uma avaliação rigorosa dos benefícios e dos riscos.

Segunda Neoplasia Primária

Segunda Neoplasia Primária (SNP), tais como câncer de pele não-melanoma, foram reportadas em pacientes que receberam pomalidomida. A significância clínica dessas observações é incerta. Os médicos devem avaliar cuidadosamente os pacientes antes e durante o tratamento usando a triagem padrão do câncer para a ocorrência de

SNP e instituir o tratamento conforme indicado.

Distúrbios Hepáticos

Níveis acentuadamente elevados de alanina aminotransferase e bilirrubina foram observados em pacientes tratados com pomalidomida (vide item “9 - REAÇÕES ADVERSAS”). Também houve casos de hepatite que resultaram na descontinuação de **Pomalyst**[®]. O monitoramento regular da função hepática é recomendado durante os primeiros 6 meses de tratamento com pomalidomida, e conforme indicado clinicamente a partir de então.

Infecção

Reativação de hepatite B foi raramente reportada em pacientes que receberam pomalidomida em combinação com dexametasona que foram previamente infectados com o vírus da Hepatite B (HBV). Alguns destes casos progrediram para insuficiência hepática aguda, resultando na descontinuação de **Pomalyst**[®]. Recomenda-se cautela quando pomalidomida em combinação com dexametasona for utilizada em pacientes previamente infectados com HBV. Esses pacientes devem ser monitorados atentamente quanto aos sinais e sintomas de infecção ativa por HBV durante toda a terapia.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

Foram notificados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva, incluindo casos fatais, com pomalidomida. A LMP foi notificada a partir de vários meses até vários anos após o início do tratamento com pomalidomida. Os casos foram normalmente relatados em doentes que tomavam concomitantemente dexametasona ou com tratamento anterior com outras quimioterapias imunossupressoras. Os médicos devem monitorar os pacientes em intervalos regulares e considerar a possibilidade de LMP no diagnóstico diferencial em pacientes que apresentem novos ou agravamento de sinais ou sintomas neurológicos, cognitivos ou comportamentais. Os pacientes também devem ser aconselhados a informar os companheiros ou cuidadores sobre o seu tratamento, dado que estes podem aperceber-se de sintomas de que o paciente não tenha consciência.

A avaliação para LMP deve basear-se num exame neurológico, na imagem de ressonância magnética do cérebro e na análise do líquido cefalorraquidiano, para detecção de DNA do vírus JC (JCV) através da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) ou da biópsia cerebral com pesquisa de JCV. Um resultado de PCR negativo para a presença de JCV não exclui a possibilidade de LMP. Poderá ser necessário o acompanhamento e avaliação adicional, caso não seja possível estabelecer um diagnóstico alternativo.

Se houver suspeita de LMP, o tratamento com pomalidomida deve ser suspenso até ter sido excluída a existência de LMP. Se a LMP se confirmar, a pomalidomida deve ser descontinuada de forma permanente.

Não Compartilhe/Devolva Cápsulas Não Utilizadas

Os pacientes devem ser instruídos a nunca compartilhar **Pomalyst**[®] com outra pessoa e a devolver todas cápsulas não utilizadas no local onde o **Pomalyst**[®] foi retirado ao final do tratamento.

Doação de Sangue ou Esperma

Todos os indivíduos (homens e mulheres férteis ou não) devem concordar em abster-se de doar sangue ou esperma enquanto estiverem em tratamento com **Pomalyst**[®] (incluindo interrupções da dose) e por pelo menos 30 dias após a última dose de **Pomalyst**[®].

Síndrome de Lise Tumoral

Síndrome de lise tumoral (SLT) pode ocorrer em pacientes tratados com **Pomalyst**[®]. Pacientes em risco de SLT são aqueles que apresentam carga tumoral elevada antes do tratamento. Estes pacientes devem ser monitorados atentamente e precauções adequadas devem ser adotadas.

Para informações sobre os medicamentos utilizados em combinação com pomalidomida, consultar a bula do respectivo produto.

5.2 Mieloma Múltiplo Recidivado/Refratário

Hematopoiético

Neutropenia foi a reação adversa (RA) hematológica Grau 3/4 reportada mais frequentemente em pacientes que apresentam mieloma múltiplo recidivado/refratário, seguida por anemia e trombocitopenia.

Monitore os pacientes quanto a toxicidades hematológicas, especialmente neutropenia. Os pacientes devem ser aconselhados a relatar episódios febris imediatamente. Os pacientes devem ser observados quanto a sinais de

hemorragia, incluindo epistaxe, especialmente com a utilização de medicamentos concomitantes que aumentam o risco de hemorragia. Monitore os hemogramas completos semanalmente durante as primeiras 8 semanas e mensalmente depois disso. Uma modificação da dose pode ser necessária (vide item “8 - POSOLOGIA E MODO DE USAR”). Os pacientes podem precisar usar suporte de hemoderivados e/ou fatores de crescimento.

5.3 Gravidez, lactação e fertilidade

5.3.1 Uso na gravidez

Toxicidade embrio-fetal: Não utilizar pomalidomida em mulheres grávidas. Mulheres com potencial de engravidar não devem usar pomalidomida, a menos que todas as condições do Programa de Prevenção de Gravidez sejam cumpridas. Se pomalidomida for utilizada durante a gravidez, pode ocorrer malformações congênitas graves com risco à vida ou morte embrio-fetal. Mulheres em idade fértil devem ser submetidas a dois testes de gravidez negativos antes de iniciar o tratamento com pomalidomida. Mulheres em idade fértil devem utilizar ao menos dois métodos de contracepção por 30 dias antes da terapia, durante a terapia com pomalidomida e interrupções da dose, e nos 30 dias após a descontinuação da terapia com pomalidomida. Os pacientes devem ser instruídos a nunca compartilhar este medicamento com outra pessoa e a devolver todas as cápsulas não utilizadas no local onde o Pomalyst® foi retirado.

A pomalidomida demonstrou ser teratogênica em estudos de toxicidade no desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos. A pomalidomida atravessou a placenta e foi detectada no sangue fetal após a administração em coelhas prenhas.

