

XENPOMA CAPSULAS 1 mg
Pomalidomida
FICHA TECNICA

1. NOMBRE COMERCIAL DEL MEDICAMENTO

XENPOMA CÁPSULAS 1 mg
XENPOMA CÁPSULAS 2 mg,
XENPOMA CÁPSULAS 3 mg,
XENPOMA CÁPSULAS 4 mg,

2. DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL

Pomalidomida cápsulas de 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg

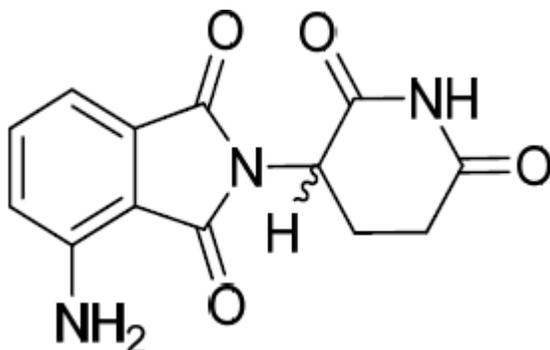
3. NOMBRE QUÍMICO

El nombre químico es (RS)-4-Amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona.

4. FÓRMULA EMPÉRICA

C₁₃H₁₁N₃O₄.

5. FÓRMULA ESTRUCTURAL



6. PESO MOLECULAR

273.24

7. GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO

Inmunosupresores, Otros inmunosupresores

8. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Xenpoma Cápsulas 1 mg

Principio activo: Pomalidomida

Cada cápsula contiene Pomalidomida 1 mg.

Los colorantes aprobados se utilizarán en la cubierta de la cápsula.

Excipientes (c.s.): lactosa anhidra, almidón de maíz pregelatinizado, estearil fumarato de sodio, dióxido de titanio, gelatina, colorante FD&C azul N°1, colorante FD&C rojo N°3 y colorante D&C rojo N°33

Xenpoma Cápsulas 2 mg

Principio activo es Pomalidomida

Cada cápsula contiene Pomalidomida 2 mg.

Los colorantes aprobados se utilizarán en la cubierta de la cápsula.

Excipientes (c.s.): lactosa anhidra, almidón de maíz pregelatinizado, estearil fumarato de sodio, dióxido de titanio, gelatina, colorante FD&C azul N°1, colorante FD&C rojo N°3 y colorante D&C rojo N°33, Colorante D&C rojo N°10 .

Xenpoma Cápsulas 3 mg

Principio activo es Pomalidomida

Cada cápsula contiene Pomalidomida 3 mg.

Los colorantes aprobados se utilizarán en la cubierta de la cápsula.

Excipientes (c.s.): lactosa anhidra, almidón de maíz pregelatinizado, estearil fumarato de sodio, dióxido de titanio, gelatina, colorante FD&C azul N°1, colorante FD&C rojo N°3 y colorante D&C rojo N°33, Colorante FD&C rojo N°40 .

Xenpoma Cápsulas 4 mg

Principio activo es Pomalidomida

Cada cápsula contiene Pomalidomida 4 mg.

Los colores aprobados se utilizarán en la cubierta de la cápsula.

Excipientes (c.s.): lactosa anhidra, almidón de maíz pregelatinizado, estearil fumarato de sodio, dióxido de titanio, gelatina, colorante FD&C azul N°1, colorante FD&C rojo N°3 y colorante D&C rojo N°33

9. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula

10. DATOS CLÍNICOS

Indicaciones

La pomalidomida es un análogo de la talidomida indicado en combinación con dexametasona, para pacientes con mieloma múltiple, quienes han recibido al menos dos tratamientos previos que incluyeron lenalidomida y un inhibidor de proteosoma y han demostrado progresión de la enfermedad en o dentro de 60 días de terminado el último tratamiento.

XENPOMA 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

Posología y forma de administración

Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

La dosis inicial recomendada es de 4 mg de XENPOMA una vez al día por vía oral, en los días del 1 al 14 de ciclos repetidos de 21 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día, en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

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

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

	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)	*							*													
Dexametasona (20 mg) *	*	*						*	*		*	*									

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

Modificación o interrupción de la dosis de pomalidomida

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

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

Tabla 2. Instrucciones para la modificación de la dosis de pomalidomida[∞]

Toxicidad	Modificación de la dosis
Neutropenia*	
RAN** < 0,5 x 10⁹/l o neutropenia febril (fiebre > 38,5 °C y RAN < 1 x 10⁹/l)	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Control semanal del hemograma completo* **.
RAN vuelve a > 1 x 10⁹/l	Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Con cada disminución posterior a < 0,5 x 10⁹/l	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida.
RAN vuelve a > 1 x 10⁹/l	Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Trombocitopenia	
Recuento de plaquetas < 25 x 10⁹/l	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Control semanal del hemograma completo* **.
Recuento de plaquetas vuelve a > 50 x 10⁹/l	Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Con cada disminución posterior a < 25 x 10⁹/l	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida.
Recuento de plaquetas vuelve a > 50 x 10⁹/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, erupción ampollosa o exfoliativa o si se sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS))	Suspender definitivamente el tratamiento (ver 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 [∞]

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

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

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

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

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

Inhibidores potentes del CYP1A2

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

Interrupción o modificación de la dosis de bortezomib

Para las instrucciones de la interrupción o reducción de las dosis por reacciones adversas relacionadas con bortezomib, los médicos deben consultar el folleto de información de bortezomib.

