

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pomalidomida Grindeks 1 mg cápsulas duras EFG

Pomalidomida Grindeks 2 mg cápsulas duras EFG

Pomalidomida Grindeks 3 mg cápsulas duras EFG

Pomalidomida Grindeks 4 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Pomalidomida Grindeks 1 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula dura contiene 1 mg de pomalidomida.

Excipientes con efecto conocido:

Cada cápsula dura contiene 0,0130 mg de negro brillante PN y 0,0024 mg de carmoisina, azorrubina.

Pomalidomida Grindeks 2 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula dura contiene 2 mg de pomalidomida.

Excipientes con efecto conocido:

Cada cápsula dura contiene 0,0275 mg de amarillo anaranjado FCF, 0,0164 mg de negro brillante PN y 0,0030 mg de carmoisina, azorrubina.

Pomalidomida Grindeks 3 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula dura contiene 3 mg de pomalidomida.

Excipientes con efecto conocido:

Cada cápsula dura contiene 0,0208 mg de negro brillante PN y 0,0039 mg de carmoisina azorrubina.

Pomalidomida Grindeks 4 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula dura contiene 4 mg de pomalidomida.

Excipientes con efecto conocido:

Cada cápsula dura contiene 0,0259 mg de negro brillante PN y 0,0048 mg de carmoisina azorrubina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Pomalidomida Grindeks 1 mg cápsulas duras EFG

Cápsulas duras de gelatina, de tamaño 4 (aproximadamente de 14 mm × 5 mm), con cuerpo de color gris claro con la impresión P1 en tinta negra y tapa opaca de color azul oscuro.

Pomalidomida Grindeks 2 mg cápsulas duras EFG

Cápsulas duras de gelatina, de tamaño 3 (aproximadamente de 16 mm × 6 mm), con cuerpo opaco de color naranja con la impresión P2 en tinta negra y tapa opaca de color azul oscuro.

Pomalidomida Grindeks 3 mg cápsulas duras EFG

Cápsulas duras de gelatina, de tamaño 2 (aproximadamente de 18 mm × 6 mm), con cuerpo de color azul claro con la impresión P3 en tinta negra y tapa opaca de color azul oscuro.

Pomalidomida Grindeks 4 mg cápsulas duras EFG

Cápsulas duras de gelatina, de tamaño 1 (aproximadamente de 19 mm × 7 mm), con cuerpo opaco de color azul con la impresión P4 en tinta negra y tapa opaca de color azul oscuro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Pomalidomida, en combinación con dexametasona, está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante y resistente al tratamiento que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluidos tanto lenalidomida como bortezomib, y para quienes se haya demostrado la progresión de la enfermedad durante el último tratamiento.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar y monitorizar bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple.

La pauta posológica se mantiene o se modifica en función de los hallazgos clínicos y analíticos (ver sección 4.4).

Posología

Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

La dosis inicial recomendada de pomalidomida es de 4 mg administrados por vía oral una vez al día los días 1-14 de ciclos repetidos de 21 días de duración.

Pomalidomida se administra en combinación con bortezomib y dexametasona, tal como se muestra en la Tabla 1.

La dosis inicial recomendada de bortezomib es de 1,3 mg/m², administrados por vía intravenosa o subcutánea, una vez al día, los días que se muestran en la Tabla 1. La dosis inicial recomendada de dexametasona es de 20 mg administrados por vía oral una vez al día los días que se muestran en la Tabla 1.

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

Tabla 1. Pauta posológica recomendada para pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

Ciclos 1-8	Día (de cada 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)*	•	•		•	•			•	•		•	•									

Ciclo 9 y posteriores	Día (de cada 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)*	•	•						•	•												

* En el caso de los pacientes mayores de >75 años, ver el apartado *Poblaciones especiales*.

Modificación de la dosis o interrupción de pomalidomida

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

En la Tabla 2, se resumen las reacciones adversas relacionadas con la interrupción o la reducción de la dosis de pomalidomida, y en la Tabla 3, se definen los niveles de dosis:

Tabla 2. Instrucciones para la modificación de la dosis de pomalidomida^o

Toxicidad	Modificación de la dosis
Neutropenia* RAN** $< 0,5 \times 10^9/l$ o neutropenia febril (fiebre $\geq 38,5^\circ C$ 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 con un nivel de dosis inferior a la dosis previa.
Con cada disminución posterior de $< 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida.
RAN vuelve a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con pomalidomida con un nivel de dosis inferior a la dosis previa.
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 con un nivel de dosis inferior a la dosis previa.
Con cada disminución posterior de $< 25 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida.
Recuento de plaquetas vuelve a $\geq 50 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con pomalidomida con un nivel de dosis inferior a la dosis previa.
Exantema Exantema de grado 2-3	Considerar la interrupción o la suspensión de la dosis del tratamiento con pomalidomida.
Exantema de grado 4 o formación de ampollas (incluido angioedema, reacción anafiláctica, erupción exfoliativa o ampollosa o si se sospecha la aparición de síndrome de Stevens-Johnson [SSJ], necrólisis epidérmica tóxica [NET] o reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos [DRESS])	Suspender definitivamente el tratamiento (ver sección 4.4).
Otros Otros acontecimientos adversos relacionados con pomalidomida de grado ≥ 3	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Reanudar el tratamiento con un nivel de dosis inferior a la dosis previa en el ciclo siguiente (la reacción adversa se debe haber resuelto o debe haber mejorado a grado ≤ 2

	antes de reanudar el tratamiento).
--	------------------------------------

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

* En el caso de que surja neutropenia, el facultativo médico debe considerar el uso de factores de crecimiento. ** RAN: recuento absoluto de neutrófilos; *** HC: hemograma completo

Tabla 3. Reducción de la dosis de pomalidomida[∞]

Nivel de dosis	Dosis de pomalidomida oral
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 tras las reducciones de la dosis a 1 mg surgen reacciones adversas, se debe suspender el tratamiento con el medicamento.

Inhibidores potentes del CYP1A2

Si se administran conjuntamente inhibidores potentes del CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacino, enoxacina y fluvoxamina) y pomalidomida, reducir la dosis de pomalidomida un 50 % (ver secciones 4.5 y 5.2).

Modificación o interrupción de la dosis de bortezomib

Los médicos deben consultar las instrucciones de interrupción o reducción de la dosis en el caso de reacciones adversas relacionadas con bortezomib que se indican en la *Ficha técnica o Resumen de las características del producto* de bortezomib.

Modificación o interrupción de la dosis de dexametasona

En las Tablas 4 y 5 siguientes, se resumen las instrucciones para la interrupción o la reducción de la dosis en caso de reacciones adversas relacionadas con dosis bajas de dexametasona. No obstante, las decisiones referentes a la interrupción o la reanudación de la dosis se tomarán a juicio del médico según la *Ficha técnica o Resumen de las características del producto*

Tabla 4. 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 equivalente. Si persisten los síntomas, disminuir un nivel de dosis.
Dispepsia grado ≥ 3	Interrumpir la administración hasta que se controlen los síntomas. Añadir un antihistamínico H ₂ o equivalente y reanudar con un nivel de dosis inferior a la dosis previa.
Edema grado ≥ 3	Usar diuréticos cuando sea necesario y reducir la dosis un nivel de dosis.
Confusión y cambios en el estado de ánimo e grado ≥ 2	Interrumpir la administración hasta que desaparezcan los síntomas. Reanudar con un nivel

	de dosis inferior a la dosis previa.
Debilidad muscular grado ≥ 2	Interrumpir la administración hasta que la debilidad muscular sea grado ≤ 1 . Reanudar con un nivel de dosis inferior a la dosis previa.
Hiperglucemia grado ≥ 3	Reducir la dosis un nivel de dosis. Tratar con insulina o hipoglucemiantes orales cuando sea necesario.
Pancreatitis aguda	Suspender la administración de dexametasona de la pauta posológica.
Otros acontecimientos adversos relacionados con dexametasona grado ≥ 3	Interrumpir la administración de dexametasona hasta que el acontecimiento adverso se resuelva a grado ≤ 2 . Reanudar con un nivel de dosis inferior a la dosis previa.

Si la recuperación de las toxicidades se prolonga durante más de 14 días, la dosis de dexametasona se reanudará con un nivel de dosis inferior a la dosis previa.

Tabla 5. Reducción de la dosis de dexametasona

Nivel de dosis	≤ 75 años Dosis (Ciclos 1-8: días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 de un ciclo de 21 días Ciclo ≥ 9 : días 1, 2, 8, 9 de un ciclo de 21 días)	> 75 años Dosis (Ciclos 1-8: días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 de un ciclo de 21 días Ciclo ≥ 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

Si el paciente es incapaz de tolerar 8 mg si tiene ≤ 75 años o 4 mg si es $>$ de 75 años, la dosis de dexametasona se debe suspender.

En el caso de que se produzca una suspensión permanente de cualquiera de los componentes de la pauta posológica, el médico debe considerar la continuación del resto de medicamentos.

Pomalidomida en combinación con dexametasona

La dosis inicial recomendada de pomalidomida es de 4 mg administrados por vía oral una vez al día los días 1-21 de cada ciclo de 28 días.

La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg administrados por vía oral una vez al día los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días.

El tratamiento combinado de pomalidomida y dexametasona se debe administrar hasta que se produzca la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Modificación de la dosis o interrupción de pomalidomida

En las Tablas 2 y 3, se resumen las instrucciones para la interrupción o la reducción de la dosis en caso de reacciones adversas relacionadas con pomalidomida.

Modificación o interrupción de la dosis de dexametasona

En la Tabla 4, se resumen las instrucciones para la modificación de la dosis en el caso de que surjan reacciones adversas relacionadas con dexametasona. En la Tabla 6, se resumen las instrucciones para la reducción de la dosis en el caso de que surjan reacciones adversas relacionadas con dexametasona. No obstante, según la *Ficha técnica o Resumen de las características del producto*, las decisiones referentes a la interrupción o la reanudación de la dosis se tomarán a juicio del médico.

Tabla 6. Reducción de la dosis de dexametasona

Nivel de dosis	≤ 75 años Días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días	> 75 años Días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo 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

Si el paciente es incapaz de tolerar 10 mg si tiene ≤ 75 años u 8 mg si es mayor de 75 años, la dosis de dexametasona se debe suspender.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ningún ajuste de dosis de pomalidomida.

Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

En caso de pacientes de más de 75 años de edad, la dosis inicial de dexametasona es:

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

Pomalidomida en combinación con dexametasona

En el caso de pacientes de más de 75 años de edad, la dosis inicial de dexametasona es:

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

Insuficiencia hepática

En los ensayos clínicos, se excluyó a los pacientes con una concentración de bilirrubina total sérica > 1,5 ×LSN (límite superior de la normalidad). La insuficiencia hepática tiene un efecto discreto en la farmacocinética de pomalidomida (ver sección 5.2). En el caso de los pacientes con una insuficiencia hepática definida según los criterios de Child-Pugh, no se precisa un ajuste de la dosis inicial de pomalidomida. No obstante, se debe supervisar estrechamente a los pacientes con insuficiencia hepática por si surgen reacciones adversas, y se debe efectuar la reducción o la suspensión de la dosis de pomalidomida cuando sea necesario.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis de pomalidomida en pacientes con insuficiencia renal. Los días que deban someterse a diálisis, los pacientes deben tomar la dosis de pomalidomida tras la hemodiálisis.