O efeito teratogênico da pomalidomida em seres humanos não pode ser excluído. Portanto, o seguinte plano de gerenciamento de risco da exposição fetal é necessário:

- **Pomalyst®** não deve ser administrado em mulheres que estão grávidas ou que podem engravidar durante a administração do medicamento.
- As mulheres férteis devem usar meios de contracepção eficazes durante 30 dias antes da terapia, durante o tratamento e no período de interrupções da dose de **Pomalyst®** e ainda, durante 30 dias após a descontinuação da terapia com **Pomalyst®**, ou abster-se continuamente de relações sexuais reprodutivas durante o período de tratamento.
- Como existe um risco aumentado de TEV em pacientes que administram pílulas contraceptivas orais combinadas, os médicos devem discutir o risco/benefício dos métodos contraceptivos com seus pacientes.
- As mulheres férteis devem ser submetidas a exames regulares de gravidez durante o tratamento com **Pomalyst®**.
- Se a gravidez ocorrer durante o tratamento, descontinue a medicação imediatamente. Nessas condições, encaminhe a paciente a um obstetra/ginecologista com experiência em toxicidade reprodutiva para avaliação adicional e aconselhamento.
- É obrigatório que as mulheres férteis recebam aconselhamento para se conscientizarem dos riscos de **Pomalyst®**. **Pomalyst®** é contraindicado em mulheres férteis, a menos que todos os termos do aconselhamento sejam atendidos.
- Pacientes do sexo masculino que estão em tratamento com **Pomalyst®** devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante a terapia com pomalidomida (incluindo interrupções da dose) e durante pelo menos 30 dias após a descontinuação da terapia, se suas parceiras forem férteis. Pacientes do sexo masculino não devem doar sêmen ou esperma durante a terapia (incluindo durante interrupções da dose) e por, no mínimo, 30 dias após a descontinuação do tratamento com **Pomalyst®**.
- Todos os indivíduos (homens e mulheres férteis ou não) devem concordar em abster-se de doar sangue enquanto estiverem administrando **Pomalyst®** (incluindo interrupções da dose) e durante pelo menos 30 dias após a última dose de **Pomalyst®**.

5.3.2 Uso na lactação

Não se sabe se pomalidomida é excretada no leite humano. A pomalidomida foi detectada no leite de ratas lactantes após a administração à mãe. Devido ao potencial para reações adversas em lactentes, deve-se tomar uma decisão de descontinuar a lactação ou descontinuar o tratamento, considerando a importância do medicamento para a mãe.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista

5.3.3 Fertilidade

Em um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos, foram observados uma diminuição no número médio de embriões viáveis e um aumento na perda pós-implantação em todos os níveis de dose em fêmeas tratadas (vide item “2.2 - Dados de Segurança Pré-Clínica”). Opções proativas preventivas de planejamento familiar e/ou alternativas devem ser cuidadosamente discutidas com os pacientes.

5.4 Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos da pomalidomida na capacidade de dirigir ou utilizar máquinas. Confusão, fadiga, nível de consciência diminuído e tontura foram reportados com o uso de pomalidomida. Portanto, recomenda-se cautela ao dirigir ou operar máquinas a pacientes em tratamento com a pomalidomida.

5.5 Precauções especiais para descarte e outro manuseio

Não abrir e nem quebrar as cápsulas. Caso o pó de pomalidomida entre em contato com a pele, lave-a imediatamente e abundantemente com água e sabão. Se o pó de pomalidomida entrar em contato com as membranas mucosas, lave abundantemente com água.

6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

6.1 Interações medicamentosas

Potencial para pomalidomida afetar outros medicamentos:

A pomalidomida não inibe CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5 *in vitro*. Além disso, pomalidomida não induz CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4/5 *in vitro*.

A pomalidomida não é um inibidor de P-glicoproteína (P-gp) e apresentou pouco a nenhum efeito inibitório sobre a proteína resistente ao câncer de mama (BCRP), Proteína Transportadora de Ânion Orgânico (OATP)1B1, OATP1B3, Transportadores de Ânion Orgânico OAT1 e OAT3 e Transportador de Cátion Orgânico OCT2 com base em estudos *in vitro*.

Não se espera que pomalidomida cause interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente relevantes devido à inibição ou indução enzimática ou inibição de transportador, quando administrada concomitantemente com substratos dessas enzimas ou transportadores. O potencial para tais interações medicamentosas, incluindo o potencial impacto da pomalidomida sobre a exposição de contraceptivos orais, não foi clinicamente avaliado.

Potencial para outros medicamentos afetarem pomalidomida

A pomalidomida é metabolizada parcialmente por CYP1A2 e CYP3A4/5. Ela também é um substrato para a glicoproteína-P. A administração concomitante da pomalidomida com um potente CYP3A4/5 e inibidor da P-gp, como cetoconazol ou com um potente indutor de CYP3A4/5, como carbamazepina, não apresentou efeito clinicamente relevante na exposição à pomalidomida.

A administração concomitante de fluvoxamina, potente inibidor de CYP1A2 com pomalidomida na presença de cetoconazol aumentou a exposição média a pomalidomida em 107% com um intervalo de confiança de 90% [91% a 124%] em comparação com pomalidomida mais cetoconazol. Em um segundo estudo para avaliar a contribuição de um inibidor de CYP1A2 isolado às alterações do metabolismo, a administração concomitante de fluvoxamina isolado com pomalidomida aumentou a exposição média a pomalidomida em 125% com um intervalo de confiança de 90% [98% a 156%] em comparação com pomalidomida isolada. Se inibidores potentes de CYP1A2 forem administrados concomitantemente com pomalidomida, reduza a dose de **Pomalyst**[®] em 50%.

Dexametasona

A administração concomitante de múltiplas doses de 4 mg de pomalidomida com 20 mg a 40 mg de dexametasona (um indutor fraco a moderado de várias enzimas CYP, incluindo CYP3A) a pacientes que apresentam mieloma múltiplo não apresentou efeito sobre a farmacocinética de pomalidomida em comparação com pomalidomida

administrada isoladamente. A dexametasona é um indutor enzimático fraco a moderado e seu efeito sobre varfarina é desconhecido. É aconselhado o monitoramento atento da concentração de varfarina durante o tratamento.

6.2 Interações com testes laboratoriais

Não foram identificadas interações.

6.3 Outras formas de interação

Pomalyst[®] pode ser administrado independentemente da ingestão de alimentos (vide item “3.2.1 – Absorção”).

7 CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Pomalyst[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C).

Pomalyst[®] possui prazo de validade de 48 meses a partir da sua data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Pomalyst[®] 1 mg apresenta-se na forma de cápsula dura opaca, azul-escuro e amarela, com a gravação “POML” em tinta branca e “1 mg” em tinta preta.

Pomalyst[®] 2 mg apresenta-se na forma de cápsula dura opaca, azul-escuro e laranja, com a gravação “POML 2 mg” em tinta branca.

Pomalyst[®] 3 mg apresenta-se na forma de cápsula dura opaca, azul-escuro e verde, com a gravação “POML 3 mg” em tinta branca.

