

**PRONTEX**

**POMALIDOMIDA 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg**

CÁPSULAS DURAS – VIA DE ADMINISTRACIÓN ORAL

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente Antieoplasico.

Clasificación ATC: L04AX06

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

PRONTEX Pomalidomida 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg cápsulas duras.

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

**Cada cápsula dura de PRONTEX Pomalidomida 1 mg contiene:**

Pomalidomida 1,0 mg
Almidón pregelatinizado 118,0 mg
Manitol 90,0 mg
Dióxido de Silicio Coloidal 0,4 mg
Estearil Fumarato de Sodio 0,6 mg
Cápsula dura N° 2 tapa azul-cuerpo amarillo 1 un.
(Colorante Azul brillante (CI 42090) 0,0244 mg; Colorante Rojo D. y C. N° 33 0,0024 mg; Dióxido de Titanio 0,2265 mg; Colorante Amarillo de Quinolina DyC10 (CI 47005) 0,0439 mg; Colorante Amarillo FD&C N° 6 Sunset Yellow (CI 45410) 0,0011 mg; Gelatina 59,7017 mg)

**Cada cápsula dura de PRONTEX Pomalidomida 2 mg contiene:**

Pomalidomida 2,0 mg
Almidón pregelatinizado 118,0 mg
Manitol 89,0 mg
Dióxido de Silicio Coloidal 0,4 mg
Estearil Fumarato de Sodio 0,6 mg
Cápsula dura N° 2 tapa azul-cuerpo anaranjado 1 un.
(Azorrubina laca alumínica (CI 14720) 0,0015 mg; Colorante Azul brillante (CI 42090) 0,0085 mg; Dióxido de Titanio 0,2003 mg; Colorante Amarillo FD&C N° 6 Sunset Yellow (CI 45410) 0,0736 mg; Colorante Rojo F. D. y C. N° 40 0,0022 mg; Gelatina 59,7138 mg)

**Cada cápsula dura de PRONTEX Pomalidomida 3 mg contiene:**

Pomalidomida 3,0 mg
Almidón pregelatinizado 118,0 mg
Manitol 88,0 mg
Dióxido de Silicio Coloidal 0,4 mg
Estearil Fumarato de Sodio 0,6 mg
Cápsula dura N° 2 tapa azul-cuerpo blanco 1 un.
(Azorrubina laca alumínica (CI 14720) 0,00360 mg; Colorante Azul brillante (CI 42090) 0,02100 mg; Dióxido de Titanio 0,73686 mg; Gelatina 59,2385 mg)

**Cada cápsula dura de PRONTEX Pomalidomida 4 mg contiene:**

Pomalidomida 4,0 mg
Almidón pregelatinizado 118,0 mg
Manitol 87,0 mg
Dióxido de Silicio Coloidal 0,4 mg
Estearil Fumarato de Sodio 0,6 mg
Cápsula dura N° 2 tapa azul-cuerpo azul 1 un.
(Colorante Azul brillante (CI 42090) 0,0553mg; Colorante Eritrosina 0,0044 mg; Dióxido de Titanio 0,3659 mg; Gelatina 59,5744 mg)

**FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula dura.

**DATOS CLÍNICOS**

**Indicaciones terapéuticas**

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

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

**Posología y forma de administración**

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

La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio.

*Posología*

*Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona*

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

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

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

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

Ciclo 1-8	Día (de un ciclo de 21 días)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomida (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•						
Bortezomib (1,3 mg/m²)	•	•					•														
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/m²)	•	•					•														
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 ≥1 x 10<sup>9</sup>/l y el recuento de plaquetas debe ser ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l.

Las instrucciones para la interrupción o reducción de la dosis por reacciones adversas relacionadas con pomalidomida se indican en la Tabla 2 y los niveles de dosis se definen en la Tabla 3 a continuación:

<b>Tabla 2. Instrucciones para la modificación de la dosis de Pomalidomida</b>	
<b>Toxicidad</b>	<b>Modificación de la dosis</b>
<b>Neutropenia*</b>	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Control semanal del hemograma completo**.
RAN** < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l o neutropenia febril (fiebre ≥ 38,5 °C y RAN <1 x 10 <sup>9</sup> /l)	
RAN vuelve a ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l	Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Con cada disminución posterior a < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l RAN vuelve a ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida. Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior.
<b>Trombocitopenia</b>	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Control semanal del hemograma completo***.
Recuento de plaquetas < 25 x 10 <sup>9</sup> /l	
Recuento de plaquetas vuelve a ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Con cada disminución posterior a < 25 x 10 <sup>9</sup> /l Recuento de plaquetas vuelve a ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida. Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior.
<b>Exantema</b>	Considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con pomalidomida.
Exantema = grado 2-3	
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).
<b>Otros</b>	
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.

**Inhibidores potentes del CYP1A2**

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

*Interrupción o modificación de la dosis de bortezomib*

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

*Interrupción o modificación de la dosis de dexametasona*

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

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

<b>Toxicidad</b>	<b>Modificación de la dosis</b>
Dispepsia = grado 1-2	Mantener la dosis y tratar con antihistamínicos H2 o equivalentes. Reducir la dosis en un nivel de dosis si los síntomaspersisten.
Dispepsia ≥ grado 3	Interrumpir la administración hasta que se controlen los síntomas. Añadir antihistamínicos H2 o equivalentes y reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosisanterior.
Edema ≥ grado 3	Usar diuréticos según sea necesario y reducir la dosis en un nivel de dosis.
Confusión o cambios en el estado de ánimo ≥ grado 2	Interrumpir la administración hasta que desaparezcan los síntomas. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Debilidad muscular ≥ grado 2	Interrumpir la administración hasta que la debilidad muscular sea ≤ grado 1. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Hiperglucemia ≥ grado 3	Reducir la dosis en un nivel de dosis. Tratar con insulina o hipoglucemiantes orales según sea necesario.
Pancreatitis aguda	Suspensión de dexametasona del régimen de tratamiento del paciente.
Otras reacciones adversas relacionadas con dexametasona ≥ grado 3	Interrumpir la administración de dexametasona hasta que las reacciones adversas sean de grados 2. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.

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

**Tabla 5. Reducción de la dosis de dexametasona**

	≤ 75 años	> 75 años
<b>Nivel de dosis</b>	<b>Dosis (ciclo 1-8: días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 de un ciclo de 21 días</b>	<b>Dosis (ciclo 1-8: días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 de un ciclo de 21 días</b>
	<b>Ciclo ≥ 9: días 1, 2, 8, 9 de un ciclo de 21 días)</b>	<b>Ciclo ≥ 9: días 1, 2, 8, 9 de un ciclo de 21 días)</b>
Dosis inicial	20 mg	10 mg
Nivel de dosis - 1	12 mg	6 mg
Nivel de dosis - 2	8 mg	4 mg

Dexametasona se debe suspender si el paciente es incapaz de tolerar 8 mg si es ≤ 75 años 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 Pomalidomida 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 2 y 3.

*Interrupción o modificación de la dosis de dexametasona*

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

**Tabla 6. Reducción de la dosis de dexametasona**

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

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

**Poblaciones especiales**

*Pacientes de edad avanzada*

*-Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona*

No se requiere ningún ajuste de dosis de pomalidomida.

Para información sobre bortezomib administrado en combinación con Pomalidomida, consultar la correspondiente ficha técnica en vigor.

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

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

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

*- Pomalidomida en combinación con dexametasona*

No se requiere ningún ajuste de dosis de pomalidomida.

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

- 20mg una vez al día en los días1, 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 x LSN (límite superior de la normalidad) se excluyeron de los estudios clínicos. La insuficiencia hepática tiene un efecto modesto sobre la farmacocinética de pomalidomida (ver sección 5.2). No se requiere ajustar la dosis inicial de pomalidomida en pacientes con insuficiencia hepática según definen los criterios de Child-Pugh. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitorizados cuidadosamente por si presentan reacciones adversas y se debe reducir la dosis o suspender la administración de pomalidomida según sea necesario.

*Insuficiencia renal*

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

*Población pediátrica*

No hay un uso relevante de pomalidomida en niños de 0 a 17 años para la indicación del mieloma múltiple.

**Forma de administración**

Vía oral.

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

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

Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con Pomalidomida, consultar su correspondiente ficha técnica en vigor.

