FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pomalidomida Erawya 1 mg cápsulas duras EFG
Pomalidomida Erawya 2 mg cápsulas duras EFG
Pomalidomida Erawya 3 mg cápsulas duras EFG
Pomalidomida Erawya 4 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Pomalidomida Erawya 1 mg cápsulas duras EFG
Cada cápsula dura contiene 1 mg de pomalidomida
Excipientes con efecto conocido
Cada cápsula de 1 mg contiene 25 mg de lactosa (como lactosa anhidra).

Pomalidomida Erawya 2 mg cápsulas duras EFG
Cada cápsula dura contiene 2 mg de pomalidomida
Excipientes con efecto conocido
Cada cápsula contiene 50 mg de lactosa (como lactosa anhidra).

Pomalidomida Erawya 3 mg cápsulas duras EFG
Cada cápsula dura contiene 3 mg de pomalidomida
Excipientes con efecto conocido
Cada cápsula contiene 75 mg de lactosa (como lactosa anhidra).

Pomalidomida Erawya 4 mg cápsulas duras EFG
Cada cápsula dura contiene 4 mg de pomalidomida
Excipientes con efecto conocido
Cada cápsula contiene 100 mg de lactosa (como lactosa anhidra).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula)

Pomalidomida Erawya 1 mg cápsulas duras EFG
La cápsula dura de tamaño 4 (14,3 mm de largo) tiene tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color marfil con la inscripción “1 mg” en negro.

Pomalidomida Erawya 2 mg cápsulas duras EFG
La cápsula dura de tamaño 4 (14,3 mm de largo) tiene tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color naranja claro con la inscripción “2 mg” en blanco.

Pomalidomida Erawya 3 mg cápsulas duras EFG
La cápsula dura de tamaño 2 (18 mm de largo) tiene tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color verde claro con la inscripción “3 mg” en blanco.

Pomalidomida Erawya 4 mg cápsulas duras EFG

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La cápsula dura de tamaño 2 (18 mm de largo) tiene tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color azul claro con la inscripción “4 mg” en blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2. Posología y forma de administración

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

La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio (ver sección 4.4).

Posología

Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona
La dosis inicial recomendada de pomalidomida es de 4 mg tomados una vez al día por vía oral, en los días del 1 al 14 de ciclos repetidos de 21 días.

Pomalidomida se administra en combinación con bortezomib y dexametasona, como se muestra en la Tabla 1.
La dosis inicial recomendada de bortezomib es de 1,3 mg/m^2 una vez al día por vía intravenosa o subcutánea en los días que se muestran en la Tabla 1. La dosis recomendada de dexametasona es de 20 mg tomados una vez al día por vía oral en los días que se muestran en la Tabla 1.

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

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Dexametasona (20 mg) *	•	•						•	•												

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

Modificación o interrupción de la dosis de pomalidomida
Para iniciar un nuevo ciclo de pomalidomida, el recuento de neutrófilos debe ser ≥1 x 10^9/l y el recuento de plaquetas debe ser ≥ 50 x 10^9/l.
Las instrucciones para la interrupción o reducción de la dosis por reacciones adversas relacionadas con pomalidomida se indican en la Tabla 2 y los niveles de dosis se definen en la Tabla 3 a continuación:

Tabla 2 Instrucciones para la modificación de la dosis de pomalidomida∞

Toxicidad	Modificación de la dosis
Neutropenia* RAN** < 0,5 x 10^9/l o neutropenia febril (fiebre ≥ 38,5 ºC y RAN <1 x 10^9/l)	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Control semanal del hemograma completo***.
RAN vuelve a ≥ 1 x 10^9/l	Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Con cada disminución posterior a < 0,5 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida.
RAN vuelve a ≥ 1 x 10^9/l	Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Trombocitopenia Recuento de plaquetas < 25 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Control semanal del hemograma completo***.
Recuento de plaquetas vuelve a ≥ 50 x 10^9/l	Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Con cada disminución posterior a < 25 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida.
Recuento de plaquetas vuelve a ≥ 50 x 10^9/l	Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Exantema Exantema = grado 2-3	Considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con pomalidomida.
Exantema = grado 4 o formación de ampollas (incluyendo angioedema, reacción anafiláctica, erupción ampollosa o exfoliativa o si se sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos [síndrome de DRESS])	Suspender definitivamente el tratamiento (ver sección 4.4).
Otros Otras reacciones adversas relacionadas con pomalidomida ≥ grado 3	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Reanudar el tratamiento a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior en el siguiente ciclo (la reacción adversa debe desaparecer o mejorar a grado ≤ 2 antes de reanudar el tratamiento).

∞ Las instrucciones para la modificación de la dosis de esta tabla son aplicables a pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona y a pomalidomida en combinación con dexametasona.
*En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento.
**RAN – Recuento absoluto de neutrófilos;
***CBC-Hemograma completo.

Tabla 3 Reducción de la dosis de pomalidomida∞

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

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

Inhibidores potentes del CYP1A2
Si se administran inhibidores potentes del CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacino, enoxacino y fluvoxamina) de forma concomitante con pomalidomida, se debe reducir la dosis de pomalidomida en un 50 % (ver las secciones 4.5 y 5.2).

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

Interrupción o modificación de la dosis de dexametasona
Las instrucciones sobre interrupciones o reducciones de las dosis para reacciones adversas relacionadas con dosis bajas de dexametasona se indican en las Tablas 4 y 5 a continuación. Sin embargo, será cada médico quien decida si se debe interrumpir o reanudar la dosis, de acuerdo con la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP).

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 H2 o equivalentes. Reducir la dosis en un nivel de dosis si los síntomas persisten.
Dispepsia ≥ grado 3	Interrumpir la administración hasta que se controlen los síntomas. Añadir antihistamínicos H2 o equivalentes y reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Edema ≥ grado 3	Usar diuréticos según sea necesario y reducir la dosis en un nivel de dosis.
Confusión o cambios en el estado de ánimo ≥ grado 2	Interrumpir la administración hasta que desaparezcan los síntomas. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Debilidad muscular ≥ grado 2	Interrumpir la administración hasta que la debilidad muscular sea ≤ grado 1. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Hiperglucemia ≥ grado 3	Reducir la dosis en un nivel de dosis. Tratar con insulina o hipoglucemiantes orales según sea necesario.
Pancreatitis aguda	Suspensión de dexametasona del régimen de tratamiento del paciente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Otras reacciones adversas relacionadas con dexametasona ≥ grado 3	Interrumpir la administración de dexametasona hasta que las reacciones adversas sean de grado ≤ 2. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.

