

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)

XETRANE CÁPSULAS 4 mg

POMALIDOMIDA

Vía Oral

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Composición:

Cada cápsula contiene:

Pomalidomida: 4mg

Excipientes: Manitol granulado Granular, Almidón de maíz Pregelatinizado, Estearil fumarato de sodio, Carmoisina E122, Colorante FD&C Azul N°1 brillante (CI-42090), Dióxido de titanio, Gelatina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: L04AX06

Inmunosupresores, Otros inmunosupresores.**INDICACIONES**

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

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

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. 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)

cada ciclo de tratamiento de 28 días.

Pomalidomida se administra en combinación con bortezomib y dexametasona, como se muestra en la Tabla 1. La dosis inicial recomendada de bortezomib es de 1,3 mg/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 (4mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	•			•				•			•										
Dexametasona (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•									

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

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

Modificación o interrupción de la dosis de pomalidomida

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

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

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

Toxicidad	Modificación de la dosis
-----------	--------------------------

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)

<u>Neutropenia*</u> RAN** $<0,5 \times 10^9/l$ o Neutropenia febril (Fiebre $\geq 38,5^\circ C$ y RAN $<1 \times 10^9/l$)	Interrumpir el tratamiento con Pomalidomida durante el resto del ciclo. Control semanal del hemograma completo***.
RAN vuelve a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Con cada disminución posterior a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida.
RAN vuelve a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior.
<u>Trombocitopenia</u> Recuento de plaquetas $\geq 25 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Control semanal del hemograma completo***.
Recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Con cada disminución posterior a $<25 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida.
Recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior.
<u>Exantema</u> Exantema= grado 2-3	Considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con pomalidomida.
Exantema= grado 4 o formación de ampollas (incluyendo angioedema, reacción anafiláctica, erupción ampollosa o exfoliativa o si se sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos [síndrome de DRESS])	Suspender definitivamente el tratamiento.
<u>Otros</u> Otras reacciones adversas relacionadas con pomalidomida $\geq$ 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)

	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 fluvoxamina) de forma concomitante con pomalidomida, se debe reducir la dosis de pomalidomida en un 50 %.

Interrupción o modificación de la dosis de bortezomib

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

Interrupción o modificación de la dosis de dexametasona

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

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

Toxicidad	Modificación de la dosis
-----------	--------------------------

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)**

Dispepsia= grado 1-2	Mantener la dosis y tratar con antihistamínicos H2 o equivalentes. Reducir la dosis en un nivel de dosis si los síntomas persisten.
Dispepsia $\geq$ grado 3	Interrumpir la administración hasta que se controlen los síntomas. Añadir antihistamínicos H2 o equivalentes y reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Edema $\geq$ grado 3	Usar diuréticos según sea necesario y reducir la dosis en un nivel de dosis.
Confusión o cambios en el estado de ánimo $\geq$ 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 $\geq$ grado 2	Interrumpir la administración hasta que la debilidad muscular sea $\leq$ grado 1. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Hiperglucemia $\geq$ 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 $\geq$ grado 3	Interrumpir la administración de dexametasona hasta que las reacciones adversas sean de grado $\leq$ 2. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)**

Dexametasona se debe suspender si el paciente es incapaz de tolerar 8 mg si es $\leq$ 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 cada ciclo 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 28 días.

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

Interrupción o modificación de la dosis de pomalidomida

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

Interrupción o modificación de la dosis de dexametasona

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

Tabla 6. Reducción de la dosis de dexametasona

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

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

Poblaciones especiales

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)***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:

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

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática tiene un efecto modesto sobre la farmacocinética de pomalidomida. 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 de mieloma múltiple.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Las cápsulas duras de Pomalidomida deben tomarse por vía oral a la misma hora cada

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)**

día. Las cápsulas no deben abrirse, romperse ni masticarse. 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.
- Pacientes varones incapaces de seguir o cumplir las medidas anticonceptivas requeridas.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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.

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

XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)

aparecer después de un tratamiento oncológico o durante la lactancia no descarta la capacidad de gestación).

- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

Asesoramiento

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

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

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

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

XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)

- Comprende el riesgo teratogénico esperado si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación.
- Comprende la necesidad del uso de preservativos si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación que no utiliza métodos anticonceptivos eficaces, durante todo el tratamiento, durante la interrupción de la administración y durante los 7 días posteriores a la interrupción de la dosis y/o el cese del tratamiento. Esto incluye a los varones vasectomizados, que deben utilizar preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación ya que pomalidomida puede estar presente en el semen aún en ausencia de espermatozoides.
- Comprende que si su pareja se queda embarazada mientras él está tomando pomalidomida o durante los 7 días posteriores a la suspensión del tratamiento con pomalidomida, debe informar inmediatamente a su médico y es recomendable derivar a su pareja a un médico especialista o con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento.

Anticoncepción

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

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

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

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con mieloma múltiple que toman pomalidomida y dexametasona, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados. Si una paciente está tomando

XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)

anticonceptivos orales combinados, debe cambiar a uno de los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente. El riesgo aumentado de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede verse reducida durante el tratamiento concomitante con dexametasona.

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

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

Pruebas de embarazo

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

Antes de iniciar el tratamiento

Debe efectuarse una prueba de embarazo bajo supervisión médica durante la consulta, en el momento de prescribir pomalidomida o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor, siempre que la paciente haya estado usando un método anticonceptivo eficaz durante al menos 4 semanas. La prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando inicie el tratamiento con pomalidomida.

Seguimiento y finalización del tratamiento

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

XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)

médico prescriptor.

Precauciones adicionales

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

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

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

Eventos hematológicos

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

Eventos tromboembólicos

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y eventos trombóticos arteriales (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes tratados con pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona o en combinación con dexametasona. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente monitorizados. Se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (p. ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico o edema de las extremidades. Es recomendable el uso de terapia anticoagulante (si no está contraindicada), como el ácido acetilsalicílico, warfarina,

XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)

heparina o clopidogrel, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. Después de una cuidadosa evaluación de los factores de riesgo subyacentes del paciente individual, se debe tomar una decisión respecto al uso de medidas profilácticas. El uso de agentes eritropoyéticos conlleva un riesgo de eventos trombóticos incluyendo tromboembolismo. Por lo tanto, deben emplearse con precaución los agentes eritropoyéticos así como otros agentes que puedan aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.

Trastornos tiroideos

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

Neuropatía periférica

Para los pacientes con neuropatía periférica en curso de grado ≥ 2 se deben adoptar las precauciones adecuadas al considerar el tratamiento de estos pacientes con pomalidomida.

Disfunción cardíaca significativa

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

Síndrome de lisis tumoral

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

Segundas neoplasias malignas primarias

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

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

Se han notificado angioedema, reacción anafiláctica y reacciones dermatológicas

XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)

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

Mareo y confusión

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

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

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

Trastornos hepáticos

Se han observado concentraciones notablemente elevadas de alanina aminotransferasa y bilirrubina en los pacientes tratados con pomalidomida. 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

XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

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

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

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

INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION***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

XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)

clínicamente el potencial de estas interacciones medicamentosas, incluyendo el posible impacto de pomalidomida en la farmacocinética de los anticonceptivos orales combinados.

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. Según Referencias publicadas que buscaban 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. 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.

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.

XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)**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.

Lactancia

Se desconoce si pomalidomida se excreta en la leche materna. 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.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La influencia de pomalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, disminución del nivel de consciencia, confusión y mareo relacionados con el uso de pomalidomida. Si notan estos efectos, se debe advertir a los pacientes de que no deben conducir automóviles, utilizar máquinas o realizar cualquier actividad peligrosa durante su tratamiento con pomalidomida.

REACCIONES ADVERSAS***Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona***

Los trastornos de la sangre y del sistema linfático notificados con mayor frecuencia fueron neutropenia, trombocitopenia y anemia. La reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue la neuropatía sensitiva periférica. Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes fueron trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo neutropenia, trombocitopenia y anemia. La reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia fue la neumonía. Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen pirexia, infección del tracto respiratorio inferior, embolia pulmonar, gripe y lesión renal aguda.

Pomalidomida en combinación con dexametasona

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en referencias publicadas han sido los trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo anemia, neutropenia y trombocitopenia; trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, incluyendo fatiga, pirexia y edema periférico; e infecciones e infestaciones incluyendo neumonía. Neuropatía periférica, embolismo o tromboembolismo venoso. Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)

estaban relacionadas con trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo neutropenia, anemia y trombocitopenia; infecciones e infestaciones, incluyendo neumonía; y trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, incluyendo fatiga, pirexia y edema periférico. La reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia fue la neumonía. Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia y reacciones adversas de TEV.