**Contraindicaciones**

-Embarazo.

-Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del -Programa de Prevención de Embarazo (ver secciones 4.4y 4.6).

-Pacientes varones incapaces de seguir o cumplir las medidas anticonceptivas requeridas (ver sección 4.4).

-Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección6.1.

Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con Pomalidomida, consultar su correspondiente ficha técnica en vigor.

**Advertencias y precauciones especiales de empleo**

**Teratogenicidad**

Pomalidomida no debe tomarse durante el embarazo ya que es esperable un efecto teratogénico. Pomalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida. Talidomida es un teratógeno conocido en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Pomalidomida tiene un efecto teratogénico en ratas y conejos cuando se administra durante el periodo de mayor organogénesis (ver sección 5.3). Todas las pacientes deben cumplir las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo a menos que exista evidencia fiable de que la paciente no tiene capacidad de gestación.

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

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

-Edad ≥ 50 años y con amenorrea natural durante ≥ 1 año (la amenorrea que pueda aparecer después de un tratamiento oncológico o durante la lactancia no descarta la capacidad de gestación).

-Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.

-Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previas.

-Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesiauterina.

**Asesoramiento**

En mujeres con capacidad de gestación, pomalidomida está contraindicada a menos que la

paciente cumpla todas las condiciones que se indican a continuación:

- Comprende el riesgo teratogénico esperado para el feto.

- Comprende la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, desde al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la duración completa del mismo y durante, al menos, 4 semanas después de finalizarlo.

- Incluso si una mujer con capacidad de gestación tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.

- Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.

- Está informada y comprende las potenciales consecuencias del embarazo, y la necesidad de consultar rápidamente a un especialista si hay riesgo de embarazo.

- Comprende la necesidad de comenzar el tratamiento tan pronto como se le dispense pomalidomida y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.

- Comprende la necesidad de realizar pruebas de embarazo y acepta hacérselas, al menos cada 4 semanas, excepto en el caso de que se haya sometido previamente a una ligadura de trompas de eficacia confirmada.

- Confirma que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de pomalidomida.

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

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

- La paciente ha aceptado las condiciones mencionadas anteriormente.

En el caso de pacientes varones que toman pomalidomida, los datos farmacocinéticos han demostrado que pomalidomida está presente en el semen humano durante el tratamiento. Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación potencialmente prolongado, como la insuficiencia hepática, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

- Comprende el riesgo teratogénico esperado si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación.

- Comprende la necesidad del uso de preservativos si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación que no utiliza métodos anticonceptivos eficaces, durante todo el tratamiento, durante la interrupción de la administración y durante los 7 días posteriores a la interrupción de la dosis y/o el cese del tratamiento. Esto incluye a los varones vasectomizados, que deben utilizar preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación ya que pomalidomida puede estar presente en el semen aún en ausencia de espermatozoides.

- Comprende que si su pareja se queda embarazada mientras él está tomando pomalidomida o durante los 7 días posteriores a la suspensión del tratamiento con pomalidomida, debe informar inmediatamente a su médico y es recomendable derivar a su pareja a un médico especialista o con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento.

**Anticoncepción**

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

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:
-Implante
-Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel
-Sistemas "depot" de liberación de acetato de medroxiprogesterona
-Ligadura de trompas
-Relaciones sexuales sólo con varones vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos

**Trastornos hepáticos**

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

**Infecciones**

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

**Contenido de sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 g) por cápsula, es decir, está esencialmente ‘exento de sodio’.

Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con pomalidomida, consultar su correspondiente ficha técnica en vigor.

**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 varios años luego de comenzar el tratamiento con Pomalidomida. Los casos generalmente fueron reportados en pacientes que recibían en forma concomitante Dexametasona o un tratamiento previo con otra quimioterapia inmunosupresora. Los médicos deberían monitorear a los pacientes a intervalos regulares de tiempo y deberían 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 que se sospeche LMP, deben suspenderse las dosis posteriores hasta que se haya excluido este diagnóstico. Si se confirma la LMP, la Pomalidomida deberá ser discontinuada en forma permanente.

**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 inhibición de transportadores cuando se administra de forma concomitante con sustratos de estas enzimas o transportadores. No se ha evaluado clínicamente el potencial de estas interacciones medicamentosas, incluyendo el posible impacto de pomalidomida en la farmacocinética de los anticonceptivos orales combinados( ver sección 4.4 Teratogenicidad).

**Efecto de otros medicamentos sobre pomalidomida**

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

**Dexametasona**

La administración concomitante de múltiples dosis de hasta 4 mg de pomalidomida con dexametasona de 20 mg a 40 mg (un inductor leve a moderado de varias enzimas CYP, incluido el CYP3A) en pacientes con mieloma múltiple no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de pomalidomida frente a pomalidomida administrada sola. Se desconoce el efecto de dexametasona sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento. Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con pomalidomida, consultar su correspondiente ficha técnica en vigor.

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

**Mujeres con capacidad de gestación / Anticonceptivos en varones y mujeres**

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tratada con pomalidomida se queda embarazada, se debe suspender el tratamiento y derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Si un paciente varón toma pomalidomida y su pareja se queda embarazada, se recomienda derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Pomalidomida está presente en el semen humano. Como medida de precaución, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida deben usar preservativos durante todo el tratamiento, durante la interrupción de la administración y hasta 7 días después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo (ver secciones 4.3 y 4.4).

**Embarazo**

Se espera un efecto teratogénico de pomalidomida en humanos. Pomalidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones para la prevención del embarazo, ver sección 4.3 y sección 4.4.

**Lactancia**

Se desconoce si pomalidomida se excreta en la leche materna. Se detectó la presencia de pomalidomida en la leche de ratas que estaban siendo amamantadas tras administrar el medicamento a la madre.

Debido a las posibles reacciones adversas en niños con lactancia asociadas a pomalidomida, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

**Fertilidad**

Se sabe que pomalidomida tiene un efecto negativo sobre la fertilidad y que es teratogénica en los animales. Tras su administración a conejas embarazadas, pomalidomida atravesó la placenta y se detectó en la sangre fetal, ver sección 5.3.

**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. Si notan estos efectos, se debe advertir a los pacientes de que no deben conducir automóviles, utilizar máquinas o realizar cualquier actividad peligrosa durante su tratamiento con pomalidomida.

**Reacciones adversas**

**Resumen del perfil de seguridad**

*Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona*

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

*Pomalidomida en combinación con dexametasona*

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

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

**Tabla de reacciones adversas**

*Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona*

En el estudio aleatorizado CC-4047-MM-007, se administró pomalidomida, bortezomib y dexametasona a 278 pacientes (grupo Pom+Btz+Dex). Ver sección 4.2 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 7, según el sistema de clasificación por órganos (SOC, por sus siglas en inglés) y la frecuencia para todas las reacciones adversas (RAM) y para las reacciones adversas de grado 3 o 4.

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 (≥1/1.000 a <1/100).

**Tabla 7. Todas las reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en el estudio clínico MM-007 en pacientes tratados con pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona.**

Sistema de clasificación de órganos/Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de Grado 3-4/Frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<b>Muy frecuentes</b> <p>Neumonía Bronquitis Infección del tracto respiratorio superior Infección vírica del tracto respiratorio superior <b>Frecuentes</b> Sepsis Choque séptico Colitis por Clostridiumdifficile Bronquitis Infección del tracto respiratorio superior Choque séptico Colitis por Clostridiumdifficile Infección del tractorespiratorio inferior Infección del tracto respiratorio inferior Gripe Bronquiolitis Infección de las vías urinarias</p>	<b>Muy frecuentes</b> <p>Neumonía</p> <p><b>Frecuentes</b> Sepsis Choque séptico Colitis por Clostridiumdifficile Bronquitis Infección del tracto respiratorio superior Infección del tracto respiratorio inferior Infección pulmonar Gripe Bronquiolitis Infección de las vías urinarias</p>
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)</b>	<b>Frecuentes</b> <p>Carcinoma de células basales</p>	

