

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

POMALYST® Cápsulas 1, 2, 3 y 4 mg POMALIDOMIDA

Venta bajo Receta simple = R

FÓRMULA :

Cápsula de 1 mg

Cápsula con la tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color amarillo con la inscripción "POML" en tinta blanca y la inscripción "1 mg" en tinta negra.

Cada cápsula de 1 mg contiene: Pomalidomida.....
.....1 mg

Excipientes: Manitol, Almidón pregelatinizado (almidón de maíz), Estearil fumarato de sodio.

Composición de la cápsula: Gelatina, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, Colorante FD&C azul N°2, Tinta blanca, Tinta negra.

Composición Tinta Blanca: Goma laca, Dióxido de titanio, Simeticona, Propilenglicol, Hidróxido de amonio.

Composición Tinta negra: Goma laca, Óxido de hierro negro, Propilenglicol, Hidróxido de amonio.

Cápsula de 2 mg

Cápsula con la tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color naranja con la inscripción "POML 2 mg" en tinta blanca.

Cada cápsula de 2 mg contiene: Pomalidomida.....
.....2 mg

Excipientes: Manitol, Almidón pregelatinizado (almidón de maíz), Estearil fumarato de sodio.

Composición de la cápsula: Óxido de hierro amarillo, Colorante FD&C rojo N°3, Dióxido de titanio, Gelatina, Colorante FD&C azul N°2, Tinta blanca-

Composición Tinta blanca: Goma laca, Dióxido de titanio, Simeticona, Hidróxido de amonio, Propilenglicol.

Cápsula de 3 mg

Cápsula con la tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color verde con la inscripción "POML 3 mg" en tinta blanca.

Cada cápsula de 3 mg contiene: Pomalidomida.....
.....3 mg

Excipientes: Manitol, Almidón pregelatinizado (almidón de maíz), Estearil fumarato de sodio.

Composición de la cápsula: Gelatina, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, Colorante FD&C azul N°2, Tinta blanca.

Composición Tinta blanca: Goma laca, Dióxido de titanio, Simeticona, Propilenglicol, Hidróxido de amonio.

Cápsula de 4 mg

Cápsula con la tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color azul con la inscripción "POML 4 mg" en tinta blanca.

Cada cápsula de 4 mg contiene: Pomalidomida.....
.....4 mg

Excipientes: Manitol, Almidón pregelatinizado (almidón de maíz), Estearil fumarato de sodio.

Composición de la cápsula: Gelatina, Dióxido de titanio, Colorante FD&C azul N°1, Colorante FD&C azul N°2.

Composición Tinta blanca: Goma laca, Dióxido de titanio, Simeticona, Propilenglicol, Hidróxido de amonio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresores, Otros inmunosupresores.

Código ATC: L04AX06

INDICACIONES

POMALYST en combinación con bortezomib y dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida.

POMALYST 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.

ACCION FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Pomalidomida es un medicamento con actividad tumoricida directa contra el mieloma, con actividad inmunomoduladora y que es capaz de inhibir el apoyo de las células del estroma para el crecimiento de las células cancerosas del mieloma múltiple. En concreto, pomalidomida inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células hematopoyéticas tumorales. Además, pomalidomida inhibe la proliferación de las líneas celulares de mieloma múltiple resistentes a lenalidomida y presenta un efecto sinérgico con dexametasona tanto en las líneas celulares de mieloma múltiple resistentes a lenalidomida como en las sensibles a lenalidomida para inducir la apoptosis de las células tumorales. Pomalidomida potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos *natural killer* (NK) e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (p. ej. TNF- α e IL-6) por los monocitos. Pomalidomida también inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales.

Pomalidomida se une directamente a la proteína cereblon (CRBN), que forma parte de un complejo de ligasa E3 que incluye las proteínas reparadoras 1 (DDB1) de ácido desoxirribonucleico (ADN), culina 4 (CUL4) y regulador de culinas-1 (Roc1), y puede inhibir la autoubiquitinación de CRBN dentro del complejo. Las ubiquitinas ligasas E3 son responsables de la poliubiquitinación de una variedad de proteínas sustrato y pueden explicar parcialmente los efectos celulares pleiotrópicos observados en el tratamiento con pomalidomida.

En presencia de pomalidomida *in vitro*, las proteínas sustrato Aiolos e Ikaros son objeto de ubiquitinación y posteriormente de degradación, lo que produce efectos citotóxicos e inmunomoduladores. *In vivo*, el tratamiento con pomalidomida conllevó la reducción de los niveles de Ikaros en pacientes con mieloma múltiple recidivante refractario a lenalidomida.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Pomalidomida se absorbe alcanzando una concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) 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 en calorías reduce la tasa de absorción, disminuyendo la $C_{m\acute{a}x}$ 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 medio. Por tanto, pomalidomida puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

Pomalidomida tiene un volumen de distribución aparente (Vd/F) 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 $T_{m\acute{a}x}$) tras 4 días de administración de 2 mg una vez al día. La unión *invitro* 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 [¹⁴C]-pomalidomida (2 mg), pomalidomida es la mayor sustancia circulante (aproximadamente el 70 % de la radioactividad del plasma) *in vivo*. No se hallaron metabolitos en concentración >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.

Según los datos *in vitro*, pomalidomida no es un inhibidor o inductor de las isoenzimas del citocromo P-450 y no inhibió ninguno de los fármacos transportadores que fueron estudiados. No se espera que pomalidomida pueda causar interacciones medicamentosas

clínicamente relevantes cuando se administra de forma concomitante con sustratos de estas rutas.

Eliminación

En sujetos sanos pomalidomida se elimina con una mediana de semivida plasmática de aproximadamente 9,5 horas y de unas 7,5 horas en pacientes con mieloma múltiple. Pomalidomida tiene una media de aclaramiento corporal total (Cl/F) de aproximadamente 7-10 L/h.

Tras una dosis única por vía oral de [¹⁴C]-pomalidomida (2mg) en sujetos sanos, aproximadamente el 73 % y el 15 % de la dosis radioactiva se eliminó por la orina y las heces, respectivamente, con aproximadamente el 2% y el 8% del radiocarbono administrado eliminado como pomalidomida en orina y heces.

Pomalidomida se metaboliza ampliamente antes de la excreción, con los metabolitos resultantes eliminados principalmente por la orina. Los tres metabolitos predominantes en la orina (formados mediante hidrólisis o hidroxilación con posterior glucuronidación) representan, aproximadamente, el 23 %, 17 % y 12 %, respectivamente, de la dosis en la orina.

Los metabolitos dependientes del CYP representan aproximadamente el 43% de la radiactividad total excretada, mientras que los metabolitos hidrolíticos no dependientes del CYP representan el 25 %, y la excreción de pomalidomida inalterada representa el 10 % (2 % en orina y 8 % en heces).

Farmacocinética poblacional

Según análisis de farmacocinética poblacional basado en un modelo bicompartimental, los sujetos sanos y los pacientes con mieloma múltiple mostraron aclaramiento aparente (Cl/F) y volumen de distribución aparente en el compartimento central (V_2/F) comparables. En tejidos periféricos, pomalidomida fue absorbida preferentemente por los tumores con un aclaramiento de distribución aparente en el compartimento periférico (Q/F) y un volumen de distribución aparente en el compartimento periférico (V_3/F) 3,7 veces y 8 veces mayor, respectivamente, comparado con los sujetos sanos.

Población pediátrica

No existen datos disponibles sobre la administración de pomalidomida en pacientes niños o adolescentes (<18 años de edad).

Población de edad avanzada

Según análisis de farmacocinética poblacional en sujetos sanos y en pacientes con mieloma múltiple, no se observó una influencia significativa de la edad (19-83 años) en el aclaramiento oral de pomalidomida. En los estudios clínicos los pacientes de edad

avanzada (> 65 años) expuestos a pomalidomida no requirieron ningún ajuste de dosis (ver Sección posología y administración).

Insuficiencia renal

Los análisis de farmacocinética poblacional mostraron que los parámetros farmacocinéticos de pomalidomida no se vieron afectados de forma destacable en los pacientes con insuficiencia renal (definida mediante el aclaramiento de la creatinina o el filtrado glomerular estimado [FGe]) en comparación con los pacientes con la función renal normal ($\text{CrCl} \geq 60$ ml/minuto). La exposición media a pomalidomida normalizada según el AUC fue del 98,2 % con un intervalo de confianza del 90 % [77,4 % al 120,6 %] en los pacientes con insuficiencia renal moderada ($\text{FGe} \geq 30$ a ≤ 45 ml/minuto/1,73 m²) en comparación con los pacientes con la función renal normal. La exposición media a pomalidomida normalizada según el AUC fue del 100,2 % con un intervalo de confianza del 90 % [79,7 % al 127,0 %] en los pacientes con insuficiencia renal grave que no precisaban diálisis ($\text{CrCl} < 30$ o $\text{FGe} < 30$ ml/minuto/1,73 m²) en comparación con los pacientes con la función renal normal. La exposición media a pomalidomida normalizada según el AUC aumentó en un 35,8 % con un IC del 90 % [7,5 % al 70,0 %] en los pacientes con insuficiencia renal grave que precisaban diálisis ($\text{CrCl} < 30$ ml/minuto con necesidad de diálisis) en comparación con los pacientes con la función renal normal. Los cambios medios en la exposición a pomalidomida en cada uno de estos grupos de insuficiencia renal no son de una magnitud que requiera un ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática

Los parámetros farmacocinéticos cambiaron modestamente en los pacientes con insuficiencia hepática (definida mediante los criterios de Child-Pugh) en comparación con los sujetos sanos. La exposición media a pomalidomida aumentó en un 51 % con un intervalo de confianza del 90 % [del 9 % al 110 %] en los pacientes con insuficiencia hepática leve en comparación con los sujetos sanos. La exposición media a pomalidomida aumentó en un 58% con un intervalo de confianza del 90 % [del 13 % al 119 %] en los pacientes con insuficiencia hepática moderada en comparación con los sujetos sanos. La exposición media a pomalidomida aumentó en un 72 % con un intervalo de confianza del 90 % [del 24 % al 138 %] en los pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con los sujetos sanos. Los aumentos medios en la exposición a pomalidomida en cada uno de estos grupos de insuficiencia hepática no son de una magnitud que requiera un ajuste del esquema de tratamiento o de la dosis (ver secciones Posología, Dosificación y Administración).

FARMACODINAMIA

Eficacia clínica y seguridad

- *Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona*

Se comparó la eficacia y seguridad de pomalidomida en combinación con bortezomib y dosis bajas de dexametasona (Pom+Btz+LD-Dex) frente a bortezomib y una dosis baja de dexametasona (Btz+LD- Dex) en un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto (CC-4047-MM-007) en pacientes adultos con mieloma múltiple que ya habían recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida, y que han demostrado una progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento.

