

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imnovid 1 mg cápsulas duras
Imnovid 2 mg cápsulas duras
Imnovid 3 mg cápsulas duras
Imnovid 4 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Imnovid 1 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 1 mg de pomalidomida.

Imnovid 2 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 2 mg de pomalidomida.

Imnovid 3 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 3 mg de pomalidomida.

Imnovid 4 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 4 mg de pomalidomida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Imnovid 1 mg cápsulas duras

Tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color amarillo marcadas con “POML” en tinta blanca y “1 mg” en tinta negra, de tamaño 3, cápsula dura de gelatina.

Imnovid 2 mg cápsulas duras

Tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color naranja marcadas con “POML 2 mg” en tinta blanca, de tamaño 1, cápsula dura de gelatina.

Imnovid 3 mg cápsulas duras

Tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color verde marcadas con “POML 3 mg” en tinta blanca, de tamaño 1, cápsula dura de gelatina.

Imnovid 4 mg cápsulas duras

Tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color azul marcadas con “POML 4 mg” en tinta blanca, de tamaño 1, cápsula dura de gelatina.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Imnovid 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.

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

Posología

Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

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

Pomalidomida se administra en combinación con bortezomib y dexametasona, como se muestra en la Tabla 1.

La dosis inicial recomendada de bortezomib es de 1,3 mg/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 tomados una vez al día por vía oral en los días que se muestran en la Tabla 1.

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

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

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

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

Modificación o interrupción de la dosis de pomalidomida

Para iniciar un nuevo ciclo de pomalidomida, el recuento de neutrófilos debe ser $\geq 1 \times 10^9/l$ 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 |
|---|---|
| <u>Neutropenia*</u> RAN** < 0,5 x 10 ⁹ /l o neutropenia febril (fiebre ≥ 38,5 °C y RAN < 1 x 10 ⁹ /l) | Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Control semanal del hemograma completo***. |
| RAN vuelve a ≥ 1 x 10 ⁹ /l | Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior. |
| Con cada disminución posterior a < 0,5 x 10 ⁹ /l | Interrumpir el tratamiento con pomalidomida. |
| RAN vuelve a ≥ 1 x 10 ⁹ /l | Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior. |
| <u>Trombocitopenia</u> Recuento de plaquetas < 25 x 10 ⁹ /l | Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Control semanal del hemograma completo***. |
| Recuento de plaquetas vuelve a ≥ 50 x 10 ⁹ /l | Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior. |
| Con cada disminución posterior a < 25 x 10 ⁹ /l | Interrumpir el tratamiento con pomalidomida. |
| Recuento de plaquetas vuelve a ≥ 50 x 10 ⁹ /l | Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior. |
| <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 (ver sección 4.4). |
| <u>Otros</u> 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.

Inhibidores potentes del CYP1A2

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

Interrupción o modificación de la dosis de bortezomib

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

Interrupción o modificación de la dosis de dexametasona

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

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

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

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

Tabla 5. Reducción de la dosis de dexametasona

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

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

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

Pomalidomida en combinación con dexametasona

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

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

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

Interrupción o modificación de la dosis de pomalidomida

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

Interrupción o modificación de la dosis de dexametasona

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

Tabla 6. Reducción de la dosis de dexametasona

| Nivel de dosis | ≤ 75 años de edad | > 75 años de edad |
|-------------------|---|---|
| | 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 ≤ 75 años de edad u 8 mg si es > 75 años de edad.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ningún ajuste de dosis de pomalidomida.

Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

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

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

Pomalidomida en combinación con dexametasona

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

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

Insuficiencia hepática

Los pacientes con una concentración sérica de bilirrubina total $> 1,5 \times$ LSN (límite superior de la normalidad) se excluyeron de los estudios clínicos. La insuficiencia hepática tiene un efecto modesto sobre la farmacocinética de pomalidomida (ver sección 5.2). No se requiere ajustar la dosis inicial de pomalidomida en pacientes con insuficiencia hepática según definen los criterios de Child-Pugh. Sin

embargo, los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitorizados cuidadosamente por si presentan reacciones adversas y se debe reducir la dosis o suspender la administración de pomalidomida según sea necesario.

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

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

Fuera de sus indicaciones autorizadas, pomalidomida se ha estudiado en niños de 4 a 18 años de edad con tumores encefálicos recidivantes o progresivos, sin embargo, los resultados de los estudios no permitieron concluir que los beneficios compensen los riesgos de ese uso. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

Forma de administración

Vía oral.