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	<b>Muy frecuentes</b> <p>Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia <b>Frecuentes</b> Neutropenia febril Linfopenia</p>	<b>Muy frecuentes</b> <p>Neutropenia Trombocitopenia Anemia <b>Frecuentes</b> Neutropenia febril Leucopenia Linfopenia</p>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	<b>Muy frecuentes</b> <p>Hipopotasemia Hiperglucemia <b>Frecuentes</b> Hipomagnesemia Hipocalcemia Hipofosfatemia Hiperpotasemia Hipercalcemia</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Hipopotasemia Hiperglucemia Hipomagnesemia Hipocalcemia Hipofosfatemia Hiperpotasemia Hipercalcemia</p>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	<b>Muy frecuentes</b> <p>Insomnio <b>Frecuentes</b> Depresión</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Depresión Insomnio</p>

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<b>Muy frecuentes</b> <p>Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor <b>Frecuentes</b> Síncope Neuropatía sensitivomotora periférica Parestesia Disgeusia</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Síncope Neuropatía sensitiva periférica Neuropatía sensitivomotora periférica <b>Poco frecuentes</b> Mareo Temblor</p>
<b>Trastornos oculares</b>	<b>Frecuentes</b> <p>Catarata</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Catarata</p>
<b>Trastornos cardiacos</b>	<b>Frecuentes</b> <p>Fibrilación auricular</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Fibrilación auricular</p>
<b>Trastornos vasculares</b>	<b>Frecuentes</b> <p>Trombosis venosa profunda Hipotensión Hipertensión <b>Poco frecuentes</b> Hipertensión</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Hipotensión Hipertensión <b>Poco frecuentes</b> Trombosis venosa profunda</p>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>Muy frecuentes</b> <p>Disnea Tos <b>Frecuentes</b> Embolia pulmonar</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Embolia pulmonar Disnea</p>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>Muy frecuentes</b> <p>Diarrea Vómitos Náuseas Estreñimiento <b>Frecuentes</b> Dolor abdominal Dolor abdominal superior Estomatitis Xerostomía Distensión abdominal</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Diarrea Vómitos Dolor abdominal Estreñimiento <b>Poco frecuentes</b> Dolor abdominal superior Estomatitis Distensión abdominal</p>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<b>Frecuentes</b> <p>Exantema</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Exantema</p>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	<b>Muy frecuentes</b> <p>Debilidad muscular Lumbalgia <b>Frecuentes</b> Dolor óseo Espasmos musculares</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Debilidad muscular Lumbalgia <b>Poco frecuentes</b> Dolor óseo</p>
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	<b>Frecuentes</b> <p>Lesión renal aguda Lesión renal crónica Retención urinaria</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Lesión renal aguda Lesión renal crónica Retención urinaria</p>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<b>Muy frecuentes</b> <p>Fatiga Pirexia Edema periférico <b>Frecuentes</b> Dolor torácico no cardiogénico Edema</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Fatiga Pirexia Dolor torácico no cardiogénico Edema</p>
<b>Exploraciones complementarias</b>	<b>Frecuentes</b> <p>Aumento de la alaninaaminotransferasa Disminución de peso</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Disminución de peso <b>Poco frecuentes</b> Aumento de la alaninaaminotransferasa</p>
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	<b>Frecuentes</b> <p>Caída</p>	<b>Desconocidas</b> <p>Caída</p>

**Tabla de reacciones adversas**

*Pomalidomida en combinación con dexametasona*

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

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con pomalidomida y dexametasona se incluyen a continuación en la Tabla 8, según el sistema de clasificación por órganos y la frecuencia (SOC por sus siglas en inglés) para todas las reacciones adversas (RAM) y para las reacciones adversas de Grado 3 o 4. Las frecuencias de las reacciones adversas son las notificadas en el grupo de pomalidomida más dexametasona del estudio CC-4047-MM-003 (n=302). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de SOC (por sus siglas en inglés) y de frecuencia. Las frecuencias se definen, según las guías actuales, como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a<1/10); y poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100).

**Tabla 8. Todas las reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en el estudio clínico MM-003 en pacientes tratados con pomalidomida en combinación con dexametasona.**

<b>Sistema de clasificación de órganos/Término preferente</b>	<b>Todas las RAM/Frecuencia</b>	<b>RAM de Grado 3-4/Frecuencia</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<b>Muy frecuentes</b> <p>Neumonía (infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, incluidas las infecciones oportunistas) <b>Frecuentes</b> Sepsis neutropénica Bronconeumonía Bronquitis Infección del tracto respiratorio inferior Infección del tracto respiratorio superior</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Sepsis neutropénica Neumonía (infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, incluidas las infecciones oportunistas) Bronconeumonía Infección del tracto respiratorio inferior Infección del tracto respiratorio superior</p> <p><b>Poco frecuentes</b> Bronquitis Herpes zóster</p>

<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)</b>	<b>Poco frecuentes</b> <p>Carcinoma de piel de células basales Carcinoma de piel de células escamosas</p>	<b>Poco frecuentes</b> <p>Carcinoma de piel de células basales Carcinoma de piel de células escamosas</p>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	<b>Muy frecuentes</b> <p>Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia <b>Frecuentes</b> Neutropenia febril</p>	<b>Muy frecuentes</b> <p>Neutropenia Trombocitopenia Anemia <b>Frecuentes</b> Neutropenia febril Leucopenia</p>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	<b>Muy frecuentes</b> <p>Disminución del apetito <b>Frecuentes</b> Hiperpotasemia Hiponatremia</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Hiperpotasemia Hiponatremia <b>Poco frecuentes</b> Disminución del apetito</p>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	<b>Frecuentes</b> <p>Estado de confusión</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Estado de confusión</p>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<b>Frecuentes</b> <p>Disminución del nivel de conciencia Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Disminución del nivel de conciencia <b>Poco frecuentes</b> Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor</p>
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	<b>Frecuentes</b> <p>Vértigo</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Vértigo</p>
<b>Trastornos vasculares</b>	<b>Frecuentes</b> <p>Trombosis venosa profunda</p>	<b>Poco frecuentes</b> <p>Trombosis venosa profunda</p>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>Muy frecuentes</b> <p>Disnea Tos <b>Frecuentes</b> Embolia pulmonar</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Disnea <b>Poco frecuentes</b> Embolia pulmonar Tos</p>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>Muy frecuentes</b> <p>Diarrea Náuseas Estreñimiento <b>Frecuentes</b> Vómitos Hemorragia gastrointestinal</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Diarrea Vómitos Estreñimiento <b>Poco frecuentes</b> Náuseas Hemorragia gastrointestinal</p>
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<b>Poco frecuentes</b> <p>Hiperbilirrubinemia</p>	<b>Poco frecuentes</b> <p>Hiperbilirrubinemia</p>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<b>Frecuentes</b> <p>Erupción Prurito</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Erupción</p>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	<b>Muy frecuentes</b> <p>Dolor óseo Espasmos musculares</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Dolor óseo <b>Poco frecuentes</b> Espasmos musculares</p>
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	<b>Frecuentes</b> <p>Insuficiencia renal Retención urinaria</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Insuficiencia renal <b>Poco frecuentes</b> Retención urinaria</p>
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	<b>Frecuentes</b> <p>Dolor pélvico</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Dolor pélvico</p>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<b>Muy frecuentes</b> <p>Fatiga Pirexia Edema periférico</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Fatiga Pirexia Edema periférico</p>
<b>Exploraciones complementarias</b>	<b>Frecuentes</b> <p>Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alaninaaminotransferasa</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alaninaaminotransferasa</p>

**Tabla de reacciones adversas poscomercialización**

Además de las reacciones adversas anteriores identificadas a partir de los estudios clínicos pivoteales, la siguiente Tabla 9 deriva de los datos reunidos a partir de la supervisión poscomercialización.