Interrupción o modificación de la dosis de dexametasona

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

Tabla 4. Instrucciones para la modificación de la dosis de dexametasona

<u>Toxicidad</u>	<u>Modificación de la dosis</u>
<u>Dispepsia = grado 1-2</u>	<u>Mantener la dosis y tratar con antihistamínicos H₂ o equivalentes. Reducir la dosis en un nivel de dosis si los síntomas persisten.</u>
<u>Dispepsia ≥ grado 3</u>	<u>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.</u>
<u>Edeema ≥ grado 3</u>	<u>Usar diuréticos según sea necesario y reducir la dosis en un nivel de dosis.</u>
<u>Confusión o cambios en el estado de ánimo ≥ grado 2</u>	<u>Interrumpir la administración hasta que desaparezcan los síntomas. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.</u>
<u>Toxicidad</u>	<u>Modificación de la dosis</u>
<u>Debilidad muscular ≥ grado 2</u>	<u>Interrumpir la administración hasta que la debilidad muscular sea ≤ grado 1. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.</u>
<u>Hiper glucemia ≥ grado 3</u>	<u>Reducir la dosis en un nivel de dosis. Tratar con insulina o hipoglucemiantes orales según sea necesario.</u>
<u>Pancreatitis aguda</u>	<u>Suspensión de dexametasona del régimen de tratamiento-</u>
<u>Otros eventos adversos relacionados con dexametasona ≥ grado 3</u>	<u>Interrumpir la administración de dexametasona hasta que los eventos adversos sean de grado ≤ 2. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.</u>

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

<u>Nivel de dosis</u>	<u>≤ 75 años</u> 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)	<u>> 75 años</u> 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)
<u>Dosis inicial</u>	<u>20 mg</u>	<u>10 mg</u>
<u>Nivel de dosis -</u>	<u>12 mg</u>	<u>6 mg</u>
<u>Nivel de dosis -</u>	<u>8 mg</u>	<u>4 mg</u>

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

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

- Pomalidomida en combinación con dexametasona La dosis inicial recomendada de XENPOMA es de 4 mg por vía oral una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día, en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

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

Interrupción o modificación de la dosis de pomalidomida

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

Interrupción o modificación de la dosis de dexametasona

Las instrucciones sobre la modificación de la dosis por reacciones adversas relacionadas con dexametasona se indican en la Tabla 4. Las instrucciones sobre la reducción de la dosis por reacciones adversas relacionadas con dexametasona se indican en la Tabla 9 a continuación. Sin embargo, será cada médico quien decida si se debe interrumpir o reanudar la dosis, de acuerdo con el folleto de información

Tabla 6. Reducción de la dosis de dexametasona

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

No se requiere ningún ajuste de dosis de pomalidomida.

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

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

No se requiere ningún ajuste de dosis de pomalidomida. En pacientes de >75 años, la dosis inicial de dexametasona es de: 20 mg una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

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

Forma de administración:

Vía oral.

XENPOMA debe tomarse a la misma hora cada día. Las cápsulas no deben abrirse, romperse ni masticarse. Este medicamento debe tomarse entero, preferiblemente con agua, con o sin alimentos. Si el paciente olvida tomar una dosis de XENPOMA un día, debe entonces tomar la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual. Los pacientes no deben ajustar la dosis para compensar una dosis olvidada en días anteriores.

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

Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con XENPOMA, consultar su correspondiente folleto de información.

Contraindicaciones

El embarazo

La pomalidomida está contraindicada en mujeres embarazadas. La pomalidomida puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La pomalidomida es un análogo de la talidomida y es teratogénica tanto en ratas como en conejos cuando se administra durante el período de organogénesis. Si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se le debe informar sobre el riesgo potencial para el feto.

Hipersensibilidad

La pomalidomida está contraindicada en pacientes que han demostrado hipersensibilidad grave (p. ej., angioedema, anafilaxia) a la pomalidomida o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Toxicidad embriofetal

La pomalidomida es un análogo de la talidomida y su uso está contraindicado durante el embarazo. La talidomida es un teratógeno humano conocido que causa defectos de nacimiento graves o muerte embriofetal.

Mujeres con Potencial Reproductivo

Las mujeres con potencial reproductivo deben evitar el embarazo durante al menos 4

semanas antes de comenzar la terapia con pomalidomida, durante la terapia, durante las interrupciones de la dosis y durante al menos 4 semanas después de completar la terapia.

Las mujeres deben comprometerse a abstenerse continuamente de tener relaciones sexuales heterosexuales o a usar 2 métodos anticonceptivos confiables, comenzando 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Pomalidomida, durante la terapia, durante las interrupciones de la dosis y continuando durante las 4 semanas posteriores a la interrupción de la terapia con Pomalidomida.

Se deben obtener dos pruebas de embarazo negativas antes de iniciar la terapia. La primera prueba debe realizarse dentro de los 10 a 14 días y la segunda prueba dentro de las 24 horas anteriores a la prescripción de la terapia con pomalidomida y luego semanalmente durante el primer mes, luego mensualmente a partir de entonces en mujeres con ciclos menstruales regulares, o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares. ciclos

Hombres

La pomalidomida está presente en el semen de los pacientes que reciben el fármaco. Por lo tanto, los hombres siempre deben usar un condón de látex o sintético durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva mientras toman pomalidomida y hasta 4 semanas después de suspender pomalidomida, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los pacientes varones que toman pomalidomida no deben donar esperma.

Donación de sangre

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento con pomalidomida y durante las 4 semanas posteriores a la interrupción del medicamento porque la sangre podría ser donada a una paciente embarazada cuyo feto no debe estar expuesto a pomalidomida.

Tromboembolismo venoso y arterial

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y eventos tromboembólicos arteriales (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes tratados con pomalidomida. En el ensayo 2, en el que se ordenaron terapias anticoagulantes, se produjeron eventos tromboembólicos en el 8,0 % de los pacientes tratados con pomalidomida y dosis bajas de dexametasona (Low-dosis Dex) y en el 3,3 % de los pacientes tratados con dosis altas de dexametasona. Se produjeron eventos tromboembólicos venosos (TEV) en el 4,7 % de los pacientes tratados con pomalidomida y dosis bajas de Dex, y en el 1,3 % de los pacientes tratados con dosis altas de dexametasona. Los eventos tromboembólicos arteriales incluyen términos para eventos tromboembólicos arteriales, condiciones cerebrovasculares isquémicas y

cardiopatía isquémica. Se produjeron eventos tromboembólicos arteriales en el 3,0 % de los pacientes tratados con pomalidomida y dosis bajas de Dex.