En el estudio se incluyeron y aleatorizaron un total de 559 pacientes: 281 en el grupo Pom+Btz+LD-Dex y 278 en el grupo Btz+LD-Dex. El 54% de los pacientes eran varones, con una mediana de edad para toda la población de 68 años (mín, máx: 27, 89 años). Aproximadamente un 70 % de los pacientes eran refractarios a lenalidomida (71,2 % en Pom+Btz+LD-Dex; 68,7 % en Btz+LD-Dex). Alrededor de un 40 % de los pacientes se encontraban en su primera recaída y aproximadamente un 73 % de los pacientes habían recibido bortezomib como tratamiento previo.

Los pacientes del grupo Pom+Btz+LD-Dex tomaron 4 mg de pomalidomida por vía oral una vez al día los días 1 al 14 de cada ciclo de 21 días. Se administró bortezomib (1,3 mg/m²/dosis) a los pacientes de los dos grupos del estudio los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de 21 días durante los ciclos 1 al 8 y los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días durante los ciclos 9 y posteriores. Se administró una dosis baja de dexametasona (20 mg/día [\leq 75 años] o 10 mg/día [$>$ 75 años]) a los pacientes de los dos grupos del estudio los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de un ciclo de 21 días durante los ciclos 1 al 8 y los días 1, 2, 8 y 9 de cada ciclo posterior de 21 días durante los ciclos 9 y posteriores. Se redujeron las dosis y se interrumpió temporalmente o suspendió el tratamiento según fue necesario para manejar la toxicidad (ver sección Posología, dosificación y administración).

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un *Independent Response Adjudication Committee* (IRAC) de acuerdo con los criterios del *International Myeloma Working Group* (IMWG) utilizando la población por intención de tratar (IDT). Tras una mediana de seguimiento de 15,9 meses, la mediana de la SLP fue de 11,20 meses (IC del 95 %: 9,66; 13,73) en el grupo de Pom+Btz+LD-Dex. En el grupo de Btz+LD-Dex, la mediana de la SLP fue de 7,1 meses (IC del 95 %: 5,88; 8,48).

En la Tabla 1 se resumen los datos de eficacia utilizando como fecha de corte el 26 de octubre de 2017. En la Figura 1 se facilita la curva de Kaplan-Meier de la SLP para la población por IDT.

Tabla 1. Resumen de los datos de eficacia

| | Pom+Btz+LD-Dex (N = 281) | Btz+LD-Dex (N = 278) |
|---|----------------------------|-------------------------|
| SLP (meses) | | |
| Mediana ^a de tiempo (IC del 95 %) ^b | 11,20 (9,66; 13,73) | 7,10 (5,88; 8,48) |
| HR ^c (IC del 95 %), valor p ^d | 0,61 (0,49; 0,77), <0,0001 | |
| TRG, n (%) | 82,2 % | 50,0 % |
| RCe | 9 (3,2) | 2 (0,7) |
| RC | 35 (12,5) | 9 (3,2) |
| MBRP | 104 (37,0) | 40 (14,4) |
| RP | 83 (29,5) | 88 (31,7) |
| OR (IC del 95 %) ^e , valor p ^f | 5,02 (3,35; 7,52), <0,001 | |
| DR (meses) | | |
| Mediana ^a de tiempo (IC del 95 %) ^b | 13,7 (10,94; 18,10) | 10,94 (8,11; 14,78) |
| HR ^c (IC del 95 %) | 0,76 (0,56; 1,02) | |

Btz= bortezomib; IC = intervalo de confianza; RC= respuesta completa; DR= duración de la respuesta; HR= razón de riesgo (*hazard ratio*); LD-Dex = dosis baja de dexametasona; OR= razón de posibilidades (*odds ratio*); TRG= tasa de respuesta global; SLP = supervivencia libre de progresión; POM= pomalidomida; RP= respuesta parcial; RCe= respuesta completa estricta; MBRP = muy buena respuesta parcial.

^a La mediana se basa en la estimación de Kaplan-Meier.

^b Intervalo de confianza del 95% de la mediana.

^c Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

^d El valor p se basa en la prueba de log-rank estratificada.

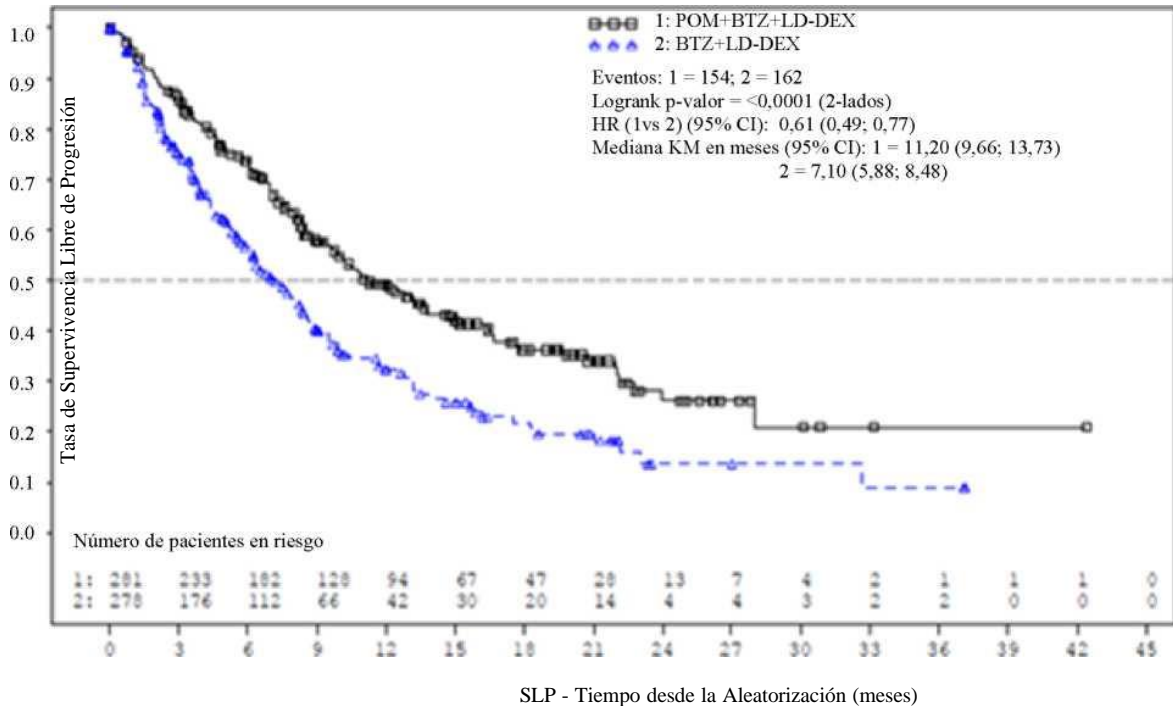
^e La razón de posibilidades es para Pom+Btz+LD-Dex:Btz+LD-Dex.

^f El valor p se basa en una prueba CMH, estratificada por edad (<=75 frente a >75), número de tratamientos antimieloma previos (1 frente a > 1), y beta-2 microglobulina en la selección (< 3,5 mg/l frente a > 3,5 mg/l - < 5,5 mg/l frente a > 5,5 mg/l).

La mediana de duración del tratamiento fue de 8,8 meses (12 ciclos de tratamiento) en el grupo de Pom+Btz+LD-Dex y de 4,9 meses (7 ciclos de tratamiento) en el grupo de Btz+LD-Dex.

La ventaja en SLP fue más notable en aquellos pacientes que habían recibido solo una línea previa de tratamiento. En los pacientes que habían recibido una línea antimieloma previa, la mediana de la SLP fue de 20,73 meses (IC del 95 %:15,11; 27,99) en el grupo de Pom+Btz+LD-Dex y de 11,63 meses (IC del 95%: 7,52; 15,74) en el grupo de Btz+LD-Dex. Se observó una reducción del riesgo de un 46% con el tratamiento Pom+Btz+LD-Dex (HR= 0,54; IC del 95%: 0,36; 0,82).

Figura 1. Supervivencia libre de progresión según la revisión de respuesta del IRAC basada en los criterios IMWG (prueba de log-rank estratificada) (población por IDT)



Fecha de corte: 26 de octubre de 2017

Según un análisis intermedio reciente de la supervivencia global (SG), utilizando un corte a 15 de septiembre de 2018 (mediana de seguimiento de 26,2 meses), la mediana de SG según estimaciones de Kaplan-Meier fue de 40,5 meses para el brazo Pom + Btz + LD-Dex y de 30,5 meses para el brazo Btz + LD-Dex; HR = 0,91, IC del 95%: 0,70; 1,18, con una tasa de eventos global del 43,3 %.

- *Pomalidomida en combinación con dexametasona*

Se evaluó la eficacia y seguridad de pomalidomida en combinación con dexametasona en un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto (CC-4047-MM-003), donde se comparó el tratamiento de pomalidomida más una dosis baja de dexametasona (Pom + LD-Dex) frente a una dosis alta de dexametasona sola (HD-Dex) en pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que ya habían recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que habían mostrado progresión de la enfermedad durante el último tratamiento.

En el estudio participaron un total de 455 pacientes: 302 en el grupo Pom + LD-Dex y 153 en el grupo HD-Dex. La mayoría de los pacientes eran varones (59 %) y caucásicos (79 %); la mediana de edad de toda la población era de 64 años (mín, máx: 35, 87 años).

Los pacientes del grupo Pom + LD-Dex tomaron 4 mg de pomalidomida por vía oral en los días del 1 al 21 en cada ciclo de 28 días. Se administró la dosis de LD-Dex (40 mg) una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 28 días. En el grupo HD-Dex, los pacientes tomaron dexametasona (40 mg) una vez al día en los días del 1 al 4, del 9 al 12

y del 17 al 20 en un ciclo de 28 días. Los pacientes mayores de 75 años iniciaron el tratamiento con dexametasona 20 mg. Los pacientes continuaron con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión de acuerdo con los criterios del *International Myeloma Working Group* (IMWG). Para la población por intención de tratar (IDT), la mediana del tiempo de SLP según revisión del *Independent Review Adjudication Committee* (IRAC) basada en los criterios del IMWG fue de 15,7 semanas (IC de 95 %: 13,0; 20,1) en el grupo Pom + LD-Dex; la tasa estimada de supervivencia libre de eventos a las 26 semanas fue del 35,99 % (\pm 3,46 %). En el grupo HD-Dex, la mediana del tiempo de SLP fue de 8,0 semanas (IC de 95 %: 7,0; 9,0); la tasa estimada de supervivencia libre de eventos a las 26 semanas fue del 12,15 % (\pm 3,63 %).