Pomalyst[®] 4 mg apresenta-se na forma de cápsula dura opaca, azul-escuro e azul, com a gravação “POML 4 mg” em tinta branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8 POSOLOGIA E MODO DE USAR

8.1 Administração

Pomalyst[®] deve ser administrado por via oral, aproximadamente no mesmo horário, todos os dias. As cápsulas de pomalidomida devem ser ingeridas inteiras, preferencialmente com água, com ou sem alimentos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

8.2 Adultos

8.2.1 Mieloma múltiplo

Em combinação com bortezomibe e dexametasona (PvD) - pacientes que apresentam mieloma múltiplo recidivado ou refratário, após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida:

Dose recomendada:

A dose inicial recomendada de **Pomalyst**[®] é:

4 mg via oral, uma vez ao dia, nos dias 1-14 de cada ciclo de 21 dias.

A dose recomendada de bortezomibe é:

Para ciclos 1-8: 1,3 mg/m² nos Dias 1, 4, 8 e 11 de um ciclo de 21 dias.

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA

Do ciclo 9 em diante: 1,3 mg/m² nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias.

A dose recomendada de dexametasona é:

Para ciclos 1-8: 20 mg via oral, uma vez ao dia, nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 de um ciclo de 21 dias.

Do ciclo 9 em diante: 20 mg via oral, uma vez ao dia, nos dias 1, 2, 8 e 9 de um ciclo de 21 dias.

Veja a figura abaixo, demonstrando o que será administrado em cada dia do ciclo de 21 dias (três semanas):

Ciclo 1-8:

Dia (Ciclo de 21 dias)			
	Pomalidomida (4 mg)	Bortezomibe (1,3 mg/m ²)	Dexametasona (20 mg)*
1	✓	✓	✓
2	✓		✓
3	✓		
4	✓	✓	✓
5	✓		✓
6	✓		
7	✓		
8	✓	✓	✓
9	✓		✓
10	✓		
11	✓	✓	✓
12	✓		✓
13	✓		
14	✓		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

Ciclo 9 em diante:

Dia (Ciclo de 21 dias)			
	Pomalidomida (4 mg)	Bortezomibe (1,3 mg/m ²)	Dexametasona (20 mg)*
1	✓	✓	✓
2	✓		✓
3	✓		
4	✓		
5	✓		
6	✓		
7	✓		
8	✓	✓	✓
9	✓		✓
10	✓		
11	✓		
12	✓		
13	✓		
14	✓		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

* Para pacientes com mais de 75 anos de idade, vide item "8.4 - Idosos".

A administração é continuada ou modificada com base em achados clínicos e laboratoriais.

O tratamento deve ser descontinuado mediante progressão da doença.

Interrupção ou modificação da dose de dexametasona

As instruções sobre interrupções ou reduções da dose para a dexametasona em dose baixa relacionadas com reações adversas estão descritas nas Tabelas 6 e 7 apresentadas abaixo.

Tabela 6. Instruções para modificação da dose de dexametasona

Toxicidade	Modificação da dose
Dispepsia = Grau 1-2	Manter a dose e tratar com anti-histamínicos (H ₂) ou equivalente. Diminuir a dose em um nível caso os sintomas persistam.

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA

Dispepsia \geq Grau 3	Suspender a dose até o controle dos sintomas. Adicionar um anti-histamínico H ₂ ou equivalente e reiniciar com um nível de dose inferior ao da dose anterior.
Edema \geq Grau 3	Utilizar diuréticos na medida do necessário e diminuir a dose em um nível.
Confusão ou alterações do humor \geq Grau 2	Suspender a dose até a resolução dos sintomas. Reiniciar com um nível de dose inferior ao da dose anterior.
Fraqueza muscular \geq Grau 2	Suspender a dose até a fraqueza muscular ser \leq Grau 1. Reiniciar com um nível de dose inferior ao da dose anterior.
Hiperglicemia \geq Grau 3	Diminuir a dose em um nível. Tratar com insulina ou hipoglicemiantes orais como necessário.
Pancreatite aguda	Descontinuar a dexametasona do regime de tratamento.
Outras reações adversas \geq Grau 3 relacionadas com a dexametasona	Interromper o tratamento com dexametasona até a resolução do evento adverso para \leq Grau 2. Reiniciar com um nível de dose inferior ao da dose anterior.

Caso a recuperação das toxicidades se prolongue para além de 14 dias, a dose de dexametasona será reiniciada com um nível de dose inferior ao da dose anterior.

Tabela 7. Redução da dose de dexametasona

Nível de dose	\leq 75 anos de idade	$>$ 75 anos de idade
	Dose (Ciclo 1-8: dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 de um ciclo de 21 dias Ciclo \geq 9: dias 1, 2, 8, 9 de um ciclo de 21 dias)	Dose (Ciclo 1-8: dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 de um ciclo de 21 dias Ciclo \geq 9: dias 1, 2, 8, 9 de um ciclo de 21 dias)
Dose inicial	20 mg	10 mg
Nível de dose -1	12 mg	6 mg
Nível de dose -2	8 mg	4 mg

A dexametasona deve ser descontinuada se o paciente não conseguir tolerar 8 mg se tiver \leq 75 anos de idade ou 4 mg se tiver $>$ 75 anos de idade.

No caso de descontinuação permanente de qualquer componente do tratamento, a continuação dos medicamentos restantes fica ao critério do médico.

Em combinação com dexametasona (Pd) – pacientes que apresentam mieloma múltiplo recidivado e refratário após pelo menos duas terapias anteriores, incluindo lenalidomida e um inibidor de proteassoma:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA

Dose recomendada:

A dose inicial recomendada **Pomalyst**[®] é de 4 mg/dia administrada por via oral nos Dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias (21/28 dias) até a progressão da doença. A dose recomendada de dexametasona é de 40 mg/dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de tratamento de 28 dias.

A administração é continuada ou modificada com base em achados clínicos e laboratoriais.

Veja a figura abaixo, demonstrando o que será administrado em cada dia do ciclo de 28 dias (quatro semanas):

Dia (Ciclo de 28 dias)		
	Pomalidomida (4 mg)	Dexametasona (40 mg)
1	✓	✓
2	✓	
3	✓	
4	✓	
5	✓	
6	✓	
7	✓	
8	✓	✓
9	✓	
10	✓	
11	✓	
12	✓	
13	✓	
14	✓	
15	✓	✓
16	✓	
17	✓	
18	✓	
19	✓	
20	✓	
21	✓	
22		✓
23		
24		
25		
26		
27		
28		

Modificação ou Interrupção da Dose

As instruções para interrupções e reduções da dose de **Pomalyst**[®] estão descritas na Tabela 8 (toxicidades hematológicas).