Población pediátrica

No existe un uso relevante de pomalidomida en niños con edades comprendidas entre 0 y 17 años para la indicación de mieloma múltiple.

Pomalidomida se ha estudiado al margen de sus indicaciones autorizadas en niños de 4-18 años con tumores cerebrales recidivantes o progresivos. No obstante, los resultados de los estudios no permitieron concluir que los beneficios de dicho uso superaran los riesgos. Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

Forma de administración

Vía oral.

Pomalidomida Grindeks cápsulas duras se deben tomar por vía oral a la misma hora todos los días. Las cápsulas no se deben abrir, fraccionar ni masticar (ver sección 6.6). Las cápsulas se deben tragar enteras, preferiblemente, con agua, acompañadas o no de alimentos. Si el paciente olvida tomar una dosis de pomalidomida un día, el paciente debe tomar la dosis habitual prescrita a la hora programada al día siguiente. Los pacientes no deben ajustar la dosis para compensar la dosis omitida el día anterior.

Se recomienda presionar solo un extremo de la cápsula para extraerlo del blíster y para reducir el riesgo de que se deforme o se rompa la cápsula.

4.3 Contraindicaciones

- Embarazo.
- Mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan todas las demás condiciones del programa de prevención del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Pacientes varones que no puedan seguir o no cumplan las medidas anticonceptivas exigidas (ver sección 4.4).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Teratogenicidad

No se debe tomar pomalidomida durante el embarazo, ya que se prevé un efecto teratógico. Pomalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida. Talidomida es un teratógeno humano conocido que provoca defectos congénitos de nacimiento graves potencialmente mortales. Se descubrió que pomalidomida era teratogénica tanto en ratas como en conejos cuando se administró durante la etapa de organogénesis mayor (ver sección 5.3).

Se deben cumplir las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo en todas las pacientes, a menos que existan pruebas fiables de que la paciente no puede quedarse embarazada.

Criterios para las mujeres que no puedan quedarse embarazadas

Se considera que una paciente de sexo femenino o la pareja de sexo femenino de un paciente de sexo masculino no está en edad fértil si cumple al menos uno de los criterios siguientes:

- Tiene ≥ 50 años de edad y es amenorreica de forma natural durante ≥ 1 año (la amenorrea posterior a un tratamiento antineoplásico o durante la lactancia no descarta la posibilidad de quedarse embarazada).
- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo.
- Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner o agenesia uterina.

Asesoramiento

Pomalidomida está contraindicada en las mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan todos los puntos siguientes:

- Comprende el riesgo teratogénico esperado para el feto.
- Comprende la necesidad del uso ininterrumpido de métodos anticonceptivos al menos 4 semanas antes de comenzar el tratamiento, durante toda la duración del tratamiento y al menos durante las 4 semanas posteriores a la finalización del tratamiento.
- Incluso si una mujer en edad fértil tiene amenorrea, debe seguir todas las recomendaciones sobre los métodos anticonceptivos eficaces.
- Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
- Se le ha informado de y comprende las posibles consecuencias del embarazo y la necesidad de consultar rápidamente a un médico si existe el riesgo de un embarazo.
- Comprende la necesidad de comenzar el tratamiento en cuanto le dispensen pomalidomida después de una prueba de embarazo con un resultado negativo.
- Comprende la necesidad y acepta hacerse pruebas de embarazo al menos cada 4 semanas, salvo en el caso de que exista una esterilización tubárica confirmada.
- Confirma que comprende los riesgos y las precauciones necesarias relacionadas con el uso de pomalidomida.

El médico prescriptor debe asegurarse de que en el caso de las mujeres en edad fértil:

- La paciente cumple las condiciones del Programa de Prevención del 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 estén tomando pomalidomida, los datos farmacocinéticos han demostrado que la pomalidomida está presente en el semen humano durante el tratamiento. Como precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales que puedan presentar un posible tiempo de eliminación prolongado, como en la insuficiencia hepática, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida deben cumplir las condiciones siguientes:

- Comprende el riesgo teratogénico esperado si mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o en edad fértil.
- Comprende la necesidad del uso del preservativo si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o en edad fértil que no utiliza métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento, durante la interrupción de la administración y durante los 7 días posteriores a las interrupciones de la dosis o la finalización del tratamiento. Esto incluye a los pacientes que se hayan sometido a una vasectomía, que deben usar el preservativo si mantienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o en edad fértil, ya que el semen sigue conteniendo pomalidomida aunque no haya espermatozoides.
- Comprende que, si su pareja de sexo femenino se queda embarazada mientras él está tomando pomalidomida o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con pomalidomida, debe informar de inmediato a su médico, y se recomienda derivar a su pareja femenina a un médico especializado o con experiencia en teratología para someterse a una evaluación y recibir asesoramiento.

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben usar al menos un método anticonceptivo eficaz durante 4 semanas como mínimo antes del tratamiento, durante el tratamiento y hasta que hayan transcurrido al menos 4 semanas después del tratamiento con pomalidomida e, incluso en los casos de interrupción del tratamiento, a menos que la paciente se comprometa a mantener una abstinencia sexual absoluta y continua, que será confirmada mensualmente. Si no usa métodos anticonceptivos eficaces de forma establecida, se debe derivar a la paciente a un profesional sanitario con la debida formación para que le asesore acerca de la anticoncepción para que pueda iniciarla.

A continuación se muestran ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

- Implante
- Dispositivo intrauterino de liberación de levonorgestrel
- Sistemas depot de liberación de acetato de medroxiprogesterona
- Esterilización tubárica
- Relaciones sexuales únicamente con una pareja masculina que se haya sometido a una vasectomía, confirmada mediante dos análisis de esperma negativos
- Inhibidores de la ovulación que contienen progestágeno solo (es decir, desogestrel)

Dado el aumento del riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con mieloma múltiple que están tomando pomalidomida y dexametasona, no se recomienda el uso de anticonceptivos orales combinados (ver también la sección 4.5). Si una paciente está usando actualmente un anticonceptivo oral combinado, debe cambiar a uno de los métodos anticonceptivos enumerados anteriormente. El riesgo aumentado de tromboembolismo venoso continúa durante 4-6 semanas después de suspender el tratamiento con el anticonceptivo oral combinado. La eficacia de los anticonceptivos esteroideos se puede ver reducida durante el tratamiento concomitante con dexametasona (ver sección 4.5).

Los implantes y los dispositivos intrauterinos de liberación de levonorgestrel están asociados a un aumento del riesgo de infección en el momento de la inserción y sangrados vaginales irregulares. Se debe contemplar el uso profiláctico de antibióticos, en particular, en pacientes con neutropenia.

No se recomienda la inserción de dispositivos intrauterinos de liberación de cobre debido a los posibles riesgos de infección en el momento de la inserción y pérdidas de sangre durante la menstruación que podrían comprometer a la paciente con neutropenia o trombocitopenia graves.

Prueba de embarazo

En el caso de las mujeres en edad fértil tal como se describe a continuación, se deben realizar pruebas de embarazo con una sensibilidad mínima de 25 mUI/ml bajo supervisión médica y conforme a la práctica habitual. Este requisito incluye a las mujeres en edad fértil que practiquen la abstinencia absoluta y continua. Lo más recomendable es que la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación tengan lugar el mismo día. La dispensación de pomalidomida a mujeres en edad fértil debe tener lugar en el plazo de 7 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 en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor, siempre que la paciente haya estado usando un método anticonceptivo eficaz durante al menos 4 semanas. La prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando inicie el tratamiento con pomalidomida.

Seguimiento y finalización del tratamiento

Cada 4 semanas como mínimo, se debe repetir la prueba de embarazo bajo supervisión médica, y realizar otra al menos 4 semanas tras la finalización del tratamiento, excepto en el caso de una esterilización tubárica confirmada. Estas pruebas de embarazo deben efectuarse el mismo día de la visita en que se prescriba el medicamento o en los 3 días previos a la visita con el médico prescriptor.

Precauciones adicionales

Se debe indicar a los pacientes que nunca entreguen este medicamento a otra persona y que devuelvan todas las cápsulas no usadas a su farmacéutico al final del tratamiento.

Los pacientes no deben donar sangre, semen o espermatozoides durante el tratamiento (incluidos los periodos de interrupción de la dosis) ni en el plazo de al menos 7 días después de la suspensión del tratamiento con pomalidomida.

Los profesionales sanitarios y los cuidadores deben llevar guantes desechables cuando manipulen el blíster o la cápsula. Las mujeres embarazadas o que tengan la sospecha de estar embarazadas no deben manipular el blíster ni la cápsula (ver sección 6.6).

Materiales educativos, prescripción y restricciones en la dispensación

Para ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a pomalidomida, el titular de la autorización de comercialización proporcionará material educativo a los profesionales sanitarios para reforzar la advertencias relacionadas con la teratogenicidad esperada de pomalidomida, para proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes del inicio del tratamiento y para asesorar sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico prescriptor debe informar al paciente acerca del riesgo teratogénico esperado y de las medidas anticonceptivas estrictas tal como se especifica en el Programa de Prevención del Embarazo, así como proporcionar a los pacientes un folleto educativo adecuado, una tarjeta de información para el paciente y/o una herramienta equivalente, de acuerdo con el sistema nacional vigente. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación se deben realizar el mismo día. La dispensación de pomalidomida a mujeres en edad fértil debe tener lugar en el plazo de 7 días de la prescripción y tras un resultado negativo de la prueba de embarazo bajo supervisión médica. Las prescripciones a mujeres en edad fértil pueden tener una duración máxima de tratamiento de 4 semanas, de acuerdo con las pautas posológicas para las indicaciones autorizadas (ver sección 4.2), y las prescripciones para todos los demás pacientes pueden tener una duración máxima de 12 semanas.

Acontecimientos hematológicos

La neutropenia fue la reacción adversa hematológica de grado 3 o 4 que se notificó con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple recidivante/resistente al tratamiento, seguida de anemia y trombocitopenia. Se debe supervisar a los pacientes por si surgen reacciones adversas hematológicas, en especial, neutropenia. Se debe advertir a los pacientes que notifiquen lo antes posible los episodios febriles. Los médicos deben vigilar a los pacientes por si aparecen signos de hemorragia incluyendo epistaxis, en especial, con el uso de medicación concomitante conocida por aumentar el riesgo de sangrado (ver sección 4.8). Se debe realizar a los pacientes un hemograma completo en el momento basal, semanalmente durante las primeras 8 semanas y, a partir de entonces, todos los meses. Es posible que sea necesaria una modificación de la dosis (ver sección 4.2). Es posible que los pacientes precisen hemoderivados o factores de crecimiento.