Se evaluó la SLP en varios subgrupos relevantes: sexo, raza, estatus de rendimiento ECOG, factores de estratificación (edad, población con enfermedad, terapias antimieloma previas [2, >2]), parámetros de relevancia pronóstica seleccionados (niveles basales de beta-2 microglobulina, niveles basales de albúmina, insuficiencia renal basal y riesgo citogenético) y exposición y refractariedad a terapias antimieloma previas. Independientemente del subgrupo evaluado, la SLP fue generalmente consistente con la observada en la población por IDT en ambos grupos de tratamiento.

En la tabla 2 se resumen los resultados de la supervivencia libre de progresión para la población por IDT. La figura 2 presenta la curva de Kaplan-Meier de la SLP para la población por IDT.

Tabla 2: Tiempo de Supervivencia Libre de Progresión según revisión del IRAC basada en los criterios IMWG (prueba de log-rank estratificada) (población por IDT)

| | Pom+LD-Dex (N=302) | HD-Dex (N=153) |
|---|-------------------------------|---------------------------|
| Supervivencia libre de progresión (SLP), N | 302 (100,0) | 153 (100,0) |
| Censurado, n (%) | 138 (45,7) | 50 (32,7) |
| Progresión/muerte, n (%) | 164 (54,3) | 103 (67,3) |
| Tiempo de supervivencia libre de progresión (semanas) | | |
| Mediana ^a | 15,7 | 8,0 |
| [IC de 95 % bilateral] ^b | [13,0; 20,1] | [7,0 ; 9,0] |
| Razón de riesgo (Hazard Ratio) (Pom+LD-Dex: HD-Dex) [IC de 95 % bilateral] ^c | 0,45 [0,35; 0,59] | |
| Valor P (bilateral) de la prueba de log-rank ^d | <0,001 | |

Nota: IC = intervalo de confianza; IRAC = Comité Independiente Revisor de Evaluación

^a La mediana está basada en la estimación de Kaplan-Meier.

^b Intervalo de confianza de 95 % de la mediana del tiempo de supervivencia libre de progresión.

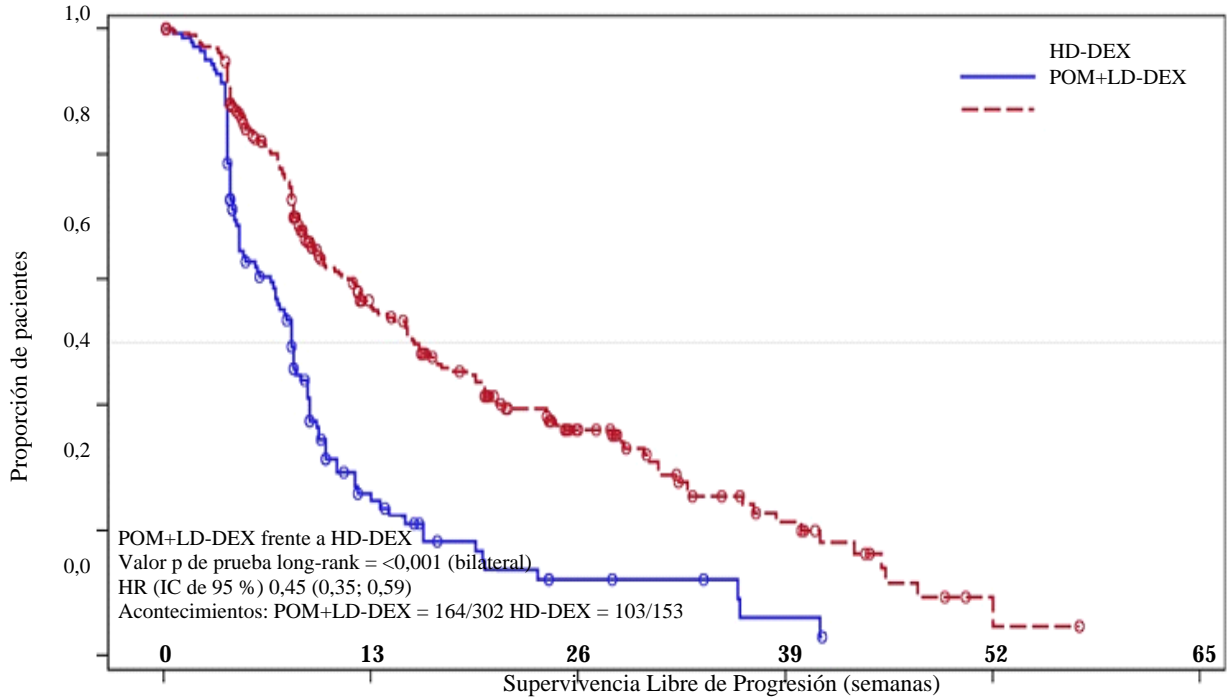
^c Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox que compara las funciones de riesgo asociadas con los grupos de tratamiento, estratificados por edad (\leq 75 frente a $>$ 75), población con la enfermedad (refractario a lenalidomida y bortezomib frente a no

refractario a estos dos principios activos), y número de terapias antimieloma previas (=2 frente a >2).

^d El valor P está basado en la prueba de log-rank estratificada con los mismos factores de estratificación arriba mencionados para el modelo de Cox.

Fecha de corte: 7 de septiembre de 2012

Figura 2: Supervivencia Libre de Progresión según la revisión de respuesta del IRAC basada en los criterios IMWG (prueba de log-rank estratificada) (población por IDT)



Fecha de corte: 7 de septiembre de 2012

La variable secundaria clave fue la supervivencia global (SG). Un total de 226 pacientes (74,8 %) del grupo Pom + LD-Dex y 95 pacientes (62,1 %) del grupo HD-Dex vivían en el momento de la fecha de corte (7 de septiembre de 2012). La mediana del tiempo de supervivencia global según las estimaciones Kaplan-Meier no fue alcanzado por el grupo Pom + LD Dex, pero podría esperarse que fuera al menos de 48 semanas, que corresponde al umbral más bajo del IC de 95 %. La mediana del tiempo de SG del grupo HD-Dex fue de 34 semanas (IC de 95 %: 23,4; 39,9). La tasa libre de eventos al año fue del 52,6 % ($\pm 5,72$ %) para el grupo Pom + LD-Dex y del 28,4 % ($\pm 7,51$ %) para el grupo HD-Dex. La diferencia en términos de SG entre los dos grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

La Tabla 3 resume los resultados de supervivencia global para la población por IDT. La curva Kaplan-Meier de SG para la población por IDT se presenta en la Figura 3.

Basándose en los resultados de las variables SLP y SG, el Comité de Monitorización de Datos para este estudio recomendó que se completara el estudio y que los pacientes en el grupo HD-Dex fueran cruzados al grupo Pom + LD-Dex.

Tabla 3: Supervivencia Global: población por IDT

| | Estadísticas | Pom+LD-Dex (N=302) | HD-Dex (N=153) |
|---|-----------------------------------|-----------------------|-------------------|
| | N | 302 (100,0) | 153 (100,0) |
| Censurado | n (%) | 226 (74,8) | 95 (62,1) |
| Muerto | n (%) | 76 (25,2) | 58 (37,9) |
| Tiempo de supervivencia (semanas) | Mediana ^a | NE | 34,0 |
| | IC de 95 % bilateral ^b | [48,1; NE] | [23,4; 39,9] |
| Razón de riesgo (Hazard Ratio) (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [IC de 95 % bilateral ^c] | | 0,53 [0,37; 0,74] | |
| Valor P (bilateral) de la prueba de log-rank ^d | | <0,001 | |

Nota: IC = intervalo de confianza; NE = no estimable.

^a La mediana está basada en la estimación de Kaplan-Meier.

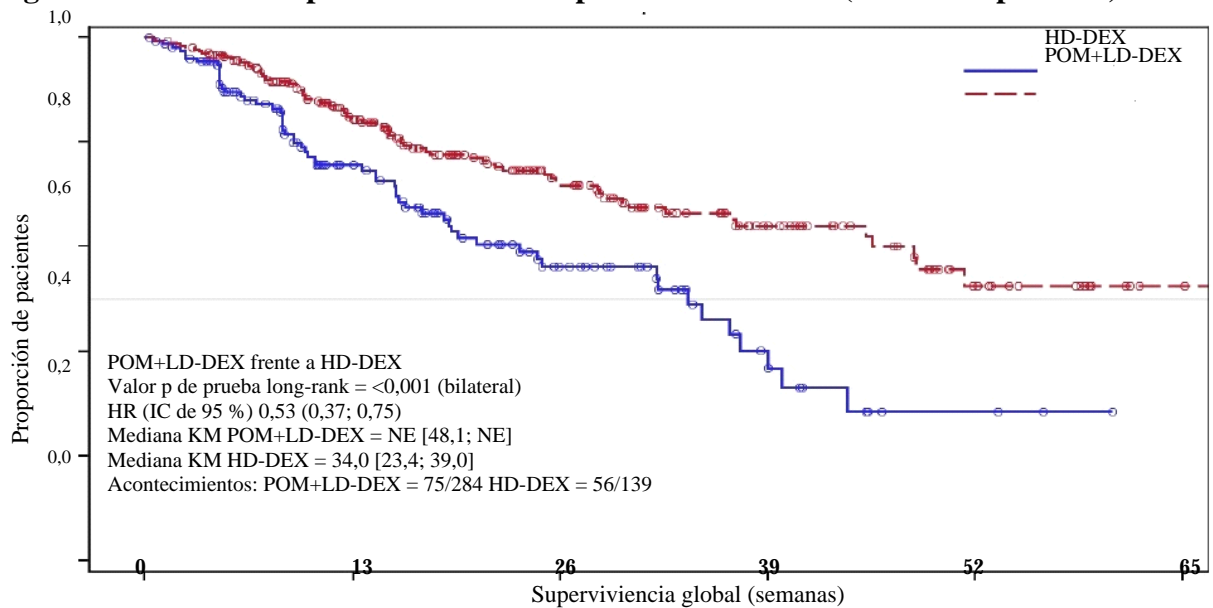
^b Intervalo de confianza de 95 % sobre la mediana del tiempo de supervivencia global.

^c Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox que compara las funciones de riesgo asociadas con los grupos de tratamiento.

^d El valor P está basado en la prueba de log-rank no estratificada.

Fecha de corte: 7 de septiembre de 2012

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de la Supervivencia Global (Población por IDT)



Fecha de corte: 7 de septiembre de 2012

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

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

La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio (ver advertencias y precauciones).

Posología

- *Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona*

La dosis inicial recomendada es de 4 mg de POMALYST una vez al día por vía oral, en los días del 1 al 14 de ciclos repetidos de 21 días.

Pomalidomida se administra en combinación con bortezomib y dexametasona, como se muestra en la Tabla 4. La dosis inicial recomendada de bortezomib es de 1,3 mg/m² una vez al día por vía intravenosa o subcutánea en los días que se muestran en la Tabla 4. La dosis recomendada de dexametasona es de 20 mg una vez al día por vía oral en los días que se muestran en la Tabla 4.