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

Las reacciones adversas observadas en referencias publicadas 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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 7. Reacciones adversas medicamentosas (RAM) en pacientes tratados con pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona.

Sistema de clasificación de órganos/Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes: Neumonía, Bronquitis, Infección del tracto respiratorio superior, Infección vírica del tracto respiratorio superior, Frecuentes: Sepsis, Choque séptico, Colitis por Clostridium difficile, Infección del tracto respiratorio, Infección del tracto respiratorio inferior, Infección pulmonar, Gripe, Bronquiolitis, Infección de las vías urinarias.	Muy frecuentes: Neumonía Frecuentes: Sepsis, Choque séptico, Colitis por Clostridium difficile, Bronquitis, Infección del tracto respiratorio superior, Infección del tracto respiratorio, Infección del tracto respiratorio inferior, Infección pulmonar, Gripe, Bronquiolitis, Infección de las vías urinarias

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	<u>Frecuentes:</u> Carcinoma de células basales	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes:</u> Neutropenia, Trombocitopenia, Leucopenia, Anemia <u>Frecuentes:</u> Neutropenia febril, Linfopenia	<u>Muy frecuentes:</u> Neutropenia, Trombocitopenia, Anemia <u>Frecuentes:</u> Neutropenia febril, Linfopenia, Leucopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes:</u> Hipopotasemia, Hiperglucemia <u>Frecuentes:</u> Hipomagnesemia, Hipocalcemia, Hipofosfatemia, Hiperpotasemia, Hipercalcemia	<u>Frecuentes:</u> Hipopotasemia Hiperglucemia Hipomagnesemia Hipocalcemia Hipofosfatemia Hiperpotasemia Hipercalcemia
Trastornos psiquiátricos	<u>Muy frecuentes:</u> Insomnio <u>Frecuentes:</u> Depresión	<u>Frecuentes:</u> Depresión, Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes:</u> Neuropatía sensitiva periférica, Mareo, Temblor <u>Frecuentes:</u> Síncope, Neuropatía sensitivo motora, periférica, Parestesia, Disgeusia	<u>Frecuentes:</u> Síncope, Neuropatía sensitiva periférica, Neuropatía sensitivomotora periférica <u>Poco frecuentes:</u> Mareo, Temblor
Trastornos oculares	<u>Frecuentes:</u> Catarata	<u>Frecuentes:</u> Catarata
Trastornos cardiacos	<u>Frecuentes:</u> Fibrilación auricular	<u>Frecuentes:</u> Fibrilación auricular
Trastornos vasculares	<u>Frecuentes:</u> Trombosis venosa profunda, Hipotensión, Hipertensión	<u>Frecuentes:</u> Hipotensión, Hipertensión <u>Poco frecuentes:</u> Trombosis venosa profunda
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes:</u> Disnea, Tos <u>Frecuentes:</u> Embolia pulmonar	<u>Frecuentes:</u> Embolia pulmonar, Disnea
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes:</u> Diarrea,	<u>Frecuentes:</u> Diarrea,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)

	Vómitos, Náuseas, Estreñimiento <u>Frecuentes:</u> Dolor abdominal, Dolor abdominal superior, Estomatitis, Xerostomía, Distensión abdominal	Vómitos, Dolor abdominal, Estreñimiento <u>Poco frecuentes:</u> Dolor abdominal superior, Estomatitis, Náuseas, Distensión abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Frecuentes:</u> Exantema	<u>Frecuentes:</u> Exantema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes:</u> Debilidad muscular, Lumbalgia <u>Frecuentes:</u> Dolor óseo, Espasmos musculares	<u>Muy frecuentes:</u> Debilidad muscular, Lumbalgia <u>Poco Frecuentes:</u> Dolor óseo
Trastornos renales y urinarios	<u>Frecuentes:</u> Lesión renal aguda, Lesión renal crónica, Retención urinaria	<u>Frecuentes:</u> Lesión renal aguda, Lesión renal crónica, Retención urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes:</u> Fatiga, Pirexia, Edema periférico <u>Frecuentes:</u> Dolor torácico no cardiogénico, Edema	<u>Frecuentes:</u> Fatiga Pirexia, Dolor torácico no cardiogénico, Edema periférico, Edema
Exploraciones complementarias	<u>Frecuentes:</u> Aumento de la alanina aminotransferasa, Disminución de peso	<u>Frecuentes:</u> Disminución de peso <u>Poco frecuentes:</u> Aumento de la alanina aminotransferasa
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<u>Frecuentes:</u> Caída	<u>Desconocidas:</u> Caída