Eventos tromboembólicos

Los pacientes que estaban recibiendo pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona o con dexametasona han desarrollado eventos tromboembólicos venosos (predominantemente, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y eventos tromboembólicos arteriales (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) (ver sección 4.8). Los pacientes que presenten factores de riesgo conocido de tromboembolia, incluida una trombosis previa, deben someterse a una supervisión estrecha. Han de tomarse las medidas necesarias para intentar reducir al mínimo todos los factores de riesgo que sean modificables (p. ej., tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). Se debe advertir a los pacientes y a los médicos que presten atención a los signos y los síntomas de tromboembolismo. Se debe indicar a los pacientes que busquen asistencia médica en el caso de que presenten signos y síntomas, como falta de aliento, dolor torácico o hinchazón en los brazos o las piernas. Se recomienda el tratamiento anticoagulante (salvo que esté contraindicado) (como ácido acetilsalicílico, warfarina, heparina o clopidogrel), en especial, en pacientes con factores de riesgo tromboembólico adicionales. Se debe adoptar la decisión de tomar medidas

profilácticas tras la evaluación detallada de los factores de riesgo subyacentes de cada paciente. En los ensayos clínicos, los pacientes recibieron tratamiento antitrombótico profiláctico alternativo con ácido acetilsalicílico o terapia antitrombótica alternativa. El uso de agentes eritropoyéticos conlleva un riesgo de eventos tromboticos, incluido tromboembolismo. Por lo tanto, los agentes eritropoyéticos, así como otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos se deben usar con precaución.

Trastornos tiroideos

Se han notificado casos de hipotiroidismo. Antes de iniciar el tratamiento, se recomienda un control óptimo de las comorbilidades que puedan afectar a la función tiroidea. Se recomienda la supervisión basal y continua de la función tiroidea.

Neuropatía periférica

En los ensayos clínicos efectuados con pomalidomida, se excluyó a los pacientes que presentaban una neuropatía periférica en curso de grado 2. Se debe extremar la precaución cuando se contemple el tratamiento de estos pacientes con pomalidomida.

Disfunción cardíaca significativa

En los ensayos clínicos llevados a cabo con pomalidomida, se excluyó a los pacientes que presentaban 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 y angina de pecho inestable o mal controlada). Se han notificado casos de acontecimientos cardíacos, lo que incluye insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar y fibrilación auricular (ver sección 4.8), principalmente, en pacientes con una cardiopatía o factores de riesgo cardíaco preexistentes. Se deben adoptar las precauciones apropiadas cuando se contemple el tratamiento de estos pacientes con pomalidomida, incluida la supervisión periódica para detectar la presencia de signos y síntomas de acontecimientos cardíacos.

Síndrome de lisis tumoral

Los pacientes con mayor riesgo de padecer un síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe supervisar estrechamente a estos pacientes y tomar las medidas de prevención que correspondan.

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han notificado casos de segundas neoplasias malignas primarias, como cáncer de piel no melanocítico, en pacientes que estaban recibiendo pomalidomida (ver sección 4.8). Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento con cribados oncológicos habituales por si aparecen segundas neoplasias malignas primarias e instaurar el tratamiento que esté indicado.

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de angioedema, reacciones anafilácticas y reacciones cutáneas graves, lo que incluye el SSJ, la NET y la DRESS, con el uso de pomalidomida (ver sección 4.8). Los médicos deben advertir a los pacientes de los signos y los síntomas de estas reacciones, así como indicarles que busquen asistencia médica inmediatamente si experimentan estos síntomas. La pomalidomida se debe suspender en el caso de que se produzca una erupción exfoliativa o ampollosa o si se tiene la sospecha de SSJ, NET o DRESS y, en el caso de estas reacciones, el tratamiento no se debe reanudar tras su suspensión. En los ensayos clínicos, se excluyó a los pacientes que presentaban antecedentes de reacciones alérgicas graves asociadas a talidomida o lenalidomida. Estos pacientes podrían tener un mayor riesgo de sufrir reacciones de hipersensibilidad y no deben recibir pomalidomida. En el caso de una exantema de grado 2-3, se debe contemplar la interrupción o la suspensión de pomalidomida. En el caso de que se presente un angioedema y una reacción anafiláctica, se debe suspender pomalidomida de forma permanente.

Mareo y confusión

Se han notificado casos de mareo y confusión con pomalidomida. Los pacientes deben evitar las situaciones en las que el mareo o la confusión puedan suponer un problema y tampoco deben tomar otros medicamentos que puedan provocar mareo o confusión sin solicitar primero consejo médico.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Con pomalidomida, se han observado casos de EPI y acontecimientos relacionados, incluidos casos de neumonitis. Para descartar la EPI se debe llevar a cabo una evaluación cuidadosa de los pacientes que presenten una aparición aguda o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares. Se debe interrumpir el tratamiento con pomalidomida a expensas del estudio de estos síntomas y, de confirmarse la EPI, se debe iniciar el tratamiento adecuado. Únicamente se debe reanudar pomalidomida después de una evaluación exhaustiva de los beneficios y los riesgos.

Trastornos hepáticos

Se han observado casos de aumento marcado de las concentraciones de alanina-aminotransferasa y bilirrubina en pacientes que fueron tratados con pomalidomida (ver sección 4.8). También se han producido casos de hepatitis que tuvieron como resultado la de pomalidomida. Se recomienda la supervisión periódica de la función hepática durante los primeros 6 meses de tratamiento con pomalidomida y, posteriormente, cuando esté indicado desde el punto de vista clínico.

Infecciones

Se han notificado rara vez casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes que estaban recibiendo pomalidomida en combinación con dexametasona y que se habían infectado previamente con el virus de la hepatitis B (VHB). Algunos de estos casos progresaron a una insuficiencia hepática aguda, lo que tuvo como resultado la retirada de pomalidomida. Se debe determinar el estado de la infección por el virus de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento con pomalidomida. En el caso de los pacientes que den positivo en la infección por el VHB, se recomienda la consulta a un especialista en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe extremar la precaución cuando se use pomalidomida en combinación con dexametasona en pacientes que se hayan infectado previamente con el VHB, lo que incluye a los pacientes que muestren un resultado positivo de anticuerpos contra el antígeno central del virus de la hepatitis B (anti-HBc), pero un resultado negativo para el antígeno de superficie de la hepatitis B (AgshB). Se debe supervisar estrechamente a estos pacientes para detectar signos y síntomas de infección activa por el VHB a lo largo del tratamiento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Con el uso de pomalidomida se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, lo que incluye casos mortales. La LMP se notificó de varios meses a varios años después de iniciar el tratamiento con pomalidomida. Los casos se notificaron por lo general en pacientes que estaban tomando dexametasona de forma concomitante o que habían recibido un tratamiento previo con otra quimioterapia inmunosupresora. Los médicos deben supervisar a los pacientes periódicamente y contemplar la LMP en el diagnóstico diferencial en los pacientes que presenten síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o un empeoramiento de estos. También se debe recomendar a los pacientes que informen a sus parejas o cuidadores de su tratamiento, ya que podrían apreciar los síntomas de los que el paciente no se da cuenta.

La evaluación del LMP se debe basar en una exploración neurológica, una resonancia magnética cerebral y el análisis del líquido cefalorraquídeo por si existe la presencia de ADN del virus JC (VJC) mediante la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) o una biopsia cerebral para el análisis del VJC. Un resultado

negativo de la RCP del VJC no descarta la LMP. Si no se puede establecer un diagnóstico alternativo, se recomienda un seguimiento y una evaluación adicionales.

Si se tiene la sospecha de una LMP, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la LMP se haya descartado. Si se confirma la LMP, el tratamiento con pomalidomida se debe retirar de forma permanente.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente «exento de sodio».

Negro brillante PN, amarillo anaranjado FCF y carmoisina, azorrubina

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene los colorantes negro brillante PN, amarillo anaranjado FCF (solo las cápsulas duras de 2 mg) y carmoisina, azorrubina.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de pomalidomida en otros medicamentos

No se prevé que pomalidomida provoque interacciones farmacocinéticas de relevancia clínica dada la inhibición, la inducción o la inhibición del transporte del citocromo P450 cuando se administra de forma conjunta con sustratos de estas enzimas o transportadores. La posibilidad de que se produzcan estas interacciones, incluida la posible repercusión que pueda tener pomalidomida en la farmacocinética de los anticonceptivos orales combinados, no se ha evaluado desde el punto de vista clínico (ver el apartado *Teratogenicidad* de la sección 4.4).

Efecto de otros medicamentos en la pomalidomida

Pomalidomida se metaboliza parcialmente por la CYP1A2 y la CYP3A4/5. También es un sustrato de la glucoproteína P. La administración conjunta de pomalidomida y ketoconazol, inhibidor potente de la CYP3A4/5 y la P-gp o con el inductor potente de la CYP3A4/5 carbamazepina no muestra ningún efecto de relevancia clínica en la exposición a pomalidomida. La administración conjunta de pomalidomida con el inhibidor potente de la CYP1A2 fluvoxamina en presencia de ketoconazol aumentó la exposición media a pomalidomida en un 107 %, con un intervalo de confianza del 90 % (91-124 %), en comparación a pomalidomida más ketoconazol. En un segundo estudio en el que se evaluó la contribución a los cambios del metabolismo de un inhibidor de la CYP1A2 solo, la administración conjunta de fluvoxamina en monoterapia con pomalidomida aumentó la exposición media a pomalidomida en un 125 %, con un intervalo de confianza del 90 % (98-157 %), en comparación con pomalidomida en monoterapia. Si se administran conjuntamente inhibidores potentes de la CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacino, enoxacino y fluvoxamina) y pomalidomida, se debe reducir la dosis de pomalidomida en un 50 %.

Dexametasona

La administración conjunta de dosis múltiples de hasta 4 mg de pomalidomida con 20-40 mg de dexametasona (un inductor de débil a moderado de varias enzimas del sistema CYP, incluida la CYP3A) a pacientes con mieloma múltiple no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de pomalidomida, en comparación con la administración de pomalidomida en monoterapia.

Se desconoce el efecto de dexametasona en la warfarina. Durante el tratamiento, se recomienda la supervisión estrecha de la concentración de warfarina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz. Si una mujer que ha sido 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 la pareja de sexo femenino de un paciente que ha sido tratado con pomalidomida se queda embarazada, se recomienda derivarla a un médico especializado o con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento. Pomalidomida está presente en el semen humano. Como precaución, todos los pacientes de sexo masculino que estén tomando pomalidomida deben usar preservativos a lo largo de todo el tratamiento, durante la interrupción del tratamiento y durante los 7 días posteriores al cese del tratamiento si su pareja está embarazada o está en edad fértil y no usa métodos anticonceptivos (ver secciones 4.3 y 4.4).