**Tabla 9. RAM notificadas en pacientes tratados con pomalidomida durante el uso poscomercialización.**

<b>Sistema de clasificación de órganos/Término preferente</b>	<b>Todas las RAM/Frecuencia</b>	<b>RAM de Grado 3-4/Frecuencia</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<b>Frecuencia no conocida</b> <p>Reactivación de la hepatitis B</p>	<b>Frecuencia no conocida</b> <p>Reactivación de la hepatitis B</p>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	<b>Frecuentes</b> <p>Panцитopenia</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Panцитopenia</p>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	<b>Frecuentes</b> <p>Hiperuricemia <b>Poco frecuentes</b> Síndrome de lisis tumoral</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Hiperuricemia <b>Poco frecuentes</b> Síndrome de lisis tumoral</p>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<b>Frecuentes</b> <p>Hemorragia intracraneal <b>Poco frecuentes</b> Accidente cerebrovascular</p>	<b>Poco frecuentes</b> <p>Accidente cerebrovascular Hemorragia intracraneal</p>
<b>Trastornos cardiacos</b>	<b>Frecuentes</b> <p>Insuficiencia cardiaca Fibrilación auricular Infarto de miocardio</p>	<b>Frecuentes</b> <p>Insuficiencia cardiaca Fibrilación auricular <b>Poco frecuentes</b> Infarto de miocardio</p>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	<b>Frecuentes</b> <p>Angioedema Urticaria</p>	<b>Poco frecuentes</b> <p>Angioedema Urticaria</p>

<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	<b>Frecuentes</b> <p>Angioedema Urticaria</p>	<b>Poco frecuentes</b> <p>Angioedema Urticaria</p>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>Frecuentes</b> <p>Epistaxis Enfermedad pulmonar intersticial</p>	<b>Poco frecuentes</b> <p>Epistaxis Enfermedad pulmonar intersticial</p>
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<b>Poco frecuentes</b> <p>Hepatitis</p>	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<b>Frecuencia no conocida</b> <p>Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson</p>	<b>Frecuencia no conocida</b> <p>Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson</p>
<b>Exploraciones complementarias</b>	<b>Frecuentes</b> <p>Aumento del ácido úrico en sangre</p>	<b>Poco frecuentes</b> <p>Aumento del ácido úrico en sangre</p>

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

*Teratogenicidad*

Pomalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida. Talidomida es un principio activo con acción teratogénica conocida en humanos, que causa defectos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Pomalidomida tiene un efecto teratogénico en ratas y conejos cuando se administra durante el periodo de mayor organogénesis (ver secciones 4.6 y 5.3). Si se toma pomalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogénico de pomalidomida en los seres humanos (ver sección 4.4).

*Neutropenia y trombocitopenia*

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

Se notificó neutropenia febril (NF) en el 3,2-6,7 % de los pacientes y fue grave en el 1,8-4,0 % de los pacientes (ver secciones 4.2 y 4.4).

Entre un 27,0 % y un 36,7 % de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida en los estudios clínicos experimentaron trombocitopenia. La trombocitopenia fue de grado 3 o 4 en el 20,7-27,3 % de los pacientes, conllevó la suspensión de pomalidomida en un 0,7 % de los pacientes y fuegraveen0,4-1,7%delospacientes(versecciones4.2y4.4).

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

*Infección*

La infección fue la toxicidad no hematológica más frecuente.

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

*Eventos tromboembólicos*

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

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

*Neuropatía periférica*

*Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona*

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

*Pomalidomida en combinación con dexametasona*

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

*Información Faltante*  
Ninguna

**Sobredosis**

Se han evaluado dosis de pomalidomida de hasta 50 mg en dosis única en voluntarios sanos y 10 mg en múltiples dosis una vez al día en pacientes con mieloma múltiple sin que se haya notificado ningún caso de reacción adversa grave relacionada con sobredosis. En los estudios, se descubrió que pomalidomida se elimina mediante hemodíalisis. En caso de sobredosis, se recomienda terapia de soporte.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Propiedades farmacodinámicas**

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

**Mecanismo de acción**

Pomalidomida es un medicamento con actividad tumoricida directa contra el mieloma, actividad inmunomoduladora y capaz de inhibir el apoyo de las células del estroma para el crecimiento de las células cancerosas del mieloma múltiple. En concreto, pomalidomida inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células hematopoyéticas tumorales. Además, pomalidomida inhibe la proliferación de las líneas celulares de mieloma múltiple resistentes a lenalidomida y presenta un efecto sinérgico con dexametasona tanto en las líneas celulares de mieloma múltiple resistentes a lenalidomida como en las sensibles a lenalidomida para inducir la apoptosis de las células tumorales. Pomalidomida potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos *natural killer* (NK) e inhibe la producción de citosinas proinflamatorias (por ej. TNF-α e IL-6) por los monocitos. Pomalidomida también inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales. Pomalidomida se une directamente a la proteína cereblon (CRBN), que forma parte de un complejo de ligasa E3 que incluye las proteínas reparatoras 1 (DDB1) de ácido desoxirribonucleico (ADN), culina4 (CUL4) y regulador de culinas-1 (Rc1), y puede inhibir la autoubiquitinación de CRBN dentro del complejo. Las ubiquitinligasas E3 son responsables de la poliubiquitinación de una variedad de proteínas sustrato y pueden explicar parcialmente los efectos celulares pleiotrópicos observados en el tratamiento con pomalidomida.

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

**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 a dosis baja de dexametasona (Btz+LD- Dex) en un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto (CC-4047-MM-007) en pacientes adultos con mieloma múltiple que ya habían recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida, y que han demostrado una progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento. En el estudio se incluyeron y aleatorizaron un total de 559 pacientes: 281 en el grupo Pom+Btz+LD-Dex y 278 en el grupo Btz+LD-Dex. El 54 % de los pacientes eran varones, con una mediana de edad para toda la población de 68 años (mín. máx: 27, 89 años). Aproximadamente un 70 % de los pacientes eran refractarios a lenalidomida (71,2 % en Pom+Btz+LD-Dex; 68,7 % en Btz+LD-Dex). Alrededor de un 40 % de los pacientes se encontraban en su primera recaída y aproximadamente un 73 % de los pacientes habían recibido bortezomib como tratamiento previo.

Los pacientes del grupo Pom+Btz+LD-Dex tomaron 4 mg de pomalidomida por vía oral una vez al día los días 1 al 14 de cada ciclo de 21 días. Se administró bortezomib (1,3 mg/m2/dosis) a los pacientes de los dos grupos del estudio los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de 21 días durante los ciclos 1 al 8 y los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días durante los ciclos 9 y posteriores. Se administró una dosis baja de dexametasona (20 mg/día [≤ 75 años] o 10 mg/día [>75 años]) a los pacientes de los dos grupos del estudio los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de un ciclo de 21 días durante los ciclos 1 al 8 y los días 1, 2, 8 y 9 de cada ciclo posterior de 21 días durante los ciclos 9 y posteriores. Se redujeron las dosis y se interrumpió temporalmente o suspendió el tratamiento según fue necesario para manejar la toxicidad (ver sección4.2).

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un Independent Response Adjudication Committee (IRAC) de acuerdo con los criterios del International Myeloma Working Group (IMWG) utilizando la población por intención de tratar (IDT). Tras una mediana de seguimiento de 15,9 meses, la mediana de la SLP fue de 11,20 meses (IC del 95 %: 9,66; 13,73) en el grupo de Pom+Btz+LD-Dex. En el grupo de Btz+LD-Dex, la mediana de la SLP fue de 7,1meses(ICdel95%:5,88;8,48).

En la Tabla 10 se resumen los datos de eficacia utilizando como fecha de corte el 26 de octubre de 2017. En la Figura 1 se facilita la curva de Kaplan-Meier de la SLP para la población por IDT.

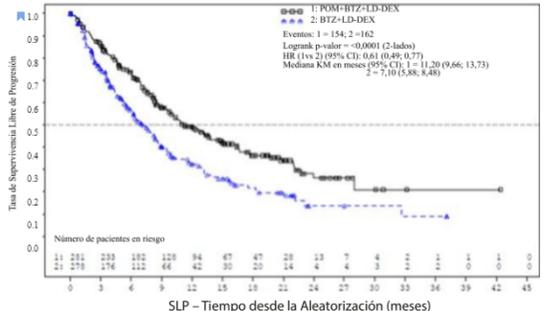
**Tabla 10. Resumen de los datos de eficacia**

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

Btz= bortezomib; IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; DR = duración de la respuesta; HR = razón de riesgo (hazard ratio); LD-Dex= dosis baja de dexametasona; OR = razón de posibilidades (odds ratio); TRG = tasa de respuesta global; SLP = supervivencia libre de progresión; POM = pomalidomida; RP = respuesta parcial; RCe= respuesta completa estricta; MBRP = muy buena respuesta parcial.
La mediana se basa en la estimación de Kaplan-Meier.
Intervalo de confianza del 95 % de la mediana del tiempo de supervivencia libre de progresión.
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 no refractarios estos dos principios activos), y número de terapias antineoplásicas (≥2 frente a <2).
El valor p se basa en la prueba de log-rank estratificada.
La razón de posibilidades se para Pom+BTz+LD-Dex frente a Btz+LD-Dex.
El valor p se basa en una prueba CMH, estratificada por edad (≤ 75 frente a > 75), número de tratamientos antineoplásicos previos (1 frente a ≥ 1), y beta-2 microglobulina en la selección (≤ 3,5 mg/l frente a > 3,5 mg/l ≤ 5,5 mg/l frente a > 5,5 mg/l).