Pomalidomida en combinación con dexametasona

Las reacciones adversas observadas en referencias publicadas 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)

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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 8. Reacciones adversas medicamentosas (RAM) en pacientes tratados con pomalidomida en combinación con dexametasona.

Sistema de clasificación de órganos/Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/ Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes: Neumonía (infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, incluidas las infecciones oportunistas) Frecuentes: Sepsis neutropénica, Bronconeumonía, Bronquitis, Infección del tracto respiratorio, Infección del tracto respiratorio superior, Nasofaringitis, Herpes zóster	Frecuentes: Sepsis neutropénica, Neumonía (infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, incluidas las infecciones oportunistas), Bronconeumonía, Infección del tracto respiratorio, Infección del tracto respiratorio superior Poco frecuentes: Bronquitis, Herpes zóster
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Poco frecuentes: Carcinoma de piel de células basales, Carcinoma de piel de células escamosas	Poco frecuentes: Carcinoma de piel de células basales, Carcinoma de piel de células escamosas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes: Neutropenia Trombocitopenia, Leucopenia, Anemia Frecuentes: Neutropenia febril	Muy frecuentes: Neutropenia, Trombocitopenia, Anemia Frecuentes: Neutropenia febril, Leucopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes: Disminución del apetito Frecuentes: Hiperpotasemia, Hiponatremia	Frecuentes: Hiperpotasemia, Hiponatremia Poco frecuentes: Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: Estado de confusión	Frecuentes: Estado de confusión

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)

Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Disminución del nivel de conciencia, neuropatía sensitiva periférica, mareo, temblor.	Frecuentes: Disminución del nivel de conciencia Poco Frecuentes: Neuropatía sensitiva periférica, mareo y temblor.
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes: Vértigo	Frecuentes: Vértigo
Trastornos vasculares	Frecuentes: Trombosis venosa profunda	Poco Frecuentes: Trombosis venosa profunda
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes: Disnea, Tos Frecuentes: Embolia pulmonar	Frecuentes: Disnea Poco Frecuentes: Embolia pulmonar, tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: Diarrea, Náuseas, Estreñimiento Frecuentes: Vómitos, Hemorragia gastrointestinal	Frecuentes: Diarrea, Vómitos, Estreñimiento Poco frecuentes: Náuseas, Hemorragia gastrointestinal
Trastornos Hepatobiliares	Poco Frecuentes: Hiperbilirrubinemia	Poco Frecuentes: Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: Erupción, prurito	Frecuentes: Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: Dolor óseo, espasmos musculares	Frecuentes: Dolor óseo Poco Frecuentes: Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes: Insuficiencia renal, Retención urinaria	Frecuentes: Insuficiencia renal Poco Frecuentes: Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: Dolor pélvico	Frecuentes: Dolor pélvico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy Frecuentes: Fatiga, Pirexia, Edema periférico	Frecuentes: Fatiga, Pirexia, Edema periférico
Exploraciones Complementarias	Frecuentes: Disminución del recuento de neutrófilos,	Frecuentes: Disminución del recuento de neutrófilos,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)

	Disminución del recuento de leucocitos, Disminución del recuento de plaquetas, Aumento de la alanina aminotransferasa	Disminución del recuento de leucocitos, Disminución del recuento de plaquetas, Aumento de la alanina aminotransferasa
--	---	---

Las frecuencias se definen, según las guías actuales, como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 9. RAM notificadas en pacientes tratados con pomalidomida durante el uso pos-comercialización.