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

Tabla 5 Reducción de la dosis de dexametasona

Nivel de dosis	≤ 75 años de edad Dosis (ciclo 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 de edad Dosis (ciclo 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

Dexametasona se debe suspender si el paciente es incapaz de tolerar 8 mg si es ≤ 75 años de edad o 4 mg si es > 75 años de edad.

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

Pomalidomida en combinación con dexametasona
La dosis inicial recomendada de pomalidomida es de 4 mg tomados por vía oral una vez al día, en los días del 1 al 21 de cada ciclo de 28 días.

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

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

Interrupción o modificación de la dosis de pomalidomida
Las instrucciones sobre interrupciones o reducciones de la dosis por reacciones adversas relacionadas con pomalidomida se indican en las Tablas 2 y 3.

Interrupción o modificación de la dosis de dexametasona
Las instrucciones sobre la modificación de la dosis por reacciones adversas relacionadas con dexametasona se indican en la Tabla 4. Las instrucciones sobre la reducción de la dosis por reacciones adversas relacionadas con dexametasona se indican en la Tabla 6 a continuación. Sin embargo, será cada médico quien decida si se debe interrumpir o reanudar la dosis, de acuerdo con la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) en vigor.

Tabla 6 Reducción de la dosis de dexametasona

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Dexametasona se debe suspender si el paciente es incapaz de tolerar 10 mg si es ≤ 75 años de edad o 8 mg si es > 75 años de edad.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No se requiere ningún ajuste de dosis de pomalidomida.

Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona
En pacientes de > 75 años de edad, la dosis inicial de dexametasona es de:
- Para los ciclos 1 al 8: 10 mg una vez al día en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de cada ciclo de 21 días.
- Para los ciclos 9 en adelante: 10 mg una vez al día en los días 1, 2, 8 y 9 de cada ciclo de 21 días.

Pomalidomida en combinación con dexametasona
En pacientes de > 75 años de edad, la dosis inicial de dexametasona es de:
- 20 mg una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días.

Insuficiencia hepática
Los pacientes con una concentración sérica de bilirrubina total > 1,5 x LSN (límite superior de la normalidad) se excluyeron de los estudios clínicos. La insuficiencia hepática tiene un efecto modesto sobre la farmacocinética de pomalidomida (ver sección 5.2). No se requiere ajustar la dosis inicial de pomalidomida en pacientes con insuficiencia hepática según definen los criterios de Child-Pugh. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitorizados cuidadosamente por si presentan reacciones adversas y se debe reducir la dosis o suspender la administración de pomalidomida según sea necesario.

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

Población pediátrica
No hay un uso relevante de pomalidomida en niños de 0 a 17 años de edad para la indicación de mieloma múltiple.
Fuera de sus indicaciones autorizadas, pomalidomida se ha estudiado en niños de 4 a 18 años de edad con tumores encefálicos recidivantes o progresivos, sin embargo, los resultados de los estudios no permitieron concluir que los beneficios compensen los riesgos de ese uso. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

Forma de administración

Vía oral.
Pomalidomida Erawya debe tomarse por vía oral a la misma hora cada día. Las cápsulas no deben abrirse, romperse ni masticarse (ver sección 6.6). Las cápsulas deben tomarse enteras, preferiblemente con agua, con o sin alimentos. Si el paciente olvida tomar una dosis de pomalidomida un día, el paciente debe entonces tomar la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual. Los pacientes no deben ajustar la dosis para compensar una dosis olvidada en días anteriores.

Se recomienda presionar solo en un extremo de la cápsula para sacarla del blíster y reducir así el riesgo de deformación o rotura de la cápsula.

4.3. Contraindicaciones

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Embarazo.
- Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo (ver las secciones 4.4 y 4.6).
- Pacientes varones incapaces de seguir o cumplir las medidas anticonceptivas requeridas (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

Pomalidomida no debe tomarse durante el embarazo ya que es esperable un efecto teratogénico. Pomalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida. Talidomida es un teratógeno conocido en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Pomalidomida tiene un efecto teratogénico en ratas y conejos cuando se administra durante el periodo de mayor organogénesis (ver sección 5.3).

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

Criterios para definir a las mujeres que no tienen capacidad de gestación

Se considera que una paciente o la pareja de un paciente varón no tiene capacidad de gestación si cumple por lo menos uno de los siguientes criterios:

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

Asesoramiento

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

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

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

- La paciente cumple las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo, incluida la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

confirmación de que tiene un nivel de comprensión adecuado.
- La paciente ha aceptado las condiciones mencionadas anteriormente.

En el caso de pacientes varones que toman pomalidomida, los datos farmacocinéticos han demostrado que pomalidomida está presente en el semen humano durante el tratamiento. Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación potencialmente prolongado, como la insuficiencia hepática, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:
- Comprende el riesgo teratogénico esperado si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación.
- Comprende la necesidad del uso de preservativos si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación que no utiliza métodos anticonceptivos eficaces, durante todo el tratamiento, durante la interrupción de la administración y durante los 7 días posteriores a la interrupción de la dosis y/o el cese del tratamiento. Esto incluye a los varones vasectomizados, que deben utilizar preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación ya que pomalidomida puede estar presente en el semen aún en ausencia de espermatozoides.
- Comprende que si su pareja se queda embarazada mientras él está tomando pomalidomida o durante los 7 días posteriores a la suspensión del tratamiento con pomalidomida, debe informar inmediatamente a su médico y es recomendable derivar a su pareja a un médico especialista o con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento.

Anticoncepción

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

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:
- Implante
- Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel
- Sistemas “depot” de liberación de acetato de medroxiprogesterona
- Ligadura de trompas
- Relaciones sexuales sólo con varones vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos
- Inhibidores de la ovulación que contienen progestágeno solo (p. ej., desogestrel)

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con mieloma múltiple que toman pomalidomida y dexametasona, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados (ver también sección 4.5). Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, debe cambiar a uno de los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente. El riesgo aumentado de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede verse reducida durante el tratamiento concomitante con dexametasona (ver sección 4.5).

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Pruebas de embarazo

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

Antes de iniciar 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

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

Precauciones adicionales

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

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

Los profesionales sanitarios y cuidadores se deben poner guantes desechables cuando manipulen el blíster o la cápsula. Las mujeres embarazadas o que sospechen que puedan estarlo no deben manipular el blíster ni la cápsula (ver sección 6.6).