La mediana de duración del tratamiento fue de 8,8 meses (12 ciclos de tratamiento) en el grupo de Pom+Btz+LD-Dex y de 4,9 meses (7 ciclos de tratamiento) en el grupo de Btz+LD-Dex. La ventaja en SLP fue más notable en aquellos pacientes que habían recibido solo una línea previa de tratamiento. En los pacientes que habían recibido una línea anti mieloma previa, la mediana de la SLP fue de 20,73 meses (IC del 95 %:15,11; 27,99) en el grupo de Pom+Btz+LD-Dex y de 11,63 meses (IC del 95 %: 7,52; 15,74) en el grupo de Btz+ LD-Dex. Se observó una reducción del riesgo de un 46 % con el tratamiento Pom+Btz+LD-Dex (HR=0,54; IC del 95%:0,36;0,82).

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



SLP – Tiempo desde la Aleatorización (meses)

Fecha de corte: 26 de octubre de 2017

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

*Pomalidomida en combinación con dexametasona*

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

Los pacientes del grupo Pom + LD-Dex tomaron 4 mg de pomalidomida por vía oral en los días del 1 al 21 en cada ciclo de 28 días. Se administró la dosis de LD-Dex (40 mg) una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 28 días. En el grupo HD-Dex, los pacientes tomaron dexametasona (40 mg) una vez al día en los días del 1 al 4, del 9 al 12 y del 17 al 20 en un ciclo de 28 días. Los pacientes mayores de 75 años iniciaron el tratamiento con dexametasona 20 mg. Los pacientes continuaron con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad. La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión de acuerdo con los criterios del IMWG. Para la población por intención de tratar (IDT), la mediana del tiempo de SLP según revisión del Independent Review Adjudication Committee (IRAC) basada en los criterios del IMWG fue de 15,7 semanas (IC del 95 %: 13,0; 20,1) en el grupo Pom + LD-Dex; la tasa estimada de supervivencia libre de eventos a las 26 semanas fue del 35,99 % (± 3,46 %), en el grupo HD-Dex, la mediana del tiempo de SLP fue de 8,0 semanas (IC del 95 %: 7,0; 9,0); la tasa estimada de supervivencia libre de eventos a las 26 semanas fue del 12,15 % (± 3,63 %).

Se evaluó la SLP en varios subgrupos relevantes: sexo, raza, estatus de rendimiento ECOG, factores de estratificación (edad, población con enfermedad, terapias anti mieloma 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 anti mieloma 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 11 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 11. 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)
<b>Tiempo de supervivencia libre de progresión (semanas)</b>		
Mediana <sup>a</sup>	15,7	8,0
[IC del 95 <span> </span> % bilateral] <sup>b</sup>	[13,0; 20,1]	[7,0 ; 9,0]
Razón de riesgo (Hazard Ratio) (Pom + LD-Dex: HD-Dex) [IC del 95 <span> </span> % bilateral] <sup>c</sup>	0,45 [0,35; 0,59]	
Valor P (bilateral) de la prueba de log-rank <sup>d</sup>	< 0,001	

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

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

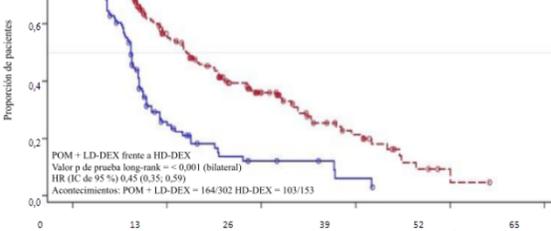
Intervalo de confianza del 95 % de la mediana del tiempo de supervivencia libre de progresión.

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 no refractarios estos dos principios activos), y número de terapias antineoplásicas (≥2 frente a <2).

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

Fecha de corte: 7 de septiembre de 2012

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



Fecha de corte: 7 de septiembre de 2012

La variable secundaria clave fue la supervivencia global (SG). Un total de 226 pacientes (74,8 %)

del grupo Pom + LD-Dex y 95 pacientes (62,1 %) del grupo HD-Dex vivían en el momento de la fecha de corte (7 de septiembre de 2012). La mediana del tiempo de supervivencia global según las estimaciones Kaplan-Meiermo fue alcanzado por el grupo Pom + LD-Dex, pero podría esperarse que fuera al menos de 48 semanas, que corresponde al umbral más bajo del IC del 95 %. La mediana del tiempo de SG del grupo HD-Dex fue de 34 semanas (IC del 95 %: 23,4; 39,9). La tasa libre de eventos al año fue del 52,6 % (± 5,7 %) para el grupo Pom + LD-Dex y del 28,4 % (± 7,51 %) para el grupo HD-Dex. La diferencia en términos de SG entre los dos grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa (p < 0,001).

La Tabla 12 resume los resultados de supervivencia global para la población por IDT. La curva Kaplan-Meier de SG para la población por IDT se presenta en la Figura 3.

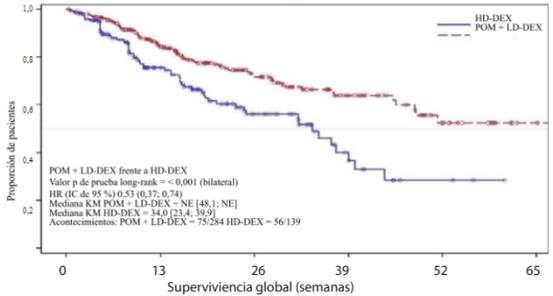
Basándose en los resultados de las variables SLP y SG, el Comité de Monitorización de Datos para este estudio recomendó que se completara el estudio y que los pacientes en el grupo HD-Dex fueran cruzados al grupo Pom + LD-Dex.

**Tabla 12. Supervivencia Global: población por IDT**

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

Nota: IC = intervalo de confianza; NE = no estable.
La mediana está basada en la estimación de Kaplan-Meier.
Intervalo de confianza del 95 % sobre la mediana del tiempo de supervivencia global.
Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox que compara las funciones de riesgo asociadas con los grupos de tratamiento.
El valor P está basado en la prueba de log-rank no estratificada.
Fecha de corte: 7 de septiembre de 2012.

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



Fecha de corte: 7 de septiembre de 2011

**Propiedades farmacocinéticas**

**Absorción**

Pomalidomida se absorbe alcanzando una concentración plasmática máxima (Cmáx) a las 2 o 3 horas, y por lo menos, un 73 % se absorbe después de administrar una dosis única por vía oral. El área bajo la curva (AUC) de pomalidomida aumenta, aproximadamente, lineal y proporcionalmente con los incrementos de la dosis. Tras la administración de múltiples dosis, pomalidomida tiene una ratio de acumulación del 27 al 31 en el AUC. La administración conjunta con una comida rica en grasas y rica en calorías reduce la tasa de absorción, disminuyendo la Cmáxplasmática media en, aproximadamente un 27 %, pero con un efecto mínimosobre la extensión de la absorción global con una disminución del 8 % en el AUC media. Por tanto, pomalidomida puede administrarse con o sin alimentos.