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA

Tabela 8: Instruções de Modificação da Dose de Pomalyst® devido a Toxicidades Hematológicas

Toxicidade	Modificação de Dose
<p>Neutropenia</p> <p>- NAN <500/μL ou Neutropenia febril (febre \geq38,5 °C e NAN <1.000/μL)</p> <p>- Esquema de Pd: NAN retorna para \geq500/μL</p> <p>- Esquema de PVd: NAN retorna para \geq1000/μL</p>	<p>Interrompa o tratamento de Pomalyst® e acompanhe o hemograma completo semanalmente.</p> <p>Adicione G-CSF (a critério do médico responsável pelo tratamento)</p> <p>Reinicie Pomalyst® em 3 mg ao dia</p>
<p>- Para cada queda subsequente <500/μL</p> <p>- Esquema de Pd: Retorne para \geq500/μL</p> <p>- Esquema de PVd: Retorne para \geq1000/μL</p>	<p>Interrompa o tratamento de Pomalyst®</p> <p>Reinicie Pomalyst® em 1 mg a menos do que na dose prévia</p>
<p>Trombocitopenia</p> <p>- Plaquetas <25.000/μL</p> <p>- Plaquetas retornam para >50.000/μL</p>	<p>Interrompa o tratamento de Pomalyst® e acompanhe o hemograma completo semanalmente</p> <p>Reinicie o tratamento de Pomalyst® em 3 mg ao dia</p>
<p>- Para cada queda subsequente <25.000/μL</p> <p>- Retorno para \geq50.000/μL</p>	<p>Interrompa o tratamento Pomalyst®</p> <p>Reinicie pomalidomida em 1 mg a menos do que na dose prévia.</p>
<p>Erupção cutânea</p> <p>Erupção cutânea = Grau 2-3</p>	<p>Considere a interrupção da dose ou a descontinuação do tratamento com pomalidomida.</p>
<p>Erupção cutânea = Grau 4 ou bolhosa (incluindo angioedema, reação anafilática, erupção cutânea esfoliativa ou bolhosa, ou se houver suspeita de síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica ou reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos)</p>	<p>Descontinuar permanentemente o tratamento (vide item 5 - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).</p>
<p>Outros</p> <p>Outros eventos adversos de Grau \geq 3 relacionados à pomalidomida</p>	<p>Interromper o tratamento com pomalidomida pelo restante do ciclo. No próximo ciclo, retomar com um nível de dose menor que a dose anterior (o evento adverso deve ser resolvido ou melhorado para Grau \leq 2 antes de reiniciar o tratamento).</p>

NAN: contagem absoluta de neutrófilos

Tabela 9. Redução de dose de pomalidomida

Nível de dose	Dose de pomalidomida oral
Dose inicial	4 mg

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA

Nível de dose -1	3 mg
Nível de dose -2	2 mg
Nível de dose -3	1 mg

A redução de dose nesta tabela é aplicável à pomalidomida em combinação com bortezomibe e dexametasona e à pomalidomida em combinação com dexametasona.

Se toxicidades ocorrerem após as reduções da dose para 1 mg, então o tratamento com **Pomalyst**[®] deverá ser descontinuado. Esquema de PVd: Para iniciar um novo ciclo de **Pomalyst**[®], o número de neutrófilos deve ser $\geq 1000/\mu\text{L}$ e o número de plaquetas deve ser $\geq 50.000/\mu\text{L}$.

Esquema de Pd: Para iniciar um novo ciclo de **Pomalyst**[®], o número de neutrófilos deve ser $\geq 500/\mu\text{L}$ e o número de plaquetas deve ser $\geq 50.000/\mu\text{L}$.

Esquema de PVd: Para ajustes de dose devido à toxicidade com bortezomibe, consulte as informações da bula do produto bortezomibe.

Interrupção ou modificação da dose de dexametasona

As instruções sobre modificação da dose para a dexametasona relacionadas com reações adversas estão descritas na Tabela 6. As instruções sobre redução da dose para a dexametasona relacionadas com reações adversas estão descritas na Tabela 10 a seguir.

Tabela 10. Redução da dose de dexametasona

Nível de dose	≤ 75 anos de idade	> 75 anos de idade
	Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias	Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias
Dose inicial	40 mg	20 mg
Nível de dose -1	20 mg	12 mg
Nível de dose -2	10 mg	8 mg

A dexametasona deve ser descontinuada se o paciente não conseguir tolerar 10 mg se tiver ≤ 75 anos de idade ou 8 mg se tiver > 75 anos de idade

Ajustes de dose para administração concomitante de inibidores de CYP1A2

Se inibidores potentes de CYP1A2 (p. ex., fluvoxamina, ciprofloxacino) forem administrados concomitantemente com **Pomalyst**[®], reduza a dose de **Pomalyst**[®] a 2 mg (uma redução de 50% da dose inicial recomendada).

8.3 Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia da pomalidomida não foram estabelecidas em pacientes pediátricos. Portanto, por questões de segurança, **Pomalyst**[®] não deve ser utilizado em crianças e adolescentes.

8.4 Idosos

Não é necessário ajuste da dose de **Pomalyst**[®] em pacientes idosos.

Esquema de PVd após pelo menos uma terapia prévia:

Para pacientes com mais de 75 anos de idade, a dose de dexametasona é:

Ciclos 1-8: 10 mg uma vez ao dia nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 de um ciclo de 21 dias.

Do ciclo 9 em diante: 10 mg uma vez ao dia nos dias 1, 2, 8 e 9 de um ciclo de 21 dias

Esquema de Pd após pelo menos 2 terapias prévias:

Para pacientes com mais de 75 anos de idade, a dose inicial de dexametasona é de 20 mg/dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de tratamento de 28 dias.

8.5 Uso em pacientes com função renal comprometida

Não é necessário ajuste da dose de **Pomalyst®** para pacientes que apresentam insuficiência renal. Nos dias de hemodiálise, administrar **Pomalyst®** após a hemodiálise (vide item “3.2.7- Farmacocinética no comprometimento renal”).

8.6 Uso em pacientes com função hepática comprometida

Esquema de Pd:

Pacientes com bilirrubina sérica >2,0 mg/dL foram excluídos dos estudos de eficácia.

Se as informações de prescrição também incluírem o esquema de PVd, utilize o seguinte ao invés de >2,0 mg/dL:

Pacientes com bilirrubina sérica >1,5 LSN foram excluídos dos estudos de eficácia.