Material informativo, restricciones de prescripción y dispensación

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a pomalidomida, el titular de la autorización de comercialización distribuirá material informativo a los profesionales sanitarios, para reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de pomalidomida, para proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y para asesorar sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico debe informar al paciente acerca del riesgo teratogénico esperado y de las estrictas medidas de prevención de embarazo, especificadas en el Programa de Prevención de Embarazo así como proporcionarle un folleto informativo adecuado, una tarjeta de información para el paciente y/o una herramienta equivalente según lo acordado con cada autoridad nacional competente. Se ha implementado un sistema nacional de distribución controlada en colaboración con cada autoridad nacional competente. El sistema de distribución controlada incluye el uso de una tarjeta de información para el paciente y/o una herramienta equivalente para el control de la prescripción y/o dispensación, así como la recogida de información en relación con la indicación terapéutica, para monitorizar el uso en una indicación no autorizada dentro del territorio nacional. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación se deben realizar el mismo día. La dispensación de pomalidomida en mujeres con

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

capacidad de gestación se debe hacer dentro de los 7 días de prescripción y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo supervisada por un médico. Las prescripciones a mujeres con capacidad de gestación pueden tener una duración máxima de tratamiento de 4 semanas, de acuerdo con las pautas posológicas de las indicaciones aprobadas (ver sección 4.2), y las prescripciones para el resto de pacientes pueden tener una duración máxima de 12 semanas.

Eventos hematológicos

La reacción adversa hematológica de grado 3 o 4 notificada con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario fue la neutropenia, seguido de anemia y trombocitopenia. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de posibles reacciones adversas hematológicas, especialmente neutropenia. Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Los médicos deben estar atentos a los signos de hemorragia en los pacientes, incluyendo epistaxis, especialmente en el caso de medicación concomitante conocida por aumentar el riesgo de sangrado (ver sección 4.8). Debe efectuarse a los pacientes un hemograma completo semanal en el momento basal, durante las primeras 8 semanas y después mensualmente. Puede ser necesaria una modificación de la dosis (ver sección 4.2). Los pacientes pueden requerir el uso de hemoderivados y/o factores de crecimiento.

Eventos tromboembólicos

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y eventos trombóticos arteriales (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes tratados con pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona o en combinación con dexametasona (ver sección 4.8). Los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente monitorizados. Se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (p. ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico o edema de las extremidades. Es recomendable el uso de terapia anticoagulante (si no está contraindicada), como el ácido acetilsalicílico, warfarina, heparina o clopidogrel, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. Después de una cuidadosa evaluación de los factores de riesgo subyacentes del paciente individual, se debe tomar una decisión respecto al uso de medidas profilácticas. En los estudios clínicos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico profiláctico o terapia antitrombótica alternativa. El uso de agentes eritropoyéticos conlleva un riesgo de eventos trombóticos incluyendo tromboembolismo. Por lo tanto, deben emplearse con precaución los agentes eritropoyéticos así como otros agentes que puedan aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.

Trastornos tiroideos

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

Neuropatía periférica

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

Disfunción cardíaca significativa

Se excluyó de los estudios clínicos con pomalidomida a los pacientes con una disfunción cardíaca significativa (insuficiencia cardíaca congestiva [Clase III o IV de la NY Heart Association]; infarto de miocardio dentro de los 12 meses desde el inicio del estudio; angina de pecho inestable o mal controlada).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se han notificado acontecimientos cardíacos, que incluyen insuficiencia cardiaca congestiva, edema pulmonar y fibrilación auricular (ver sección 4.8), especialmente en pacientes con enfermedad cardiaca preexistente o factores de riesgo cardiacos. Se deben adoptar las precauciones adecuadas al considerar el tratamiento de estos pacientes con pomalidomida, incluido el control periódico para detectar la presencia de signos y síntomas de acontecimientos cardíacos.

Síndrome de lisis tumoral

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

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han notificado segundas neoplasias malignas primarias, como cáncer de piel no melanoma, en pacientes en tratamiento con pomalidomida (ver sección 4.8). Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer por si aparecieran segundas neoplasias malignas primarias e instaurar el tratamiento indicado.

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

Se han notificado angioedema, reacción anafiláctica y reacciones dermatológicas graves, tales como SSJ, NET y síndrome de DRESS, con el uso de pomalidomida (ver sección 4.8). Los médicos deben informar a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y deben indicarles que busquen atención médica inmediata si desarrollan estos síntomas. Se debe interrumpir el tratamiento con pomalidomida en el caso de erupción ampollosa o exfoliativa, o si se sospecha de SSJ, NET o síndrome de DRESS, y no se debe reanudar una vez suspendido por estas reacciones. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves asociadas a talidomida o lenalidomida. Estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad y no deben tomar pomalidomida. Se debe considerar la interrupción o suspensión de pomalidomida si se presenta exantema de grado 2 o 3. Se debe suspender definitivamente el tratamiento con pomalidomida si se presenta angioedema y reacción anafiláctica.

Mareo y confusión

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

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

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

Trastornos hepáticos

Se han observado concentraciones notablemente elevadas de alanina aminotransferasa y bilirrubina en los pacientes tratados con pomalidomida (ver sección 4.8). Se han notificado también casos de hepatitis que provocaron la suspensión de pomalidomida. Se recomienda controlar periódicamente la función hepática durante los primeros 6 meses de tratamiento con pomalidomida y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Infecciones

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

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

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

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

Información sobre excipientes

Pomalidomida Erawya contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactosa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de pomalidomida sobre otros medicamentos

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

Efecto de otros medicamentos sobre pomalidomida

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Dexametasona

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad de gestación / Anticonceptivos en varones y mujeres

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tratada con pomalidomida se queda embarazada, se debe suspender el tratamiento y derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Si un paciente varón toma pomalidomida y su pareja se queda embarazada, se recomienda derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Pomalidomida está presente en el semen humano. Como medida de precaución, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida deben usar preservativos durante todo el tratamiento, durante la interrupción de la administración y hasta 7 días después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo (ver las 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 con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones para la prevención del embarazo (ver las 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 que estaban siendo amamantadas tras administrar el medicamento a la madre. Debido a las posibles reacciones adversas en niños con lactancia 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se sabe que pomalidomida tiene un efecto negativo sobre la fertilidad y que es teratogénica en los animales. Tras su administración a conejas embarazadas, pomalidomida atravesó la placenta y se detectó en la sangre fetal (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 notan estos efectos, se debe advertir a los pacientes de que no deben conducir automóviles, utilizar máquinas o realizar cualquier actividad peligrosa durante su tratamiento con pomalidomida.