**Distribución**

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

**Biotransformación**

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

Las rutas metabólicas principales de la radioactividad excretada son los procesos de hidroxilación con la posterior glucuronidación, o hidrólisis. Los estudios *in vitro* identificaron al CYP1A2 y al CYP3A4 como las enzimas primarias implicadas en la hidroxilación de pomalidomida mediada por CYP, con contribuciones menores adicionales del CYP2C19 y CYP2D6. Pomalidomida es también un sustrato de la glicoproteína-P *in vitro*. La administración concomitante de pomalidomida con el potente inhibidor del CYP3A4/5 y de la Gp-P, ketoconazol, o con el potente inductor del CYP3A4/5, carbamazepina, no demostró ningún efecto clínicamente relevante en la exposición a pomalidomida. La administración concomitante de pomalidomida con el inhibidor potente del CYP1A2, fluvoxamina, en presencia de ketoconazol, incrementó la exposición media a pomalidomida en un 107 %, con un intervalo de confianza del 90 % [del 91 % al 124 %], frente a pomalidomida más ketoconazol. En un segundo estudio realizado para evaluar la contribución a los cambios del metabolismo de un inhibidor del CYP1A2 solo, la administración conjunta de fluvoxamina sola con pomalidomida aumentó la exposición media a pomalidomida en un 125 % con un intervalo de confianza del 90 % [del 98 % al 157 %] frente a pomalidomida administrada en monoterapia. Si se administran inhibidores potentes del CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacino, enoxacoín y fluvoxamina) de forma concomitante con pomalidomida, se debe reducir la dosis de pomalidomida en un 50 %. La administración de pomalidomida a fumadores, sabiendo que el tabaquismo induce la isoformaCYP1A2, no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la exposición a pomalidomida frente a la exposición a pomalidomida observada en los no fumadores. Según los datos *in vitro*, pomalidomida no es un inhibidor o inductor de las isoenzimas del citocromo P-450 y no inhibió ninguno de los fármacos transportadores que fueron estudiados. No se espera que pomalidomida pueda causar interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando se administra de forma concomitante con sustratos de estas rutas.

**Eliminación**

En sujetos sanos pomalidomida se elimina con una mediana de semivida plasmática de aproximadamente 9,5 horas y de unas 7,5 horas en pacientes con mieloma múltiple. Pomalidomida tiene una media de aclaramiento corporal total (ClF) de aproximadamente 7-10l/h. Tras una dosis única por vía oral de [14C]-pomalidomida (2 mg) en sujetos sanos, aproxima-

mente el 73 % y el 15 % de la dosis radioactiva se eliminó por la orina y las heces, respectivamen- te, con aproximadamente el 2 % y el 8 % del radiocarbono administrado eliminado como pomalidomida en orina y heces.

Pomalidomida se metaboliza ampliamente antes de la excreción, con los metabolitos resultantes eliminados principalmente por la orina. Los tres metabolitos predominantes en la orina (formados mediante hidrólisis o hidroxilación con posterior glucuronidación) representan, aproximadamente, el 23 %, 17 % y 12 %, respectivamente, de la dosis en la orina. Los metabolitos dependientes del CYP representan aproximadamente el 43 % de la radiactividad total excretada, mientras que los metabolitos hidrofílicos no dependientes del CYP representan el 25 % y la excreción de pomalidomida inalterada representa el 10 % (2 % en orina y 8 % en heces).

**Farmacocinética (FC) poblacional**

Según análisis de farmacocinética poblacional basado en un modelo bicompartimental, los sujetos sanos y los pacientes con mieloma múltiple mostraron aclaramiento aparente (Cl/F) y volumen de distribución aparente en el compartimento central (V2/F) comparables. En tejidos periféricos, pomalidomida fue absorbida preferentemente por los tumores con un aclaramiento de distribución aparente en el compartimento periférico (Q/F) y un volumen de distribución aparente en el compartimento periférico (V3/F) 3,7 veces y 8 veces mayor, respectivamente, comparado con los sujetos sanos.

**Población pediátrica**

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

**Pacientes de edad avanzada**

Según análisis de farmacocinética poblacional en sujetos sanos y en pacientes con mieloma múltiple, no se observó una influencia significativa de la edad (19-83 años) en el aclaramiento oral de pomalidomida. En los estudios clínicos los pacientes de edad avanzada (>65 años) expuestos a pomalidomida no requirieron ningún ajuste de dosis (ver sección4.2).

**Insuficiencia renal**

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

**Insuficiencia hepática**

Los parámetros farmacocinéticos cambiaron modestamente en los pacientes con insuficiencia hepática (definida mediante los criterios de Child-Pugh) en comparación con los sujetos sanos. La exposición media a pomalidomida aumentó en un 51 % con un intervalo de confianza del 90 % [del 9 % al 110 %] en los pacientes con insuficiencia hepática leve en comparación con los sujetos sanos. La exposición media a pomalidomida aumentó en un 58 % con un intervalo de confianza del 90 % [del 13 % al 119 %] en los pacientes con insuficiencia hepática moderada en comparación con los sujetos sanos. La exposición media a pomalidomida aumentó en un 72 % con un intervalo de confianza del 90 % [del24 % al 138 %] en los pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con los sujetos sanos. Los aumentos medios en la exposición a pomalidomida en cada uno de estos grupos de insuenciencia hepática no son de una magnitud que requiera un ajuste del esquema de tratamiento o de la dosis (ver sección 4.2).

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

Cuando esto ocurre, se le denomina "respuesta".

**¿Cómo actúa PRONTEX?**

PRONTEX actúa de diversas formas:
- detiene el desarrollo de las células del mieloma;
- estimula el sistema inmunitario para que ataque a las células cancerosas;
- detiene la formación de vasos sanguíneos que alimentan las células cancerosas.

**Beneficio de utilizar Pomalidomida con bortezomib y dexametasona**

Si se utiliza Pomalidomida con bortezomib y dexametasona en personas que han recibido al menos otro tratamiento, se puede detener la progresión del mieloma múltiple:

Por lo general, la combinación de Pomalidomida con bortezomib y dexametasona evitó la reaparición del mieloma múltiple durante un periodo de hasta 11 meses en comparación con los 7 meses observados en los pacientes que tomaban únicamente bortezomib y dexametasona.

**Beneficio de utilizar Pomalidomida con dexametasona**

Si se utiliza Pomalidomida con dexametasona en personas que han recibido al menos otros dos tratamientos, puede detener la progresión del mieloma múltiple:

Por lo general, la combinación de Pomalidomida y dexametasona evitó la reaparición del mieloma múltiple durante un periodo de hasta 4 meses en comparación con los 2 meses observados en los pacientes que tomaban dexametasona únicamente.

**2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar PRONTEX?**

**No tome Pomalidomida:**

- si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embaraza-da, ya que **se espera que Pomalidomida sea perjudicial para el feto**. (Los hombres y mujeres que estén tomando este medicamento deben leer la sección "Embarazo, anticoncepción y lactancia – información para mujeres y hombres" que aparece más abajo);
- si puede quedarse embarazada, a menos que esté tomando todas las medidas necesarias para evitar un embarazo (ver "Embarazo, anticoncepción y lactancia – información para mujeres y hombres"). Si puede quedarse embarazada, su médico anotará con cada receta que se han tomado todas las medidas necesarias y le proporcionará esta confirmación;
- si es alérgico a Pomalidomida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que podría ser alérgico, consulte a su médico.

Si no está seguro de si alguna de estas situaciones descritas es aplicable a usted, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Pomalidomida.

**Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Pomalidomida si:
- alguna vez ha tenido coágulos de sangre en el pasado. Durante el tratamiento con Pomalidomi-da usted tiene un mayor riesgo de desarrollar coágulos de sangre en sus venas o arterias. Su médico le puede recomendar someterse a tratamientos adicionales (p. ej., warfarina) o reducir su dosis de Pomalidomida para tener menos probabilidades de desarrollar coágulos sanguíneos;
- alguna vez ha sufrido una reacción alérgica, tales como erupción cutánea, picor, hinchazón, mareos o problemas respiratorios mientras tomaba medicamentos relacionados denominados "talidomida" o "lenalidomida";

usted ha sufrido un ataque al corazón, tiene insuficiencia cardiaca, tiene dificultad para respirar o, si es fumador, tiene la presión arterial alta o los niveles de colesterol altos;
- usted tiene una cantidad total de tumor alta en el cuerpo, incluida la médula ósea. Esto podría dar lugar a una enfermedad en la que los tumores se descomponen y producen niveles inusuales de sustancias químicas en la sangre que, a su vez, pueden originar insuficiencia renal. También puede experimentar latidos del corazón irregulares. Esta enfermedad se llama síndrome de lisis tumoral;
- usted sufre o ha sufrido neuropatía (daño neurológico que causa hormigueo o dolor en sus pies o sus manos);

usted tiene o ha tenido infección por el virus de la hepatitis B. El tratamiento con Pomalidomida puede volver a activar el virus de la hepatitis B en los pacientes portadores del virus, lo que da lugar a que la infección aparezca de nuevo (recurrencia). Su médico debe comprobar si alguna vez ha tenido una infección por el virus de la hepatitis B.

usted experimenta o ha experimentado en el pasado una combinación de cualquiera de los síntomas siguientes: erupción en cara o generalizada, enrojecimiento de la piel, fiebre alta, síntomas tipo gripal, nódulos linfáticos agrandados (síntomas de una reacción cutánea grave llamada reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, o síndrome DRESS (por sus siglas en inglés) o síndrome de hipersensibilidad a fármacos, necrolisis epidérmica tóxica [NET] o síndrome de Stevens-Johnson [SSJ]. Ver también sección 4 "Posibles efectos adversos").