Não é necessário ajuste da dose de **Pomalyst®** para pacientes que apresentam comprometimento hepático, conforme definido pelos critérios de Child Pugh (vide item “3.2.8- Farmacocinética no comprometimento hepático”).

9 REAÇÕES ADVERSAS

9.1 Dados de estudos clínicos

Esquema de Tratamento com PVd - Reações Adversas Medicamentosas (RAMs) relacionadas à pomalidomida no Estudo Clínico de Mieloma Múltiplo Recidivado e Refratário (MM-007) – Após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida.

As reações adversas medicamentosas (RAMs) observadas em pacientes tratados com pomalidomida/bortezomibe e dexametasona (PVd) estão listadas abaixo por grupo sistêmico e frequência para todas as RAMs, grau 3/4 e RAMs graves. As RAMs nesta seção foram avaliadas e selecionadas como sendo possivelmente relacionadas à pomalidomida quando administrada em combinação com doses baixas de dexametasona e bortezomibe e são apresentadas de acordo com o documento de orientação dos Grupos de Trabalho III e V do CIOMS, com categorias de frequência definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); e incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). As considerações para a determinação de uma RAM incluem: plausibilidade biológica/farmacológica para uma relação medicamento-evento, morbidades conhecidas da população alvo e doença a ser tratada, reações adversas suspeitas com medicamentos dessa classe e peso da evidência (exemplo, suspensão do uso [dechallenge] positiva e readministração [rechallenge] positiva, tempo até o início, ausência de fatores de confusão). Além disso, o julgamento médico foi aplicado para determinar exceções para inclusão e exclusão, conforme necessário.

Tabela 11: Esquema de Tratamento com PVd: Reações Adversas à Droga (RAMs) em Mieloma Múltiplo Recidivado ou Refratário em pacientes que receberam pelo menos um esquema de tratamento prévio incluindo lenalidomida (MM007: População de Segurança)

Termo Preferido do Grupo Sistêmico	Todas as RAMs ¹		RAMs Grau 3/4 ²		RAMs Graves ³	
	PVd (N=278) n (%) Frequência	Bd (N=270) n (%) Frequência	PVd (N=278) n (%) Frequência	Bd (N=270) n (%) Frequência	PVd (N=278) n (%)	Bd (N=270) n (%)
Infecções e infestações						
Infecção de vias aéreas superiores	58 (20,9) Muito comum	48 (17,8) Muito comum	3 (1,1) Comum	3 (1,1) Comum	2 (0,7)	3 (1,1)
Pneumonia	53 (19,1) Muito comum	37 (13,7) Muito comum	32 (11,5) Muito comum	17 (6,3) Comum	32 (11,5)	17 (6,3)

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA

Termo Preferido do Grupo Sistêmico	Todas as RAMs ¹		RAMs Grau 3/4 ²		RAMs Graves ³	
	PVd (N=278) n (%) Frequência	Bd (N=270) n (%) Frequência	PVd (N=278) n (%) Frequência	Bd (N=270) n (%) Frequência	PVd (N=278) n (%)	Bd (N=270) n (%)
Bronquite	39 (14,0) Muito comum	19 (7,0) Comum	4 (1,4) Comum	3 (1,1) Comum	3(1,1)	2 (0,7)
Infecção viral de vias aéreas superiores	31 (11,2) Muito comum	14 (5,2) Comum	0	0	0	0
Gripe	27 (9,7) Comum	15 (5,6) Comum	7 (2,5) Comum	4 (1,5) Comum	8 (2,9)	4 (1,5)
Infecção do trato urinário	27 (9,7) Comum	25 (9,3) Comum	4 (1,4) Comum	1 (0,4) Incomum	2 (0,7)	0
Infecção das vias respiratórias	23 (8,3) Comum	12 (4,4) Comum	4 (1,4) Comum	0	6 (2,2)	0
Infecção das vias aéreas inferiores	22 (7,9) Comum	7 (2,6) Comum	4 (1,4) Comum	2 (0,7) Incomum	8 (2,9)	2 (0,7)
Sepse	6 (2,2) Comum	1 (0,4) Incomum	6 (2,2) Comum	1 (0,4) Incomum	5 (1,8)	1 (0,4)
Choque séptico	6 (2,2) Comum	0	4 (1,4) Comum	0	6 (2,2)	0
Colite por <i>Clostridium difficile</i>	4 (1,4) Comum	1 (0,4) Incomum	3 (1,1) Comum	0	4 (1,4)	0
Infecção pulmonar	4 (1,4) Comum	3 (1,1) Comum	3 (1,1) Comum	0	3 (1,1)	1 (0,4)
Bronquiolite	4 (1,4) Comum	0	3 (1,1) Comum	0	1 (0,4)	0
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclusive cistos e pólipos)						
Carcinoma de células basais	4 (1,4) Comum	1 (0,4) Incomum	0	1 (0,4) Incomum	4 (1,4)	1 (0,4)
Distúrbios do Sistema Sanguíneo e Linfático						
Neutropenia	130 (46,8) Muito comum	29 (10,7) Muito comum	116 (41,7) Muito comum	23 (8,5) Comum	1 (0,4)	0
Trombocitopenia ⁴	102 (36,7) Muito comum	103 (38,1) Muito comum	76 (27,3) Muito comum	79 (29,3) Muito comum	1 (0,4)	3 (1,1)
Anemia ⁴	79 (28,4) Muito comum	73 (27,0) Muito comum	39 (14,0) Muito comum	38 (14,1) Muito comum	3 (1,1)	5 (1,9)