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

Pomalidomida en combinación con dexametasona
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos han sido los trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo anemia (45,7%), neutropenia (45,3%) y trombocitopenia (27%); trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, incluyendo fatiga (28,3%), pirexia (21%) y edema periférico (13%); e infecciones e infestaciones incluyendo neumonía (10,7%). Las reacciones adversas relacionadas con neuropatía periférica fueron notificadas en el 12,3% de los pacientes y las reacciones adversas de embolismo o tromboembolismo venoso fueron notificadas en el 3,3% de los pacientes. Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes estaban relacionadas con trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo neutropenia (41,7%), anemia (27%) y trombocitopenia (20,7%); infecciones e infestaciones, incluyendo neumonía (9%); y trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, incluyendo fatiga (4,7%), pirexia (3%) y edema periférico (1,3%). La reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia fue la neumonía (9,3%). Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen neutropenia febril (4,0%), neutropenia (2,0%), trombocitopenia (1,7%) y reacciones adversas de TEV (1,7%).

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona, con pomalidomida en combinación con dexametasona y durante la farmacovigilancia poscomercialización se incluyen en la Tabla 7, según el sistema de clasificación por órganos (SOC, por sus siglas en inglés) y la frecuencia para todas las reacciones adversas (RAM) y para las reacciones adversas de grado 3 o 4.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las frecuencias se definen, según las guías actuales, como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); y poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 7 Reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en ensayos clínicos y en el ámbito poscomercialización

Combinación del tratamiento	**Pomalidomida/ bortezomib/dexametasona**		**Pomalidomida/ dexametasona**	
Clasificación por órganos y sistemas /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 las 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	-	-
Choque séptico	Frecuentes	Frecuentes	-	-
Sepsis neutropénica	-	-	Frecuentes	Frecuentes
Colitis por *Clostridium difficile*	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 de las vías urinarias	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 de piel de células basales	-	-	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Carcinoma de piel de células escamosas	-	-	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*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos del sistema inmunológico				
Angioedema	-	-	Frecuentes*	Poco frecuentes*
Urticaria	-	-	Frecuentes*	Poco frecuentes*
Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida*	Frecuencia no conocida*	-	-
Rechazo del trasplante de órganos sólidos	Frecuencia no conocida*	-	-	-
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo	Poco frecuentes*	-	-	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipopotasemia	Muy frecuentes	Frecuentes	-	-
Hiperglucemia	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 sensitiva periférica	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 conciencia	-	-	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia intracraneal	-	-	Frecuentes*	Poco frecuentes*
Accidente cerebrovascular	-	-	Poco frecuentes*	Poco frecuentes*
Trastornos oculares				
Catarata	Frecuentes	Frecuentes	-	-
Trastornos del oído y del laberinto				
Vértigo	-	-	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos cardiacos				
Fibrilación auricular	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes*	Frecuentes*
Insuficiencia cardiaca	-	-	Frecuentes*	Frecuentes*
Infarto de miocardio	-	-	Frecuentes*	Poco frecuentes*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 abdominal superior	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	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Prurito	-	-	Frecuentes	-
Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos	-	-	Frecuencia no conocida*	Frecuencia no conocida*
Necrolisis 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	-	-
Lumbalgia	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	Frecuentes	Frecuentes	-	-

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

cardiogénico				
Edema	Frecuentes	Frecuentes	-	-
Exploraciones complementarias				
Aumento de la 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 del ácido úrico en sangre	-	-	Frecuentes*	Poco frecuentes*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Caída	Frecuentes	Frecuentes	-	-

* Notificadas durante el uso poscomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las frecuencias de esta sección proceden de estudios clínicos 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 causa defectos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Pomalidomida tiene un efecto teratogénico en ratas y conejos cuando se administra durante el periodo de mayor organogénesis (ver las secciones 4.6 y 5.3). Si se toma pomalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogénico de pomalidomida en los seres 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] de grado 3 o 4). La neutropenia conllevó la suspensión de pomalidomida en el 0,7% de los pacientes y fue grave en una minoría.
Se notificó neutropenia febril (NF) 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, conllevó la suspensión de pomalidomida en el 0,7% (Pom+Btz+Dex) y en 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 las secciones 4.2 y 4.4).
La neutropenia y la trombocitopenia tendieron a ocurrir 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 (el 34,9% [Pom+Btz+Dex] y el 24,0% [Pom+Dex] fueron de grado 3 o 4). Las infecciones notificadas con mayor frecuencia fueron la neumonía y la infección del tracto respiratorio superior. 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 conllevaron la suspensión de pomalidomida en el 3,6% (Pom+Btz+Dex) y en el 2,0% (Pom+Dex) de los pacientes.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Eventos tromboembólicos
La profilaxis con ácido acetilsalicílico (y otros anticoagulantes en pacientes de alto riesgo) fue obligatoria para todos los pacientes participantes en los estudios clínicos. Se recomienda terapia anticoagulante (a no ser que esté contraindicada) (ver sección 4.4).

Se produjeron eventos tromboembólicos venosos (TEV) en un 12,2% (Pom+Btz+Dex) y en un 3,3% (Pom+Dex) de los pacientes (el 5,8% [Pom+Btz+Dex] y el 1,3% [Pom+Dex] fueron de grado 3 o 4). El TEV se notificó como grave en el 4,7% (Pom+Btz+Dex) y en el 1,7% (Pom+Dex) de los pacientes, no se notificó ninguna reacción adversa mortal, y el TEV se asoció con la suspensión de pomalidomida hasta en un 2,2% (Pom+Btz+Dex) de los pacientes.

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

Neuropatía periférica - pomalidomida en combinación con dexametasona
Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con neuropatía periférica en curso de grado ≥ 2. El 12,3% de los pacientes experimentaron neuropatía periférica (un 1,0% de grado 3 o 4). Ninguna de las neuropatías periféricas se notificó como grave y la neuropatía periférica condujo a la suspensión de la dosis en un 0,3% de los pacientes (ver sección 4.4).

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

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves
Se han notificado angioedema, reacción anafiláctica y reacciones cutáneas graves, incluidas SSJ, NET y síndrome de DRESS, con el uso de pomalidomida. Los pacientes con antecedentes de erupción grave asociada a lenalidomida o talidomida no deben recibir pomalidomida (ver sección 4.4).