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

Es importante señalar que los pacientes con mieloma múltiple tratados con Pomalidomida pueden desarrollar otros tipos de cáncer, por lo que su médico debe evaluar cuidadosamente los beneficios y los riesgos al recetarle este medicamento.

Al final del tratamiento, debe devolver al farmacéutico todas las cápsulas sin usar.

**Embarazo, anticoncepción y lactancia: información para hombres y mujeres**

Debe seguir las siguientes indicaciones recogidas en el Programa de Prevención de Embarazo de Pomalidomida.

Los hombres y mujeres que estén tomando Pomalidomida no deben engendrar hijos o quedarse embarazadas. El motivo es que se espera que Pomalidomida sea perjudicial para el feto. Usted y su pareja deben usar métodos anticonceptivos eficaces mientras estén tomando este medicamento.

**Mujeres**

No tome Pomalidomida si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. El motivo es que se espera que este medicamento sea perjudicial para el feto. Antes de comenzar el tratamiento, debe informar a su médico si existe la posibilidad de que pueda quedarse embarazada, aunque crea que esto sea poco probable.

Si puede quedarse embarazada:

- debe usar métodos anticonceptivos eficaces desde, al menos, 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante todo el tiempo que esté tomando el tratamiento y hasta, al menos, 4 semanas después de finalizarlo. Su médico le aconsejará sobre los métodos anticonceptivos más adecuados;
- cada vez que su médico le prescribe una receta, este se asegurará de que ha entendido las medidas necesarias que deben tomarse para prevenir el embarazo;
- su médico programará pruebas de embarazo antes del tratamiento, al menos, cada 4 semanas durante el tratamiento y, al menos, 4 semanas después de finalizar el tratamiento. Si, a pesar de las medidas de prevención, se queda embarazada:
- debe suspender el tratamiento inmediatamente e informar a su médico de inmediato.

**Lactancia**

Se desconoce si Pomalidomida pasa a la leche materna en humanos. Informe a su médico si está dando o si tiene intención de dar el pecho. Su médico le aconsejará si puede continuar o debe abandonar la lactancia.

**Hombres**

Pomalidomida pasa al semen humano.

- Si su pareja está embarazada o puede quedarse embarazada, debe usar preservativos durante todo el tiempo que esté tomando el tratamiento y hasta 7 días después de finalizarlo.
- Si su pareja se queda embarazada mientras usted está tomando Pomalidomida, informe a su médico inmediatamente. Su pareja también debe informar a su médico inmediatamente.

No debe donar semen o esperma durante el tratamiento y hasta 7 días después de finalizarlo.

**Donación de sangre y análisis de sangre**

No debe donar sangre durante el tratamiento y hasta 7 días después de haber finalizado el mismo.

Antes de iniciar el tratamiento con Pomalidomida y durante el mismo, le harán análisis de sangre periódicos. Esto se debe a que su medicamento puede provocar una disminución en el número de células sanguíneas que ayudan a luchar contra las infecciones (glóbulos blancos) y en el número de células que ayudan a parar el sangrado (plaquetas).

Su médico le pedirá que se haga un análisis de sangre:

- antes del tratamiento;
- cada semana durante las 8 primeras semanas de tratamiento;
- por lo menos una vez al mes mientras siga tomando Pomalidomida.

Su médico puede ajustar la dosis de Pomalidomida o interrumpir su tratamiento, dependiendo de los resultados de estas pruebas. Su médico también puede ajustar la dosis o interrumpir este medicamento debido a su estado de salud general.

**Niños y adolescentes**

No está recomendado el uso de Pomalidomida en niños y adolescentes menores de 18 años.

**Otros medicamentos e Pomalidomida**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que Pomalidomida puede afectar a la forma en que funcionan otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar a la forma en que funciona Pomalidomida.

En particular, informe a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Pomalidomida si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- algunos antifúngicos como ketoconazol
- algunos antibióticos (por ej. ciprofloxacino, enoxacino)
- ciertos antidepressivos como fluvoxamina.

**Conducción y uso de máquinas**

Algunas personas experimentan cansancio, desmayos, confusión o disminución del estado de vigilia mientras toman Pomalidomida. Si esto le ocurre a usted, no conduzca ni utilice herramientas o maquinaria.

**Pomalidomida contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

**3. ¿Cómo tomar PRONTEX?**

Pomalidomida se lo debe administrar un médico con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple.

Siga exactamente las instrucciones de administración de los medicamentos indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

**Cuándo tomar Pomalidomida con otros medicamentos**

**Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona**

- Consulte el prospecto que se adjunta con bortezomib y dexametasona para obtener información adicional sobre su uso y sus efectos.

- Pomalidómda, bortezomib y dexametasona se toman en ciclos de tratamiento. Cada ciclo dura 21 días (3 semanas).

- Observe el siguiente gráfico para consultar qué debe tomar cada día del ciclo de 3 semanas:
- Cada día observe el gráfico e identifique el día correcto para ver qué medicamentos debe tomar.
- Algunos días deberá tomar los 3 medicamentos, otros días solamente 1 o 2 medicamentos y otros días ninguno de ellos.

**IMN:** Pomalidomida; **BOR:** bortezomib; **DEX:** dexametasona

	Nombre del medicamento		
Día	IMN	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		
3	√		
4	√	√	√
5	√		
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√	√	
12	√		√
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

Tras completar cada ciclo de 3 semanas, comience uno nuevo.

**Pomalidomida solo con dexametasona**

Consulte el prospecto que se adjunta con dexametasona para obtener información adicional sobre su uso y sus efectos.

- Pomalidomida y dexametasona se toman en ciclos de tratamiento. Cada ciclo dura 28 días (4 semanas).
- Observe el siguiente gráfico para consultar qué debe tomar cada día del ciclo de 4 semanas:
- Cada día observe el gráfico e identifique el día correcto para ver qué medicamentos debe tomar.
- Algunos días deberá tomar ambos medicamentos, otros días solamente 1 medicamento y otros días ninguno de ellos.

**IMN:** Pomalidomida; **DEX:** dexametasona

	Nombre del medicamento	
Día	IMN	DEX
1	√	√
2	√	
3	√	
4	√	
5	√	
6	√	
7	√	√
8	√	√
9	√	
10	√	
11	√	
12	√	
13	√	√
14	√	√
15	√	√
16	√	√
17	√	√
18	√	√
19	√	√
20	√	√
21	√	√
22		√
23		
24		
25		
26		
27		
28		

Tras completar cada ciclo de 4 semanas, comience uno nuevo.

**Cuánto Pomalidomida tomar con otros medicamentos**

**Pomalidomida con bortezomib y dexametasona**

- La dosis inicial recomendada de Pomalidomida es de 4 mg al día.

- La dosis inicial recomendada de bortezomib será calculada por su médico según su altura y peso (1,3 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal).

- La dosis inicial recomendada de dexametasona es de 20 mg al día. Sin embargo, si es usted mayor de 75 años, la dosis inicial recomendada es de 10 mg al día.

**Pomalidomida solo con dexametasona**

- La dosis recomendada de Pomalidomida es de 4 mg una vez al día.

- La dosis inicial recomendada de dexametasona es de 40 mg al día. Sin embargo, si es usted mayor de 75 años, la dosis inicial recomendada es de 20 mg al día.