Embarazo

Se espera un efecto teratogénico de pomalidomida en humanos. Pomalidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres en edad fértil, salvo cuando se hayan cumplido todas las condiciones para la prevención del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Se desconoce si pomalidomida se excreta en la leche materna. Se detectó la presencia de pomalidomida en la leche de ratas lactantes tras la administración del medicamento a la madre. Dada la posibilidad de aparición de reacciones adversas en los lactantes asociadas a pomalidomida, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Se ha observado que pomalidomida afecta negativamente a la fertilidad y es teratogénica en los animales. Pomalidomida atraviesa la placenta y se detectó en la sangre fetal tras la administración a conejas embarazadas (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de pomalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, disminución del nivel de consciencia, confusión y mareo relacionados con el uso de pomalidomida. Si se ven afectados, se debe indicar a los pacientes que no conduzcan vehículos, usen máquinas ni realicen tareas peligrosas mientras estén en tratamiento con pomalidomida.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

- *Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona*

Los trastornos de la sangre y del sistema linfático que se han notificado con mayor frecuencia fueron neutropenia (54,0 %), trombocitopenia (39,9 %) y anemia (32,0 %). Otras reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia incluyeron neuropatía periférica sensitiva (48,2 %), fatiga (38,8 %), diarrea (38,1 %), estreñimiento (38,1 %) y edema periférico (36,3 %). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 que se han notificado con mayor frecuencia fueron neutropenia (47,1 %), trombocitopenia (28,1 %) y anemia (15,1 %). La reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia fue neumonía (12,2 %). Otras reacciones adversas graves notificadas fueron pirexia (4,3 %), infección del tracto respiratorio inferior (3,6 %), embolia pulmonar (3,2 %), fibrilación auricular (3,2 %) y lesión renal aguda (2,9 %).

- *Pomalidomida en combinación con dexametasona*

Las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia en los ensayos clínicos han sido trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo anemia (45,7 %), neutropenia (45,3 %) y trombocitopenia (27 %). Los trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración incluyeron fatiga (28,3 %), pirexia (21 %) y edema periférico (13 %); y las infecciones e infestaciones incluyendo neumonía (10,7 %). Las reacciones adversas relacionadas con neuropatía periférica se notificaron en el 12,3 % de los pacientes, y las reacciones adversas tromboembólicas venosas (TEV) se notificaron en el 3,3 % de los pacientes. Las reacciones adversas de grado 3 o 4 que se notificaron con mayor frecuencia fueron 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 administración, incluyendo fatiga (4,7 %), pirexia (3 %) y edema periférico (1,3 %). La reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia fue neumonía (9,3 %). Otras reacciones adversas graves notificadas incluyeron neutropenia febril (4,0 %), neutropenia (2,0 %), trombocitopenia (1,7 %) y reacciones adversas TEV (1,7 %).

Las reacciones adversas mostraron una tendencia a suceder con mayor frecuencia en los 2 primeros ciclos del tratamiento con pomalidomida.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 7 se enumeran las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona, pomalidomida en combinación con dexametasona y a partir de la farmacovigilancia poscomercialización, clasificadas según la clasificación por órganos y sistemas MedDRA y la frecuencia de todas las reacciones adversas y las reacciones adversas de grado 3 o 4.

Las frecuencias se definen de acuerdo con la convención actual siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 7. Reacciones adversas (RAM) notificadas en los ensayos clínicos y tras la comercialización

Combinación del tratamiento	Pomalidomida/bortezomib/dexametasona		Pomalidomida/dexametasona	
Clasificación por órganos y sistemas MedDRA /término preferente	Todas las RAM	RAM de grado 3-4	Todas las RAM	RAM de grado 3-4
Infecciones e infestaciones				
Neumonía	Muy frecuentes	Muy frecuentes	-	-
Neumonía (infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, incluidas infecciones oportunistas)	-	-	Muy frecuentes	Frecuentes
Bronquitis	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Infección vírica del tracto respiratorio superior	Muy frecuentes	-	-	-

Sepsis	Frecuentes	Frecuentes	-	-
Shock séptico	Frecuentes	Frecuentes	-	-
Sepsis neutropénica	-	-	Frecuentes	Frecuentes
Colitis por <i>Clostridium difficile</i>	Frecuentes	Frecuentes	-	-
Bronconeumonía	-	-	Frecuentes	Frecuentes
Infección del tracto respiratorio	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Infección del tracto respiratorio inferior	Frecuentes	Frecuentes	-	-
Infección pulmonar	Frecuentes	Poco frecuentes	-	-
Gripe	Muy frecuentes	Frecuentes	-	-
Bronquiolitis	Frecuentes	Frecuentes	-	-
Infección del tracto urinario	Muy frecuentes	Frecuentes	-	-
Nasofaringitis	-	-	Frecuentes	-
Herpes zóster	-	-	Frecuentes	Poco frecuentes
Reactivación de la hepatitis B	-	-	Frecuencia no conocida*	Frecuencia no conocida*
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)				
Carcinoma de células basales	Frecuentes	Poco frecuentes	-	-
Carcinoma basocelular	-	-	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Carcinoma espinocelular	-	-	Poco frecuentes	Poco frecuentes

Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Trombocitopenia	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Leucopenia	Muy frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes
Anemia	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Neutropenia febril	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Linfopenia	Frecuentes	Frecuentes	-	-
Pancitopenia	-	-	Frecuentes*	Frecuentes*
Trastornos del sistema inmunológico				
Angioedema	-	-	Frecuentes*	Poco frecuentes*
Urticaria	-	-	Frecuentes*	Poco frecuentes*
Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida*	Frecuencia no conocida*	-	-

Rechazo de trasplante de órgano sólido	Frecuencia no conocida*	-	-	-
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo	Poco frecuentes*	-	-	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipopotasemia	Muy frecuentes	Frecuentes	-	-
Hiper glucemia	Muy frecuentes	Frecuentes	-	-
Hipomagnesemia	Frecuentes	Frecuentes	-	-
Hipocalcemia	Frecuentes	Frecuentes	-	-
Hipofosfatemia	Frecuentes	Frecuentes	-	-
Hiperpotasemia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hipercalcemia	Frecuentes	Frecuentes	-	-
Hiponatremia	-	-	Frecuentes	Frecuentes
Disminución del apetito	-	-	Muy frecuentes	Poco frecuentes
Hiperuricemia	-	-	Frecuentes*	Frecuentes*
Síndrome de lisis tumoral	-	-	Poco frecuentes*	Poco frecuentes*
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	Muy frecuentes	Frecuentes	-	-
Depresión	Frecuentes	Frecuentes	-	-
Estado de confusión	-	-	Frecuentes	Frecuentes

Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica sensitiva	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Mareo	Muy frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Temblor	Muy frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Síncope	Frecuentes	Frecuentes	-	-
Neuropatía sensitivomotora periférica	Frecuentes	Frecuentes	-	-
Parestesia	Frecuentes	-	-	-
Disgeusia	Frecuentes	-	-	-
Disminución del nivel de consciencia	-	-	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia intracraneal	-	-	Frecuentes*	Poco frecuentes*
Accidente cerebrovascular	-	-	Poco frecuentes*	Poco frecuentes*

Trastornos oculares				
Cataratas	Frecuentes	Frecuentes	-	-
Trastornos del oído y del laberinto				
Vértigo	-	-	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos cardíacos				
Fibrilación auricular	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes*	Frecuentes*
Insuficiencia cardíaca	-	-	Frecuentes*	Frecuentes*
Infarto de miocardio	-	-	Frecuentes*	Poco frecuentes*
Trastornos vasculares				
Trombosis venosa profunda	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Hipotensión	Frecuentes	Frecuentes	-	-
Hipertensión	Frecuentes	Frecuentes	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disnea	Muy frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes
Tos	Muy frecuentes	-	Muy frecuentes	Poco frecuentes
Embolia pulmonar	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Epistaxis	-	-	Frecuentes*	Poco frecuentes*
Enfermedad pulmonar intersticial	-	-	Frecuentes*	Poco frecuentes*

Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes
Vómitos	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Náuseas	Muy frecuentes	Poco frecuentes	Muy frecuentes	Poco frecuentes
Estreñimiento	Muy frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes
Dolor abdominal	Muy frecuentes	Frecuentes	-	-
Dolor en la zona superior del abdomen	Frecuentes	Poco frecuentes	-	-
Estomatitis	Frecuentes	Poco frecuentes	-	-
Boca seca	Frecuentes	-	-	-
Distensión abdominal	Frecuentes	Poco frecuentes	-	-
Hemorragia gastrointestinal	-	-	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares				
Hiperbilirrubinemia	-	-	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hepatitis	-	-	Poco frecuentes*	-

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Prurito	-	-	Frecuentes	-
Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos	-	-	Frecuencia no conocida*	Frecuencia no conocida*
Necrólisis epidérmica tóxica	-	-	Frecuencia no conocida*	Frecuencia no conocida*
Síndrome de Stevens-Johnson	-	-	Frecuencia no conocida*	Frecuencia no conocida*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Debilidad muscular	Muy frecuentes	Frecuentes	-	-
Dolor de espalda	Muy frecuentes	Frecuentes	-	-
Dolor óseo	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes
Espasmos musculares	Muy frecuentes	-	Muy frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios				
Lesión renal aguda	Frecuentes	Frecuentes	-	-
Lesión renal crónica	Frecuentes	Frecuentes	-	-
Retención urinaria	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Insuficiencia renal	-	-	Frecuentes	Frecuentes

Trastornos del aparato reproductor y de la mama				
Dolor pélvico			Frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga	Muy frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes
Pirexia	Muy frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes
Edema periférico	Muy frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes
Dolor torácico no cardíaco	Frecuentes	Frecuentes	-	-
Edema	Frecuentes	Frecuentes	-	-
Exploraciones complementarias				
Aumento de alanina-aminotransferasa	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Disminución de peso	Frecuentes	Frecuentes	-	-
Disminución del recuento de neutrófilos	-	-	Frecuentes	Frecuentes
Disminución del recuento de leucocitos	-	-	Frecuentes	Frecuentes
Disminución del recuento de plaquetas	-	-	Frecuentes	Frecuentes

Aumento de la concentración de ácido úrico en sangre	-	-	Frecuentes*	Poco frecuentes*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Caídas	Frecuentes	Frecuentes	-	-

* Reacciones notificadas durante el uso poscomercialización.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las frecuencias de este apartado proceden de los ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes que recibieron tratamiento con pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona (Pom+Btz+Dex) o con dexametasona (Pom+Dex).

Teratogenicidad

Pomalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida. Talidomida es un principio activo con acción teratogénica conocida en humanos que provoca defectos congénitos graves potencialmente mortales. Se descubrió que pomalidomida tiene un efecto teratogénico tanto en ratas como en conejos cuando se administró durante la etapa de mayor organogénesis (ver secciones 4.6 y 5.3). Si se toma pomalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogénico de pomalidomida en humanos (ver sección 4.4).

Neutropenia y trombocitopenia

Se produjo neutropenia hasta en un 54,0 % (Pom+Btz+Dex) de los pacientes (47,1 % [Pom+Btz+Dex] grado 3 o 4). La neutropenia condujo a la retirada de pomalidomida en el 0,7 % de los pacientes y en casos poco frecuentes fue grave.