Población pediátrica
Las reacciones adversas notificadas en pacientes pediátricos (de 4 a 18 años de edad) con tumores encefálicos recidivantes 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: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Se han evaluado dosis de pomalidomida de hasta 50 mg en dosis única en voluntarios sanos sin que se haya notificado ningún caso de reacción adversa grave relacionada con sobredosis. Se han evaluado dosis múltiples de hasta 10 mg una vez al día en pacientes con mieloma múltiple sin que se haya notificado

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ningún caso de reacción adversa grave relacionada con sobredosis. La toxicidad limitante de la dosis fue la mielosupresión. En los estudios, se descubrió que pomalidomida se elimina mediante hemodiálisis.

En caso de sobredosis, se recomienda terapia de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona
Se comparó la eficacia y seguridad de pomalidomida en combinación con bortezomib y dosis bajas de dexametasona (Pom+Btz+LD-Dex) frente a bortezomib y una dosis baja de dexametasona (Btz+LDDex) en un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto (CC-4047-MM-007) en pacientes adultos con mieloma múltiple que ya habían recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida, y que han demostrado una progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento. En el estudio se incluyeron y aleatorizaron un total de 559 pacientes: 281 en el grupo Pom+Btz+LD-Dex y 278 en el grupo Btz+LD-Dex. El 54% de los pacientes eran varones, con una mediana de edad para toda la población de 68 años (mín, máx: 27, 89 años). Aproximadamente un 70% de los pacientes eran refractarios a lenalidomida (71,2% en Pom+Btz+LD-Dex; 68,7% en Btz+LDDex). Alrededor de un 40% de los pacientes se encontraban en su primera recaída y aproximadamente un 73% de los pacientes habían recibido bortezomib como tratamiento previo.
Los pacientes del grupo Pom+Btz+LD-Dex tomaron 4 mg de pomalidomida por vía oral una vez al día los días 1 al 14 de cada ciclo de 21 días. Se administró bortezomib (1,3 mg/m^2/dosis) a los pacientes de los dos grupos del estudio los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de 21 días durante los ciclos 1 al 8 y los días 1 y 8 de un

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ciclo de 21 días durante los ciclos 9 y posteriores. Se administró una dosis baja de dexametasona (20 mg/día [≤ 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 al 8 y los días 1, 2, 8 y 9 de cada ciclo posterior de 21 días durante los ciclos 9 y posteriores. Se redujeron las dosis y se interrumpió temporalmente o suspendió el tratamiento según fue necesario para manejar la toxicidad (ver sección 4.2).

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

En la Tabla 8 se resumen los datos de eficacia utilizando como fecha de corte el 26 de octubre de 2017. En la Figura 1 se facilita la curva de Kaplan-Meier de la SLP para la población por IDT.

Tabla 8 Resumen de los datos de eficacia

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

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

[a] La mediana se basa en la estimación de Kaplan-Meier. [b] Intervalo de confianza del 95% de la mediana.

[c] Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

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

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

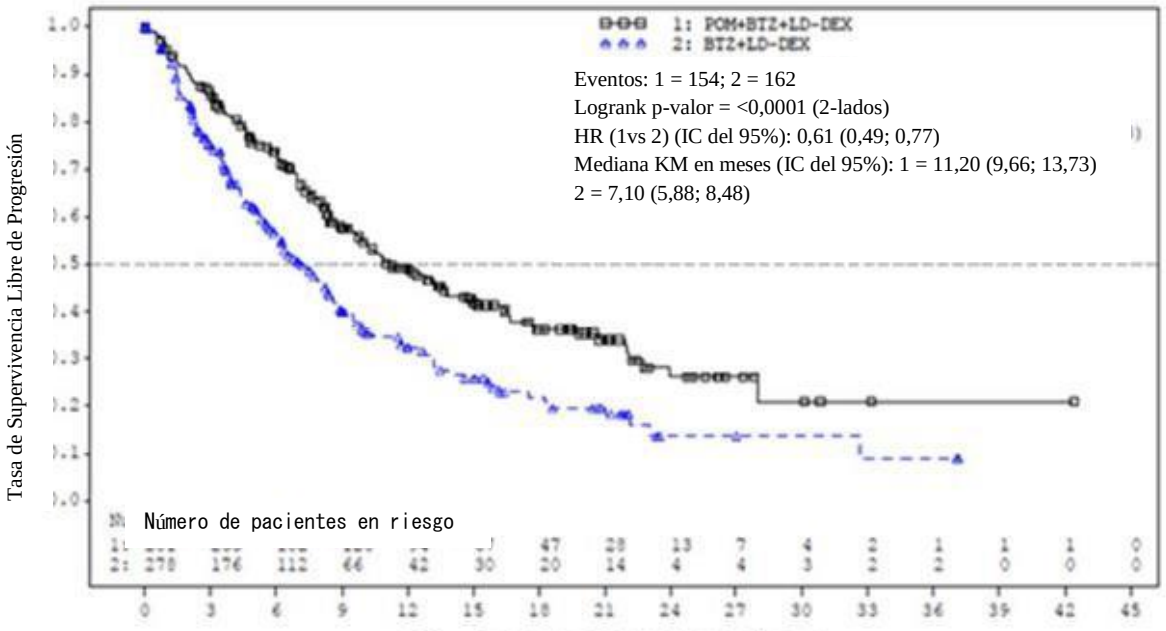
[f] El valor p se basa en una prueba CMH, estratificada por edad (< =75 frente a > 75), número de tratamientos antimieloma previos (1 frente a > 1), y beta-2 microglobulina en la selección (< 3,5 mg/l frente a ≥ 3,5 mg/l - ≤ 5,5 mg/l frente a > 5,5 mg/l).

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios



SLP – Tiempo desde la aleatorización (meses)

Fecha de corte: 26 de octubre de 2017

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

Pomalidomida en combinación con dexametasona
Se evaluó la eficacia y seguridad de pomalidomida en combinación con dexametasona en un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto (CC-4047-MM-003), donde se comparó el tratamiento de pomalidomida más una dosis baja de dexametasona (Pom + LD-Dex) frente a una dosis alta de dexametasona sola (HD-Dex) en pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario que ya habían recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que habían mostrado progresión de la enfermedad durante el último tratamiento. En el estudio participaron un total de 455 pacientes: 302 en el grupo Pom + LD-Dex y 153 en el grupo HD-Dex. La mayoría de los pacientes eran varones (59%) y caucásicos (79%); la mediana de edad de toda la población era de 64 años (mín, máx: 35, 87 años).