Las cápsulas duras de Imnovid 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.

4.3 Contraindicaciones

- Embarazo.
- Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo (ver las secciones 4.4 y 4.6).
- Pacientes varones incapaces de seguir o cumplir las medidas anticonceptivas requeridas (ver sección 4.4).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Teratogenicidad

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

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

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

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

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

Asesoramiento

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

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

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

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

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

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

Anticoncepción

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

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

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

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

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

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

Pruebas de embarazo

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

Antes de iniciar el tratamiento

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

Seguimiento y finalización del tratamiento

Se debe repetir, al menos, cada 4 semanas una prueba de embarazo bajo supervisión médica, y realizar otra, al menos, 4 semanas después de la finalización del tratamiento, excepto en el caso de que la paciente se haya sometido a una ligadura de trompas de eficacia confirmada. Estas pruebas de

embarazo deben efectuarse el mismo día de la consulta en que se prescriba el medicamento o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor.

Precauciones adicionales

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

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

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

Material informativo, restricciones de prescripción y dispensación

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a pomalidomida, el titular de la autorización de comercialización distribuirá material informativo a los profesionales sanitarios, para reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de pomalidomida, para proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y para asesorar sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico debe informar al paciente acerca del riesgo teratogénico esperado y de las estrictas medidas de prevención de embarazo, especificadas en el Programa de Prevención de Embarazo así como proporcionarle un folleto informativo adecuado, una tarjeta de información para el paciente y/o una herramienta equivalente según lo acordado con cada autoridad nacional competente. En colaboración con cada autoridad nacional competente, se ha implementado un programa de acceso controlado que incluye el uso de una tarjeta de información para el paciente y/o un herramienta equivalente para el control de la prescripción y/o dispensación, así como la recogida de información en relación con la indicación terapéutica, para monitorizar el uso en una indicación no autorizada dentro del territorio nacional. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación se deben realizar el mismo día. La dispensación de pomalidomida en mujeres con capacidad de gestación se debe hacer dentro de los 7 días de prescripción y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo supervisada por un médico. Las prescripciones a mujeres con capacidad de gestación pueden tener una duración máxima de tratamiento de 4 semanas, de acuerdo con las pautas posológicas de las indicaciones aprobadas (ver sección 4.2), y las prescripciones para el resto de pacientes pueden tener una duración máxima de 12 semanas.

Eventos hematológicos

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

Eventos tromboembólicos

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y eventos trombóticos arteriales (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes tratados con pomalidomida en combinación con bortezomib y

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

Trastornos tiroideos

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

Neuropatía periférica

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

Disfunción cardíaca significativa

Se excluyó de los estudios clínicos con pomalidomida a los pacientes con una disfunción cardíaca significativa (insuficiencia cardíaca congestiva [Clase III o IV de la NY Heart Association]; infarto de miocardio dentro de los 12 meses desde el inicio del estudio; angina de pecho inestable o mal controlada). Se han notificado acontecimientos cardíacos, que incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar y fibrilación auricular (ver sección 4.8), 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 (ver sección 4.8). Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer por si aparecieran segundas neoplasias malignas primarias e instaurar el tratamiento indicado.

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

Se han notificado angioedema, reacción anafiláctica y reacciones dermatológicas graves, tales como SSI, NET y síndrome de DRESS, con el uso de pomalidomida (ver sección 4.8). Los médicos deben informar a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y deben indicarles que busquen

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

Mareo y confusión

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

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

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

Trastornos hepáticos

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

Infecciones

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

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

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

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

Contenido de sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de pomalidomida sobre otros medicamentos

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

Efecto de otros medicamentos sobre pomalidomida

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

Dexametasona

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad de gestación / Anticonceptivos en varones y mujeres

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tratada con pomalidomida se queda embarazada, se debe suspender el tratamiento y derivar a la

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

Embarazo

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

Lactancia

Se desconoce si pomalidomida se excreta en la leche materna. Se detectó la presencia de pomalidomida en la leche de ratas que estaban siendo amamantadas tras administrar el medicamento a la madre. Debido a las posibles reacciones adversas en niños con lactancia asociadas a pomalidomida, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

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

Pomalidomida en combinación con dexametasona

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos han sido los trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo anemia (45,7 %), neutropenia (45,3 %) y trombocitopenia (27 %); trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, incluyendo fatiga (28,3 %), pirexia (21 %) y edema periférico (13 %); e infecciones e infestaciones incluyendo