La neutropenia febril (NF) se notificó en el 3,2 % (Pom+Btz+Dex) y en el 6,7 % (Pom+Dex) de los pacientes y fue grave en el 1,8 % (Pom+Btz+Dex) y en el 4,0 % (Pom+Dex) de los pacientes (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Se produjo trombocitopenia en el 39,9 % (Pom+Btz+Dex) y en el 27,0 % (Pom+Dex) de los pacientes. La trombocitopenia fue de grado 3 o 4 en el 28,1 % (Pom+Btz+Dex) y en el 20,7 % (Pom+Dex) de los pacientes, condujo a la retirada de pomalidomida en el 0,7 % (Pom+Btz+Dex) y el 0,7 % (Pom+Dex) de los pacientes y fue grave en el 0,7 % (Pom+Btz+Dex) y en el 1,7 % (Pom+Dex) de los pacientes (ver secciones 4.2 y 4.4).

La neutropenia y la trombocitopenia tendieron a suceder con mayor frecuencia durante los primeros 2 ciclos de tratamiento con pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona o con dexametasona.

Infección

La infección fue la toxicidad no hematológica más frecuente.

Se produjo infección en el 83,1 % (Pom+Btz+Dex) y en el 55,0 % (Pom+Dex) de los pacientes (34,9 % [Pom+Btz+Dex] y 24,0 % [Pom+Dex] fueron de grado 3 o 4). Las infecciones más frecuentes fueron infección del tracto respiratorio superior y neumonía. Se produjeron infecciones mortales (grado 5) en el 4,0 % (Pom+Btz+Dex) y en el 2,7 % (Pom+Dex) de los pacientes. Las infecciones que condujeron a retirada de pomalidomida se dieron en el 3,6 % (Pom+Btz+Dex) y en el 2,0 % (Pom+Dex) de los pacientes.

Eventos tromboembólicos

La profilaxis con ácido acetilsalicílico (y otros anticoagulantes en pacientes de alto riesgo) fue obligatoria para todos los pacientes de los ensayos clínicos. Se recomienda el tratamiento anticoagulante (salvo que esté contraindicado) (ver sección 4.4).

Se produjeron eventos tromboembólicos venosos (ATV) en el 12,2 % (Pom+Btz+Dex) y el 3,3 % (Pom+Dex) de los pacientes (5,8 % [Pom+Btz+Dex] y el 1,3 % [Pom+Dex] fueron de grado 3 o 4). El ATV se notificó como grave en el 4,7 % (Pom+Btz+Dex) y en el 1,7 % (Pom+Dex) de los pacientes, no se notificaron reacciones adversas mortales y la ATV se asoció a la retirada de pomalidomida hasta en un 2,2 % (Pom+Btz+Dex) de los pacientes.

Neuropatía periférica

- *Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona*

En los ensayos clínicos, se excluyó a los pacientes que presentaban una neuropatía periférica en curso de grado ≥ 2 , acompañada de dolor, en los 14 días previos a la aleatorización. La neuropatía periférica se produjo en el 55,4 % de los pacientes (10,8 % de grado 3 y 0,7 % de grado 4). Las tasas ajustadas a la exposición fueron comparables entre los grupos de tratamiento.

Aproximadamente el 30 % de los pacientes que experimentaron neuropatía periférica presentaba antecedentes de neuropatía al inicio. La neuropatía periférica condujo a la retirada de bortezomib en aproximadamente un 14,4 % de los pacientes, de pomalidomida en un 1,8 % y de dexametasona en un 1,8 % de los pacientes del grupo de tratamiento con Pom+Btz+Dex y en el 8,9 % de los pacientes del grupo de tratamiento con Btz+Dex.

- *Pomalidomida en combinación con dexametasona*

En los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes que presentaban una neuropatía periférica en curso de grado ≥ 2 . La neuropatía periférica se produjo en el 12,3 % de los pacientes (1,0 % de grado 3 o 4). No se notificaron reacciones graves de neuropatía periférica, y la neuropatía periférica condujo a la retirada de la dosis en un 0,3 % de los pacientes (ver sección 4.4).

Hemorragia

Se han notificado trastornos hemorrágicos con pomalidomida, en especial, en pacientes con factores de riesgo, tales como el uso de medicamentos concomitantes que aumentan el riesgo de hemorragia. Los acontecimientos hemorrágicos incluyeron epistaxis, hemorragia intracraneal y hemorragia gastrointestinal.

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de angioedema, reacciones anafilácticas y reacciones cutáneas graves, incluidos SSJ, NET y DRESS, con el uso de pomalidomida. Los pacientes que presenten antecedentes de erupción grave asociada a lenalidomida o talidomida no deben recibir pomalidomida (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Las reacciones adversas que se notificaron en los pacientes pediátricos (4-18 años de edad) con tumores cerebrales recurrentes o progresivos fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de pomalidomida en pacientes adultos (ver sección 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Se han evaluado dosis de pomalidomida de hasta 50 mg, administradas en una dosis única a voluntarios sanos, y no se han notificado reacciones adversas graves relacionadas con sobredosis. Se han evaluado dosis múltiples de hasta 10 mg, administradas una vez al día, a pacientes con mieloma múltiple, y no se han notificado reacciones adversas graves relacionados con sobredosis. La toxicidad limitante de la dosis fue la mielosupresión. En los estudios, se observó que pomalidomida se elimina mediante hemodiálisis.

En caso de sobredosis, se recomienda tratamiento de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, Otros inmunosupresores, código ATC: L04AX06

Mecanismo de acción

Pomalidomida posee una actividad antitumoral directa contra el mieloma, actividades inmunomoduladoras e inhibe el apoyo de las células del estroma para el crecimiento de las células tumorales en el 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 del mieloma múltiple resistentes a lenalidomida y ejerce un efecto sinérgico con dexametasona tanto en las líneas celulares sensibles a lenalidomida como a las resistentes a lenalidomida para inducir la apoptosis de las células tumorales. Pomalidomida potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos citolíticos naturales (LCN) 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 la adhesión de las células endoteliales.

Pomalidomida se une directamente a la proteína cereblon (CRBN), que forma parte del complejo de ligasa E3, que incluye las proteínas reparadoras 1 (DDB1) del ácido desoxirribonucleico (ADN), culina 4 (CUL4) y regulador de culinas-1 (Roc1) y puede inhibir la auto ubiquitinación de CRBN dentro del complejo. Las ubiquitinas ligasas E3 son responsables de la poli ubiquitinación 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 dianas de ubiquitinación y, posteriormente, de degradación, lo que produce efectos citotóxicos e inmunomoduladores directos. *In vivo*, el tratamiento con pomalidomida conllevó la reducción de las concentraciones de Ikaros en pacientes con mieloma múltiple recidivante resistente a lenalidomida.

Eficacia clínica y seguridad

• *Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona*

Se comparó la eficacia y la 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 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, incluyendolenalidomida, y que habían mostrado 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 resistentes a lenalidomida (71,2 % en el grupo de Pom+Btz+LD-Dex; 68,7 % en el de 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 de Pom+Btz+LD-Dex tomaron 4 mg de pomalidomida por vía oral los días 1-14 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 1-8 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 de edad] o 10 mg/día [$>$ 75 años de edad]) 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 1-8 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 4.2).

La variable principal de valoración de la eficacia fue la supervivencia libre de progresión de la enfermedad (SLP), evaluada por un Comité independiente de adjudicación de la respuesta (CIAR) de acuerdo con los criterios del International Myeloma Working Group (IMWG), para la que se utilizó la población por intención de tratar (IT). Tras una mediana del 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 8, se resumen los datos de la eficacia con una fecha de corte del 26 de octubre de 2017. En la Figura 1, se facilita la curva de Kaplan-Meier de la SLP para la población con IT.

Tabla 8. Resumen de los datos de eficacia global

	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)
CR ^c (IC del 95 %), valor p^d	0,61 (0,49, 0,77), $< 0,0001$	
TRG, n (%)	82,2 %	50,0 %
RCr	9 (3,2)	2 (0,7)
RC	35 (12,5)	9 (3,2)
RPMB	104 (37,0)	40 (14,4)
RP	83 (29,5)	88 (31,7)
CP (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)
CR ^c (IC del 95 %)	0,76 (0,56, 1,02)	

Btz: bortezomib; IC: intervalo de confianza; RC: respuesta completa; DR: duración de la respuesta; CR: cociente de riesgos;

LD-Dex: dosis baja de dexametasona; CP: cociente de probabilidades; TRG: tasa de respuesta global; SLP: supervivencia sin progresión de la enfermedad; POM: pomalidomida; RP: respuesta parcial; RCr: respuesta completa restrictiva; RPMB: respuesta parcial muy buena

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

^b IC del 95 % sobre la mediana.

^c Según el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

^d El valor *p* se basa en una prueba de rangos logarítmicos estratificada.

^e Cociente de probabilidades para Pom+Btz+LD-Dex: Btz+LD-Dex.

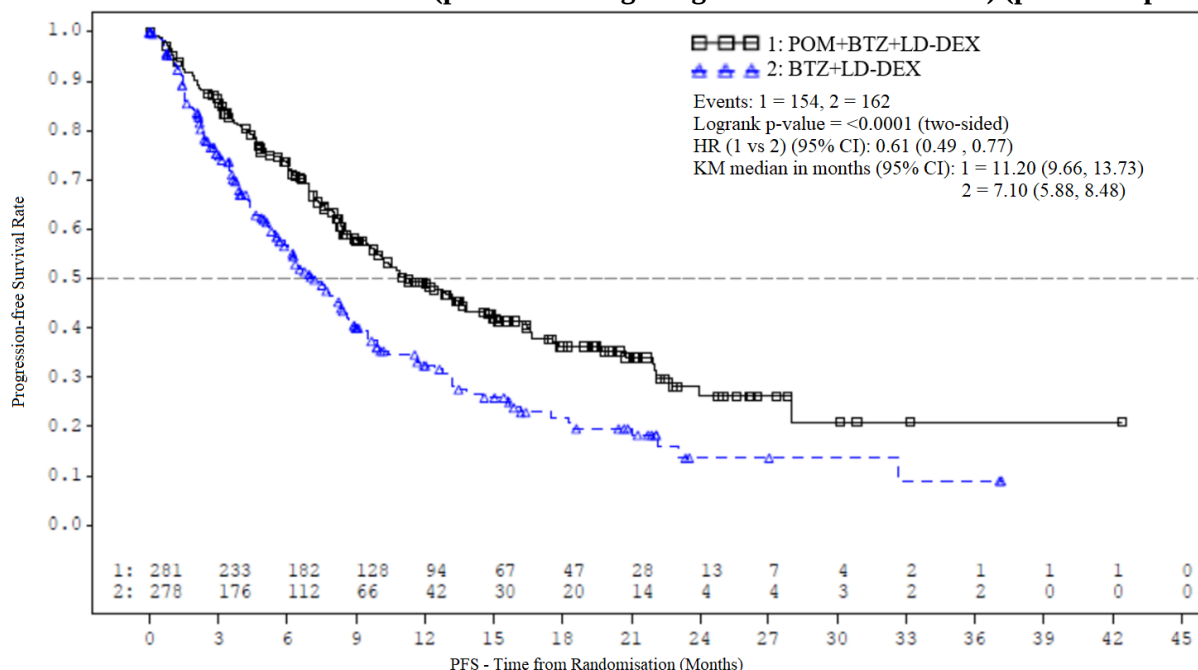
^f El valor *p* se basa en una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), estratificada por edad (≤ 75 , frente a > 75), número de tratamientos antimieloma previos (1, frente a > 1) y concentración de microglobulina β_2 en el momento de la selección ($< 3,5$ mg/l, frente a $\geq 3,5$ mg/l - $\leq 5,5$ mg/l, frente a $> 5,5$ mg/l).