Los pacientes con factores de riesgo conocidos, incluida la trombosis previa, pueden correr un mayor riesgo y se deben tomar medidas para tratar de minimizar todos los factores modificables (p. ej., hiperlipidemia, hipertensión, tabaquismo). Se recomienda la tromboprolifaxis y la elección del régimen debe basarse en la evaluación de los factores de riesgo subyacentes del paciente.

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

En dos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con MM, la adición de pembrolizumab a un análogo de talidomida más dexametasona, un uso para el que no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, resultó en un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con MM con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Toxicidad hematológica

Mieloma múltiple

En los ensayos 1 y 2 en pacientes que recibieron pomalidomida + dosis bajas de Dex, la neutropenia fue la reacción adversa de Grado 3 o 4 notificada con mayor frecuencia, seguida de anemia y trombocitopenia. Se informó neutropenia de cualquier grado en el 51 % de los pacientes en ambos ensayos. La tasa de neutropenia de grado 3 o 4 fue del 46 %. La tasa de neutropenia febril fue del 8%.

Vigile a los pacientes por toxicidades hematológicas, especialmente neutropenia. Controle los hemogramas completos semanalmente durante las primeras 8 semanas y mensualmente a partir de entonces. Los pacientes pueden requerir la interrupción y/o modificación de la dosis.

Sarcoma de Kaposi

En el ensayo 12-C-0047, las reacciones adversas más comunes (todos los grados y grado 3 o 4) fueron las toxicidades hematológicas. El cincuenta por ciento de los pacientes tenían neutropenia de grado 3 o 4. Vigile a los pacientes por toxicidades hematológicas, especialmente disminución de neutrófilos. Controle los hemogramas completos cada 2 semanas durante las primeras 12 semanas y mensualmente a partir de entonces. Suspender, reducir la dosis o suspender permanentemente la pomalidomida en función de la gravedad de la reacción

Hepatotoxicidad

Se ha producido insuficiencia hepática, incluidos casos mortales, en pacientes tratados con pomalidomida. También se han observado niveles elevados de alanina aminotransferasa

y bilirrubina en pacientes tratados con pomalidomida. Supervise las pruebas de función hepática mensualmente. Suspenda pomalidomida al elevarse las enzimas hepáticas y evalúe. Después de volver a los valores iniciales, se puede considerar el tratamiento con una dosis más baja.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). DRESS puede presentarse con una reacción cutánea (como erupción cutánea o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre y/o linfadenopatía con complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y/ o pericarditis. Estas reacciones pueden ser fatales. Considere la interrupción o discontinuación de pomalidomida para la erupción cutánea de grado 2 o 3. Suspender pomalidomida de forma permanente en caso de erupción de grado 4, erupción exfoliativa o ampollosa, o por otras reacciones cutáneas graves como SJS, TEN o DRESS.

Mareos y Estado Confusos

En los ensayos 1 y 2 en pacientes que recibieron pomalidomida + dosis bajas de Dex, el 14 % de los pacientes experimentó mareos y el 7 % de los pacientes experimentó un estado de confusión; El 1 % de los pacientes experimentó mareos de Grado 3 o 4 y el 3 % de los pacientes experimentó un estado de confusión de Grado 3 o

4. Indique a los pacientes que eviten situaciones en las que los mareos o el estado de confusión puedan ser un problema y que no tomen otros medicamentos que puedan causar mareos o estado de confusión sin el asesoramiento médico adecuado.

Neuropatía

En los ensayos 1 y 2 en pacientes que recibieron pomalidomida + dosis bajas de Dex, el 18 % de los pacientes experimentaron neuropatía y aproximadamente el 12 % de los pacientes experimentaron neuropatía periférica. El dos por ciento de los pacientes experimentaron neuropatía de grado 3 en el ensayo 2. No se informaron casos de reacciones adversas de neuropatía de grado 4 en ninguno de los ensayos.

Riesgo de segundas neoplasias malignas primarias

Se han notificado casos de leucemia mielógena aguda en pacientes que recibieron pomalidomida como tratamiento en investigación fuera del MM.

Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral (SLT) puede ocurrir en pacientes tratados con pomalidomida. Los pacientes en riesgo de TLS son aquellos con una carga tumoral alta antes del tratamiento. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y deben tomarse las precauciones apropiadas.

Hipersensibilidad

Se ha informado hipersensibilidad, incluyendo angioedema, anafilaxia y reacciones anafilácticas a pomalidomida. Suspender pomalidomida de forma permanente por angioedema o anafilaxia.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que afectan las concentraciones plasmáticas de pomalidomida

Inhibidores de CYP1A2:

En sujetos sanos, la coadministración de fluvoxamina, un inhibidor potente de CYP1A2, aumentó la $C_{máx}$ y el AUC de pomalidomida en un 24 % y un 125 %, respectivamente. Una mayor exposición a pomalidomida puede aumentar el riesgo de toxicidades relacionadas con la exposición. Evite la administración conjunta de inhibidores potentes de CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacina y fluvoxamina). Si la coadministración es inevitable, reduzca la dosis de pomalidomida.

Estudios clínicos

La administración concomitante de pomalidomida con los siguientes fármacos no aumentó la exposición a pomalidomida en un grado clínicamente significativo: ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A4 y P-gp), carbamazepina (un potente inductor de CYP3A4) y dexametasona (un potente inductor de CYP3A4).

No se ha estudiado la administración concomitante de pomalidomida con fármacos que son inductores de CYP1A2.

Inhibidores de CYP1A2: La coadministración de fluvoxamina (un potente inhibidor de CYP1A2) con pomalidomida aumentó la exposición media [intervalo de confianza del 90 %] a pomalidomida en un 125 % [98 % a 157 %] en comparación con pomalidomida sola en sujetos sanos. La coadministración de fluvoxamina en presencia de ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A4 y P-gp) con pomalidomida aumentó la exposición media a pomalidomida en un 146 % [126 % a 167 %] en comparación a pomalidomida administrada sola en sujetos sanos, lo que indica el efecto predominante de la inhibición de CYP1A2 en el aumento de la exposición a pomalidomida.