Sistema de clasificación de órganos/Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/ Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Frecuencia no conocida:</u> Reactivación de la hepatitis B	<u>Frecuencia no conocida:</u> Reactivación de la hepatitis B
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Frecuentes:</u> Pancitopenia	<u>Frecuentes:</u> Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	<u>Frecuentes:</u> Angioedema, Urticaria <u>Frecuencia no conocida:</u> Reacción anafiláctica, rechazo del trasplante de órganos sólidos.	<u>Frecuentes:</u> Angioedema, Urticaria <u>Frecuencia no conocida:</u> Reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	<u>Poco frecuentes:</u> Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Frecuentes:</u> Hiperuricemia <u>Poco Frecuentes:</u> Síntesis de lisis tumoral	<u>Frecuentes:</u> Hiperuricemia <u>Poco Frecuentes:</u> Síntesis de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso	<u>Frecuentes:</u> Hemorragia intracraneal <u>Poco Frecuentes:</u> Accidente cerebrovascular	<u>Poco Frecuentes:</u> Accidente cerebrovascular, Hemorragia intracraneal
Trastornos Cardiacos	<u>Frecuentes:</u> Insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular,	<u>Frecuentes:</u> Insuficiencia cardíaca, fibrilación

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)

	infarto de miocardio	auricular Poco frecuentes: Infarto de miocardio
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	Frecuentes: Epistaxis, Enfermedad pulmonar intersticial	Poco Frecuentes: Epistaxis, Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos hepatobiliares	Poco Frecuentes: Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida: Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos, Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Steven-Johnson	Frecuencia no conocida: Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos, Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Steven-Johnson
Exploraciones Complementarias	Frecuentes: Aumento del ácido úrico en sangre	Poco Frecuentes: Aumento del ácido úrico en sangre

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. Si se toma pomalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogénico de pomalidomida en los seres humanos.

Neutropenia y trombocitopenia

Según referencias publicadas los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida experimentaron neutropenia. 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 algunos pacientes.

Según referencias publicadas los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida experimentaron trombocitopenia. La trombocitopenia fue de grado 3 o 4 en alguno de los pacientes.

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

Infección

XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)

La infección fue la toxicidad no hematológica más frecuente.

Según referencias publicadas los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida experimentaron infección. Las infecciones notificadas con mayor frecuencia fueron la neumonía y la infección del tracto respiratorio superior. Algunos pocos experimentaron mortales (grado 5). Las infecciones conllevaron la suspensión de pomalidomida en algunos casos.

Eventos tromboembólicos

Se recomienda terapia anticoagulante (a no ser que esté contraindicada).

Según referencia publicada los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida experimentaron tromboembolismo venoso (TEV). No se notificó ninguna reacción adversa mortal.

Neuropatía periférica***Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona***

Según referencias publicadas los pacientes experimentaron neuropatía. La neuropatía periférica conllevó la suspensión de bortezomib, de pomalidomida y de dexametasona en algunos pacientes. Consultar también la ficha técnica de bortezomib.

Pomalidomida en combinación con dexametasona

Según referencias publicadas los pacientes experimentaron neuropatía periférica. Ninguna de las neuropatías periféricas se notificó como grave y la neuropatía periférica condujo a la suspensión de la dosis en algunos pacientes.

Hemorragia

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

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

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

Población Pediátrica

XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)

Las reacciones adversas notificadas en pacientes pediátricos (de 4 a 18 años) con tumores encefálicos recidivantes o progresivos fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de pomalidomida en pacientes adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación de su país.

SOBREDOSIS

Según Referencias publicadas se han evaluado dosis de pomalidomida de hasta 50 mg en dosis única 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. Según referencias publicadas pomalidomida se elimina mediante hemodiálisis.

En caso de sobredosis, se recomienda terapia de soporte.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades farmacodinámicas****Mecanismo de acción**

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

Pomalidomida se une directamente a la proteína cereblon (CRBN), que forma parte de un complejo de ligasa E3 que incluye las proteínas reparadoras 1 (DDB1) de ácido desoxirribonucleico (ADN), culina 4 (CUL4) y regulador de culinas-1 (Roc1), y puede inhibir la autoubiquitinación de CRBN dentro del complejo. La ubiquitina ligasas E3 son responsables de la poliubiquitinación de una variedad de proteínas sustrato y pueden

XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)

explicar parcialmente los efectos celulares pleiotrópicos observados en el tratamiento con pomalidomida.