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA

Termo Preferido do Grupo Sistêmico	Todas as RAMs ¹		RAMs Grau 3/4 ²		RAMs Graves ³	
	PVd (N=278) n (%) Frequência	Bd (N=270) n (%) Frequência	PVd (N=278) n (%) Frequência	Bd (N=270) n (%) Frequência	PVd (N=278) n (%)	Bd (N=270) n (%)
Leucopenia	32 (11,5) Muito comum	9 (3,3) Comum	15 (5,4) Comum	5 (1,9) Comum	0	0
Linfopenia	12 (4,3) Comum	9 (3,3) Comum	12 (4,3) Comum	8 (3,0) Comum	1 (0,4)	0
Neutropenia febril	9 (3,2) Comum	0	9 (3,2) Comum	0	5 (1,8)	0
Distúrbios metabólicos e nutricionais						
Hipocalemia	43 (15,5) Muito comum	30 (11,1) Muito comum	17 (6,1) Comum	11 (4,1) Comum	0	0
Hiperglicemia	40 (14,4) Muito comum	30 (11,1) Muito comum	25 (9,0) Comum	14 (5,2) Comum	3 (1,1)	1 (0,4)
Hipomagnesemia	19 (6,8) Comum	7 (2,6) Comum	5 (1,8) Comum	2 (0,7) Incomum	0	1 (0,4)
Hipocalcemia	18 (6,5) Comum	9 (3,3) Comum	5 (1,8) Comum	1 (0,4) Incomum	0	0
Hipofosfatemia	16 (5,8) Comum	8 (3,0) Comum	11 (4,0) Comum	5 (1,9) Comum	0	0
Hipercalemia	11 (4,0) Comum	6 (2,2) Comum	7 (2,5) Comum	2 (0,7) Incomum	0	0
Hipercalcemia	11 (4,0) Comum	4 (1,5) Comum	4 (1,4) Comum	1 (0,4) Incomum	1 (0,4)	0
Transtornos psiquiátricos						
Insônia	45 (16,2) Muito comum	53 (19,6) Muito comum	5 (1,8) Comum	2 (0,7) Incomum	0	0
Depressão	15 (5,4) Comum	7 (2,6) Comum	3 (1,1) Comum	0	1 (0,4)	0
Distúrbios do sistema nervoso						
Neuropatia sensorial periférica	133 (47,8) Muito comum	100 (37,0) Muito comum	23 (8,3) Comum	12 (4,4) Comum	0	1 (0,4)
Tontura	48 (17,3) Muito comum	28 (10,4) Muito comum	1 (0,4) Incomum	1 (0,4) Incomum	0	1 (0,4)

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA

Termo Preferido do Grupo Sistêmico	Todas as RAMs ¹		RAMs Grau 3/4 ²		RAMs Graves ³	
	PVd (N=278) n (%) Frequência	Bd (N=270) n (%) Frequência	PVd (N=278) n (%) Frequência	Bd (N=270) n (%) Frequência	PVd (N=278) n (%)	Bd (N=270) n (%)
Tremor	30 (10,8) Muito comum	8 (3,0) Comum	1 (0,4) Incomum	0	0	0
Disgeusia	18 (6,5) Comum	8 (3,0) Comum	0	0	0	0
Síncope	17 (6,1) Comum	11 (4,1) Comum	14 (5,0) Comum	6 (2,2) Comum	6 (2,2)	5 (1,9)
Neuropatia sensório-motora periférica	16 (5,8) Comum	12 (4,4) Comum	5 (1,8) Comum	1 (0,4) Incomum	0	0
Parestesia	16 (5,8) Comum	5 (1,9) Comum	0	0	0	0
Distúrbios oculares						
Catarata	10 (3,6) Comum	0	3 (1,1) Comum	0	0	0
Distúrbios cardíacos						
Fibrilação atrial	26 (9,4) Comum	5 (1,9) Comum	9 (3,2) Comum	2 (0,7) Incomum	7 (2,5)	2 (0,7)
Transtornos vasculares						
Hipotensão	24 (8,6) Comum	14 (5,2) Comum	5 (1,8) Comum	1 (0,4) Incomum	3 (1,1)	1 (0,4)
Hipertensão	18 (6,5) Comum	17 (6,3) Comum	8 (2,9) Comum	4 (1,5) Comum	0	0
Trombose venosa profunda	14 (5,0) Comum	5 (1,9) Comum	2 (0,7) Incomum	1 (0,4) Incomum	4 (1,4)	4 (1,5)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino						
Tosse	57 (20,5) Muito comum	40 (14,8) Muito comum	0	0	0	0
Dispneia	56 (20,1) Muito comum	33 (12,2) Muito comum	8 (2,9) Comum	3 (1,1) Comum	4 (1,4)	1 (0,4)
Embolia pulmonar	11 (4,0) Comum	1 (0,4) Comum	11 (4,0) Comum	1 (0,4) Incomum	8 (2,9)	1 (0,4)
Distúrbios gastrintestinais						
Constipação	102 (36,7) Muito comum	65 (24,1) Muito comum	7 (2,5) Comum	1 (0,4) Incomum	2 (0,7)	2 (0,7)

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA

Termo Preferido do Grupo Sistêmico	Todas as RAMs ¹		RAMs Grau 3/4 ²		RAMs Graves ³	
	PVd (N=278) n (%) Frequência	Bd (N=270) n (%) Frequência	PVd (N=278) n (%) Frequência	Bd (N=270) n (%) Frequência	PVd (N=278) n (%)	Bd (N=270) n (%)
Diarreia	94 (33,8) Muito comum	81 (30,0) Muito comum	20 (7,2) Comum	9 (3,3) Comum	5 (1,8)	6 (2,2)
Náuseas ⁴	49 (17,6) Muito comum	54 (20,0) Muito comum	1 (0,4) Incomum	1 (0,4) Incomum	1 (0,4)	2 (0,7)
Vômitos ⁴	32 (11,5) Muito comum	27 (10,0) Muito comum	3 (1,1) Comum	1 (0,4) Incomum	1 (0,4)	2 (0,7)
Dor abdominal	27 (9,7) Comum	18 (6,7) Comum	4 (1,4) Comum	4 (1,5) Comum	2 (0,7)	1 (0,4)
Dor abdominal alta	22 (7,9) Comum	15 (5,6) Comum	1 (0,4) Incomum	0	2 (0,7)	0
Estomatite	17 (6,1) Comum	1 (0,4) Comum	1 (0,4) Incomum	0	0	0
Boca seca	16 (5,8) Comum	10 (3,7) Comum	0	0	0	0
Distensão abdominal	15 (5,4) Comum	6 (2,2) Comum	1 (0,4) Incomum	0	0	0
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo						
Erupção	26 (9,4) Comum	8 (3,0) Comum	6 (2,2) Comum	0	1 (0,4)	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo						
Dorsalgia	52 (18,7) Muito comum	36 (13,3) Muito comum	3 (1,1) Comum	4 (1,5) Comum	3 (1,1)	1 (0,4)
Fraqueza muscular	38 (13,7) Muito comum	13 (4,8) Comum	3 (1,1) Comum	1 (0,4) Incomum	1 (0,4)	1 (0,4)
Espasmos musculares	26 (9,4) Comum	14 (5,2) Comum	0	0	0	0
Dor óssea	22 (7,9) Comum	15 (5,6) Comum	1 (0,4) Incomum	3 (1,1) Comum	1 (0,4)	1 (0,4)
Distúrbios renais e urinários						
Lesão renal aguda	15 (5,4) Comum	10 (3,7) Comum	9 (3,2) Comum	4 (1,5) Comum	8 (2,9)	6 (2,2)