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

En la Tabla 9 se resumen los resultados de la SLP para la población por IDT. La Figura 2 presenta la curva de Kaplan-Meier de la SLP para la población por IDT.

Tabla 9 Tiempo de Supervivencia Libre de Progresión según revisión del IRAC basada en los criterios IMWG (prueba de log-rank estratificada) (población por IDT)

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

Nota: IC = intervalo de confianza; IRAC = Comité Independiente Revisor de Evaluación; NE = no estimable

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

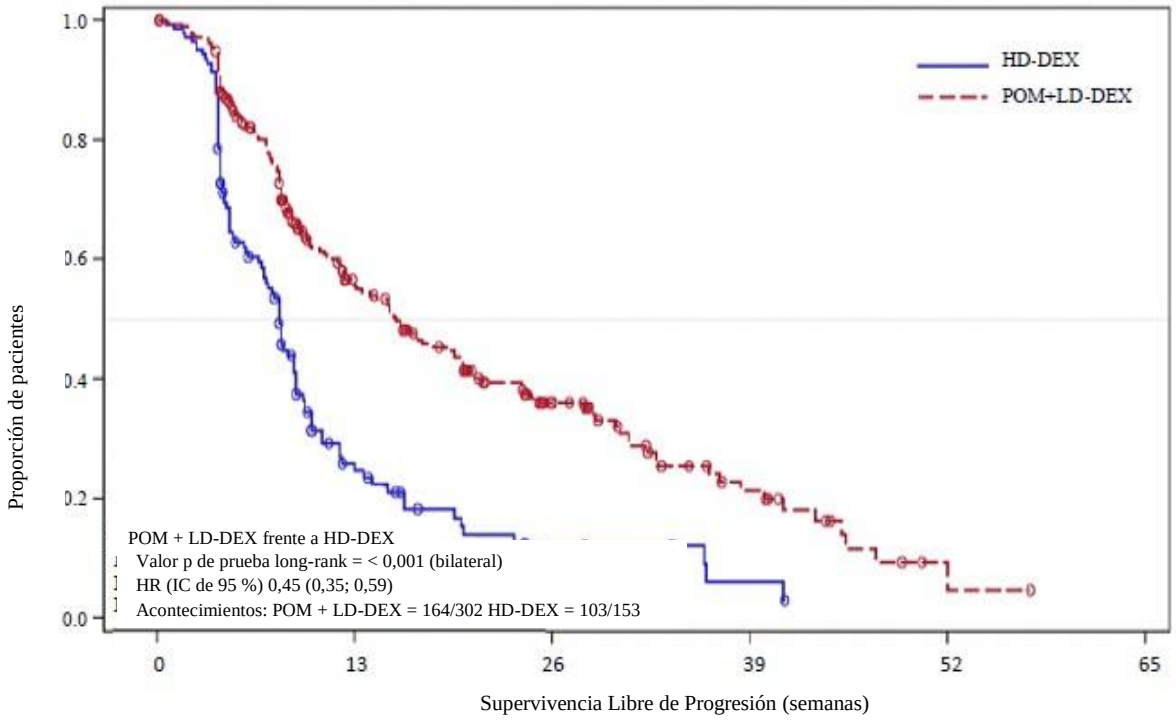
[b] Intervalo de confianza de 95 % de la mediana del tiempo de supervivencia libre de progresión.

[c] Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox que compara las funciones de riesgo asociadas con los grupos de tratamiento, estratificados por edad (≤ 75 frente a > 75), población con la enfermedad (refractario a lenalidomida y bortezomib frente a no refractario a estos dos principios activos), y número de terapias antimieloma previas (=2 frente a > 2).

[d] El valor P está basado en la prueba de log-rank estratificada con los mismos factores de estratificación arriba mencionados para el modelo de Cox. Fecha de corte: 7 de septiembre de 2012

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios



Fecha de corte: 7 de septiembre de 2012

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

La Tabla 10 resume los resultados de supervivencia global para la población por IDT. La curva Kaplan-Meier de SG para la población por IDT se presenta en la Figura 3.

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

Tabla 10 Supervivencia Global: población por IDT

	Estadísticas	Pom + LD-Dex (n = 302)	HD-Dex (n = 153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Censurado	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
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]
Razón de riesgo (Hazard Ratio) (Pom + LD-Dex:HD-Dex) [IC del 95 % bilateral[c]]		0,53 [0,37; 0,74]	
Valor P (bilateral) de la prueba de log-rank[d]		<0,001	

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

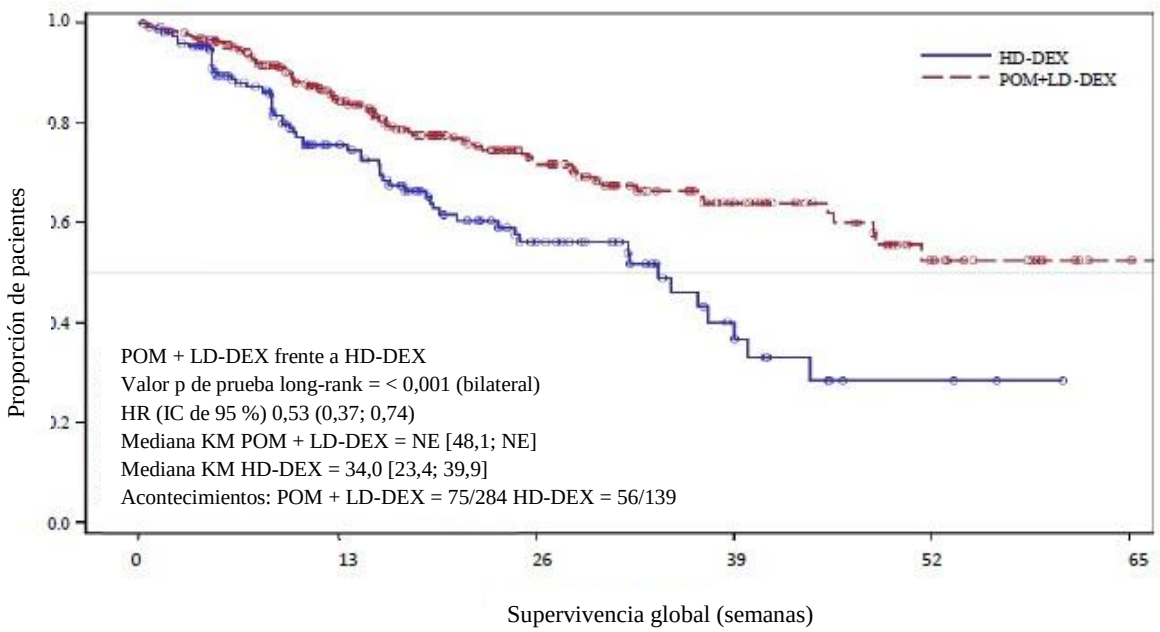
[a] La mediana está basada en la estimación de Kaplan-Meier.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