Según referencias publicadas en presencia de pomalidomida, las proteínas sustrato Aiolos e Ikaros son objeto de ubiquitinación y posteriormente de degradación, lo que produce efectos citotóxicos e inmunomoduladores. El tratamiento con pomalidomida conllevó la reducción de los niveles de Ikaros en pacientes con mieloma múltiple recidivante refractario a lenalidomida.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS***Absorción***

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

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

Distribución

Pomalidomida tiene un volumen de distribución aparente (V_d) medio de entre 62 y 138 litros en estado estable. En el semen pomalidomida se distribuye a una concentración de aproximadamente el 67 % del nivel de plasma a las 4 horas posteriores a la administración (aproximadamente T_{máx}) tras 4 días de administración de 2 mg una vez al día. Según referencias publicadas 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

Según referencias publicadas pomalidomida es la mayor sustancia circulante (aproximadamente el 70 % de la radioactividad del plasma). No se hallaron metabolitos a > 10 % relativos a la radioactividad total o relacionada en plasma.

XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)

Las rutas metabólicas principales de la radioactividad excretada son los procesos de hidroxilación con la posterior glucuronidación, o hidrólisis. Según referencias publicadas se 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 %, frente a pomalidomida más ketoconazol. Según referencias publicadas la administración conjunta de fluvoxamina sola con pomalidomida aumentó la exposición media a pomalidomida en un 125 % frente a pomalidomida administrada en monoterapia. Si se administran inhibidores potentes del CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacino, enoxacino y fluvoxamina) de forma concomitante con pomalidomida, se debe reducir la dosis de pomalidomida en un 50 %. La administración de pomalidomida a fumadores, sabiendo que el tabaquismo induce la isoforma CYP1A2.

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

Eliminación

Según referencias publicadas pomalidomida se elimina con una mediana de semivida plasmática de aproximadamente entre 9,5 horas y de unas 7,5 horas. Pomalidomida tiene una media de aclaramiento corporal total (Cl/F) de aproximadamente 7-10 l/h.

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

Los metabolitos dependientes del CYP representan aproximadamente el 43 % de la radiactividad total excretada, mientras que los metabolitos hidrolíticos no dependientes

XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)

del CYP representan el 25 %, y la excreción de pomalidomida inalterada representa el 10 % (2 % en orina y 8 % en heces).

Población pediátrica

Según referencias publicadas tras una dosis única por vía oral de pomalidomida en niños y adultos jóvenes con tumores encefálicos primarios recidivantes o progresivos, la mediana de T_{máx} fue de 2 a 4 horas tras la dosis y correspondió a valores de la media geométrica de C_{máx} (CV %) de 74,8 (59,4 %); 79,2 (51,7 %) y 104 ng/ml (18,3 %) a los niveles de dosis de 1,9; 2,6 y 3,4 mg/m², respectivamente. Las estimaciones de la semivida estuvieron dentro de un intervalo aproximado de 5 a 7 horas.

No hubo una tendencia clara que se pueda atribuir a la estratificación por edad y al uso de corticoesteroides a la DMT.

En general, los datos indican que el AUC aumentó de forma casi proporcional al aumento de la dosis de pomalidomida, mientras que el aumento de la C_{máx} fue, generalmente, menos que proporcional. No hay diferencias significativas en la FC de pomalidomida entre pacientes pediátricos y adultos.

Pacientes de edad avanzada

Según referencias publicadas los pacientes de edad avanzada (> 65 años) expuestos a pomalidomida no requirieron ningún ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

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). Los aumentos medios en la exposición a pomalidomida en cada uno de estos grupos de insuficiencia hepática no son de una magnitud que requiera un ajuste del esquema de tratamiento o de la dosis.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**XETRANE CÁPSULAS 4 mg (POMALIDOMIDA)**

Los profesionales sanitarios y cuidadores se deben poner guantes desechables cuando manipulen el blíster o la cápsula. Posteriormente, se deben quitar los guantes con cuidado para evitar la exposición cutánea, introducirlos en una bolsa de plástico de polietileno sellable y eliminarlos de acuerdo con los requisitos locales. A continuación, se deben lavar bien las manos con agua y jabón. Las mujeres embarazadas o que sospechen que puedan estarlo no deben manipular el blíster ni la cápsula.

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

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura menor a 30 °C

PRESENTACIÓN

Se presenta en envases conteniendo X cápsulas.