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

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 $< 1/100$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

| Combinación del tratamiento | Pomalidomida/ bortezomib/dexametasona | | Pomalidomida/ dexametasona | |
|--|--|------------------|-------------------------------|------------------|
| Clasificación por órganos y sistemas/ Término preferente | Todas las RAM | RAM de grado 3-4 | Todas las RAM | RAM de grado 3-4 |
| Infecciones e infestaciones | | | | |
| Neumonía | Muy frecuentes | Muy frecuentes | - | - |
| Neumonía (infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, incluidas las infecciones oportunistas) | - | - | Muy frecuentes | Frecuentes |
| Bronquitis | Muy frecuentes | Frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes |
| Infección del tracto respiratorio superior | Muy frecuentes | Frecuentes | Frecuentes | Frecuentes |
| Infección vírica del tracto respiratorio superior | Muy frecuentes | - | - | - |
| Sepsis | Frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Choque séptico | Frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Sepsis neutropénica | - | - | Frecuentes | Frecuentes |
| Colitis por <i>Clostridium difficile</i> | Frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Bronconeumonía | - | - | Frecuentes | Frecuentes |
| Infección del tracto respiratorio | Frecuentes | Frecuentes | Frecuentes | Frecuentes |
| Infección del tracto respiratorio inferior | Frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Infección pulmonar | Frecuentes | Poco frecuentes | - | - |
| Gripe | Muy frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Bronquiolitis | Frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Infección de las vías urinarias | Muy frecuentes | Frecuentes | - | - |

| Combinación del tratamiento | Pomalidomida/ bortezomib/dexametasona | | Pomalidomida/ dexametasona | |
|--|--|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| Clasificación por órganos y sistemas/ Término preferente | Todas las RAM | RAM de grado 3-4 | Todas las RAM | RAM de grado 3-4 |
| Nasofaringitis | - | - | Frecuentes | - |
| Herpes zóster | - | - | Frecuentes | Poco frecuentes |
| Reactivación de la hepatitis B | - | - | Frecuencia no conocida* | Frecuencia no conocida* |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) | | | | |
| Carcinoma de células basales | Frecuentes | Poco frecuentes | - | - |
| Carcinoma de piel de células basales | - | - | Poco frecuentes | Poco frecuentes |
| Carcinoma de piel de células escamosas | - | - | Poco frecuentes | Poco frecuentes |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | | |
| Neutropenia | Muy frecuentes | Muy frecuentes | Muy frecuentes | Muy frecuentes |
| Trombocitopenia | Muy frecuentes | Muy frecuentes | Muy frecuentes | Muy frecuentes |
| Leucopenia | Muy frecuentes | Frecuentes | Muy frecuentes | Frecuentes |
| Anemia | Muy frecuentes | Muy frecuentes | Muy frecuentes | Muy frecuentes |
| Neutropenia febril | Frecuentes | Frecuentes | Frecuentes | Frecuentes |
| Linfopenia | Frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Pancitopenia | - | - | Frecuentes* | Frecuentes* |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | |
| Angioedema | - | - | Frecuentes* | Poco frecuentes* |
| Urticaria | - | - | Frecuentes* | Poco frecuentes* |
| Reacción anafiláctica | Frecuencia no conocida* | Frecuencia no conocida* | - | - |
| Rechazo del trasplante de órganos sólidos | Frecuencia no conocida* | - | - | - |
| Trastornos endocrinos | | | | |
| Hipotiroidismo | Poco frecuentes* | - | - | - |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | | |
| Hipopotasemia | Muy frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Hiperglucemia | Muy frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Hipomagnesemia | Frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Hipocalcemia | Frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Hipofosfatemia | Frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Hiperpotasemia | Frecuentes | Frecuentes | Frecuentes | Frecuentes |
| Hipercalcemia | Frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Hiponatremia | - | - | Frecuentes | Frecuentes |
| Disminución del apetito | - | - | Muy frecuentes | Poco frecuentes |
| Hiperuricemia | - | - | Frecuentes* | Frecuentes* |
| Síndrome de lisis tumoral | - | - | Poco frecuentes* | Poco frecuentes* |