Inhibidores potentes de CYP3A4 y P-gp: la administración concomitante de ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp) en 16 sujetos varones sanos aumentó el AUC de pomalidomida en un 19 % en comparación con pomalidomida administrada sola.

Inductores potentes de CYP1A2: No se ha estudiado la administración concomitante de pomalidomida con medicamentos que son inductores de CYP1A2 y puede reducir la exposición a pomalidomida.

Inductores potentes de CYP3A4: la administración conjunta de carbamazepina a 16 sujetos varones sanos disminuyó el AUC de pomalidomida en un 20 % con un intervalo de confianza del 90 % [13 % a 27 %] en comparación con la administración de pomalidomida sola.

Dexametasona: La coadministración de dosis múltiples de 4 mg de pomalidomida con 20 mg a 40 mg de dexametasona (un inductor débil a moderado de CYP3A4) a pacientes con MM no tuvo efecto sobre la farmacocinética de pomalidomida en comparación con cuando se administró pomalidomida sola.

De fumar: En 14 sujetos varones sanos que fumaban 25 cigarrillos al día durante un total de 10 días, después de una dosis oral única de 4 mg de pomalidomida, la C_{máx} de pomalidomida aumentó un 14 %, mientras que el AUC de pomalidomida disminuyó un 32 %, en comparación con 13 sujetos masculinos sanos que no fumaban.

Estudios in vitro

Pomalidomida no inhibe ni induce las enzimas o transportadores del citocromo p450 *in vitro*.

Fertilidad, embarazo y lactancia El embarazo

Resumen de riesgos

Según el mecanismo de acción y los hallazgos de estudios en animales, la pomalidomida puede causar daño embriofetal cuando se administra a una mujer embarazada y está contraindicada durante el embarazo.

La pomalidomida es un análogo de la talidomida. La talidomida es un teratógeno humano que induce una alta frecuencia de defectos congénitos graves y potencialmente mortales como amelia (ausencia de extremidades), focomelia (extremidades cortas), hipoplasticidad de los huesos, ausencia de huesos, anomalías del oído externo (incluyendo anotia, micropinna, conductos auditivos externos pequeños o ausentes), parálisis facial, anomalías oculares (anoftalmos, microftalmos) y defectos cardíacos congénitos. También se han documentado malformaciones del tracto alimentario, del tracto urinario y genitales, y se ha informado mortalidad en el momento del nacimiento o poco después en aproximadamente el 40% de los lactantes.

La pomalidomida fue teratogénica tanto en ratas como en conejos cuando se administró durante el período de organogénesis. Pomalidomida atravesó la placenta después de su administración a conejas preñadas. Si este medicamento se usa durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se debe informar a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto.

Si ocurre un embarazo durante el tratamiento, suspenda inmediatamente el medicamento. En estas condiciones, refiera a la paciente a un obstetra/ginecólogo con experiencia en toxicidad reproductiva para una evaluación y asesoramiento adicionales.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. El riesgo de fondo estimado en la población general de EE. UU. de defectos congénitos importantes es del 2 % al 4 % y de aborto espontáneo es del 15 % al 20 % de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos de animales

La pomalidomida fue teratogénica tanto en ratas como en conejos en los estudios de desarrollo embriofetal cuando se administró durante el período de organogénesis.

En ratas, pomalidomida se administró por vía oral a animales preñados en dosis de 25 a 1000 mg/kg/día. Se observaron malformaciones o ausencia de la vejiga urinaria, ausencia de la glándula tiroides y fusión y desalineación de los elementos vertebrales lumbares y torácicos (arco vertebral, central y/o neural) en todos los niveles de dosis. No se observó toxicidad materna en este estudio. La dosis más baja en ratas resultó en una exposición (AUC) de aproximadamente 85 veces la exposición humana a la dosis recomendada de 4 mg/día. Otras toxicidades embriofetales incluyeron reabsorciones aumentadas que conducen a una disminución del número de fetos viables.

En conejos, pomalidomida se administró por vía oral a animales gestantes a dosis de 10 a 250 mg/kg/día. Se observó un aumento de las malformaciones cardíacas, como el defecto del tabique interventricular, en todas las dosis, con aumentos significativos a 250 mg/kg/día. Las malformaciones adicionales observadas con 250 mg/kg/día incluyeron anomalías en las extremidades (extremidades delanteras y/o traseras flexionadas y/o rotadas, dedo suelto o ausente) y malformaciones esqueléticas asociadas (metacarpiano no osificado, falange y metacarpiano desalineados, dedo ausente, no falange osificada y tibia corta no osificada o doblada), dilatación moderada del ventrículo lateral en el cerebro, colocación anormal de la arteria subclavia derecha, lóbulo intermedio ausente en los pulmones, riñón de implantación baja, morfología hepática alterada, incompleta o no osificada pelvis, un promedio aumentado de costillas torácicas supernumerarias, y un promedio reducido para tarsianos osificados. No se observó toxicidad materna a la dosis baja (10 mg/kg/día) que provocó anomalías cardíacas en los fetos; esta dosis resultó en una exposición (AUC) aproximadamente igual a la reportada en humanos a la dosis recomendada de 4 mg/día. La toxicidad embriofetal adicional incluyó una mayor reabsorción.

Después de la administración oral diaria de pomalidomida desde el día 7 de gestación hasta el día 20 de gestación en conejas preñadas, las concentraciones plasmáticas fetales de pomalidomida fueron aproximadamente el 50 % de la C_{max} materna. Máximo en todas las dosis (5 a 250 mg/kg/día), lo que indica que pomalidomida atravesó la placenta.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia de pomalidomida en la leche humana, los efectos de pomalidomida en el niño amamantado o los efectos de pomalidomida en la producción de leche. Pomalidomida se excretó en la leche de ratas lactantes. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas en un niño amamantado debido a la pomalidomida, aconseje a las

mujeres que no amamanten durante el tratamiento con pomalidomida.

Datos de animales

Luego de una administración oral única de pomalidomida a ratas lactantes aproximadamente 14 días después del parto, pomalidomida se transfirió a la leche, con una proporción de leche a plasma de 0,63 a 1,46.

Fertilidad

Se descubrió que pomalidomida tiene un impacto negativo en la fertilidad y es teratogénico en animales. Pomalidomida atravesó la placenta y se detectó en la sangre fetal tras su administración a conejas preñadas.

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. Con el uso de pomalidomida se han notificado casos de fatiga, disminución del nivel de conciencia, confusión y mareos. Si se ve afectado, se debe indicar a los pacientes que no conduzcan automóviles, utilicen máquinas o realicen tareas peligrosas mientras reciben tratamiento con pomalidomida.

Efectos indeseables

Mieloma múltiple (MM)

En el ensayo 1, se evaluaron los datos de 219 pacientes (población de seguridad) que recibieron tratamiento con pomalidomida

+ dosis bajas de Dex (112 pacientes) o pomalidomida sola (107 pacientes). La mediana del número de ciclos de tratamiento fue de 5. El sesenta y siete por ciento de los pacientes en el estudio tuvieron una interrupción de la dosis de cualquiera de los medicamentos debido a reacciones adversas. Cuarenta y dos por ciento de los pacientes en el estudio tuvieron una reducción de la dosis de cualquiera de los medicamentos debido a reacciones adversas. La tasa de interrupción debido a reacciones adversas fue del 11%.

En el ensayo 2, se evaluaron los datos de 450 pacientes (población de seguridad) que recibieron tratamiento con pomalidomida + dosis baja de Dex (300 pacientes) o dosis alta de dexametasona (dosis alta de Dex) (150 pacientes). La mediana del número de ciclos de tratamiento para el brazo de Pomalidomida + dosis baja de Dex fue de 5. En el brazo de Pomalidomida + dosis baja de Dex, el 67 % de los pacientes tuvieron una interrupción de la dosis de Pomalidomida, la mediana de tiempo hasta la primera interrupción de la dosis de Pomalidomida fue de 4,1 semanas . Al veintisiete por ciento de los pacientes se les redujo la dosis de pomalidomida, la mediana de tiempo hasta la primera reducción de la dosis de pomalidomida fue de 4,5 semanas. El ocho por ciento de los pacientes interrumpieron Pomalidomida debido a reacciones adversas.

Tabla 3: Reacciones adversas en el Ensayo 1

	Todas las reacciones adversas $\geq 10\%$ en cualquiera de los brazos		Grado 3 o 4 $\geq 5\%$ en cualquiera de los brazos	
Sistema corporal Reaccion adversa	POMALIDO MIDEa (N=107)	POMALIDO M IDE + Bajo-	POMALIDOM I DE (N=107)	POMALIDOMI DE + dosis baja Dex (N=112)

		dosis Dex (N=112)		
Número (%) de pacientes con al menos una reacción adversa	107 (100)	112 (100)	98 (92)	102 (91)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropeniab	57 (53)	55 (49)	51 (48)	46 (41)
Anemiab	41 (38)	47 (42)	25 (23)	24 (21)
Trombocitopeniab	28 (26)	26 (23)	24 (22)	21 (19)
leucopenia	14 (13)	22 (20)	7 (7)	11 (10)
Neutropenia febrilb	<10%	<10%	6 (6)	3 (3)
Linfopenia	4 (4)	17 (15)	2 (2)	8 (7)
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio				
Fatiga y asteniab	62 (58)	70 (63)	13 (12)	19 (17)
Edema periférico	27 (25)	19 (17)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pirexiab	25 (23)	36 (32)	<5%	<5%

Escalofríos	11 (10)	14 (13)	0 (0.0)	0 (0.0)
Desórdenes gastrointestinales				
Náuseas ^b	39 (36)	27 (24)	<5%	<5%
Estreñimiento ^b	38 (36)	41 (37)	<5%	<5%
Diarrea	37 (35)	40 (36)	<5%	<5%
vómitos ^b	15 (14)	16 (14)	<5%	0 (0.0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor de espalda ^b	37 (35)	36 (32)	15 (14)	11 (10)
tórax musculoesquelético dolor	25 (23)	22 (20)	<5%	0 (0.0)
Espasmos musculares	23 (21)	22 (20)	<5%	<5%
Artralgia	18 (17)	17 (15)	<5%	<5%
debilidad muscular	15 (14)	15 (13)	6 (6)	4 (4)
Dolor de huesos	13 (12)	8 (7)	<5%	<5%
Dolor musculoesquelético	13 (12)	19 (17)	<5%	<5%
Dolor en la extremidad	8 (7)	16 (14)	0 (0.0)	<5%
Infecciones e Infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	40 (37)	32 (29)	<5%	<5%
neumonía ^b	30 (28)	38 (34)	21 (20)	32 (29)
Infección del tracto urinario ^b	11 (10)	19 (17)	2 (2)	10 (9)
Septicemia ^b	<10%	<10%	6 (6)	5 (4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminucion del apetito	25 (23)	21 (19)	<5%	0 (0.0)
hipercalcemiab	23 (21)	13 (12)	11 (10)	1 (<1)
Hipopotasemia	13 (12)	13 (12)	<5%	<5%
Hiperglucemia	12 (11)	17 (15)	<5%	<5%
hiponatremia	12 (11)	14 (13)	<5%	<5%
Deshidraciónb	<10%	<10%	5 (4,7)	6 (5.4)
Hipocalcemia	6 (6)	13 (12)	0 (0.0)	<5%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				

Disneab	38 (36)	50 (45)	8 (7)	14 (13)
Tos	18 (17)	25 (22)	0 (0.0)	0 (0.0)
Epistaxis	18 (17)	12 (11)	<5%	0 (0.0)
Tos productiva	10 (9)	14 (13)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dolor orofaríngeo	6 (6)	12 (11)	0 (0.0)	0 (0.0)
Trastornos del sistema nervioso				
Mareo	24 (22)	20 (18)	<5%	<5%
Neuropatía periférica	23 (21)	20 (18)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dolor de cabeza	16 (15)	15 (13)	0 (0.0)	<5%
Temblor	11 (10)	15 (13)	0 (0.0)	0 (0.0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Sarpullido	22 (21)	18 (16)	0 (0.0)	<5%
Prurito	16 (15)	10 (9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Piel seca	10 (9)	12 (11)	0 (0.0)	0 (0.0)
hiperhidrosis	8 (7)	18 (16)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sudores nocturnos	5 (5)	14 (13)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigaciones				
creatinina en sangre aumentó ^b	20 (19)	11 (10)	6 (6)	3 (3)
Disminución de peso	16 (15)	10 (9)	0 (0.0)	0 (0.0)

Aumento de peso	1 (<1)	12 (11)	0 (0.0)	0 (0.0)
Desórdenes psiquiátricos				
Ansiedad	14 (13)	8 (7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Estado confusional ^b	13 (12)	15 (13)	6 (6)	3 (3)
Insomnio	7 (7)	18 (16)	0 (0.0)	0 (0.0)
Trastornos renales y urinarios				
Insuficiencia renal ^b	16 (15)	11 (10)	9 (8)	8 (7)

* Independientemente de la atribución de parentesco con pomalidomida. ^aEl brazo de pomalidomida sola incluye a todos los pacientes aleatorizados al brazo de pomalidomida sola que tomó el fármaco del estudio; A 61 de los 107 pacientes se les añadió dexametasona durante el período de tratamiento. ^bSe informaron reacciones adversas serias en al menos 2 pacientes en cualquier brazo de tratamiento con pomalidomida.

Tabla 4: Reacciones adversas en el ensayo 2

	Todas las reacciones adversas (≥ 5 % en el brazo de pomalidomida + dosis baja de Dex, y al menos un 2 % más alto que el brazo de dosis alta de Dex)		Grado 3 o 4 (≥ 1% en pomalidomida + brazo de Dex de dosis baja, y al menos un 1% más alto que el de Dex de dosis alta brazo)	
Sistema corporal Adverso Reacción	Pomalidomida + Dex en dosis bajas (N=300)	Dex en dosis altas (N=150)	pomalidomida + Dex en dosis bajas (N=300)	Dex en dosis altas (N=150)
Número (%) de pacientes con al menos una reacción adversa	297 (99)	149 (99)	259 (86)	127 (85)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropeniab	154 (51)	31 (21)	145 (48)	24 (16)
Trombocitopenia	89 (30)a	44 (29)a	66 (22)a	39 (26)a
leucopenia	38 (13)	8 (5)	27 (9)	5 (3)
Neutropenia febrilb	28 (9)	0 (0.0)	28 (9)	0 (0.0)
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio				

Fatiga y astenia	140 (47)	64 (43)	26 (9) ^a	18 (12) ^a
Pirexiab	80 (27)	35 (23)	9 (3) ^a	7 (5) ^a
Edema periférico	52 (17)	17 (11)	4 (1) ^a	3 (2) ^a
Dolor	11 (4) ^a	3 (2) ^a	5 (2)	1 (<1)
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superiorb	93 (31)	19 (13)	9 (3)	1 (<1)
Neumoníab	58 (19)	20 (13)	47 (16)	15 (10)
Sepsis neutropénicab	3 (1) ^a	0 (0.0) ^a	3 (1)	0 (0.0)
Desórdenes gastrointestinales				
Diarrea	66 (22)	28 (19)	3 (1) ^a	2 (1) ^a
Estreñimiento	65 (22)	22 (15)	7 (2)	0 (0.0)
Náuseas	45 (15)	17 (11)	3 (1) ^a	2 (1) ^a
vómitos	23 (8)	6 (4)	3 (1)	0 (0.0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor de espaldab	59 (20)	24 (16)	15 (5)	6 (4)
Dolor de huesosb	54 (18)	21 (14)	22 (7)	7 (5)
Espasmos musculares	46 (15)	11 (7)	1 (<1) ^a	1 (<1) ^a
Artralgia	26 (9)	7 (5)	2 (<1) ^a	1 (<1) ^a
Dolor en la extremidad	20 (7) ^a	9 (6) ^a	6 (2)	0 (0.0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disneab	76 (25)	25 (17)	17 (6)	7 (5)
Tos	60 (20)	15 (10)	2 (<1) ^a	1 (<1) ^a
Obstrucción crónica enfermedad pulmonar 	5 (2) ^a	0 (0.0) ^a	4 (1)	0 (0.0)
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica	52 (17)	18 (12)	5 (2) ^a	2 (1) ^a
Mareo	37 (12)	14 (9)	4 (1) ^a	2 (1) ^a

Dolor de cabeza	23 (8)	8 (5)	1 (<1) ^a	0 (0.0) ^a
Temblor	17 (6)	2 (1)	2 (<1) ^a	0 (0.0) ^a
Nivel deprimido de conciencia	5 (2) ^a	0 (0.0) ^a	3 (1)	0 (0.0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminucion del apetito	38 (13)	12 (8)	3 (1) ^a	2 (1) ^a
Hipopotasemia	28 (9) ^a	12 (8) ^a	12 (4)	4 (3)
Hipocalcemia	12 (4) ^a	9 (6) ^a	5 (2)	1 (<1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Sarpullido	23 (8)	2 (1)	3 (1)	0 (0.0)
Prurito	22 (7)	5 (3)	0 (0.0) ^a	0 (0.0) ^a
hiperhidrosis	15 (5)	1 (<1)	0 (0.0) ^a	0 (0.0) ^a
Investigaciones				
Recuento de neutrófilos disminuido	15 (5)	1 (<1)	14 (5)	1 (<1)
Recuento de plaquetas disminuido	10 (3) ^a	3 (2) ^a	8 (3)	2 (1)
Disminución del recuento de glóbulos blancos	8 (3) ^a	1 (<1) ^a	8 (3)	0 (0.0)
Aumento de alanina aminotransferasa	7 (2) ^a	2 (1) ^a	5 (2)	0 (0.0)
Aumento de aspartato aminotransferasa	4 (1) ^a	2 (1) ^a	3 (1)	0 (0.0)
Recuento de linfocitos disminuido	3 (1) ^a	1 (<1) ^a	3 (1)	0 (0.0)
Trastornos renales y urinarios				
Insuficiencia renal	31 (10) ^a	18 (12) ^a	19 (6)	8 (5)
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos				
Fractura de fémurb	5 (2) ^a	1 (<1) ^a	5 (2)	1 (<1)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				
Dolor pélvico	6 (2) ^a	3 (2) ^a	4 (1)	0 (0.0)

^a El porcentaje no cumplió con los criterios para ser considerado una reacción adversa de pomalidomida para esa categoría de evento (es decir, todos los

eventos adversos o eventos adversos de Grado 3 o 4).

^b Se informaron reacciones adversas graves en al menos 3 pacientes en el brazo de POM + dosis baja de Dex, Y al menos un 1 % más alto que el porcentaje del brazo de dosis alta-Dex

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas de pomalidomida en pacientes con MM, no descritas anteriormente, y consideradas importantes:

Trastornos cardíacos: Infarto de miocardio, Fibrilación auricular, Angina de pecho, Insuficiencia cardíaca congestiva

Trastornos del oído y del laberinto: Vértigo Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal

Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio: Deterioro general de la salud física, Dolor torácico no cardíaco, Fallo multiorgánico

Trastornos hepatobiliares: hiperbilirrubinemia

Infecciones e infestaciones: Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, Infección por virus sincitial respiratorio, Sepsis neutropénica, Bacteriemia, Neumonía viral sincitial respiratoria, Celulitis, Urosepsis, Choque séptico, Colitis por *Clostridium difficile*, Neumonía estreptocócica, Neumonía lobar, Infección viral, Infección pulmonar

Investigaciones: Aumento de alanina aminotransferasa, disminución de hemoglobina

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento: Caída, Fractura por compresión, Fractura por compresión espinal

Trastornos del metabolismo y nutricionales: Hiperpotasemia,

Retraso en el crecimiento *Trastornos del sistema nervioso:* Nivel de conciencia deprimido, Síncope

Desórdenes psiquiátricos: Cambio de estado mental

Trastornos renales y urinarios: Retención urinaria, Hiponatremia

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Dolor pélvico

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Enfermedad pulmonar intersticial, Embolia pulmonar, Insuficiencia respiratoria, Broncoespasmo

Trastornos

vasculares: Hipotensión Sarcoma de Kaposi (SK)

La seguridad de pomalidomida en pacientes con KS se evaluó en el Ensayo 12-C-0047.

Veintiocho pacientes recibieron pomalidomida 5 mg por vía oral una vez al día en los días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días. El estudio excluyó a los pacientes con trastornos procoagulantes o antecedentes de tromboembolismo venoso o arterial. Los pacientes recibieron profilaxis de TVP con dosis bajas diarias de aspirina. De todos los

pacientes tratados en el ensayo 12-C-0047, el 75 % estuvo expuesto a pomalidomida durante 6 meses o más y el 25 % estuvo expuesto durante más de un año.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 18 % (5/28) de los pacientes que recibieron pomalidomida. Las siguientes reacciones adversas graves ocurrieron cada una en 1 paciente: anemia, disminución del recuento de neutrófilos y hematuria. La discontinuación permanente debido a una reacción adversa ocurrió en el 11 % (3/28) de los pacientes que recibieron pomalidomida.

Se produjeron interrupciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 14 % (4/28) de los pacientes que recibieron pomalidomida. La reacción adversa más frecuente que requirió la interrupción de la dosis fue la disminución del recuento de neutrófilos, que ocurrió en 3 pacientes.

Se redujo la dosis de pomalidomida por reacción adversa en 1 paciente por gota.

Tabla 5: Reacciones adversas (≥ 20 %) en pacientes que recibieron pomalidomida ST en el ensayo 12- C-0047

Reacción adversa	Grados 1-4 N=28 %	Grado 3 o 4 N=28 %
Erupción, maculo-papular	71	3.6
Estreñimiento	71	0
Fatiga	68	0
Náuseas	36	0
Diarrea	32	3.6
Tos	29	0
Disnea	29	0
Edema periférico	29	3.6
Infección del tracto respiratorio superior	29	0
Espasmos musculares	25	0
hipotiroidismo	21	0

Tabla 6: Frecuencia de anomalías de laboratorio seleccionadas (≥ 10 %) que empeoran desde el inicio en pacientes que recibieron pomalidomida en el ensayo 12-C-0047

Anormalidad de laboratorio	Grados 1-4* %	Grados 3-4* %
Hematología		
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	96	50
Disminución de glóbulos blancos	79	3.6
Disminución de la hemoglobina	54	0
plaquetas disminuidas	54	0
Química		
Creatinina elevada	86	3.6
glucosa elevada	57	7
Albúmina disminuida	54	0
Fosfato disminuido	54	25
Calcio disminuido	50	0
Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)	32	0
Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST)	25	0
Creatina quinasa elevada	25	7
Magnesio disminuido	14	0
Fosfato alcalino elevado	14	3.6

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de pomalidomida. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la sangre y del sistema

*linfático:*pancitopenia *Desordenes*

*endocrinos:*Hipotiroidismo, hipertiroidismo

*Desórdenes gastrointestinales:*Hemorragia gastrointestinal

*Trastornos hepato biliares:*Insuficiencia hepática (incluyendo casos fatales), enzimas hepáticas elevadas

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones alérgicas (p. ej., angioedema, anafilaxia, urticaria), rechazo de trasplante de órganos sólidos

Infecciones e infestaciones: Reactivación del virus de la hepatitis B, Herpes zoster, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): Síndrome de lisis tumoral, carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas de la piel

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Sobredosis

Se han estudiado dosis de pomalidomida de hasta 50 mg como dosis única en voluntarios sanos y 10 mg como dosis múltiples una vez al día en pacientes con mieloma múltiple sin que se hayan notificado reacciones adversas graves relacionadas con la sobredosis. En estudios, se encontró que pomalidomida se eliminaba mediante hemodiálisis. En caso de sobredosis se recomienda información de apoyo.

Propiedades farmacológicas

Propiedades Farmacodinamias

Mecanismo de acción

La pomalidomida es un análogo de la talidomida con propiedades inmunomoduladoras, antiangiogénicas y antineoplásicas. Las actividades celulares de la pomalidomida están mediadas a través de su objetivo cereblon, un componente de un complejo enzimático de ubiquitina ligasa E3 de cullin ring. In vitro, en presencia del fármaco, las proteínas del sustrato (incluidas Aiolos e Ikaros) son el objetivo de la ubiquitinación y la subsiguiente degradación que conduce a efectos citotóxicos e inmunomoduladores directos. En ensayos celulares in vitro, la pomalidomida inhibió la proliferación e indujo la apoptosis de las células tumorales hematopoyéticas. Además, pomalidomida inhibió la proliferación de líneas celulares de mieloma múltiple (MM) resistentes a lenalidomida y se sinergizó con dexametasona en líneas celulares sensibles y resistentes a lenalidomida para inducir la apoptosis de las células tumorales. La pomalidomida mejoró la inmunidad mediada por células T y células asesinas naturales (NK) e inhibió la producción de citocinas proinflamatorias (p. ej., TNF- α e IL-6) por parte de los monocitos. Pomalidomida demostró actividad antiangiogénica en un modelo de tumor de ratón y en el modelo de cordón umbilical in vitro.

Efectos farmacodinámicos

Los análisis de exposición-respuesta a pomalidomida mostraron que no había relación entre el nivel de exposición sistémica a pomalidomida y la eficacia o seguridad después

de una dosis de pomalidomida de 4 mg.

Electrofisiología cardíaca

El potencial de prolongación del intervalo QTc de pomalidomida se evaluó en un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego, de un solo centro (N = 72) usando 4 mg de pomalidomida, 20 mg de pomalidomida, placebo y 400 mg de moxifloxacino (control positivo). No se observó un efecto significativo de prolongación del QTc de pomalidomida después de dosis de pomalidomida de 4 y 20 mg.

Propiedades farmacocinéticas

En pacientes con MM que recibieron pomalidomida 4 mg diarios solos o en combinación con dexametasona, la exposición al fármaco en estado estacionario de pomalidomida se caracterizó por un AUC (CV%) de 860 (37%) ng· h/ml y una C_{máx.máximo}(CV%) de 75 (32%) ng/mL. En pacientes con sarcoma de Kaposi (KS) que recibieron pomalidomida 5 mg al día, la exposición al fármaco en estado estacionario de pomalidomida se caracterizó por un AUC de 462,3 ng·h/mL (82 %) y una C_{max} de 53,1 ng/mL (50 %).

Absorción

Tras la administración de dosis orales únicas de pomalidomida, la concentración plasmática máxima (C_{max}máximo) para pomalidomida se produce de 2 a 3 horas después de la dosis en pacientes con MM o KS.

Efecto de la comida

La administración conjunta de pomalidomida con una comida rica en grasas (aproximadamente el 50 % del contenido calórico total) y una comida rica en calorías (aproximadamente 800 a 1000 calorías) (la comida contenía aproximadamente 150, 250 y 500 a 600 calorías de proteínas, carbohidratos, y grasa, respectivamente) retrasa el T_{max} en 2,5 horas, disminuyó la C_{max} plasmática media y el AUC en sujetos sanos en aproximadamente un 27 % y un 8 %, respectivamente.

Distribución

Pomalidomida tiene un volumen de distribución aparente medio (V_d/F) entre 62 y 138 L en estado estacionario en pacientes con MM o SK.

Pomalidomida se distribuye en el semen de sujetos sanos a una concentración de aproximadamente el 67 % del nivel plasmático a las 4 horas posteriores a la dosis (~T_{max}) después de 4 días de dosificación de 2 mg una vez al día.

La unión a proteínas plasmáticas humanas de pomalidomida oscila entre el 12 % y el 44 % y no depende de la concentración. La pomalidomida es un sustrato para la P-gp.

Eliminación

Pomalidomida tiene una depuración corporal total media (CL/F) de 7-10 L/h en pacientes con MM o KS. La pomalidomida se elimina con una vida media plasmática media de 9,5 horas en sujetos sanos y de 7,5 horas en pacientes con MM o SK.

Metabolismo

La pomalidomida se metaboliza principalmente en el hígado por CYP1A2 y CYP3A4. También se observaron in vitro contribuciones menores de CYP2C19 y CYP2D6.

Excreción

Después de una única administración oral de [14C]-pomalidomida a sujetos sanos, aproximadamente el 73 % y el 15 % de la dosis radiactiva se eliminó en la orina y las heces, respectivamente, y aproximadamente el 2 % y el 8 % de la dosis radiomarcada se eliminó sin cambios como pomalidomida en la orina y las heces.

Población especial

La edad (61 a 85 años), el sexo y la raza no tienen un efecto clínicamente significativo sobre la exposición sistémica a pomalidomida.

Pacientes con Insuficiencia Renal

Los parámetros farmacocinéticos de pomalidomida no se vieron afectados significativamente en pacientes con insuficiencia renal moderada ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 60 \text{ ml/min}$) o grave ($15 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$) en relación con pacientes con función renal normal ($\text{CLcr} \geq 60 \text{ ml/min}$). La exposición media (AUC) a pomalidomida aumentó un 38 % en pacientes con insuficiencia renal grave que requerían diálisis ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ que requerían diálisis) y un 40 % en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal ($\text{CLcr} < 15 \text{ ml/min}$) que no recibían tratamiento. días de diálisis. En pacientes con insuficiencia renal grave que requieren diálisis, el aclaramiento de diálisis estimado es de aproximadamente 12 l/h, que es superior al aclaramiento corporal total de pomalidomida, lo que indica que la hemodiálisis eliminará pomalidomida de la circulación sanguínea.

Pacientes con Insuficiencia Hepática

La exposición media (AUC) de pomalidomida aumentó en un 51 %, 58 % y 72 % en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, según la definición de los criterios de Child-Pugh, respectivamente.

11. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Precauciones de almacenamiento

Almacenar a una temperatura inferior a 30°C.
Mantener fuera del alcance de los niños