La mediana de la 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.

El beneficio en la SLP fue más pronunciada en los pacientes que recibieron solo una línea previa de tratamiento.

En los pacientes que recibieron una línea de tratamiento 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. En el grupo de tratamiento con Pom+Btz+LD-Dex, se observó una reducción del riesgo del 46 % (CR: 0,54; IC del 95 %: 0,36, 0,82).

Figura 1. Supervivencia libre de progresión según la revisión de la respuesta por parte del CIAR basada en los criterios del IMWG (prueba de rangos logarítmicos estratificada) (población por IT)



Fecha de corte de los datos: 26 de octubre de 2017

En el análisis final de la supervivencia global (SG), con una fecha de corte a 13 de mayo de 2022 (mediana de seguimiento de 64,5 meses), la mediana de tiempo de SG a partir de las estimaciones de Kaplan-Meier fue de 35,6 meses para el grupo de tratamiento con Pom+Btz+LD-Dex y de 31,6 meses para el grupo de Btz+LD-Dex; CR = 0,94; IC del 95 %: -0,77, 1,15; con una tasa global de eventos del 70,0 %. El análisis de la SG no se ajustó según los tratamientos posteriores recibidos.

- *Pomalidomida en combinación con dexametasona*

La eficacia y la seguridad de pomalidomida en combinación con dexametasona se evaluó en un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado y en abierto (CC-4047-MM-003), en el que se comparó el tratamiento

de pomalidomida + dexametasona a dosis bajas (Pom+LD-Dex) con dosis elevadas de dexametasona en monoterapia (HD-Dex), llevado a cabo en pacientes adultos que ya habían recibido tratamiento y que presentaban un mieloma múltiple recidivante y resistente al tratamiento, que habían recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que habían mostrado progresión de la enfermedad durante último tratamiento. En el estudio, se incluyó a 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 %), con una mediana de edad de la población global de 64 años (mín, máx: 35, 87 años).

Los pacientes del grupo de Pom+LD-Dex recibieron 4 mg de pomalidomida por vía oral los días 1-21 de cada ciclo de 28 días. LD-Dex (40 mg) se administró una vez al día los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 28 días. En el grupo de tratamiento con HD-Dex, se administró dexametasona (40 mg) una vez al día los días 1-4, 9-12 y 17-20 de un ciclo de 28 días. Los pacientes mayores de 75 años iniciaron el tratamiento con 20 mg de dexametasona. Los pacientes continuaron con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad.

La variable principal de valoración de la eficacia fue la supervivencia libre de progresión de la enfermedad según el International Myeloma Working Group (criterios del IMWG). En el caso de la población por intención de tratar (IT), la mediana de la duración de la SLP según el Comité independiente de adjudicación de la respuesta (CIAR) y los criterios del IMWG fue de 15,7 semanas (IC del 95 %: 13,0, 20,1) en el grupo de 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 de HD-Dex, la mediana del tiempo de SLP fue de 8,0 meses (IC del 95 %: 7,0, 9,0); la tasa estimada de supervivencia libre de eventos a las 26 semanas fue del 12,15 % ($\pm 3,63$ %).

La SLP se evaluó en varios subgrupos relevantes: sexo, raza, estado funcional ECOG, factores de estratificación (edad, población con enfermedad, tratamientos antimieloma previos [2, >2], parámetros seleccionados de relevancia pronóstica [concentración basal de microglobulina β_2 , niveles basales de albúmina, insuficiencia renal basal y riesgo citogenético] y exposición y resistencia a tratamientos antimieloma previos). Independientemente del subgrupo evaluado, en términos generales, la SLP fue consistente con la observada en la población por IT en ambos grupos de tratamiento.

En la Tabla 9 se resume la SLP de la población por IT. En la Figura 2, se facilita la curva de Kaplan-Meier de la SLP para la población por IT.

Tabla 9. Duración de la supervivencia libre de progresión según la revisión del CIAR y los criterios del IMWG (prueba de rangos logarítmicos estratificada) (población por IT)

	Pom+LD-Dex (N = 302)	HD-Dex (N = 153)
Supervivencia libre de progresión (SLP) de la enfermedad, N	302 (100,0)	153 (100,0)
Censurados, 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 del 95 % bilateral ^b	[13,0, 20,1]	[7,0, 9,0]
Cociente de riesgos (Pom+LD-Dex:HD-Dex), IC del 95 % bilateral ^c	0,45 [0,35, 0,59]	
Prueba de rangos logarítmicos Valor p bilateral ^d	< 0,001	

Nota: IC: intervalo de confianza; CIAR: comité independiente de adjudicación de la respuesta; NE: no estimable

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

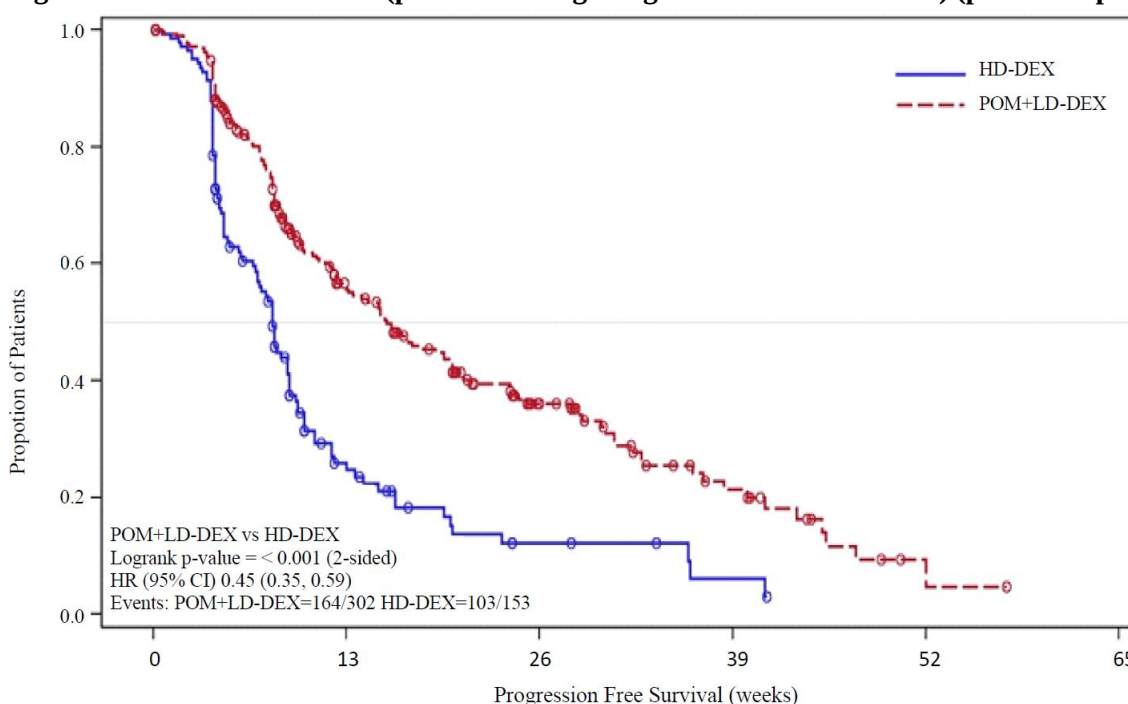
^b Intervalo de confianza del 95 % sobre la mediana de la duración de la supervivencia libre de progresión.

^c Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox, en el que se compararon las funciones de los riesgos asociados a los grupos de tratamiento, estratificado por edad (≤ 75 , frente a > 75), población con la enfermedad (resistente a tanto lenalidomida como bortezomib, frente a no resistente a estos dos principios activos) y número de tratamientos antimieloma previos (2, frente a > 2).

^d El valor p se basa en una prueba de rangos logarítmicos estratificada con la misma estratificación que el modelo de Cox anterior.

Fecha de corte de los datos: 7 de septiembre de 2012

Figura 2. Supervivencia libre de progresión basada en la revisión de la respuesta por parte del CIAR según los criterios del IMWG (prueba de rangos logarítmicos estratificada) (población por IT)



Fecha de corte de los datos: 7 de septiembre de 2012

La variable secundaria principal fue la supervivencia global. 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 la RG a partir de las estimaciones de Kaplan-Meier no se había alcanzado en el caso del grupo de tratamiento con Pom+LD-Dex, pero podía preverse que fuera de al menos 48 semanas, que es límite más bajo del IC del 95 %. La mediana del tiempo de la SG del grupo HD-Dex fue de 34 semanas (IC del 95 %: 23,4, 39,9). La tasa de supervivencia libre de eventos al año fue de 52,6 % ($\pm 5,72$ %) en el grupo Pom+LD-Dex y del 28,4 % ($\pm 7,51$ %) en el de HD-Dex. La diferencia en términos de SG existente entre los dos grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

En la Tabla 10, se resume los resultados de SG de la población por IT. En la Figura 3, se facilita la curva de Kaplan-Meier de SG de la población por IT.

Según los resultados obtenidos de las variables SLP y SG, el Comité de monitorización de los datos constituido para este estudio recomendó finalizar el estudio y que los pacientes del grupo HD-Dex pasaran al de Pom+LD-Dex.