| Combinación del tratamiento | Pomalidomida/ bortezomib/dexametasona | | Pomalidomida/ dexametasona | |
|---|--|------------------|-------------------------------|------------------|
| Clasificación por órganos y sistemas/ Término preferente | Todas las RAM | RAM de grado 3-4 | Todas las RAM | RAM de grado 3-4 |
| Trastornos psiquiátricos | | | | |
| Insomnio | Muy frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Depresión | Frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Estado de confusión | - | - | Frecuentes | Frecuentes |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | |
| Neuropatía sensitiva periférica | Muy frecuentes | Frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes |
| Mareo | Muy frecuentes | Poco frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes |
| Temblor | Muy frecuentes | Poco frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes |
| Síncope | Frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Neuropatía sensitivomotora periférica | Frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Parestesia | Frecuentes | - | - | - |
| Disgeusia | Frecuentes | - | - | - |
| Disminución del nivel de conciencia | - | - | Frecuentes | Frecuentes |
| Hemorragia intracraneal | - | - | Frecuentes* | Poco frecuentes* |
| Accidente cerebrovascular | - | - | Poco frecuentes* | Poco frecuentes* |
| Trastornos oculares | | | | |
| Catarata | Frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Trastornos del oído y del laberinto | | | | |
| Vértigo | - | - | Frecuentes | Frecuentes |
| Trastornos cardíacos | | | | |
| Fibrilación auricular | Muy frecuentes | Frecuentes | Frecuentes* | Frecuentes* |
| Insuficiencia cardíaca | - | - | Frecuentes* | Frecuentes* |
| Infarto de miocardio | - | - | Frecuentes* | Poco frecuentes* |
| Trastornos vasculares | | | | |
| Trombosis venosa profunda | Frecuentes | Poco frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes |
| Hipotensión | Frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Hipertensión | Frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | |
| Disnea | Muy frecuentes | Frecuentes | Muy frecuentes | Frecuentes |
| Tos | Muy frecuentes | - | Muy frecuentes | Poco frecuentes |
| Embolia pulmonar | Frecuentes | Frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes |
| Epistaxis | - | - | Frecuentes* | Poco frecuentes* |
| Enfermedad pulmonar intersticial | - | - | Frecuentes* | Poco frecuentes* |
| Trastornos gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | Muy frecuentes | Frecuentes | Muy frecuentes | Frecuentes |
| Vómitos | Muy frecuentes | Frecuentes | Frecuentes | Frecuentes |
| Náuseas | Muy frecuentes | Poco frecuentes | Muy frecuentes | Poco frecuentes |
| Estreñimiento | Muy frecuentes | Frecuentes | Muy frecuentes | Frecuentes |
| Dolor abdominal | Muy frecuentes | Frecuentes | - | - |

| Combinación del tratamiento | Pomalidomida/ bortezomib/dexametasona | | Pomalidomida/ dexametasona | |
|--|--|------------------|-------------------------------|-------------------------|
| Clasificación por órganos y sistemas/ Término preferente | Todas las RAM | RAM de grado 3-4 | Todas las RAM | RAM de grado 3-4 |
| Dolor abdominal superior | Frecuentes | Poco frecuentes | - | - |
| Estomatitis | Frecuentes | Poco frecuentes | - | - |
| Boca seca | Frecuentes | - | - | - |
| Distensión abdominal | Frecuentes | Poco frecuentes | - | - |
| Hemorragia gastrointestinal | - | - | Frecuentes | Poco frecuentes |
| Trastornos hepatobiliares | | | | |
| Hiperbilirrubinemia | - | - | Poco frecuentes | Poco frecuentes |
| Hepatitis | - | - | Poco frecuentes* | - |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | |
| Erupción | Muy frecuentes | Frecuentes | Frecuentes | Frecuentes |
| Prurito | - | - | Frecuentes | - |
| Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos | - | - | Frecuencia no conocida* | Frecuencia no conocida* |
| Necrólisis epidérmica tóxica | - | - | Frecuencia no conocida* | Frecuencia no conocida* |
| Síndrome de Stevens-Johnson | - | - | Frecuencia no conocida* | Frecuencia no conocida* |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | |
| Debilidad muscular | Muy frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Lumbalgia | Muy frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Dolor óseo | Frecuentes | Poco frecuentes | Muy frecuentes | Frecuentes |
| Espasmos musculares | Muy frecuentes | - | Muy frecuentes | Poco frecuentes |
| Trastornos renales y urinarios | | | | |
| Lesión renal aguda | Frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Lesión renal crónica | Frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Retención urinaria | Frecuentes | Frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes |
| Insuficiencia renal | - | - | Frecuentes | Frecuentes |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | | | |
| Dolor pélvico | | | Frecuentes | Frecuentes |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | | | |
| Fatiga | Muy frecuentes | Frecuentes | Muy frecuentes | Frecuentes |
| Pirexia | Muy frecuentes | Frecuentes | Muy frecuentes | Frecuentes |
| Edema periférico | Muy frecuentes | Frecuentes | Muy frecuentes | Frecuentes |
| Dolor torácico no cardiogénico | Frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Edema | Frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Exploraciones complementarias | | | | |
| Aumento de la alanina aminotransferasa | Frecuentes | Frecuentes | Frecuentes | Frecuentes |
| Disminución de peso | Frecuentes | Frecuentes | - | - |
| Disminución del recuento de neutrófilos | - | - | Frecuentes | Frecuentes |
| Disminución del recuento de leucocitos | - | - | Frecuentes | Frecuentes |
| Disminución del recuento de plaquetas | - | - | Frecuentes | Frecuentes |