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA

Termo Preferido do Grupo Sistêmico	Todas as RAMs ¹		RAMs Grau 3/4 ²		RAMs Graves ³	
	PVd (N=278) n (%) Frequência	Bd (N=270) n (%) Frequência	PVd (N=278) n (%) Frequência	Bd (N=270) n (%) Frequência	PVd (N=278) n (%)	Bd (N=270) n (%)
Doença renal crônica	6 (2,2) Comum	0	3 (1,1) Comum	0	1 (0,4)	0
Retenção urinária	4 (1,4) Comum	0	3 (1,1) Comum	0	1 (0,4)	0
Distúrbios gerais e condições do local de administração						
Fadiga	103 (37,1) Muito comum	71 (26,3) Muito comum	23 (8,3) Comum	10 (3,7) Comum	1 (0,4)	0
Edema periférico	94 (33,8) Muito comum	54 (20,0) Muito comum	5 (1,8) Comum	2 (0,7) Incomum	0	0
Febre	64 (23,0) Muito comum	32 (11,9) Muito comum	6 (2,2) Comum	2 (0,7) Incomum	11 (4,0)	5 (1,9)
Dor torácica não cardíaca	14 (5,0) Comum	13 (4,8) Comum	4 (1,4) Comum	1 (0,4) Incomum	3 (1,1)	2 (0,7)
Edema	10 (3,6) Comum	1 (0,4) Incomum	4 (1,4) Comum	0	0	0
Investigações						
Peso diminuído	16 (5,8) Comum	17 (6,3) Comum	3 (1,1) Comum	0	0	0
Alanina aminotransferase aumentada ⁴	13 (4,7) Comum	3 (1,1) Comum	2 (0,7) Incomum	1 (0,4) Incomum	0	0
Lesão, intoxicação e complicações de procedimentos						
Queda	17 (6,1) Comum	10 (3,7) Comum	1 (0,4) Incomum	0	0	0

Observação: Os grupos sistêmicos e os termos preferidos são codificados com o uso do dicionário MedDRA 20.0. Um participante de pesquisa com várias ocorrências de um EA é contabilizado apenas uma vez em cada categoria de EA. Todos os eventos adversos que satisfazem os critérios abaixo estão incluídos:

- 1 Todos os EAs com pelo menos 5,0% dos indivíduos no braço PVd e pelo menos 2,0% de frequência mais alta do que o braço Vd.
- 2 Todos os EAs grau 3 ou 4 novos/agravados com pelo menos 1% dos indivíduos no braço PVd e pelo menos 1,0% de frequência mais alta do que o braço Vd.
- 3 Todos os EAs graves novos/agravados com pelo menos 1% dos indivíduos no braço PVd e pelo menos 1,0% de frequência mais alta do que o braço Vd.
- 4 Eventos adversos emergentes do tratamento (EAETs) adicionais que não atenderam ao algoritmo estão incluídos com base na frequência, relevância clínica e são RAMs conhecidas de outros estudos de pomalidomida e/ou farmacovigilância pós-comercialização.

Esquema de Tratamento com Pd - Reações Adversas Medicamentosas (RAMs) de pomalidomida no Estudo Clínico de Mieloma Múltiplo Recidivado e Refratário (MM-003) – Após, pelo menos, duas terapias anteriores, incluindo lenalidomida e um inibidor de proteassoma

As reações adversas medicamentosas (RAMs) observadas em pacientes tratados com pomalidomida/dexametasona estão listadas abaixo por grupo sistêmico e frequência para todas as RAMs, grau 3/4 e RAMs graves. As RAMs nesta seção foram avaliadas e selecionadas como sendo possivelmente relacionadas à pomalidomida e são apresentadas de acordo com o documento de orientação dos Grupos de Trabalho III e V do CIOMS, com categorias de frequência definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); e incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). As considerações para a determinação de uma RAM incluem: plausibilidade biológica/farmacológica para uma relação medicamento-evento, morbidades conhecidas da população alvo e doença a ser tratada, reações adversas suspeitas com medicamentos dessa classe e peso da evidência (exemplo, suspensão do uso [dechallenge] positiva e readministração [rechallenge] positiva, tempo até o início, ausência de fatores de confusão). Além disso, o julgamento médico foi aplicado para determinar exceções para inclusão e exclusão, conforme necessário.

Tabela 12: Esquema de Tratamento com Pd: Reações Adversas Medicamentosas (RAM) com pomalidomida (população de segurança) – MM RR após pelo menos duas terapias anteriores incluindo lenalidomida e um inibidor de proteassoma

Grupo Sistêmico/ Termo Preferido	Todas as RAMs/Frequência (%)	RAMs Graus 3–4/Frequência (%)	RAMs Graves/Frequência (%)
Distúrbios do Sistema Sanguíneo e Linfático	Muito comum Anemia – 45,7 Neutropenia – 45,3 Trombocitopenia – 27,0 Leucopenia – 12,3 Comum Neutropenia febril – 6,7	Muito comum Anemia – 27,0 Neutropenia – 41,7 Trombocitopenia – 20,7 Comum Leucopenia – 8,7 Neutropenia febril – 6,7	Comum Neutropenia febril – 4,0 Neutropenia – 2,0 Anemia – 2,0 Trombocitopenia – 1,7
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Muito Comum Fadiga – 28,3 Febre – 21,0 Edema periférico – 13,0	Comum Febre – 3,0 Fadiga – 4,7 Edema periférico – 1,3	Comum Febre – 5,7 Incomum Fadiga – 0,7 Edema periférico – 0,3
Infecções e Infestações^a	Muito Comum Pneumonia (infecções bacterianas, virais e fúngicas, incluindo infecções oportunistas) - 10,7 Comum Infecção de vias aéreas superiores – 9,3	Comum Pneumonia (infecções bacterianas, virais e	Comum Pneumonia (infecções bacterianas, virais e