El tratamiento con pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona se debe administrar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tabla 4. Pauta posológica recomendada para Pomalyst en combinación con bortezomib y dexametasona

| Ciclo 1-8 | Día (de un ciclo de 21 días) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 |
| Pomalidomida (4 mg) | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | | | | | | | |
| Bortezomib (1,3 | • | | | • | | | | • | | | • | | | | | | | | | | |
| Dexametasona (20 mg) * | • | • | | • | • | | | • | • | | • | • | | | | | | | | | |

| Ciclo 9 en adelante | Día (de un ciclo de 21 días) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 |
| Pomalidomida (4 mg) | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | | | | | | | |
| Bortezomib (1,3 mg/m ²) | • | | | | | | | • | | | | | | | | | | | | | |
| Dexametasona (20 mg) * | • | • | | | | | | • | • | | | | | | | | | | | | |

* Para pacientes mayores de 75 años, ver el apartado "Poblaciones especiales".

Modificación o interrupción de la dosis de pomalidomida

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

Las instrucciones para la interrupción y reducción de la dosis por reacciones adversas relacionadas con pomalidomida se indican en la Tabla 5 y los niveles de dosis se definen en la Tabla 6 a continuación

Tabla 5. Instrucciones para la modificación de la dosis de pomalidomida[∞]

| Toxicidad | Modificación de la dosis |
|--|--|
| Neutropenia* RAN** < $0,5 \times 10^9/L$ Lo neutropenia febril (fiebre $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ y RAN < $1 \times 10^9/L$) | Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Control semanal del hemograma completo* * *. |
| RAN vuelve a $\geq 1 \times 10^9/L$ | Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior. |
| Con cada disminución posterior a < $0,5 \times 10^9/l$ | Interrumpir el tratamiento con pomalidomida. |
| RAN vuelve a $\geq 1 \times 10^9/L$ | Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior. |
| Trombocitopenia Recuento de plaquetas < $25 \times 10^9/L$ | Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Control semanal del hemograma completo* * *. |
| Recuento de plaquetas vuelve a $\geq 50 \times 10^9/L$ | Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior. |
| Con cada disminución posterior a < $25 \times 10^9/l$ | Interrumpir el tratamiento con pomalidomida. |
| Recuento de plaquetas vuelve a $\geq 50 \times 10^9/L$ | Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior. |
| Exantema Exantema = grado 2-3 | Considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con pomalidomida. |
| Exantema = grado 4 o formación de ampollas (incluyendo angioedema, reacción anafiláctica, erupción ampollosa o exfoliativa o si se sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos [síndrome DRESS]) | Suspender definitivamente el tratamiento (ver advertencias y precauciones). |
| Otros Otras reacciones adversas relacionadas con pomalidomida \geq grado 3 | Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Reanudar el tratamiento a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior en el siguiente ciclo (la reacción adversa debe desaparecer o mejorar a grado ≤ 2 antes de reanudar el tratamiento). |

[∞]Las instrucciones para la modificación de la dosis de esta tabla son aplicables a pomalidomida en combinación con bortezomib y

Res. 5489 12.10.2023 POMALYST Cápsulas 1 mg F-22339
Res. 5490 12.10.2023 POMALYST Cápsulas 2 mg F-22340
Res. 5491 12.10.2023 POMALYST Cápsulas 3 mg F-22341
Res. 5492 12.101.2023 POMALYST Cápsulas 4 mg F-22342

dexametasona y a pomalidomida en combinación con dexametasona.

*En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento. **RAN - Recuento absoluto de neutrófilos; ***CBC- Hemograma completo

Tabla 6. Reducción de la dosis de pomalidomida [∞]

| Nivel de dosis | Dosis oral de pomalidomida |
|-------------------|----------------------------|
| Dosis inicial | 4 mg |
| Nivel de dosis -1 | 3 mg |
| Nivel de dosis -2 | 2 mg |
| Nivel de dosis -3 | 1 mg |

[∞] La reducción de la dosis de esta tabla es aplicable a pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona y a pomalidomida en combinación con dexametasona.

Si la reacción adversa ocurre tras disminuciones de la dosis a 1 mg, entonces debe suspenderse el tratamiento con este medicamento.

Inhibidores potentes del CYP1A2

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 % (ver interacciones medicamentosas y acción farmacocinética)

Interrupción o modificación de la dosis de bortezomib

Para las instrucciones de la interrupción o reducción de las dosis por reacciones adversas relacionadas con bortezomib, los médicos deben consultar el resumen de las características del producto (RCP) de bortezomib.

Interrupción o modificación de la dosis de dexametasona

Las instrucciones sobre interrupciones o reducciones de las dosis para reacciones adversas relacionadas con dosis bajas de dexametasona se indican en las Tablas 7 y 8 a continuación. Sin embargo, será cada médico quien decida si se debe interrumpir o reanudar la dosis, de acuerdo con el resumen de las características del producto (RCP).

Tabla 7. Instrucciones para la modificación de la dosis de dexametasona

| Toxicidad | Modificación de la dosis |
|---|---|
| Dispepsia = grado 1-2 | Mantener la dosis y tratar con antihistamínicos H ₂ o equivalentes. Reducir la dosis en un nivel de dosis si los síntomas persisten. |
| Dispepsia ≥ grado 3 | Interrumpir la administración hasta que se controlen los síntomas. Añadir antihistamínicos H ₂ o equivalentes y reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior. |
| Edema ≥ grado 3 | Usar diuréticos según sea necesario y reducir la dosis en un nivel de dosis. |
| Confusión o cambios en el estado de ánimo ≥ grado 2 | Interrumpir la administración hasta que desaparezcan los síntomas. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior. |

| Toxicidad | Modificación de la dosis |
|---|---|
| Debilidad muscular \geq grado 2 | Interrumpir la administración hasta que la debilidad muscular sea \leq grado 1. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior. |
| Hiperglucemia \geq grado 3 | Reducir la dosis en un nivel de dosis. Tratar con insulina o hipoglucemiantes orales según sea necesario. |
| Pancreatitis aguda | Suspensión de dexametasona del régimen de tratamiento. |
| Otros eventos adversos relacionados con dexametasona \geq grado 3 | Interrumpir la administración de dexametasona hasta que los eventos adversos sean de grado \leq 2. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior. |

Si la recuperación de las toxicidades tarda más de 14 días, la dosis de dexametasona se reanudará a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.

Tabla 8. Reducción de la dosis de dexametasona

| Nivel de dosis | \leq 75 años | $>$ 75 años |
|--------------------|---|---|
| | Dosis (ciclo 1-8: días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 de un ciclo de 21 días Ciclo \geq 9: días 1, 2, 8, 9 de un ciclo de 21 días) | Dosis (ciclo 1-8: días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 de un ciclo de 21 días Ciclo \geq 9: días 1, 2, 8, 9 de un ciclo de 21 días) |
| Dosis inicial | 20 mg | 10 mg |
| Nivel de dosis - 1 | 12 mg | 6 mg |
| Nivel de dosis - 2 | 8 mg | 4 mg |

Dexametasona se debe suspender si el paciente es incapaz de tolerar 8 mg si es \leq 75 años o 4 mg si es $>$ 75 años.

En caso de suspensión definitiva de cualquier componente del régimen de tratamiento, el médico debe considerar la continuación del resto de medicamentos.

• *Pomalidomida en combinación con dexametasona*

La dosis inicial recomendada de Pomalyst es de 4 mg por vía oral una vez al día, en los días del 1 al 21 de cada ciclo 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.

El tratamiento de pomalidomida en combinación con dexametasona se debe administrar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Interrupción o modificación de la dosis de pomalidomida

Las instrucciones sobre interrupciones o reducciones de la dosis por reacciones adversas relacionadas con pomalidomida se indican en las Tablas 5 y 6.

Interrupción o modificación de la dosis de dexametasona

Las instrucciones sobre la modificación de la dosis por reacciones adversas relacionadas con dexametasona se indican en la Tabla 7. Las instrucciones sobre la reducción de la dosis por reacciones adversas relacionadas con dexametasona se indican en la Tabla 9 a continuación. Sin embargo, será cada médico quien decida si se debe interrumpir o reanudar la dosis, de acuerdo con el resumen de las características del producto (RCP) en vigor.

Tabla 9. Reducción de la dosis de dexametasona

| Nivel de dosis | ≤ 75 años Días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días | > 75 años Días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días |
|-------------------|---|--|
| Dosis inicial | 40 mg | 20 mg |
| Nivel de dosis -1 | 20 mg | 12 mg |
| Nivel de dosis -2 | 10 mg | 8 mg |

La dexametasona se debe suspender si el paciente es incapaz de tolerar 10 mg si es ≤ 75 años u 8 mg si es > 75 años.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

- *Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona*

No se requiere ningún ajuste de dosis de pomalidomida.

Para información sobre bortezomib administrado en combinación con Pomalyst, consultar el correspondiente RCP en vigor.

En pacientes de > 75 años, la dosis inicial de dexametasona es de:

- Para los ciclos 1 al 8: 10 mg una vez al día en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de cada ciclo de 21 días.
- Para los ciclos 9 en adelante: 10 mg una vez al día en los días 1, 2, 8 y 9 de cada ciclo de 21 días.

- *Pomalidomida en combinación con dexametasona*

No se requiere ningún ajuste de dosis de pomalidomida.

En pacientes de >75 años, la dosis inicial de dexametasona es de:

- 20 mg una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con una concentración sérica de bilirrubina total $>1,5$ xLSN (Límite superior de la normalidad) se excluyeron de los estudios clínicos. La insuficiencia hepática tiene un efecto modesto sobre la farmacocinética de pomalidomida (ver Propiedades Farmacocinéticas). No se requiere ajustar la dosis inicial de pomalidomida en pacientes con insuficiencia hepática según definen los criterios de Child-Pugh. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de reacciones adversas y se debe reducir la dosis o suspender la administración de pomalidomida según sea necesario.

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para POMALYST en niños de 0 a 17 años para la indicación del mieloma múltiple.

Método de administración:

Vía oral.

POMALYST debe tomarse a la misma hora cada día. Las cápsulas no deben abrirse, romperse ni masticarse (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones). Las cápsulas debe tomarse enteras, preferiblemente con agua, con o sin alimentos. Si el paciente olvida tomar una dosis de pomalidomida un día, debe entonces tomar la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual. Los pacientes no deben ajustar la dosis para compensar una dosis olvidada en días anteriores.

Se recomienda presionar sólo un extremo de la cápsula para sacarla del blister, reduciendo de ese modo el riesgo de que se deforme o se rompa.

CONTRAINDICACIONES

- Embarazo.
- Mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo (ver advertencias y precauciones, y fertilidad, embarazo y lactancia)
- Pacientes varones incapaces de seguir o cumplir las medidas anticonceptivas requeridas(ver advertencias y precauciones)
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con POMALYST, consultar su correspondiente resumen de las características del producto en vigor.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Teratogenicidad

Pomalidomida no debe tomarse durante el embarazo ya que es esperable un efecto teratogénico. Pomalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida.

Talidomida es un teratógeno conocido en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Pomalidomida tiene un efecto teratogénico en ratas y conejos cuando se administra durante el periodo de mayor organogénesis (ver sección datos preclínicos sobre seguridad)

Todas las pacientes deben cumplir las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo a menos que exista evidencia fiable de que la paciente no tiene potencial reproductivo

Criterios para mujeres que no tienen potencial reproductivo

Se considera que una mujer que sea paciente o bien pareja de un paciente no tiene potencial reproductivo si cumple como mínimo con uno de los siguientes criterios:

- Edad ≥ 50 años y con amenorrea natural durante ≥ 1 año*.
- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesis uterina.

*La amenorrea que pueda aparecer después de un tratamiento oncológico o durante la lactancia no descarta la capacidad de gestación.

Asesoramiento

En mujeres con potencial reproductivo, pomalidomida está contraindicada a menos que la paciente cumpla todas las condiciones que se indican a continuación:

- Comprende el riesgo teratogénico esperado para el feto.
- Comprende la necesidad de utilizar dos (2) métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, desde al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la duración completa del mismo y durante al menos 4 semanas después de finalizarlo.
- Incluso si una mujer con capacidad de gestación tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.
- Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
- Está informada y comprende las potenciales consecuencias del embarazo, y la necesidad de consultar rápidamente a un especialista si hay riesgo de embarazo.
- Comprende la necesidad de comenzar el tratamiento tan pronto como se le dispense pomalidomida y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.
- Comprende y acepta la necesidad de realizar pruebas de embarazo durante el tratamiento, durante las interrupciones y al menos cada 4 semanas en mujeres regulares y cada 2 semanas en mujeres no regulares,
- Confirma que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de pomalidomida.

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

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

En el caso de pacientes varones que toman pomalidomida, los datos farmacocinéticos han demostrado que pomalidomida está presente en el semen humano durante el tratamiento.

Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación potencialmente prolongado, como la insuficiencia hepática, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

- Comprende el riesgo teratogénico esperado si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o que tenga potencial reproductivo
- Comprende la necesidad del uso de preservativos de látex o sintéticos si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con potencial reproductivo que no utiliza métodos anticonceptivos eficaces, durante todo el tratamiento, durante la interrupción y durante las 4 semanas posteriores a la interrupción de la dosis y/o el cese del tratamiento. Los varones vasectomizados deben utilizar preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o que tenga potencial reproductivo ya que la pomalidomida puede estar presente en el semen aún en ausencia de espermatozoides.
- Comprende que si su pareja se queda embarazada mientras él está tomando pomalidomida o durante las interrupciones o durante las 4 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con pomalidomida, debe informar inmediatamente a su médico y es recomendable derivar a su pareja a un médico especialista o con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento.

Anticoncepción

Las mujeres con potencial reproductivo deben comprometerse a mantener una abstinencia sexual absoluta y continua, que será confirmada mensualmente o al uso de dos (2) métodos anticonceptivos eficaces simultáneamente: ligadura de trompas, DIU, hormonal (píldoras anticonceptivas, inyecciones, parches hormonales, anillos vaginales, implantes) o vasectomía de la pareja y 1 método anticonceptivo eficaz adicional: preservativo de látex o sintético, diafragma o capuchón cervical. La anticoncepción debe comenzar 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Pomalidomida, y continuar durante la terapia, durante las interrupciones de la dosis y al menos durante 4 semanas después de discontinuar el tratamiento con Pomalidomida, la anticoncepción segura esta indicada incluso cuando ha habido un historial de infertilidad, a menos que sea consecuencia de una histerectomía. Si la paciente no utiliza dos (2) métodos anticonceptivos eficaces, debe ser derivada a un profesional sanitario debidamente capacitado con objeto de que reciba asesoramiento para empezar a utilizar métodos anticonceptivos.

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

- Dispositivo intrauterino (DIU)
- Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel
- Sistemas “depot” de liberación de acetato de medroxiprogesterona
- Ligadura de trompas
- Relaciones sexuales sólo con varones vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos
- Inhibidores de la ovulación que contienen progestágeno solo (p. ej. desogestrel)

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con mieloma múltiple que toman pomalidomida y dexametasona, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados (ver también sección Interacciones Medicamentosas). Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, debe cambiar a los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente. El riesgo

aumentado de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede verse reducida durante el tratamiento concomitante con dexametasona (ver sección Interacciones Medicamentosas).

Los dispositivos intrauterinos y los sistemas de liberación intrauterinos de levonorgestrel se asocian con un mayor riesgo de infección en el momento de la colocación y con hemorragia vaginal irregular. En especial en las pacientes con neutropenia debe considerarse el uso profiláctico de antibióticos.

La colocación de dispositivos intrauterinos de liberación de cobre no está recomendada, debido al potencial riesgo de infección en el momento de su colocación y a la pérdida de sangre menstrual, que pueden suponer un peligro para las pacientes con neutropenia o trombocitopenia graves.

Pruebas de embarazo

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

Antes de iniciar el tratamiento

Debe efectuarse una prueba de embarazo bajo supervisión médica durante la consulta, en el momento de prescribir pomalidomida o dentro de las 72 horas anteriores a cada visita al médico prescriptor, siempre que la paciente haya estado usando dos (2) métodos anticonceptivos eficaces durante al menos 4 semanas. La prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando inicie el tratamiento con pomalidomida.

Seguimiento y finalización del tratamiento

Se debe repetir al menos cada 4 semanas una prueba de embarazo en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares bajo supervisión médica, y realizar otra, al menos, 4 semanas después de la finalización del tratamiento, . Estas pruebas de embarazo deben efectuarse el mismo día de la consulta en que se prescribe el medicamento o dentro de las 72 horas anteriores a cada visita al médico prescriptor.

Precauciones adicionales

Se debe indicar a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan las cápsulas sin usar al final del tratamiento.

Los pacientes no deben donar sangre, semen o esperma durante el tratamiento (períodos de interrupción de la dosis incluidos) ni durante 4 semanas después de la suspensión del tratamiento con pomalidomida.

Los profesionales sanitarios y cuidadores se deben poner guantes desechables cuando manipulen el blíster o las cápsulas. Las mujeres embarazadas o que sospechen que puedan estarlo no deben manipular el blíster ni las cápsulas(ver precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

Material educativo, restricciones de prescripción y dispensación

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a pomalidomida, el Titular de la Autorización de Comercialización distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de pomalidomida y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico debe informar a la paciente acerca del riesgo teratogénico esperado y de las estrictas medidas de prevención de embarazo, especificadas en el Programa de Prevención de Embarazo, así como proporcionar a la paciente un folleto informativo adecuado, una tarjeta de paciente y/o una herramienta equivalente conforme al sistema nacional implementado de tarjeta del paciente y un consentimiento informado. Se ha implementado un sistema de distribución nacional controlado. . Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. La dispensación de pomalidomida en mujeres con capacidad de gestación debe hacerse dentro de los 7 días de prescripción y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo supervisada por un médico. Las prescripciones a mujeres con capacidad de gestación deben tener una cantidad máxima de una (1) caja/frasco y las prescripciones para el resto de los pacientes pueden tener una cantidad máxima de tres (3) cajas/frascos.

Eventos hematológicos

La reacción adversa hematológica de Grado 3 o 4 notificada con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario fue la neutropenia, seguido de anemia y trombocitopenia. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de posibles reacciones adversas hematológicas, especialmente neutropenia. Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Los médicos deben estar atentos a los signos de hemorragia en los pacientes, incluyendo epistaxis, especialmente en el caso de medicación concomitante conocida por aumentar el riesgo de sangrado (ver reacciones adversas). Debe efectuarse a los pacientes un hemograma completo semanal en el momento basal, durante las primeras 8 semanas y después mensualmente. Puede ser necesaria una modificación de la dosis (ver Posología y Administración). Los pacientes pueden requerir el uso de hemoderivados y/o factores de crecimiento.

Eventos tromboembólicos

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y eventos trombóticos arteriales (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes tratados con pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona o en combinación con dexametasona. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente monitorizados. Se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (p. ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico o edema de las extremidades. Es recomendable el uso de terapia anticoagulante (si no está contraindicada), como el ácido acetilsalicílico, warfarina, heparina o clopidogrel,

especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. Después de una cuidadosa evaluación de los factores de riesgo subyacentes del paciente individual, se debe tomar una decisión respecto al uso de medidas profilácticas. En los estudios clínicos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico profiláctico o terapia antitrombótica alternativa. El uso de agentes eritropoyéticos conlleva un riesgo de eventos trombóticos incluyendo tromboembolismo. Por lo tanto, deben emplearse con precaución los agentes eritropoyéticos, así como otros agentes que puedan aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.

Trastornos tiroideos

Se han notificado casos de hipotiroidismo. Se recomienda un control óptimo de las comorbilidades que afectan a la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Se recomienda una monitorización basal y continua de la función tiroidea.

Neuropatía periférica

Se excluyó de los estudios clínicos con pomalidomida a los pacientes con neuropatía periférica en curso de Grado ≥ 2 . Se deben adoptar las precauciones adecuadas al considerar el tratamiento de estos pacientes con pomalidomida.

Disfunción cardíaca significativa

Se excluyó de los estudios clínicos con pomalidomida a los pacientes con una disfunción cardíaca significativa (insuficiencia cardíaca congestiva [Clase III o IV de la NY Heart Association]; infarto de miocardio dentro de los 12 meses desde el inicio del estudio; angina de pecho inestable o mal controlada). Se han notificado acontecimientos cardíacos que incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar y fibrilación auricular (ver reacciones adversas), especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente o factores de riesgo cardíacos. Se deben adoptar las precauciones adecuadas al considerar el tratamiento de estos pacientes con pomalidomida, incluido el control periódico para detectar la presencia de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

Síndrome de lisis tumoral

Los pacientes con mayor riesgo de sufrir un síndrome de lisis tumoral son aquéllos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes y se deben adoptar las precauciones adecuadas.

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han notificado segundas neoplasias malignas primarias, como cáncer de piel no melanoma, en pacientes en tratamiento con pomalidomida (ver reacciones adversas). Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer por si aparecieran segundas neoplasias malignas primarias e instaurar el tratamiento indicado.

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

Angioedema, reacción anafiláctica y reacciones dermatológicas graves incluyendo SJS, TEN y DRESS con el uso de pomalidomida (ver reacciones adversas). Los médicos deben informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas de estas reacciones y se les debe pedir que busquen atención médica inmediatamente si desarrollan estos síntomas. Se debe interrumpir el tratamiento con pomalidomida en caso de erupción exfoliativa o ampollosa, o si se sospecha SJS, TEN o DRESS, y no se debe reanudar después de la

interrupción de estas reacciones. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves asociadas a talidomida o lenalidomida. Estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad y no deben tomar pomalidomida. Se debe considerar la interrupción o suspensión de pomalidomida si se presenta exantema de Grado 2 o 3. Se debe suspender definitivamente el tratamiento con pomalidomida si se presenta angioedema y reacción anafiláctica.

Mareo y confusión

Se han notificado mareo y estados de confusión con pomalidomida. Los pacientes deben evitar las situaciones en que el mareo o la confusión puedan representar un problema y no tomar otros medicamentos que puedan causar mareo o confusión sin solicitar antes consejo médico.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han observado EPI y acontecimientos asociados que incluyen casos de neumonitis con pomalidomida. Se debe realizar una evaluación cuidadosa de los pacientes que presenten un inicio repentino o empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares para descartar la EPI. Se debe interrumpir la administración de pomalidomida durante la investigación de estos síntomas y, si se confirma la EPI, debe iniciarse un tratamiento adecuado. Únicamente se debe reanudar pomalidomida después de una evaluación exhaustiva de los beneficios y los riesgos.

Trastornos hepáticos

Se han observado concentraciones notablemente elevadas de alanina aminotransferasa y bilirrubina en los pacientes tratados con pomalidomida (ver Reacciones Adversas). Se han notificado también casos de hepatitis que provocaron la suspensión de pomalidomida. Se recomienda controlar periódicamente la función hepática durante los primeros 6 meses de tratamiento con pomalidomida y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado.

Infecciones

Se han notificado rara vez casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes en tratamiento con pomalidomida combinado con dexametasona que habían sido previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB). Algunos de estos casos han evolucionado a fallo hepático agudo, dando lugar a la suspensión de pomalidomida. Se debe determinar el estado del virus de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento con pomalidomida. Se recomienda que los pacientes que den un resultado positivo en la prueba de infección por VHB se pongan en contacto con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe tener precaución cuando se administre pomalidomida en combinación con dexametasona en pacientes previamente infectados por el VHB, incluidos los pacientes anti-Bc positivos, pero con HBsAg negativos. Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes para detectar signos y síntomas de infección activa por el VHB durante todo el tratamiento.

Aumento de la mortalidad en pacientes con Mieloma Múltiple cuando se agrega Pembrolizumab al tratamiento con análogos de la talidomida y dexametasona.

En dos estudios clínicos aleatorizados en pacientes con mieloma múltiple, el agregado de pembrolizumab al análogo de la talidomida y dexametasona, uso para el cual los anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1 están indicados, resultó en aumento de la mortalidad. El tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple con anticuerpos

bloqueadores de PD-1 o PD-L1 en combinación con análogos de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera de estudios clínicos.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, algunos de ellos mortales, con pomalidomida. La LMP se notificó entre varios meses y varios años después del comienzo del tratamiento con pomalidomida. En general, los casos se han notificado en pacientes que recibían dexametasona concomitante o que habían recibido tratamiento previo con otra quimioterapia inmunosupresora. Los médicos deben vigilar a los pacientes a intervalos regulares y tener en cuenta la LMP en el diagnóstico diferencial en los pacientes con síntomas neurológicos nuevos o que hayan empeorado y con signos o síntomas cognitivos o conductuales. También se debe aconsejar a los pacientes que informen a su pareja o a sus cuidadores sobre su tratamiento, ya que pueden notar síntomas de los que el propio paciente no sea consciente.

La evaluación de la LMP debe basarse en una exploración neurológica, una resonancia magnética del cerebro y un análisis de líquido cefalorraquídeo en busca de ADN del virus JC (VJC) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o una biopsia cerebral con análisis de VJC. Un resultado negativo en la PCR del VJC no descarta la LMP. Puede estar justificado continuar con el seguimiento y la evaluación si no es posible establecer un diagnóstico alternativo.

Si se sospecha la existencia de una LMP, se debe interrumpir el tratamiento hasta que se haya descartado la LMP. Si se confirma la LMP, se debe suspender definitivamente la administración de pomalidomida.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula, es decir, está esencialmente “exento de sodio”.

Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con POMALYST, consultar su correspondiente resumen de características del producto en vigor.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando se agrega pembrolizumab a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con mieloma múltiple, la adición de pembrolizumab a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueante PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueante PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Pomalyst sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, disminución del nivel de conciencia, confusión y mareo relacionados con el uso de pomalidomida. Si notan estos efectos, se debe advertir a los pacientes de que no deben conducir automóviles, utilizar máquinas o realizar cualquier actividad peligrosa durante su tratamiento con pomalidomida.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efecto de POMALYST 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 advertencias y precauciones-Teratogenicidad).

Efecto de otros medicamentos sobre POMALYST

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.

Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con POMALYST, consultar su correspondiente RCP en vigor.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres con capacidad de gestación / Anticonceptivos en varones y mujeres

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar dos (2) métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tratada con pomalidomida se queda embarazada, se debe suspender el tratamiento y derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Si un paciente varón toma pomalidomida y su pareja queda embarazada, se recomienda derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Pomalidomida está presente en el semen humano. Como medida de precaución, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida deben usar preservativos durante todo el tratamiento, durante la interrupción de la administración y hasta 4 semanas después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo (ver secciones contraindicaciones y advertencias y precauciones).

Embarazo

Se espera un efecto teratogénico de pomalidomida en humanos. Pomalidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres con potencial reproductivo, a menos que se cumplan todas las condiciones para la prevención del embarazo (ver secciones contraindicaciones y advertencias y precauciones).

Lactancia

Se desconoce si pomalidomida se excreta en la leche materna. Se detectó la presencia de pomalidomida en la leche de ratas que estaban siendo amamantadas tras administrar el medicamento a la madre. Debido a las posibles reacciones adversas en lactantes asociadas a pomalidomida, se debe decidir si es necesario suspender la lactancia o suspender el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Se sabe que pomalidomida tiene un efecto negativo sobre la fertilidad y que es teratogénica en los animales. Tras su administración a conejas preñadas, pomalidomida atravesó la placenta y se detectó en la sangre fetal (ver datos preclínicos de seguridad)

CARCINOGENESIS ,MUTAGÉNESIS Y FERTILIDAD

Datos Preclínicos de Seguridad

Estudios de toxicidad de dosis repetidas

La administración crónica de pomalidomida en ratas en dosis de 50, 250 y 1000 mg/kg/día durante 6 meses fue bien tolerada. No se detectó ningún efecto adverso hasta los 1000 mg/kg/día (una tasa de exposición 175 veces más elevada que la dosis clínica de 4 mg).

Se evaluó pomalidomida en monos en estudios de dosis repetidas de hasta 9 meses de duración. En estos estudios, los monos mostraron una mayor sensibilidad a los efectos de pomalidomida que las ratas. Las toxicidades primarias observadas en monos estuvieron

relacionadas con los sistemas hematopoyético/linforreticular. En el estudio de 9 meses en monos con dosis de 0,05, 0,1 y 1 mg/kg/día se observó morbilidad y eutanasia temprana de 6 animales a dosis de 1 mg/kg/día que fueron atribuidas a los efectos inmunosupresores (infección por estafilococos, reducción de los linfocitos en sangre periférica, inflamación crónica del intestino grueso, reducción histológica de los linfocitos e hipocelularidad de la médula ósea) a exposiciones elevadas de pomalidomida (15 veces la tasa de exposición comparada con una dosis clínica de 4 mg). Dichos efectos inmunosupresores provocaron la eutanasia temprana de 4 monos debido a su mal estado de salud (heces líquidas, inapetencia, ingesta de alimentos reducida y pérdida de peso); la evaluación histopatológica de estos animales demostró inflamación crónica del intestino grueso y atrofia vellosa del intestino delgado. Se observó infección por estafilococos en 4 monos; 3 de éstos respondieron al tratamiento con antibióticos y uno murió sin tratamiento. Además, resultados consistentes con la leucemia mielógena aguda llevaron a la eutanasia de un mono; las observaciones clínicas y la patología clínica y/o alteraciones de la médula ósea observadas en este animal eran consistentes con inmunosupresión. La proliferación mínima o leve en los conductos biliares con incrementos asociados de la ALP y de la GGT también se observaron a dosis de 1 mg/kg/día. La evaluación de los animales recuperados indicó que todos los resultados relacionados con el tratamiento eran reversibles a las 8 semanas del cese de la administración, excepto la proliferación de los conductos biliares intrahepáticos observada en 1 animal en el grupo de 1 mg/kg/día. El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) fue de 0,1 mg/kg/día (una tasa de exposición relativa de 0,5 veces comparada con la dosis clínica de 4 mg).

Genotoxicidad/carcinogenicidad

Pomalidomida no resultó mutagénica en los ensayos de mutaciones bacterianas y de los mamíferos, y no indujo aberraciones cromosómicas en los linfocitos de sangre periférica en humanos, así como tampoco a la formación de micronúcleos en eritrocitos policromáticos en la médula ósea de ratas a las que les fueron administradas dosis de hasta 2000 mg/kg/día. No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Fertilidad y desarrollo embrionario temprano

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, se administró pomalidomida a los machos y las hembras a dosis de 25, 250 y 1000 mg/kg/día. El examen uterino en el día de gestación 13 mostró una reducción de la cantidad media de embriones viables y un aumento en la pérdida post-implantación con todos los niveles de dosis. Por consiguiente, el NOAEL en estos eventos observados fue <25 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 39960 ng·h/mL (nanogramo por hora/mililitros) para la dosis más baja evaluada y una tasa de exposición 99 veces relativa a la dosis clínica de 4 mg). Cuando los machos tratados en este estudio fueron apareados con hembras no tratadas, todos los parámetros uterinos fueron comparables a los controles. Según estos resultados, los efectos observados fueron atribuidos al tratamiento de las hembras.

Desarrollo embriofetal

Pomalidomida resultó ser teratogénica en ratas y conejos cuando se administró durante el periodo de mayor organogénesis. En el estudio de toxicidad sobre el desarrollo embriofetal de la rata, se observaron malformaciones relacionadas con la ausencia de vejiga urinaria, ausencia de la glándula tiroidea, así como la fusión y la desalineación de los elementos vertebrales torácicos y lumbares (arcos centrales y/o neurales) a todos los niveles de dosis (25, 250 y 1000 mg/kg/día).

En este estudio no se observó toxicidad materna. Por ello, el NOAEL materno fue de 1000 mg/kg/día, y el NOAEL para la toxicidad de desarrollo fue <25 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 34340 ng·h/ml en el día de gestación 17 para la dosis más baja evaluada y la tasa de exposición fue de 85 veces comparada con la dosis clínica de 4 mg). En conejos, pomalidomida a dosis entre los 10 y 250mg/kg/día produjo malformaciones en el desarrollo embriofetal. Se observaron aumentos de las anomalías cardíacas a todas las dosis con aumentos significativos a 250 mg/kg/día. A dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día se registró un ligero aumento de la pérdida post-implantación y un ligero descenso en el peso del feto. A dosis de 250 mg/kg/día, las malformaciones fetales incluyeron anomalías en las extremidades (extremidades anteriores y posteriores dobladas y/o giradas, ausencia de dígito o dígito libre) y malformaciones esqueléticas asociadas (metacarpiano no osificado, metacarpiano y falange no alineados, ausencia de dígito, falange no osificada y tibia corta no osificada o doblada); dilatación moderada de los ventrículos laterales del cerebro; ubicación anormal de la arteria subclavia derecha; ausencia de los lóbulos intermedios pulmonares; par de riñones desplazados hacia abajo; morfología hepática alterada; ausencia de osificación de la pelvis u osificación incompleta; aumento medio de las costillas torácicas supernumerarias y reducción media de los tarsales osificados. Además, se observó una ligera reducción en el incremento del peso materno, una reducción significativa de los triglicéridos, y una reducción significativa del peso absoluto y relativo del bazo a dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día. El NOAEL materno fue de 10 mg/kg/día y el NOAEL del desarrollo fue de <10 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 418ng·h/ml en el día de gestación 19 para la dosis más baja evaluada, similar a la obtenida con una dosis clínica de 4 mg).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

- *Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona*

Los trastornos de la sangre y del sistema linfático notificados con mayor frecuencia fueron neutropenia (46,8 %), trombocitopenia (36,7 %) y anemia (28,4 %). La reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue la neuropatía sensitiva periférica (47,8 %). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes fueron trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo neutropenia (41,7 %), trombocitopenia (27,3 %) y anemia (14,0 %). La reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia fue la neumonía (11,5 %). Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen pirexia (4,0 %), infección del tracto respiratorio inferior (2,9 %), embolia pulmonar (2,9 %), gripe (2,9 %) y lesión renal aguda (2,9 %).

- *Pomalidomida en combinación con dexametasona*

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos han sido los trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo anemia (45,7 %), neutropenia (45,3 %) y trombocitopenia (27 %); trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración, incluyendo fatiga (28,3 %), pirexia (21 %) y edema periférico (13%); e infecciones e infestaciones incluyendo neumonía (10,7%). Las reacciones adversas relacionadas con neuropatía periférica fueron notificadas en el 12,3 % de los pacientes y las reacciones adversas de embolismo o tromboembolismo venoso fueron

notificadas en el 3,3 % de los pacientes. Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes estaban relacionadas con trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo neutropenia (41,7%), anemia (27%) y trombocitopenia (20,7%); infecciones e infestaciones, incluyendo neumonía (9%); y trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración, incluyendo fatiga (4,7 %), pirexia (3 %) y edema periférico (1,3 %). La reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia fue la neumonía (9,3 %). Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen neutropenia febril (4,0 %), neutropenia (2,0 %), trombocitopenia (1,7 %) y reacciones adversas de TEV (1,7 %).

Se observó que las reacciones adversas tendían a ocurrir con mayor frecuencia dentro de los primeros 2 ciclos de tratamiento con pomalidomida.

Tabla de reacciones adversas

- *Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona*

En el estudio aleatorizado CC-4047-MM-007, se administró pomalidomida, bortezomib y dexametasona a 278 pacientes (grupo Pom+Btz+Dex). Ver sección Posología, dosificación y administración para consultar la información posológica.

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona se incluyen en la Tabla 10, según el sistema de clasificación por órganos (SOC, por sus siglas en inglés) y la frecuencia para todas las reacciones adversas (RAM) y para las reacciones adversas de grado 3 o 4.

Las frecuencias para Pom+Btz+Dex (cualquier grado) se definen, según las guías actuales, como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 10. Todas las reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en el estudio clínico MM-007 en pacientes tratados con pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona.

| Sistema de clasificación de órganos/Término preferente | Todas las RAM/Frecuencia | RAM de Grado 3-4/Frecuencia |
|--|---|--|
| Infecciones e infestaciones | <p>Muy frecuentes Neumonía Bronquitis Infección del tracto respiratorio superior Infección vírica del tracto respiratorio superior</p> <p>Frecuentes Sepsis Choque séptico Colitis por <i>Clostridium difficile</i> Infección del tracto respiratorio inferior Infección del tracto respiratorio inferior Infección pulmonar Gripe Bronquiolitis Infección de las vías urinarias</p> | <p>Muy frecuentes Neumonía</p> <p>Frecuentes Sepsis Choque séptico Colitis por <i>Clostridium difficile</i> Bronquitis Infección del tracto respiratorio superior Infección del tracto respiratorio inferior Infección pulmonar Gripe Bronquiolitis Infección de las vías urinarias</p> |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) | <p>Frecuentes Carcinoma de células basales</p> | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | <p>Muy frecuentes Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia</p> <p>Frecuentes Neutropenia febril Linfopenia</p> | <p>Muy frecuentes Neutropenia Trombocitopenia Anemia</p> <p>Frecuentes Neutropenia febril Leucopenia Linfopenia</p> |

| Sistema de clasificación de órganos/Término preferente | Todas las RAM/Frecuencia | RAM de Grado 3-4/Frecuencia |
|---|---|---|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | <p>Muy frecuentes Hipopotasemia Hiperglucemia</p> <p>Frecuentes Hipomagnesemia Hipocalcemia Hipofosfatemia Hiperpotasemia Hipercalcemia</p> | <p>Frecuentes Hipopotasemia Hiperglucemia Hipomagnesemia Hipocalcemia Hipofosfatemia Hiperpotasemia Hipercalcemia</p> |
| Trastornos psiquiátricos | <p>Muy frecuentes Insomnio</p> <p>Frecuentes Depresión</p> | <p>Frecuentes Depresión Insomnio</p> |
| Trastornos del sistema nervioso | <p>Muy frecuentes Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor</p> <p>Frecuentes Síncope Neuropatía sensitivomotora periférica Parestesia Disgeusia</p> | <p>Frecuentes Síncope Neuropatía sensitiva periférica Neuropatía sensitivomotora periférica</p> <p>Poco frecuentes Mareo Temblor</p> |
| Trastornos oculares | <p>Frecuentes Catarata</p> | <p>Frecuentes Catarata</p> |
| Trastornos cardiacos | <p>Frecuentes Fibrilación auricular</p> | <p>Frecuentes Fibrilación auricular</p> |
| Trastornos vasculares | <p>Frecuentes Trombosis venosa profunda Hipotensión Hipertensión</p> | <p>Frecuentes Hipotensión Hipertensión</p> <p>Poco frecuentes Trombosis venosa profunda</p> |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | <p>Muy frecuentes Disnea Tos</p> | <p>Frecuentes Embolia pulmonar Disnea</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | Frecuentes Embolia pulmonar | |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes Diarrea Vómitos Náuseas Estreñimiento | Frecuentes Diarrea Vómitos Dolor abdominal Estreñimiento |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes Exantema | Frecuentes Exantema |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy frecuentes Debilidad muscular Lumbalgia Frecuentes Dolor óseo Espasmos musculares | Frecuentes Debilidad muscular Lumbalgia Poco frecuentes Dolor óseo |
| Trastornos renales y urinarios | Frecuentes Lesión renal aguda Lesión renal crónica Retención urinaria | Frecuentes Lesión renal aguda Lesión renal crónica Retención urinaria |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Muy frecuentes Fatiga Pirexia Edema periférico Frecuentes Dolor torácico no cardiogénico Edema | Frecuentes Fatiga Pirexia Dolor torácico no cardiogénico Edema periférico Edema |
| Exploraciones complementarias | Frecuentes Aumento de la alanina aminotransferasa Disminución de peso | Frecuentes Disminución de peso Poco frecuentes Aumento de la alanina aminotransferasa |

| | | |
|---|----------------------------|------------------------------|
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | Frecuentes Caída | Desconocidas Caída |
|---|----------------------------|------------------------------|

Tabla de reacciones adversas

- *Pomalidomida en combinación con dexametasona*

En el estudio aleatorizado CC-4047-MM-003, un total de 302 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario fueron tratados con 4 mg de pomalidomida administrada una vez al día durante 21 días en cada ciclo de 28 días, en combinación con una dosis baja semanal de dexametasona.

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con pomalidomida y dexametasona se incluyen en la tabla 11, según el sistema de clasificación por órganos (SOC por sus siglas en inglés) y la frecuencia para todas las reacciones adversas y para las reacciones adversas de Grado 3 o 4.

Las frecuencias de las reacciones adversas son las notificadas en el grupo de pomalidomida más dexametasona del estudio CC-4047-MM-003 (n=302). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de SOC y de frecuencia. Las frecuencias se definen, según las guías actuales, como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 11. Todas las reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en el estudio clínico MM-003 en pacientes tratados con pomalidomida en combinación con dexametasona.

| Sistema de clasificación de órganos/Término preferente | Todas las RAM/Frecuencia | RAM de Grado 3-4/Frecuencia |
|---|---------------------------------|------------------------------------|
|---|---------------------------------|------------------------------------|

| | | |
|--|---|--|
| Infecciones e infestaciones | Muy frecuentes Neumonía (infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, incluidas las infecciones oportunistas) Frecuentes Sepsis neutropénica Bronconeumonía Bronquitis Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior Nasofaringitis Herpes zóster | Frecuentes Sepsis neutropénica Neumonía (infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, incluidas las infecciones oportunistas) Bronconeumonía Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior Poco frecuentes Bronquitis Herpes zóster |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) | Poco frecuentes Carcinoma de piel de células basales Carcinoma de piel de células escamosas | Poco frecuentes Carcinoma de piel de células basales Carcinoma de piel de células escamosas |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy frecuentes Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia Frecuentes Neutropenia febril | Muy frecuentes Neutropenia Trombocitopenia Anemia Frecuentes Neutropenia febril Leucopenia |

| Sistema de clasificación de órganos/Término preferente | Todas las RAM/Frecuencia | RAM de Grado 3-4/Frecuencia |
|---|---|---|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Muy frecuentes Disminución del apetito Frecuentes Hiperpotasemia Hiponatremia | Frecuentes Hiperpotasemia Hiponatremia Poco frecuentes Disminución del apetito |
| Trastornos psiquiátricos | Frecuentes Estado de confusión | Frecuentes Estado de confusión |
| Trastornos del sistema nervioso | Frecuentes Disminución del nivel de conciencia Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor | Frecuentes Disminución del nivel de conciencia Poco frecuentes Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor |
| Trastornos del oído y del laberinto | Frecuentes Vértigo | Frecuentes Vértigo |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes Diarrea Náuseas Estreñimiento Frecuentes Vómitos Hemorragia gastrointestinal | Frecuentes Diarrea Vómitos Estreñimiento Poco frecuentes Náuseas Hemorragia gastrointestinal |
| Trastornos hepato biliares | Poco frecuentes Hiperbilirrubinemia | Poco frecuentes Hiperbilirrubinemia |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes Erupción Prurito | Frecuentes Erupción |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy frecuentes Dolor óseo Espasmos musculares | Frecuentes Dolor óseo Poco frecuentes Espasmos musculares |

| Sistema de clasificación de órganos/Término preferente | Todas las RAM/Frecuencia | RAM de Grado 3-4/Frecuencia |
|--|---|---|
| Trastornos renales y urinarios | Frecuentes Insuficiencia renal Retención urinaria | Frecuentes Insuficiencia renal Poco frecuentes Retención urinaria |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Frecuentes Dolor pélvico | Frecuentes Dolor pélvico |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Muy frecuentes Fatiga Pirexia Edema periférico | Frecuentes Fatiga Pirexia Edema periférico |
| Exploraciones complementarias | Frecuentes Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina aminotransferasa | Frecuentes Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina aminotransferasa |

Tabla de reacciones adversas poscomercialización

Además de las reacciones adversas anteriores identificadas a partir de los estudios clínicos pivotales, la siguiente Tabla 12 deriva de los datos reunidos a partir de la supervisión poscomercialización.