[c] Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox que compara las funciones de riesgo asociadas con los grupos de tratamiento.
[d] El valor P está basado en la prueba de log-rank no estratificada.
Fecha de corte: 7 de septiembre de 2012

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



Fecha de corte: 7 de septiembre de 2012

Población pediátrica

En un estudio fase I de escalada de dosis, de un solo grupo, abierto, se determinó que la dosis máxima tolerada (DMT) y/o la dosis recomendada para la fase II (DRF2) de pomalidomida en pacientes pediátricos era de 2,6 mg/m^2/día administrados por vía oral los días 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días.
En un estudio fase II multicéntrico, abierto y con grupos paralelos que se llevó a cabo en 52 pacientes pediátricos de 4 a 18 años de edad con glioma de alto riesgo, meduloblastoma, ependimoma o glioma protuberancial intrínseco difuso (GPID) recidivante o progresivo con localización primaria en el sistema nervioso central (SNC), tratados con pomalidomida, no se demostró eficacia.
En el estudio fase II, dos pacientes del grupo de glioma de alto riesgo (N=19) lograron una respuesta tal como se definió en el protocolo; uno de estos pacientes logró una respuesta parcial (RP) y el otro paciente logró estabilidad de la enfermedad (EE) a largo plazo, lo que dio como resultado una tasa de respuesta objetiva (RO) y EE a largo plazo del 10,5% (IC del 95%: 1,3; 33,1). Un paciente del grupo de ependimoma (N=9) alcanzó una EE a largo plazo, lo que dio como resultado una tasa de RO y de EE a largo plazo del 11,1% (IC del 95 %: 0,3; 48,2). No se observó ninguna RO o EE a largo plazo confirmada en ninguno de los pacientes evaluables en el grupo de glioma protuberancial intrínseco difuso (GPID) (N=9) ni en el grupo de meduloblastoma (N=9). En ninguno de los cuatro grupos paralelos evaluados en este estudio de fase II se alcanzó la variable principal de una tasa de respuesta objetiva o de estabilidad de la enfermedad a largo plazo.
El perfil de seguridad general de pomalidomida en pacientes pediátricos fue consistente con el perfil de seguridad conocido en adultos. En un análisis farmacocinético integrado de los estudios fase I y fase II se evaluaron los parámetros farmacocinéticos y se concluyó que no tenían ninguna diferencia significativa en relación con los observados en pacientes adultos (ver sección 5.2).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Absorción

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

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

Distribución

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

Biotransformación

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

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

Según los datos *in vitro*, pomalidomida no es un inhibidor o inductor de las isoenzimas del citocromo P-450 y no inhibió ninguno de los fármacos transportadores que fueron estudiados. No se espera que pomalidomida pueda causar interacciones clínicamente relevantes cuando se administra de forma concomitante con sustratos de estas rutas.

Eliminación

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

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

Farmacocinética (FC) poblacional

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

Población pediátrica

Tras una dosis única por vía oral de pomalidomida en niños y adultos jóvenes con tumores encefálicos primarios recidivantes o progresivos, la mediana de $T_{máx}$ fue de 2 a 4 horas tras la dosis y correspondió a valores de la media geométrica de $C_{máx}$ (CV%) de 74,8 (59,4%); 79,2 (51,7%) y 104 ng/ml (18,3%) a los niveles de dosis de 1,9; 2,6 y 3,4 mg/m^2, respectivamente. El AUC0-24 y el AUC0-inf siguieron tendencias similares, con exposición total dentro del intervalo de aproximadamente 700 a 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 a 7 horas.
No hubo una tendencia clara que se pueda atribuir a la estratificación por edad y al uso de corticoesteroides a la DMT.
En general, los datos indican que el AUC aumentó de forma casi proporcional al aumento de la dosis de pomalidomida, mientras que el aumento de la $C_{máx}$ fue, generalmente, menos que proporcional.

Se determinó la farmacocinética de pomalidomida tras la administración oral a niveles de dosis desde 1,9 mg/m^2/día a 3,4 mg/m^2/día en 70 pacientes de entre 4 y 20 años de edad en un análisis integrado de los estudios fase I y fase II en tumores encefálicos 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 invariante en el tiempo, con una variabilidad moderada. Los valores típicos de CL/F, Vc/F, Ka, periodo 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. Con 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 de CL/F y Vc/F de pomalidomida, no se consideró que el impacto del ASC sobre los parámetros de exposición fuera clínicamente relevante.
En general, no hay diferencias significativas en la FC de pomalidomida entre pacientes pediátricos y adultos.

Pacientes de edad avanzada

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

los estudios clínicos los pacientes de edad avanzada (> 65 años) expuestos a pomalidomida no requirieron ningún ajuste de dosis (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 mediante el aclaramiento de la creatinina o el filtrado glomerular estimado [FGe]) en comparación con los pacientes con la función renal normal (CrCl ≥ 60 ml/minuto). La exposición media a pomalidomida normalizada según el AUC fue del 98,2% con un intervalo de confianza del 90% [77,4% al 120,6%] en los pacientes con insuficiencia renal moderada (FGe ≥ 30 a ≤45 ml/minuto/1,73 m^2) en comparación con los pacientes con la función renal normal. La exposición media a pomalidomida normalizada según el AUC fue del 100,2% con un intervalo de confianza del 90% [79,7% al 127,0%] en los pacientes con insuficiencia renal grave que no precisaban diálisis (CrCl < 30 o FGe < 30 ml/minuto/1,73 m^2) en comparación con los pacientes con la función renal normal. La exposición media a pomalidomida normalizada según el AUC aumentó en un 35,8% con un IC del 90% [7,5% al 70,0%] en los pacientes con insuficiencia renal grave que precisaban diálisis (CrCl < 30 ml/minuto con necesidad de diálisis) en comparación con los pacientes con la función renal normal. Los cambios medios en la exposición a pomalidomida en cada uno de estos grupos de insuficiencia renal no son de una magnitud que requiera un ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática

Los parámetros farmacocinéticos cambiaron modestamente en los pacientes con insuficiencia hepática (definida mediante los criterios de Child-Pugh) en comparación con los sujetos sanos. La exposición media a pomalidomida aumentó en un 51% con un intervalo de confianza del 90% [del 9% al 110%] en los pacientes con insuficiencia hepática leve en comparación con los sujetos sanos. La exposición media a pomalidomida aumentó en un 58% con un intervalo de confianza del 90% [del 13% al 119%] en los pacientes con insuficiencia hepática moderada en comparación con los sujetos sanos. La exposición media a pomalidomida aumentó en un 72% con un intervalo de confianza del 90% [del 24% al 138%] en los pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con los sujetos sanos. Los aumentos medios en la exposición a pomalidomida en cada uno de estos grupos de insuficiencia hepática no son de una magnitud que requiera un ajuste del esquema de tratamiento o de la dosis (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad de dosis repetidas

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

Se evaluó pomalidomida en monos en estudios de dosis repetidas de hasta 9 meses de duración. En estos estudios, los monos mostraron una mayor sensibilidad a los efectos de pomalidomida que las ratas. Las toxicidades primarias observadas en monos estuvieron relacionadas con los sistemas hematopoyético/linforreticular. En el estudio de 9 meses en monos con dosis de 0,05, 0,1 y 1 mg/kg/día se observó morbilidad y eutanasia temprana de 6 animales a dosis de 1 mg/kg/día que fueron atribuidas a los efectos inmunosupresores (infección por estafilococos, reducción de los linfocitos en sangre periférica, inflamación crónica del intestino grueso, reducción histológica de los linfocitos e hipocelularidad de la médula ósea) a exposiciones elevadas de pomalidomida (15 veces la tasa de exposición comparada con una dosis clínica de 4 mg). Dichos efectos inmunosupresores provocaron la eutanasia temprana de 4 monos debido a su mal estado de salud (heces líquidas, inapetencia, ingesta de alimentos reducida y pérdida de peso); la evaluación histopatológica de estos animales demostró inflamación crónica del intestino grueso y atrofia vellosa del intestino delgado. Se observó infección por estafilococos en 4 monos; 3 de éstos respondieron al tratamiento con antibióticos y uno murió sin tratamiento. Además, resultados consistentes

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

con la leucemia mielógena aguda llevaron a la eutanasia de un mono; las observaciones clínicas y la patología clínica y/o alteraciones de la médula ósea observadas en este animal eran consistentes con inmunosupresión. La proliferación mínima o leve en los conductos biliares con incrementos asociados de la ALP y de la GGT también se observaron a dosis de 1 mg/kg/día. La evaluación de los animales recuperados indicó que todos los resultados relacionados con el tratamiento eran reversibles a las 8 semanas del cese de la administración, excepto la proliferación de los conductos biliares intrahepáticos observada en 1 animal en el grupo de 1 mg/kg/día. El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) fue de 0,1 mg/kg/día (una tasa de exposición relativa de 0,5 veces comparada con la dosis clínica de 4 mg).

Genotoxicidad/carcinogenicidad

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

Fertilidad y desarrollo embrionario temprano

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, se administró pomalidomida a los machos y las hembras a dosis de 25, 250 y 1.000 mg/kg/día. El examen uterino en el día de gestación 13 mostró una reducción de la cantidad media de embriones viables y un aumento en la pérdida postimplantación con todos los niveles de dosis. Por consiguiente, el NOAEL en estos eventos observados fue < 25 mg/kg/día (con un $AUC_{24\,h}$ de 39960 ng·h/ml (nanogramo·hora/mililitros) para la dosis más baja evaluada y una tasa de exposición 99 veces relativa a la dosis clínica de 4 mg). Cuando los machos tratados en este estudio fueron apareados con hembras no tratadas, todos los parámetros uterinos fueron comparables a los controles. Según estos resultados, los efectos observados fueron atribuidos al tratamiento de las hembras.

Desarrollo embriofetal
Pomalidomida resultó ser teratógena en ratas y conejos cuando se administró durante el periodo de mayor organogénesis. En el estudio de toxicidad sobre el desarrollo embriofetal de la rata, se observaron malformaciones relacionadas con la ausencia de vejiga urinaria, ausencia de la glándula tiroidea, así como la fusión y la desalineación de los elementos vertebrales torácicos y lumbares (arcos centrales y/o neurales) a todos los niveles de dosis (25, 50 y 1.000 mg/kg/día).

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Lactosa anhidra
Almidón pregelatinizado (maíz)
Fumarato de estearilo y sodio

Cubierta de la cápsula:

Pomalidomida Erawya 1 mg
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Carmín de índigo (E132)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Eritrosina (E127)
Tinta negra

Pomalidomida Erawya 2 mg
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Carmín de índigo (E132)
Eritrosina (E127)
Tinta blanca

Pomalidomida Erawya 3 mg
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Carmín de índigo (E132)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)
Azul patente V (E131)
Eritrosina (E127)
Tinta blanca

Pomalidomida Erawya 4 mg
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Carmín de índigo (E132)
Azul patente V (E131)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Eritrosina (E127)
Tinta blanca

Tinta de impresión:

Tinta negra (Pomalidomida Erawya 1 mg)
Goma laca
Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol
Hidróxido de amonio

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tinta blanca (Pomalidomida Erawya 2 mg, 3 mg y 4 mg)
Goma laca
Dióxido de titanio (E171)
Propilenglicol (E1520)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PCTFE-aluminio en cajas de cartón conteniendo 14 o 21 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las cápsulas no se deben abrir o triturar. En el caso de que el polvo de pomalidomida entre en contacto con la piel, debe lavar abundantemente la piel con agua y jabón inmediatamente. En el caso de que el polvo de pomalidomida entre en contacto con las membranas mucosas, debe lavarlas abundantemente con agua a presión.

Los profesionales sanitarios y 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 sospechen que puedan estarlo 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 utilizado debe devolverse al farmacéutico al final del tratamiento.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratórios Basi - Indústria Farmacêutica, S.A.
Parque Industrial Manuel Lourenço Ferreira, Lote 15
3450-232 Mortágua

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Portugal
Tel.: + 351 231 920 250 | Fax: + 351 231 921 055
E-mail: basi@basi.pt

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pomalidomida Erawya 1 mg cápsulas duras EFG. 90.055
Pomalidomida Erawya 2 mg cápsulas duras EFG. 90.056
Pomalidomida Erawya 3 mg cápsulas duras EFG. 90.057
Pomalidomida Erawya 4 mg cápsulas duras EFG. 90.058

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

Enero 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2025

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/

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios