

Vauximida Pomalidomida 1, 2, 3 y 4 mg

CÁPSULAS DURAS

Vía de administración oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de **VAUXIMIDA 1 mg** contiene: Pomalidomida 1 mg. Excipientes: Manitol, Lauril Sulfato de Sodio, Croscarmelosa Sódica, Estearato de Magnesio, Dióxido de Titanio, Colorante Amarillo de Quinolina, Colorante Amarillo Ocaso, Azul brillante, Gelatina.

Cada cápsula de **VAUXIMIDA 2 mg** contiene: Pomalidomida 2 mg. Excipientes: Manitol, Lauril Sulfato de Sodio, Croscarmelosa Sódica, Estearato de Magnesio, Dióxido de Titanio, Colorante Amarillo Ocaso, Azorrubicina Lac Aluminica, Rojo FD & C Nº 40, Azul brillante, Gelatina.

Cada cápsula de **VAUXIMIDA 3 mg** contiene: Pomalidomida 3 mg. Excipientes: Manitol, Lauril Sulfato de Sodio, Croscarmelosa Sódica, Estearato de Magnesio, Dióxido de Titanio, Colorante Amaranto, Azul brillante, Gelatina. Cada cápsula de **VAUXIMIDA 4 mg** contiene: Pomalidomida 4 mg. Excipientes: Manitol, Lauril Sulfato de Sodio, Croscarmelosa Sódica, Estearato de Magnesio, Dióxido de Titanio, Colorante Amarillo de Quinolina, Colorante Amarillo Ocaso, Azul brillante, Gelatina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Immunosupresores. Otros inmunosupresores. Código ACT: L04AX06

INDICACIONES

VAUXIMIDA en combinación con bortezomib y dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes **adultos** con Mieloma Múltiple (MM) que hayan recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida. **VAUXIMIDA** en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Mieloma Múltiple resistente o recidivante (MMRR) que hayan recibido al menos dos terapias previas, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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 MM. En concreto, Pomalidomida inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células hematopoyéticas tumorales. Además, inhibe la proliferación de las líneas celulares de MM resistentes a lenalidomida y presenta un efecto sinérgico con dexametasona tanto en las líneas celulares de MM resistentes 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 citoquinas 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 una directamente a la proteína cerebrol (CRBN), que forma parte de un complejo de ligasa E3 que incluye las proteínas reparadoras¹ (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 ubiquitinias ligasas E3 son responsables de la polibiquitinación 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 MMRR 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 (Estudio 1) en pacientes adultos con MM que ya habían recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida, y presentado progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento. En el estudio se incluyeron un total de 559 pacientes: 281 en el grupo Pom+Btz+LD-Dex y 278 en el 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 % eran refractarios a lenalidomida (7,2 % en Pom+Btz+LD-Dex; 68,7 % en Btz+LDDEX). Alrededor de un 40 % de los pacientes se encontraba en su primera recaída con bortezomib como tratamiento previo. Los pacientes del grupo Pom+Btz+LD-Dex tomaron 4 mg de Pomalidomida por vía oral, una vez al día, los días 1 al 14 de cada ciclo de 21 días. Se administró bortezomib (1,3 mg/m²/dosis) a los pacientes de los dos grupos del estudio los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de 21 días durante los ciclos 1 al 8 y los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días durante los ciclos 9 y posteriores. Se administró una dosis baja de dexametasona (20 mg/día [>75 años] o 10 mg/día [≤75 años]) a 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 necesidad para manejar la toxicidad (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un *Independent Response Adjudication Committee* (IRAC) de acuerdo con los criterios del *International Myeloma Working Group* (IMWG) utilizando la población por intención de tratar (IDT). Tras una mediana de seguimiento de 15,9 meses, la mediana de la SLP fue de 11,20 meses (IC 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 7,17 meses (IC 95 %: 5,88- 8,48).

En la Tabla 1 se resumen los datos de eficacia utilizando como fecha de corte el 26 de octubre de 2017.

En la Figura 1 se facilita la curva de Kaplan-Meier de la SLP para la población por IDT.

SLP (meses)	Pom+Btz+LD-Dex (N= 281)	Btz+LD-Dex (N= 278)
Mediana ^a de tiempo (IC 95%) ^b	11,20 (9,66- 3,73)	7,10 (5,88- 8,48)
HR ^c (IC 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 95%) ^e , valor p ^f	5,02 (3,35- 7,52), <0,001	
DR (meses)		
Mediana ^a de tiempo (IC 95%) ^b	13,7 (10,94- 8,10)	10,94 (8,11- 4,78)
HR ^c (IC 95%)	0,76 (0,56- 0,02)	

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.

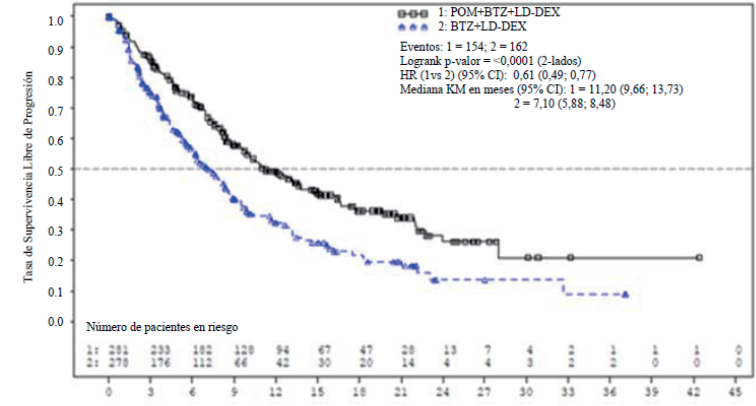
^d El valor p se basa en la prueba de log-rank estratificada.

^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 antielmelo 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 de Btz+LD-Dex. La ventaja en SLP fue más notable en aquellos pacientes que habían recibido solo una línea previa de tratamiento. Los pacientes que habían recibido una línea antielmelo previa, la mediana de la SLP fue de 20,73 meses (IC 95 %:15,11-27,89) en el grupo de Pom+Btz+LD-Dex y de 11,63 meses (IC 95 %: 7,52- 15,74) en el de Btz+LD-Dex. Se observó una reducción del riesgo de un 46 % con el tratamiento Pom+Btz+ LD-Dex (HR= 0,54; IC 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)



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

• **Pomalidomida en combinación con dexametasona** Según publicaciones científicas, se evaluó la eficacia y seguridad de Pomalidomida en combinación con dexametasona en un ensayo Fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto (Estudio 2), donde se comparó el tratamiento de Pomalidomida más dexametasona (Pom + LD-Dex) frente a una dosis alta de dexametasona sola (HD-Dex) en pacientes adultos con MMRR 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 fueron varones (59%) y caucásicos (79%); la mediana de edad de toda la población fue de 67 años (mín. máx: 35, 87 años).

Los pacientes del grupo Pom + LD-Dex tomaron 4 mg de Pomalidomida por vía oral en los días 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 (4 mg) una vez al día en los días 1 al 4, 9, 12 y 17 al 20 en un ciclo de 28 días; los días 15 y 16 no se administró dexametasona 20 mg. Los pacientes continuaron con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad. La variable principal de eficacia fue la SLP de acuerdo con los criterios del IMWG. Para la población por IDT, la mediana del tiempo de SLP según revisión del IRAC basada en los criterios del IMWG fue de 15,7 semanas (IC

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 35,59% (± 3,45%). En el grupo HD-Dex, la mediana del tiempo de SLP fue de 8,0 semanas (IC 95 %: 7,0- 9,0); la tasa estimada de supervivencia libre de eventos a las 26 semanas fue del 12,15% (± 3,63%). Se evaluó la SLP en varios subgrupos relevantes: sexo, raza, estatus de rendimiento ECOG, factores de estratificación (edad, población con enfermedad, terapias antielmelo 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 antielmelo previas. Independientemente del subgrupo evaluado, la SLP fue generalmente consistente con la observada en la población por IDT en ambos grupos de tratamiento.

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

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

	Pom + LD-Dex (N= 302)	HD-Dex (N= 153)
Supervivencia libre de progresión (SLP), n	302 (100,0)	153 (100,0)
Censurado, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Progresión/muerte, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Tiempo de supervivencia libre de progresión (semanas)		
Mediana ^a	15,7	8,0
[IC 95 % bilateral] ^b	[13,0- 20,1]	[7,0- 9,0]
Razón de riesgo (Hazard Ratio) (Pom + LD-Dex: HD-Dex) [IC 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.

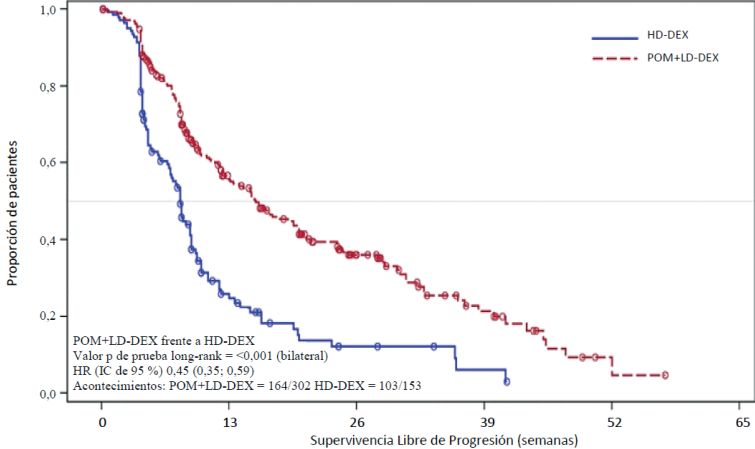
^b Intervalo de confianza de 95% de la mediana del tiempo de supervivencia libre de progresión.

^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 medicamentos), y número de terapias antielmelo previas (<2 frente a >2).

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

Fecha de corte: 7 de septiembre de 2012

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



Fecha de corte: 7 de septiembre de 2012

La variable secundaria clave fue la SG. Un total de 226 pacientes (74,8%) del grupo Pom + LD-Dex y 95 (62,1%) del grupo HD-Dex estaban vivos en el momento de la fecha de corte (7 de septiembre de 2012). La mediana del tiempo de SG 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 95 %. La mediana del tiempo de SG del grupo HD-Dex fue de 34 semanas (IC 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).

Por IDT se presenta en la **Figura 3**.

Basándose en los resultados de las variables SLP y SG, el Comité de Monitoreo 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.

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

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

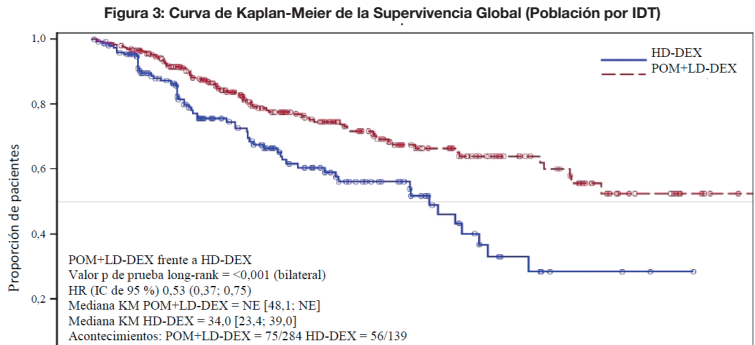
a La mediana está basada en la estimación de Kaplan-Meier.

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

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

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

Fecha de corte: 7 de septiembre de 2012



Fecha de corte: 7 de septiembre de 2012

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

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Pomalidomida se absorbe alcanzando una concentración plasmática máxima (C_{max}) 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 relación de acumulación del 27 al 31% en el AUC. La administración conjunta con una comida rica en grasas y en calorías reduce la tasa de absorción, disminuyendo la C_{max} plasmática en, aproximadamente un 27%, pero con un efecto mínimo sobre la extensión de la absorción global con una disminución del 8% en el AUC. Por tanto, Pomalidomida puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución Pomalidomida tiene un volumen de distribución aparente (Vd) medio de entre 62 l 139 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_{max}) 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.

Biотransformación

En sujetos sanos que han recibido una dosis única por vía oral de [¹⁴C]-Pomalidomida (2 mg), Pomalidomida es la mayor sustancia circulante (aproximadamente el 70% de la radioactividad del plasma) *in vivo*. No se hallaron metabolitos en cantidades mayores al 10% de 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, por 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 al 107%, IC 90 %: 91- 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 IC 90 %: 98- 157 % frente a Pomalidomida administrada en monoterapia. Se debe monitorear estrechamente la aparición de efectos adversos en pacientes si se administran de forma concomitante inhibidores potentes del CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacina, enoxacina y fluvoxamina) o 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 vivo*, Pomalidomida no es un inhibidor o inductor de las isoenzimas del citocromo P-450 y no inhibió ninguno de los fármacos transportadores que fueron estudiados. No se espera que Pomalidomida pueda causar interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando se administra de forma concomitante con sustratos de estas rutas.

Eliminación

En sujetos sanos Pomalidomida se elimina con una mediana de semivida plasmática de aproximadamente 9,5 horas y de unas 7,5 horas en pacientes con MM. Pomalidomida tiene una media de clearance corporal total (C_l/V) de aproximadamente 7-10 l/h.

Tras una dosis única por vía oral de [¹⁴C]-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 radioactivo no administrado eliminado con Pomalidomida por 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 radioactividad total excretada, mientras que los metabolitos hidrolíticos no dependientes del CYP representan el 25 %, y la excreción de Pomalidomida inalterada representa el 10 % (2 % en orina y 8 % en heces).

Farmacocinética poblacional

Según análisis de farmacocinética poblacional basado en un modelo bicompartimental, los sujetos sanos y los pacientes con MM mostraron clearance aparente (C_l/V) y volumen de distribución aparente en el compartimento central (V_d/V) comparables. En tejidos periféricos, Pomalidomida fue absorbida preferentemente por los tumores con una *clearance* de distribución aparente (Q/V) en el compartimento periférico (Q/V) y un volumen de distribución aparente en el compartimento periférico (V_d/V) 3,7 veces y 8 veces mayor, respectivamente, comparado con los sujetos sanos.

Población pediátrica

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

Población de edad avanzada

Según análisis de farmacocinética poblacional en sujetos sanos y en pacientes con MM, no se observó una influencia significativa de la edad (19- 83 años) en el aclaramiento oral de Pomalidomida. En los estudios clínicos los pacientes de edad avanzada (>65 años) expuestos a Pomalidomida no requirieron ningún ajuste de dosis (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Insuficiencia renal

Los análisis de farmacocinética poblacional mostraron que los parámetros farmacocinéticos de Pomalidomida no se vieron afectados de forma destacable en los pacientes con insuficiencia renal (definida mediante el clearance de creatinina [CrCl] 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 % (IC 90 %: 77,4- 120,6%) en los pacientes con insuficiencia renal moderada (FGe >30 a <45 ml/minuto/1,73 m²) en comparación con los pacientes con la función renal normal. La exposición media a Pomalidomida normalizada según el AUC fue del 100,2 % (IC 90 %: 79,7- 127,0%) en los pacientes con insuficiencia renal grave que no precisaban diálisis (CrCl <30 o FGe <30 ml/minuto/1,73 m²) en comparación con los pacientes con la función renal normal. La exposición media a Pomalidomida normalizada según el AUC aumentó en un 35,8 % (IC 90 %: 7,5- 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 % (IC 90 %: 9- 110 %) en los pacientes con insuficiencia hepática leve en comparación con los sujetos sanos. La exposición media a Pomalidomida aumentó en un 58 % (IC 90 %: 13- 119 %) los pacientes con insuficiencia hepática moderada en comparación con los sujetos sanos. La exposición media a Pomalidomida aumentó en un 72 % (IC 90 %: 24- 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 **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado y monitoreado bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento de MM.

La posología se mantiene o modifica en función de

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 VHB antes de iniciar el tratamiento con Pomalidomida**. Se recomienda que los pacientes que tengan un resultado positivo 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-HBc positivo pero con HBsAg negativo, ya que 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 reportado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluyendo casos fatales, con Pomalidomida. La LMP se reportó varios meses a años luego de comenzar el tratamiento con Pomalidomida. Los casos fueron en pacientes que recibían en forma concomitante dexametasona o con un tratamiento previo con otra quimioterapia inmunosupresora. Los médicos deben monitorizar a los pacientes a intervalos regulares de tiempo y considerar la LMP en el diagnóstico diferencial de pacientes con un empeoramiento o nuevos síntomas neurológicos, signos o síntomas cognitivos o conductuales. También se debe advertir a los pacientes acerca de informar a sus parejas o cuidadores sobre sus tratamientos, ya que pueden percibir síntomas de los que el paciente no es consciente.

La evaluación para la LMP debería basarse en el examen neurológico, la resonancia magnética cerebral y la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el virus JC en el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) o una biopsia de cerebro con el testeo del virus JC. Una PCR para virus JC negativa no excluye la LMP. Si no se puede establecer un diagnóstico alternativo, se justifica un seguimiento y evaluación adicionales.

En caso de que se sospeche LMP, deben suspenderse las dosis posteriores hasta que se haya excluido este diagnóstico. Si se confirma la LMP, la Pomalidomida se debe discontinuar en forma permanente.

PRECAUCIONES

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*
- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista
- Salpingoectomía bilateral o histerectomía previa
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina

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

Aseoramiento

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 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 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 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 preservativo si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con capacidad de gestación que no utiliza métodos anticonceptivos eficaces durante 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 preservativo si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con capacidad de gestación ya que Pomalidomida puede estar presente en el semen aún en ausencia de espermatozoides.
- Comprende que si su pareja queda embarazada mientras él está tomando Pomalidomida o durante los 7 días posteriores a la suspensión del tratamiento, 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 un método anticonceptivo eficaz desde al menos 4 semanas antes del tratamiento, durante el mismo y hasta al menos 4 semanas después de la discontinuación de 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 médico ginecólogo para que la asesore e indique el método anticonceptivo.

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 solo con varones vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos
- Inhibidores de la ovulación que contienen progestágeno solo (por ejemplo, desogestrel)

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

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

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

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

Material educativo, restricciones de prescripción y dispensación

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a Pomalidomida, TUTEUR distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de Pomalidomida y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico debe informar a la paciente acerca del riesgo teratogénico esperado y de las estrictas medidas de prevención de embarazo, especificadas en el Programa de Prevención de Embarazo así como proporcionar a la paciente un folleto informativo adecuado, una tarjeta de paciente y/o una herramienta equivalente. En colaboración con cada autoridad nacional competente, se ha implementado un sistema de distribución nacional controlada. El sistema de distribución controlada incluye el control de la prescripción y/o dispensación, así como la recopilación de datos detallados 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 deben realizarse el mismo día. La dispensación de Pomalidomida en mujeres con capacidad de gestación debe hacerse dentro de los 7 días de prescripción y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo supervisada por un médico. Las prescripciones a mujeres con capacidad de gestación pueden tener una vigencia de 4 semanas de acuerdo con las pautas posológicas de las indicaciones aprobadas y las prescripciones para el resto de los pacientes pueden tener una vigencia de 12 semanas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de Pomalidomida sobre otros medicamentos

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

Efecto de otros medicamentos sobre Pomalidomida

Pomalidomida se metaboliza parcialmente por CYP1A2 y CYP3A4/5. También es un sustrato de la glicoproteína P (P-gP). La administración concomitante de Pomalidomida con ketconazol, inhibidor potente del CYP3A4/5 y de la P-gP, 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 ketconazol, incremento la exposición a Pomalidomida en un 127 % (IC 90-140 %), frente a Pomalidomida más ketconazol. En la administración más ketconazol, se evaluó 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 % (IC 90-157 %) frente a Pomalidomida administrada en monoterapia. Si se administran inhibidores potentes del CYP1A2 (por ejemplo, ciprofloxacina, enoxacina 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 MM 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 un monitoreo riguroso de la concentración de warfarina durante el tratamiento. Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con Pomalidomida, consultar el co-responsiente prospecto.

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 queda embarazada, el tratamiento debe ser suspendido y derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento. Si un paciente varón toma Pomalidomida y su pareja queda embarazada, se recomienda derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento. Pomalidomida está presente en el semen humano. Como medida de precaución, todos los pacientes varones que tomen Pomalidomida deben usar preservativo 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 **CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS**).

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 **CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS**).

Lactancia

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

Fertilidad

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

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 conciencia, confusión y mareo relacionados con el uso de Pomalidomida. En caso de presentar estos efectos, se debe advertir a los pacientes de que no deben conducir autocarros, utilizar máquinas o realizar cualquier actividad peligrosa durante su tratamiento con Pomalidomida.

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/infeccioso. 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 (infectación 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 histológica 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 estos respondieron al tratamiento con antibióticos y uno murió sin tratamiento. Además, resultados consistentes con 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 fosfatasa alcalina (FAL) y de la gamma glutamil transpeptidasa (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 alteraciones cromosómicas en los linfocitos de sangre periférica en humanos, así como tampoco a la formación de micronúcleos en eritrocitos policromáticos en la médula ósea de ratas a las que les fueron administradas dosis de hasta 2000 mg/kg/día. No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Fertilidad y desarrollo embrionario temprano

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, se administró Pomalidomida a los machos y las hembras a dosis de 25, 250 y 1000 mg/kg/día. El examen uterino en el día de gestación 13 mostró una reducción de la calidad media de los embriones viables y un aumento en la pérdida posimplantación con todos los niveles de dosis. Por consiguiente, el NOAEL en estos eventos observados fue <25 mg/kg/día (con un AUC₀₋₂₄ 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 embrionofetal

Pomalidomida resultó ser teratogénica en ratas y conejos cuando se administró durante el período de mayor organogénesis. En el estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionofetal 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 1000 mg/kg/día).

En este estudio no se observó toxicidad materna. Por ello, el NOAEL materno fue 1000 mg/kg/día, y el NOAEL para la toxicidad de desarrollo fue <25 mg/kg/día (con un AUC₀₋₂₄ de 34340 ng·h/ml en el día de gestación 17 para la dosis más baja evaluada y la tasa de exposición fue 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 embrionofetal. 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 posimplantación y un ligero descenso en el peso del feto. A dosis de 250 mg/kg/día, las malformaciones fetales incluyeron anomalías en las extremidades anteriores y posteriores dobladas y/o alteraciones de dígito o 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 de las costillas posteriores; 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 10 mg/kg/día y el NOAEL del desarrollo fue <10 mg/kg/día (con un AUC₀₋₂₄ 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).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

• Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

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

• Pomalidomida en combinación con dexametasona

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

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

Tabla de reacciones adversas

• Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

En el estudio aleatorizado Estudio 1, se administró Pomalidomida, bortezomib y dexametasona a 278 pacientes (grupo Pom+BTz+Dex). Ver **Posología y forma de administración** para consultar la información posológica. Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona se incluyen en la Tabla 10, según el sistema de clasificación por órganos (SOC) y la frecuencia para todas las reacciones adversas (RAM) y para las reacciones adversas de grado 3 o 4. Las frecuencias para Pom+BTz+Dex (cualquier grado) se definen, según las guías actuales, como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); y poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100).

Tabla 10. Todas las reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en el estudio clínico 1 en pacientes tratados con Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona.

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