Su médico puede tener que reducir la dosis de Pomalidomida, bortezomib o dexametasona, o interrumpir uno o más de estos medicamentos en función de los resultados de su analítica de sangre y de su estado general, de si está tomando otros medicamentos (p. ej., ciprofloxacino, enoxacino y fluvoxamina) y si experimenta efectos adversos (especialmente erupción cutánea o hinchazón) como consecuencia del tratamiento. Si usted sufre problemas hepáticos o renales su médico realizará un cuidadoso seguimiento de su enfermedad mientras reciba este medicamento.

**Cómo tomar Pomalidomida**

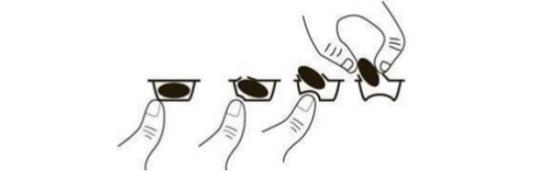
- No rompa, abra ni mastique las cápsulas. Si los polvos de una cápsula rota de Pomalidomida entran en contacto con la piel, lave la piel inmediatamente y abundantemente con agua y jabón.

- Trague las cápsulas enteras, preferiblemente con agua.

- Puede tomar las cápsulas con o sin alimentos.

- Debe tomar Pomalidomida aproximadamente a la misma hora cada día.

Para sacar la cápsula del blíster, presione solo un extremo de la cápsula para que salga a través de la lámina. No presione en el centro de la cápsula ya que podría romperla.



Su médico le aconsejará sobre cómo y cuándo tomar Pomalidomida si tiene problemas renales y está recibiendo tratamiento con diálisis.

**Duración del tratamiento con Pomalidomida**

Debe continuar los ciclos de tratamiento hasta que su médico le comunique que suspenda el tratamiento.

**Si toma más Pomalidomida del que debe**

Si toma más Pomalidomida del que debe, informe a su médico o acuda al hospital inmediatamente. Traiga el envase del medicamento con usted.

**Si olvidó tomar Pomalidomida**

Si olvidó tomar Pomalidomida el día que debía, tome la próxima cápsula al día siguiente a la hora habitual. No tome más cápsulas para compensar la dosis de Pomalidomida que olvidó el día anterior.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

**4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Efectos adversos graves**

**Si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves, interrumpa el tratamiento con Pomalidomida y acuda a un médico inmediatamente, porque podría requerir tratamiento médico de urgencia:**

- Fiebre, escalofríos, dolor de garganta, tos, úlceras bucales o cualquier otro signo de infección (debido a la disminución de glóbulos blancos que se ocupan de luchar frente a la infección).
- Hemorragia o moratones sin causa aparente, incluyendo hemorragias nasales y hemorragia intestinal o estomacal (debido a los efectos sobre las células sanguíneas llamadas "plaquetas").
- Respiración rápida, pulso rápido, fiebre y escalofríos, capacidad para orinar escasa o inexistente, náuseas y vómitos, confusión, inconsciencia (debido a una infección de la sangre llamada sepsis

o choque séptico).

- Diarrea grave, persistente o sanguinolenta (posiblemente acompañada de dolor de estómago o fiebre) causada por la bacteria Clostridium difficile.

- Dolor en el pecho o en las piernas e hinchazón, especialmente en la parte inferior de la pierna o las pantorrillas (producido por coágulos de sangre).

- Dificultad respiratoria (debido a una infección grave en el pecho, inflamación del pulmón, insuficiencia cardiaca o coágulos de sangre).

- Hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta, que puede causar dificultad respiratoria (debido a un tipo grave de reacción alérgica denominado angioedema).

- Ciertos tipos de cáncer de piel (carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales), que pueden producir cambios en el aspecto de la piel o bultos en la piel. Si observa cambios en el aspecto de la piel mientras toma Pomalidomida, informe a su médico lo antes posible.

- Recurrencia de la infección por el virus de la hepatitis B, que puede causar amarilleamiento de la piel y de los ojos, orina de color marrón oscuro, dolor abdominal en el lado derecho, fiebre, náuseas o malestar. Informe a su médico inmediatamente si observa alguno de estos síntomas.

Si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves, **interrumpa el tratamiento con Pomalidomida y acuda a un médico inmediatamente**, porque podría requerir tratamiento médico de urgencia.

**Otros efectos adversos**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

Dificultad respiratoria (disnea).

Infección de los pulmones (neumonía y bronquitis).

Infecciones en la nariz, senos paranasales y garganta causadas por bacterias o virus.

Recuento bajo de glóbulos rojos, lo que puede producir anemia que da lugar a cansancio y debilidad.

Niveles bajos de potasio en sangre (hipopotasemia), que puede causar debilidad, calambres y dolores musculares, palpitaciones, hormigueo o entumecimiento, disnea y cambios de humor.

Niveles altos de azúcar en sangre.

Pérdida de apetito.

Estreñimiento, diarrea o náuseas.

Vómitos.

Falta de energía.

Dificultad para conciliar o mantener el sueño.

Mareo, temblor.

Espasmos musculares, debilidad muscular.

Dolor de huesos, dolor de espalda.

Entumecimiento, hormigueo o sensación de escozor en la piel, dolor de manos o pies (neuropatía sensitiva periférica).

Hinchazón generalizada que incluye hinchazón de brazos y piernas.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

Caída.

Sangrado en el interior del cráneo.

Menor capacidad para mover o sentir (sensibilidad) en las manos, pies y piernas debido a un daño neurológico (neuropatía sensitivomotora periférica).

Entumecimiento, picor u hormigueo en la piel (parestesia).

Sensación de que la cabeza le da vueltas, lo que le dificulta estar de pie y moverse con normalidad.

Hinchazón causada por retención de líquidos.

Habones (urticaria).

Erupciones cutáneas.

Picor en la piel.

Herpes zóster.

Latido cardiaco rápido e irregular (fibrilación auricular).

Ataque al corazón (dolor de pecho que se extiende a los brazos, el cuello y la mandíbula, sensación de sudoración y dificultad respiratoria, sensación de náuseas o vómitos).

Dolor torácico, infección en el pecho.

Aumento de la presión arterial.

Una reducción del número de glóbulos rojos y blancos y de las plaquetas al mismo tiempo (pancitopenia) que le hará más propenso a las hemorragias y a los moratones. Puede sentirse cansado y débil, así como tener dificultades para respirar. Tendrá también una mayor predisposición a coger infecciones.

Disminución del número de linfocitos (un tipo de glóbulos blancos) causada a menudo por una infección (linfopenia).

Niveles bajos de magnesio en sangre (hipomagnesemia), que pueden producir cansancio, debilidad generalizada, calambres musculares e irritabilidad y que pueden producir niveles bajos de calcio en sangre (hipocalcemia), lo que puede causar entumecimiento u hormigueo en las manos, pies o labios, calambres musculares, debilidad muscular, aturdimiento, confusión. Niveles bajos de fosfato en sangre (hipofosfatemia), que pueden producir debilidad muscular, irritabilidad o confusión.

Niveles altos de calcio en sangre (hipercalcemia), que pueden ralentizar los reflejos y producir debilidad de los músculos esqueléticos.

Niveles altos de potasio en sangre que pueden producir un ritmo cardíaco anormal.

Niveles bajos de sodio en sangre que pueden producir cansancio y confusión, contracciones musculares, ataques (convulsiones epilépticas) o coma.

Niveles altos de ácido úrico en sangre, que pueden producir un tipo de artritis llamado gota.

Presión arterial baja, que puede causar mareo o desmayo.

Síntomas pseudogripales.

Dolor o sequedad en la boca.

Cambios en el sabor de las cosas.

Dolor abdominal, abdomen hinchado.

Confusión.

Sentirse decaído (ánimo depresivo).

Pérdida de la consciencia, desmayo.

Opacidad en el ojo (catarata).

Daño en los riñones.

Incapacidad para orinar.

Resultados anómalos en las pruebas de la función hepática.

Infección de las vías urinarias que puede producir sensación de ardor al orinar o la necesidad de hacerlo con mayor frecuencia.

Dolor en la pelvis.

Pérdida de peso.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

Ictus.

Inflamación del hígado (hepatitis) que puede producir picor en la piel, coloración amarillenta en la piel y en la parte blanca de los ojos (ictericia), heces de color claro, orina de color oscuro y dolor abdominal.

La degradación de las células tumorales tiene como resultado la liberación de compuestos tóxicos en el torrente sanguí