Tabla 10. Supervivencia global: Población por IT

	Datos estadísticos	Pom+LD-Dex (N = 302)	HD-Dex (N = 153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Censurados	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Muerte	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Tiempo de supervivencia (semanas)	Mediana ^a	NE	34,0
	IC del 95 % bilateral ^b	[48,1, NE]	[23,4, 39,9]
Cociente de riesgos (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [IC del 95 % bilateral]		0,53 [0,37, 0,74]	
Prueba de rangos logarítmicos Valor p bilateral ^d		< 0,001	

Nota: IC: intervalo de confianza NE: no estimado

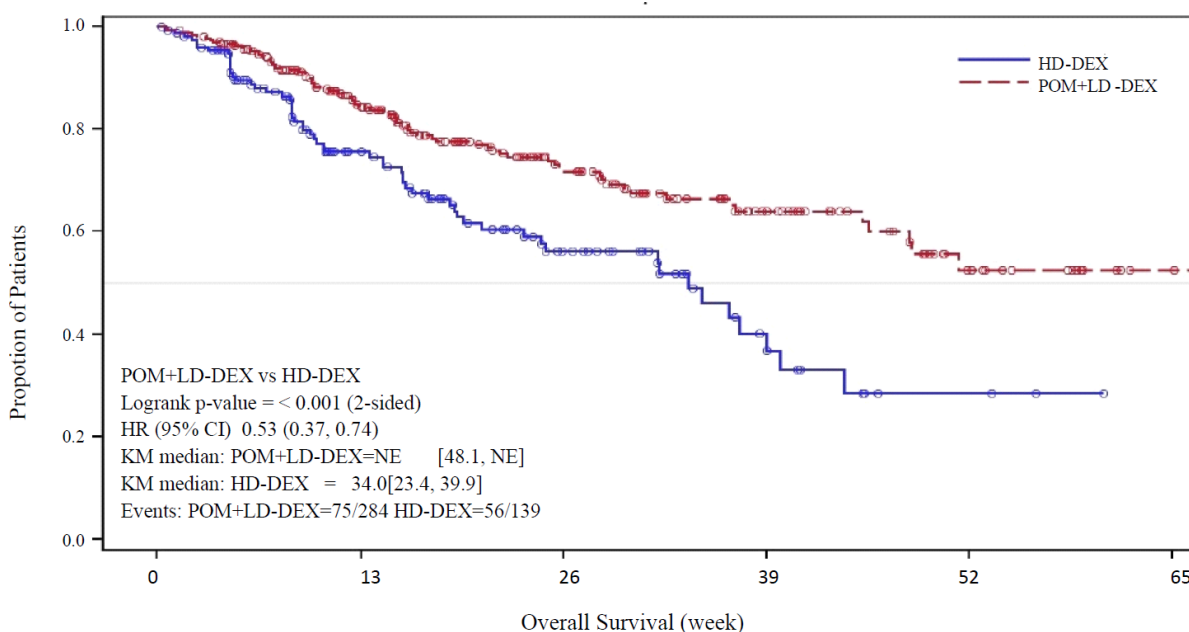
^a La mediana se basa en la estimación de Kaplan-Meier.

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

^c Según el modelo de riesgos proporcionales de Cox, en el que se compararon las funciones de los riesgos asociados a los grupos de tratamiento.

^d El valor p se basa en una prueba de rangos logarítmicos no estratificada. Fecha de corte de los datos: 7 de septiembre de 2012

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de la Supervivencia Global (población por IT)



Fecha de corte de los datos: 7 de septiembre de 2012

Población pediátrica

En un ensayo fase I, de escalada de dosis, de un solo grupo de tratamiento, abierto, se determinó que la dosis máxima tolerada (DMT) y/o la dosis recomendada para la fase II (DRF2) de pomalidomida en pacientes era de 2,6 mg/m²/día, administrados por vía oral los días 1-21 de un ciclo repetido de 28 días.

En un ensayo fase II, multicéntrico, abierto y de grupos paralelos, que se llevó a cabo en 52 pacientes pediátricos tratados con pomalidomida, con edades comprendidas entre 4 y 18 años, con glioma, meduloblastoma, ependimoma o glioma pontino intrínseco difuso (GPID) recidivantes o progresivos de

grado elevado y con una localización primaria en el sistema nervioso central (SNC), no se demostró eficacia.

En el ensayo fase II, dos pacientes del grupo de glioma de grado elevado ($N = 19$) lograron una respuesta, tal como se definía en el protocolo. Uno de estos pacientes logró una respuesta parcial (RP) y el otro, una enfermedad estable (EE) a largo plazo, lo que dio como resultado una tasa de respuesta objetiva (RO) y una tasa de EE a largo plazo de 10,5 % (IC del 95 %: 1,3, 33,1). Un paciente del grupo de ependimoma ($N = 9$) logró una EE a largo plazo, que tuvo como resultado una tasa de RO y de EE a largo plazo del 11,1 % (IC del 95 %: 0,3, 48,2). En ninguno de los pacientes evaluables de los grupos de glioma pontino intrínseco difuso (GPID) ($N = 9$) y el de meduloblastoma ($N = 9$) se observó una RO o una EE a largo plazo confirmadas. En ninguno de los cuatro grupos paralelos evaluados en este estudio fase II se alcanzó la variable principal de una tasa de respuesta objetiva ni de la tasa de enfermedad estable a largo plazo.

El perfil de seguridad de pomalidomida en pacientes pediátricos fue consistente con el perfil de seguridad conocido en adultos. Los parámetros farmacocinéticos (FC) se evaluaron en un análisis FC integrado de los ensayos fase I y II, y se observó que no existía ninguna diferencia significativa con respecto a los pacientes adultos (ver sección 5.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Pomalidomida se absorbe alcanzando una concentración plasmática máxima ($C_{\max}$) a las 2 o 3 horas y se absorbe al menos un 73 % tras la administración de una dosis oral única. El área bajo la curva (AUC) de pomalidomida aumenta de forma aproximadamente lineal y proporcional a los incrementos de dosis. Tras la administración de dosis múltiples, pomalidomida presenta una tasa de acumulación de 27-31 % en el AUC.

La administración conjunta con una comida hiperlipídica e hipercalórica reduce la tasa de absorción, con una disminución de la $C_{\max}$ plasmática media de aproximadamente un 27 %, pero tiene un efecto mínimo en el grado de absorción global, con una reducción del 8 % en el AUC media. Por tanto, pomalidomida se puede administrar independientemente de la ingesta de alimentos.

Distribución

Pomalidomida posee un volumen de distribución aparente medio (V_d/F) de entre 62 y 138 l en el estado estacionario. Pomalidomida se distribuye en el semen de sujetos sanos a una concentración de aproximadamente el 67 % de la concentración plasmática a las 4 horas posteriores a la administración (aproximadamente el $T_{\max}$), después de 4 días de administración de 2 mg una vez al día. La unión *in vitro* de los enantiómeros de pomalidomida a las proteínas plasmáticas en humanos oscila entre el 12 % y el 44 % y no depende de la concentración.

Biotransformación

Pomalidomida es el componente principal circulante (aproximadamente el 70 % de la radioactividad plasmática) *in vivo* en sujetos sanos que recibieron una dosis única por vía oral de [^{14}C]-pomalidomida (2 mg). No se observaron concentraciones plasmáticas de los metabolitos superiores al 10 % relativas a la radioactividad total o relacionada en plasma.

Las rutas metabólicas principales de la radioactividad excretada son la hidroxilación, con la posterior glucuronidación, o la hidrólisis. *In vitro*, se identificó que la CYP1A2 y la CYP3A4 fueron las principales enzimas implicadas en la hidroxilación de pomalidomida mediada por el sistema CYP, con contribuciones menores adicionales de la CYP2C19 y la CYP2D6. Pomalidomida también es un sustrato de la

glucoproteína P *in vitro*. La administración conjunta de pomalidomida y ketoconazol, inhibidor potente de la CYP3A4/5 y la P-gp o con el inductor potente de la CYP3A4/5 carbamacepina no demostró ningún efecto de relevancia clínica en la exposición a pomalidomida. La administración conjunta de pomalidomida y el inhibidor potente de la CYP1A2 fluvoxamina en presencia de ketoconazol aumentó la exposición media a pomalidomida en un 107 %, con un intervalo de confianza del 90 % (91-124 %), en comparación a pomalidomida más ketoconazol. En un segundo estudio en el que se evaluó la contribución a los cambios de metabolismo de un inhibidor de la CYP1A2 solo, la administración conjunta de fluvoxamina en monoterapia con pomalidomida aumentó la exposición media a pomalidomida en un 125 %, con un intervalo de confianza del 90 % (98-157 %), en comparación con pomalidomida en monoterapia. Si se administran conjuntamente inhibidores potentes de la CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacino, enoxacino y fluvoxamina) y pomalidomida, reducir la dosis de pomalidomida en un 50 %. La administración de pomalidomida a fumadores, cuando se sabe que el consumo de tabaco induce a las isoformas de la CYP1A2, no mostró ningún efecto de relevancia clínica en la exposición a pomalidomida, en comparación con la exposición a pomalidomida que se observó en los no fumadores.

Según los datos *in vitro*, pomalidomida no es un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450 y tampoco inhibe a ninguno de los transportador del fármaco que se estudiaron. No se prevén interacciones de relevancia clínica cuando se administra conjuntamente pomalidomida y sustratos de estas rutas.

Eliminación

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

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

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

Los metabolitos dependientes del sistema del citocromo P450 representan alrededor del 43 % de la radioactividad total excretada, mientras que los metabolitos hidrolíticos no dependientes del citocromo P450 suponen un 25 %, y la excreción de pomalidomida inalterada, el 10 % (2 % en la orina y 8 % en las heces).

Farmacocinética (FC) poblacional

Según el análisis de FC poblacional, en el que se empleó un modelo bicompartimental, los sujetos sanos y los pacientes con MM presentaron un aclaramiento aparente (Cl/F) y un volumen de distribución aparente en el compartimento central (V_2/F) comparables. En los tejidos periféricos, pomalidomida fue absorbida preferentemente por los tumores, con un aclaramiento de distribución aparente (Q/F) y un volumen de distribución aparente en el compartimento periférico (V_3/F) de 3,7 veces y 8 veces superior, respectivamente, comparado con el de los sujetos sanos.

Población pediátrica

Tras una dosis única por vía oral de pomalidomida en niños y adultos jóvenes con un tumor cerebral primario, recidivante o progresivo, la mediana de la T_{max} fue de 2-4 horas tras la dosis y correspondió a valores de la media geométrica de la C_{max} (CV %) de 74,8 (59,4 %), 79,2 (51,7 %) y 104 (18,3 %) ng/ml a los niveles de dosis de 1,9, 2,6 y 3,4 mg/m², respectivamente. El AUC_{0-24} y el AUC_{0-inf} siguieron tendencias similares, con una exposición total dentro del intervalo de aproximadamente 700-800 h·ng/ml con las dos dosis más bajas y aproximadamente 1200 h·ng/ml con la dosis alta. Las estimaciones de la semivida estuvieron dentro de un intervalo aproximado de 5-7 horas. No hubo una tendencia clara que se pudiera atribuir a la estratificación por edad y al uso de corticoesteroides con la DMT.

En términos generales, los datos indican que el AUC aumentó de forma casi proporcional al aumento de la dosis de pomalidomida, mientras que el aumento de la C_{max} fue, por lo general, menos que proporcional.