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA

Grupo Sistêmico/ Termo Preferido	Todas as RAMs/Frequência (%)	RAMs Graus 3-4/Frequência (%)	RAMs Graves/Frequência (%)
	Bronquite – 8,0 Nasofaringite – 6,3 Infecção das vias respiratórias – 5,7 Broncopneumonia - 3,0 Sepse neutropênica - 1,0 Herpes zoster - 1,0	fúngicas, incluindo infecções oportunistas) – 9,0 Infecção de vias aéreas superiores - 1,0 Infecção das vias respiratórias – 1,0 Broncopneumonia – 1,7 Sepse neutropênica – 1,0 Incomum Bronquite - 0,3 Herpes zoster - 0,3	fúngicas, incluindo infecções oportunistas) – 9,3 Infecção das vias respiratórias - 1,0 Broncopneumonia – 1,7 Sepse neutropênica – 1,0 Incomum Infecção de vias aéreas superiores - 0,7 Bronquite - 0,3 Herpes zoster - 0,3
Distúrbios gastrointestinais	Muito Comum Constipação – 19,3 Diarreia – 18,3 Náuseas – 11,7 Comum Vômitos - 7,7 Hemorragia gastrointestinal – 1,0	Comum Constipação – 1,7 Vômitos - 1,3 Diarreia – 1,0 Incomum Náuseas – 0,7 Hemorragia gastrointestinal – 0,3	Comum Vômitos - 1,0 Incomum Diarreia – 0,7 Constipação – 0,3 Náuseas – 0,3 Hemorragia gastrointestinal – 0,3
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Muito Comum Dor óssea -14,7 Espasmos musculares - 10,0	Comum Dor óssea – 6,3 Incomum Espasmos musculares – 0,3	Comum Dor óssea - 2,7
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Muito Comum Dispneia -16,7 Tosse – 15,0 Comum Embolia pulmonar – 1,0	Comum Dispneia – 4,7	Comum Embolia pulmonar - 1,0 Dispneia - 1,3
		Incomum Embolia pulmonar – 0,7	Incomum Tosse – 0,3

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA

Grupo Sistêmico/ Termo Preferido	Todas as RAMs/Frequência (%)	RAMs Graus 3-4/Frequência (%)	RAMs Graves/Frequência (%)
		Tosse – 0,3	
Distúrbios do sistema nervoso	Comum Tontura – 9,0 Tremor – 5,0 Neuropatia sensorial periférica – 5,0 Nível de consciência diminuído – 1,3	Comum Nível de consciência diminuído – 1,0 Incomum Tontura – 0,7 Tremor – 0,7 Neuropatia sensorial periférica – 0,3	Incomum Nível de consciência diminuído – 0,7
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Muito Comum Apetite diminuído – 10,0 Comum Hipercalemia – 2,7 Hiponatremia – 2,3	Comum Hipercalemia – 1,7 Hiponatremia – 1,0 Incomum Apetite diminuído – 0,7	Comum Hiponatremia - 1,0
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo	Comum Prurido – 7,0 Erupção – 6,7	Comum Erupção -1,0	
Transtornos psiquiátricos	Comum Estado de confusão – 3,7	Comum Estado de confusão – 2,3	Comum Estado de confusão – 1,0
Investigações	Comum Número de neutrófilos diminuído – 4,7 Número de leucócitos diminuído – 2,7 Número de plaquetas diminuído – 3,3 Alanina aminotransferase aumentada – 1,7	Comum Número de neutrófilos diminuído – 4,0 Número de leucócitos diminuído - 2,7 Número de plaquetas diminuído – 2,7 Alanina aminotransferase aumentada - 1,3	Incomum Número de plaquetas diminuído – 0,3
Distúrbios renais e urinários	Comum Insuficiência renal – 4,0 Retenção urinária – 1,3	Comum Insuficiência renal – 3,0 Incomum Retenção urinária – 0,3	Comum Insuficiência renal – 2,7 Retenção urinária – 1,0
Distúrbios de ouvido e labirinto	Comum Vertigem – 3,0	Comum Vertigem – 1,0	Incomum Vertigem – 0,3

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA

Grupo Sistêmico/ Termo Preferido	Todas as RAMs/Frequência (%)	RAMs Graus 3-4/Frequência (%)	RAMs Graves/Frequência (%)
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas	Comum Dor pélvica – 1,7	Comum Dor pélvica - 1,3	
Transtornos vasculares	Comum Trombose venosa profunda – 1,3	Incomum Trombose venosa profunda – 0,3	Incomum Trombose venosa profunda – 0,3
Distúrbios hepatobiliares	Incomum Hiperbilirrubinemia ^a – 0,9	Incomum Hiperbilirrubinemia ^a – 0,9	Incomum Hiperbilirrubinemia ^a – 0,9

^a = Todos os Termos Preferidos sob o SOC (Classes de Sistemas de Órgãos) de Infecções e Infestações (incluindo infecções bacterianas, virais e fúngicas), exceto para infecções raras de interesse de Saúde Pública, serão considerados listados.

9.2 Dados pós-comercialização

As reações adversas ao medicamento citadas a seguir foram identificadas a partir da experiência pós-comercialização mundial de pomalidomida. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com precisão sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Distúrbios do Sistema Sanguíneo e Linfático: Pancitopenia;

Distúrbios Endócrinos: Hipotireoidismo;

Distúrbios metabólicos e nutricionais: hiperuricemia;

Distúrbios do sistema nervoso: hemorragia intracraniana, acidente cerebrovascular;

Distúrbios cardíacos: insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, infarto do miocárdio;

Distúrbios Gastrointestinais: Hemorragia gastrointestinal;

Distúrbios Hepatobiliares: Hepatite, exames com função hepática aumentadas;

Distúrbios do Sistema Imune: Reações alérgicas (p. ex., angioedema, anafilaxia, urticária);

Infecções e Infestações: Reativação viral (como vírus da Hepatite B e Herpes zoster), leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP);

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclusive cistos e pólipos): Síndrome de lise tumoral, carcinoma de células basais e carcinoma espinocelular da pele;

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino: Doença pulmonar intersticial (DPI), pneumonite;

Distúrbios Cutâneos e do Tecido Subcutâneo: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS);

Investigações: aumento do ácido úrico no sangue.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10 SUPERDOSE

Doses de pomalidomida elevadas como 50 mg em dose única em voluntários saudáveis e 10 mg em doses múltiplas uma vez ao dia em pacientes com mieloma múltiplo foram estudadas sem eventos adversos graves reportados relacionados à superdosagem. A pomalidomida foi eliminada por hemodiálise.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA

DIZERES LEGAIS

Registro: 1. 0180.0412

Produzido por: Celgene International Sàrl, Boudry, Suíça.

Importado e Registrado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

São Paulo – SP

CNPJ: 56.998.982/0001-07

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/08/2024.

POMALYST_CAPS_VPS_v04_09062020



RECICLÁVEL

POMALYST_CAPS_VPS_v04_09062020

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/08/2022	4554469/22-1	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/12/2019	3492827/19-8	10464 - MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	29/07/2022	NA (Bula Inicial)	VP/VPS	1 mg (cápsula dura) 2 mg (cápsula dura) 3 mg (cápsula dura) 4 mg (cápsula dura)
30/08/2024	----	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/08/2022	4554469/22-1	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/08/2022	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1 mg (cápsula dura) 2 mg (cápsula dura) 3 mg (cápsula dura) 4 mg (cápsula dura)