Las frecuencias se definen, según las guías actuales, como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 12. RAM notificadas en pacientes tratados con pomalidomida durante el uso post-comercialización.

| Sistema de clasificación de órganos/Término preferente | Todas las RAM/Frecuencia | RAM de Grado 3-4/Frecuencia |
|---|---|---|
| Infecciones e infestaciones | Frecuencia no conocida Reactivación de la hepatitis B | Frecuencia no conocida Reactivación de la hepatitis B |

| | | |
|--|---|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático Trastornos del Sistema inmunológico | Frecuentes Pancitopenia | Frecuentes Pancitopenia |
| | Frecuentes Angioedema Urticaria Frecuencia no conocida Reacción anafiláctica Rechazo del trasplante de órganos sólidos | Poco frecuentes Angioedema Urticaria Frecuencia no conocida Reacción anafiláctica |
| Trastornos endocrinos | Poco frecuentes Hipotiroidismo | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Frecuentes Hiperuricemia | Frecuentes Hiperuricemia |
| | Poco frecuentes Síndrome de lisis tumoral | Poco frecuentes Síndrome de lisis tumoral |
| Trastornos del sistema nervioso | Frecuentes Hemorragia intracraneal | |
| | Poco frecuentes Accidente cerebrovascular | Poco frecuentes Accidente cerebrovascular Hemorragia intracraneal |

| Sistema de clasificación de órganos/Término preferente | Todas las RAM/Frecuencia | RAM de Grado 3-4/Frecuencia |
|---|---|---|
| Trastornos cardiacos | Frecuentes Insuficiencia cardiaca Fibrilación auricular Infarto de miocardio | Frecuentes Insuficiencia cardiaca Fibrilación auricular Poco frecuentes Infarto de miocardio |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Frecuentes Epistaxis Enfermedad pulmonar intersticial | Poco frecuentes Epistaxis Enfermedad pulmonar intersticial |
| Trastornos hepatobiliares | Poco frecuentes Hepatitis | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuencia no conocida Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson | Frecuencia no conocida Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson |
| Exploraciones complementarias | Frecuentes Aumento del ácido úrico en sangre | Poco frecuentes Aumento del ácido úrico en sangre |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Teratogenicidad

Pomalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida. Talidomida es un principio activo con acción teratogénica conocida en humanos, que causa defectos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Pomalidomida tiene un efecto teratogénico en ratas y conejos cuando se administra durante el periodo de mayor organogénesis (ver las secciones Fertilidad embarazo y Lactancia y Datos preclínicos de seguridad). Si se toma pomalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogénico de pomalidomida en los seres humanos (ver advertencias y precauciones).

Neutropenia y trombocitopenia

Hasta un 46,8 % de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida en los estudios clínicos experimentaron neutropenia (41,7 % de grado 3 o 4). La neutropenia no tuvo como consecuencia la suspensión del tratamiento en ninguno de los pacientes y fue grave en una minoría.

Se notificó neutropenia febril (NF) en el 3,2-6,7 % de los pacientes y fue grave en el 1,8-4,0 % de los pacientes (ver posología , dosificación y administración y Advertencias y Precauciones).

Entre un 27,0 % y un 36,7 % de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida en los estudios clínicos experimentaron trombocitopenia. La trombocitopenia fue de grado 3 o 4 en el 20,7-27,3 % de los pacientes, conllevó la suspensión de pomalidomida en un 0,7 % de los pacientes y fue grave en el 0,4-1,7 % de los pacientes (ver posología, dosificación y administración y advertencias y precauciones).

La neutropenia y la trombocitopenia tendieron a ocurrir con mayor frecuencia durante los primeros 2 ciclos de tratamiento con pomalidomida.

Infeción

La infección fue la toxicidad no hematológica más frecuente.

Entre un 55,0 % y un 80,2 % de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida en los estudios clínicos experimentaron infección (entre el 24,0 % y el 30,9 % fueron de grado 3 o 4). Las infecciones notificadas con mayor frecuencia fueron la neumonía y la infección del tracto respiratorio superior. Entre un 2,7% y un 4,0 % de los pacientes experimentaron mortales (grado 5).

Las infecciones conllevaron la suspensión de pomalidomida en el 2,0-2,9 % de los pacientes.

Eventos tromboembólicos

La profilaxis con ácido acetilsalicílico (y otros anticoagulantes en pacientes de alto riesgo) fue obligatoria para todos los pacientes participantes en los estudios clínicos. Se recomienda terapia anticoagulante, a no ser que esté contraindicada (ver advertencias y precauciones).

Entre un 3,3 % y un 11,5 % de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida en los estudios clínicos experimentaron tromboembolismo venoso (TEV) (entre el 1,3 % y el 5,4 % fue de grado 3 o 4). El TEV se notificó como grave en el 1,7-4,3 % de los pacientes, no se notificó ninguna reacción adversa mortal, y se asoció con la suspensión de pomalidomida hasta en un 1,8 % de los pacientes.

Neuropatía periférica

- *Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona*

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con neuropatía periférica en curso de grado ≥ 2 con dolor en los 14 días previos a la aleatorización. Un 55,4 % de los pacientes experimentaron neuropatía periférica (un 10,8 % de grado 3; un 0,7% de grado 4). Las tasas ajustadas a la exposición fueron comparables entre los grupos de tratamiento. Aproximadamente un 30 % de los pacientes que experimentaban neuropatía periférica presentaron antecedentes de neuropatía al inicio. La neuropatía periférica conllevó la suspensión de bortezomib en aproximadamente un 12,9 % de los pacientes, de pomalidomida en un 1,8 % y de dexametasona en el 2,2-8,9 % de los pacientes, respectivamente. Consultar también el resumen de características del producto de bortezomib.

- *Pomalidomida en combinación con dexametasona*

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con neuropatía periférica en curso de grado ≥ 2 . El 12,3 % de los pacientes experimentaron neuropatía periférica (un 1,0 % de grado 3 o 4). Ninguna de las neuropatías periféricas se notificó como grave y la neuropatía periférica condujo a la suspensión de la dosis en un 0,3 % de los pacientes (ver advertencias y precauciones).

Hemorragia

Se han notificado trastornos hemorrágicos con pomalidomida, especialmente en pacientes con factores de riesgo tales como medicamentos concomitantes que aumentan el riesgo de hemorragia. Los eventos hemorrágicos incluyen epistaxis, hemorragia intracraneal y hemorragia gastrointestinal.

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

Se ha informado angioedema, reacción anafiláctica y reacciones cutáneas graves que incluyen SJS, TEN y DRESS con el uso de pomalidomida. Los pacientes con antecedentes de erupción cutánea grave asociada con lenalidomida o talidomida no deben recibir pomalidomida (ver advertencias y precauciones).

Notificación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Informar los efectos colaterales al teléfono 123-0020-5542 ó a la dirección electrónica: infomedicalatam@bms.com

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Se han evaluado dosis de pomalidomida de hasta 50 mg en dosis única en voluntarios sanos y 10 mg en múltiples dosis una vez al día en pacientes con mieloma múltiple sin que se haya notificado ningún caso de efecto adverso grave relacionado con sobredosis. Pomalidomida se eliminó mediante hemodiálisis.

En caso de sobredosis, se recomienda terapia de soporte.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL LABORATORIO

**Para mayor información, reporte de evento adverso o cualquier reclamo de calidad relacionado con el producto, sírvase contactar a: Departamento de Información Médica de Bristol-Myers Squibb.
Correo electrónico: infomedicalatam@bms.com**

Línea Telefónica Gratuita: 123-0020-5542

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Las cápsulas no deben abrirse ni triturarse. Si el polvo de pomalidomida entra en contacto con la piel, la piel debe lavarse inmediatamente y a con abundante agua y jabón. Si la pomalidomida entra en contacto con las membranas mucosas, deben lavarse bien con agua.

Los profesionales sanitarios y cuidadores se deben poner guantes desechables cuando manipulen el blíster o las cápsulas. Posteriormente, se deben quitar los guantes con cuidado para evitar la exposición cutánea, introducirlos en una bolsa de plástico de polietileno sellable y eliminarlos de acuerdo con los requisitos locales. A continuación, se deben lavar bien las manos con agua y jabón. Las mujeres embarazadas o que sospechen que puedan estarlo no deben manipular el blíster ni la cápsulas (ver advertencias y precauciones).

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales. El medicamento no utilizado debe devolverse al farmacéutico al final del tratamiento.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura no mayor a 30°C.

PRESENTACIÓN

POMALYST 1 mg cápsula.

POMALYST 2 mg cápsula.

POMALYST 3 mg cápsula.

POMALYST 4 mg cápsula.

Fecha de última revisión de la referencia: Diciembre 2021

Fecha de última revisión local: Noviembre 2022

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA DENTRO DEL PLAN DE FÁRMACOVIGILANCIA ACTIVA, Y PRESENTA PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Res. 5489 12.10.2023 POMALYST Cápsulas 1 mg F-22339
Res. 5490 12.10.2023 POMALYST Cápsulas 2 mg F-22340
Res. 5491 12.10.2023 POMALYST Cápsulas 3 mg F-22341
Res. 5492 12.101.2023 POMALYST Cápsulas 4 mg F-22342