Se determinó la farmacocinética de pomalidomida tras la administración oral a niveles de dosis de 1,9 mg/m²/día a 3,4 mg/m²/día en 70 pacientes de entre 4 y 20 años de edad en un análisis integrado de los ensayos fase I y fase II llevados a cabo en tumores cerebrales pediátricos recidivantes o progresivos. Los perfiles de concentración de pomalidomida frente al tiempo se describieron adecuadamente con un modelo FC monocompartimental con absorción y eliminación de primer orden. Pomalidomida presentó una FC lineal e invariable en el tiempo, con una variabilidad moderada. Los valores típicos de Cl/F , Vc/F , Ka y período de latencia de pomalidomida fueron 3,94 l/h, 43,0 l, 1,45 h⁻¹ y 0,454 h, respectivamente. La semivida de eliminación terminal de pomalidomida fue de 7,33 horas. A excepción del área de superficie corporal (ASC), ninguna de las covariables evaluadas, incluidas la edad y el sexo, tuvieron un efecto sobre la FC de pomalidomida. Aunque se identificó el ASC como una covariable estadísticamente significativa del Cl/F y el Vc/F de la pomalidomida, no se consideró que la repercusión del ASC sobre los parámetros de exposición tuviera relevancia clínica.

En términos generales, no existe ninguna diferencia significativa en la FC de pomalidomida entre los pacientes pediátricos y los adultos.

Pacientes de edad avanzada

Según los análisis de farmacocinética poblacional, llevados a cabo en sujetos sanos y en pacientes con mieloma múltiple, no se observó ninguna influencia significativa de la edad (19-83 años) en el aclaramiento oral de pomalidomida. En los ensayos clínicos, no se precisó el ajuste de la dosis en la población de edad avanzada (>65 años) expuesta a pomalidomida (ver sección 4.2).

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 por el aclaramiento de la creatinina o la tasa de filtración glomerular estimada [TFGe]), en comparación con los pacientes con una función renal normal ($CrCl \geq 60$ ml/minuto). La exposición media a pomalidomida normalizada según el AUC fue del 98,2 %, con un intervalo de confianza del 90 % (de 77,4 % al 120,6 %) en los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe de ≥ 30 a ≤ 45 ml/minuto/1,73 m²), en comparación con los pacientes con una función renal normal. La exposición media a pomalidomida normalizada según el AUC fue del 100,2 %, con un intervalo de confianza del 90 % (del 79,7 % al 127,0 %) en los pacientes con insuficiencia renal grave que no precisaban diálisis ($CrCl < 30$ o TFGe < 30 ml/minuto/1,73 m²), en comparación con los pacientes con una función renal normal. La exposición media a pomalidomida normalizada según el AUC aumentó en un 35,8 %, con un IC del 90 % (de 7,5 % al 70,0 %) en los pacientes con insuficiencia renal grave ($CrCl < 30$ ml/minuto y que precisaron diálisis), en comparación con los pacientes con una función renal normal. Las variaciones medias en la

exposición a pomalidomida en cada uno de estos grupos de insuficiencia renal no son de una magnitud tal que precisen un ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática

Los parámetros farmacocinéticos variaron ligeramente 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 la 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 tal que sea preciso ajustar la pauta posológica ni la dosis (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad de dosis repetidas

En ratas, la administración crónica de pomalidomida a dosis de 50, 250 y 1.000 mg/kg/día durante 6 meses se toleró bien. No se observaron efectos adversos hasta los 1.000 mg/kg/día (una tasa de exposición 175 veces más elevada que la dosis clínica de 4 mg).

En monos, la pomalidomida se evaluó en los 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 que se observaron en monos se asociaron a los sistemas hematopoyético y linforeticular. En el estudio de 9 meses de duración que se llevó a cabo en monos con dosis de 0,05, 0,1 y 1 mg/kg/día, se observó la morbilidad y la eutanasia anticipada de 6 monos con la dosis de 1 mg/kg/día y estas se atribuyeron a los efectos inmunosupresores (infección estafilocócica, disminución del recuento de linfocitos en sangre periférica, inflamación crónica del intestino grueso, linfocitopenia histológica e hipocelularidad de la médula ósea) a exposiciones elevadas de pomalidomida (tasa de exposición 15 veces superior, respecto a la dosis clínica de 4 mg). Estos efectos inmunosupresores tuvieron como resultado la eutanasia precoz de 4 monos, debido a un estado de salud deficiente (heces líquidas, falta de apetito, reducción de la ingesta de alimentos y pérdida de peso). La evaluación histopatológica de estos animales mostró una inflamación crónica del intestino grueso y una atrofia de las vellosidades del intestino delgado. La infección estafilocócica se observó en 4 monos. Tres de estos animales respondieron al tratamiento antibiótico y uno falleció sin tratamiento. Además, los hallazgos consistentes con una leucemia mielógena aguda condujeron a la eutanasia de un mono, y las observaciones y la patología clínicas y/o alteraciones en la médula ósea que se observaron en este animal concordaban con la inmunosupresión.

Con la dosis de 1 mg/kg/día también se observó una proliferación mínima o leve en los conductos biliares, con aumentos asociados de la FA y la GGT también. 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. La concentración sin efectos adversos observados (CSEAO) fue de 0,1 mg/kg/día (0,5 veces la tasa de exposición respecto a la dosis clínica de 4 mg).

Genotoxicidad/carcinogenicidad

Pomalidomida no fue mutagénica en los ensayos mutacionales en bacterias y mamíferos y no provocó aberraciones cromosómicas en los linfocitos de la sangre periférica humana ni la formación de

micronúcleos en los eritrocitos policromáticos de la médula ósea de ratas a las que se les administraron dosis de hasta 2.000 mg/kg/día.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Fertilidad y desarrollo embrionario temprano

En un estudio sobre fertilidad y desarrollo embrionario temprano realizado en ratas, se administró pomalidomida a machos y hembras a dosis de 25, 250 y 1.000 mg/kg/día. La exploración uterina en la gestación en el día 13 mostró una reducción del número medio de embriones viables y un aumento de la pérdida postimplantacional con todos los niveles de dosis. Por lo tanto, la CSEAO de estos efectos observados fue < 25 mg/kg/día (el AUC_{24h} fue de 39 960 ng·h/ml) [nanogramo·hora/mililitros] para la dosis más baja analizada, y la tasa de exposición fue 99 veces relativa a la dosis clínica de 4 mg). Cuando los machos tratados en este estudio se aparearon con hembras no tratadas, todos los parámetros uterinos fueron comparables a los de los controles. Según estos resultados, los efectos observados fueron atribuibles al tratamiento de las hembras.

Desarrollo embriofetal

Pomalidomida resultó ser teratogena tanto en ratas como en conejos cuando se administró durante la etapa de mayor organogénesis. En el estudio de toxicidad sobre el desarrollo embriofetal llevado a cabo en ratas, se observaron malformaciones relacionadas con la ausencia de vejiga urinaria, ausencia de glándula tiroidea y fusión y desalineación de los elementos de las vértebras lumbares y torácicas (arcos centrales y/o neurales) a todos los niveles de dosis (25, 250 y 1.000 mg/kg/día).

En este estudio, no se observó toxicidad materna. Por lo tanto, la CSEAO materna fue de 1.000 mg/kg/día, y la CSEAO para la toxicidad para el desarrollo fue de < 25 mg/kg/día (el AUC_{24h} fue de 34 340 ng·h/ml en el día 17 de gestación con la dosis más baja analizada, y la tasa de exposición fue 85 veces comparada con la dosis clínica de 4 mg). En conejos, pomalidomida, a dosis de entre 10 y 250 mg/kg produjo malformaciones en el desarrollo embriofetal. Se observó un aumento de las anomalías cardíacas a todas las dosis, con aumentos relevantes con 250 mg/kg/día. Con 100 y 250 mg/kg/día, se produjeron ligeros aumentos de la pérdida postimplantacional y ligeras disminuciones de los pesos corporales fetales. Con la dosis de 250 mg/kg/día, las malformaciones fetales incluyeron anomalías en las extremidades (extremidades anteriores y posteriores dobladas y/o giradas, ausencia de dedos o dedos no unidos) y malformaciones esqueléticas asociadas (metacarpiano no osificado, metacarpiano y falange no alineados, ausencia de dedos, falange no osificada y tibia corta no osificada o doblada); dilatación moderada de los ventrículos laterales del cerebro; ubicación anómala de la arteria subclavia derecha; ausencia de 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 tarsianos osificados. Se observó una ligera reducción del aumento del peso materno, una reducción significativa de los triglicéridos y una reducción significativa del peso absoluto y relativo del bazo con dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día. La CSEAO materna fue de 10 mg/kg/día, y la CSEAO para el desarrollo fue de < 10 mg/kg/día (el AUC_{24h} fue de 418 ng·h/ml en el día 19 de gestación para la dosis más baja analizada, lo que fue similar a la obtenida con la dosis clínica de 4 mg).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Almidón pregelatinizado
Maltodextrina

Crospovidona
Sílice coloidal anhidra
Fumarato de estearilo y sodio

Cubierta de la cápsula

Pomalidomida Grindeks 1 mg cápsulas duras EFG

Gelatina
Dióxido de titanio (E-171)
Óxido de hierro amarillo (E-172)
Óxido de hierro negro (E-172)
Negro brillante PN (E-151)
Azul patente V (E-131)
Carmoisina, azorrubina (E-122)
Azul brillante FCF (E-133)

Pomalidomida Grindeks 2 mg cápsulas duras EFG

Gelatina
Dióxido de titanio (E-171)
Amarillo anaranjado FCF (E-110)
Negro brillante PN (E-151)
Azul patente V (E-131)
Carmoisina, azorrubina (E-122)

Pomalidomida Grindeks 3 mg cápsulas duras EFG

Gelatina
Dióxido de titanio (E-171)
Negro brillante PN (E-151)
Azul patente V (E-131)
Carmoisina, azorrubina (E-122)
Azul brillante FCF (E-133)
Eritrosina (E-127)

Pomalidomida Grindeks 4 mg cápsulas duras EFG

Gelatina
Dióxido de titanio (E-171)
Azul brillante FCF (E-133)
Negro brillante PN (E-151)
Azul patente V (E-131)
Carmoisina, azorrubina (E-122)
Eritrosina (E-127)

Tinta de impresión

Goma laca (E-904)
Dióxido de titanio (E-171)
Hidróxido de sodio
Propilenglicol (E-1520)
Povidona (E-1201)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PCTFE/PVC/aluminio en cajas de cartón con 21 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las cápsulas no se deben abrir ni triturar. Si el polvo de pomalidomida entra en contacto con la piel, se debe lavar bien la piel inmediatamente con abundante agua y jabón. Si la pomalidomida entra en contacto con las mucosas, se deben aclarar bien con agua.

Los profesionales sanitarios y los cuidadores se deben poner guantes desechables cuando manipulen el blíster o la cápsula. 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 tengan la sospecha de estar embarazadas no deben manipular el blíster ni la cápsula (ver sección 4.4).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. El medicamento no usado se debe devolver al farmacéutico al final del tratamiento.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53,
Rīga, LV-1057,
Letonia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pomalidomida Grindeks 1 mg cápsulas duras EFG. 90.034
Pomalidomida Grindeks 2 mg cápsulas duras EFG. 90.035
Pomalidomida Grindeks 3 mg cápsulas duras EFG. 90.036
Pomalidomida Grindeks 4 mg cápsulas duras EFG. 90.037

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>