| Combinación del tratamiento | Pomalidomida/ bortezomib/dexametasona | | Pomalidomida/ dexametasona | |
|---|--|------------------|-------------------------------|------------------|
| Clasificación por órganos y sistemas/ Término preferente | Todas las RAM | RAM de grado 3-4 | Todas las RAM | RAM de grado 3-4 |
| Aumento del ácido úrico en sangre | - | - | Frecuentes* | Poco frecuentes* |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | | | | |
| Caída | Frecuentes | Frecuentes | - | - |

* Notificadas durante el uso poscomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las frecuencias de esta sección proceden de estudios clínicos en pacientes que recibieron tratamiento con pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona (Pom+Btz+Dex) o con dexametasona (Pom+Dex).

Teratogenicidad

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

Neutropenia y trombocitopenia

Se produjo neutropenia hasta en un 54,0 % (Pom+Btz+Dex) de los pacientes (47,1 % [Pom+Btz+Dex] de grado 3 o 4). La neutropenia conllevó la suspensión de pomalidomida en el 0,7 % de los pacientes y fue grave en una minoría.

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

Se produjo trombocitopenia en el 39,9 % (Pom+Btz+Dex) y en el 27,0 % (Pom+Dex) de los pacientes. La trombocitopenia fue de grado 3 o 4 en el 28,1 % (Pom+Btz+Dex) y en el 20,7 % (Pom+Dex) de los pacientes, conllevó la suspensión de pomalidomida en el 0,7 % (Pom+Btz+Dex) y en el 0,7 % (Pom+Dex) de los pacientes, y fue grave en el 0,7 % (Pom+Btz+Dex) y en el 1,7 % (Pom+Dex) de los pacientes (ver las secciones 4.2 y 4.4).

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

Infección

La infección fue la toxicidad no hematológica más frecuente.

Se produjo infección en el 83,1 % (Pom+Btz+Dex) y en el 55,0 % (Pom+Dex) de los pacientes (el 34,9 % [Pom+Btz+Dex] y el 24,0 % [Pom+Dex] fueron de grado 3 o 4). Las infecciones notificadas con mayor frecuencia fueron la neumonía y la infección del tracto respiratorio superior. Se produjeron infecciones mortales (grado 5) en el 4,0 % (Pom+Btz+Dex) y en el 2,7 % (Pom+Dex) de los pacientes. Las infecciones conllevaban la suspensión de pomalidomida en el 3,6 % (Pom+Btz+Dex) y en el 2,0 % (Pom+Dex) 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).

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

Neuropatía periférica - pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

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

Neuropatía periférica - pomalidomida en combinación con dexametasona

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

Hemorragia

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

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

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

Población pediátrica

Las reacciones adversas notificadas en pacientes pediátricos (de 4 a 18 años de edad) con tumores encefálicos recidivantes o progresivos fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de pomalidomida en pacientes adultos (ver sección 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han evaluado dosis de pomalidomida de hasta 50 mg en dosis única en voluntarios sanos sin que se haya notificado ningún caso de reacción adversa grave relacionada con sobredosis. Se han evaluado dosis múltiples de hasta 10 mg una vez al día en pacientes con mieloma múltiple sin que se haya notificado ningún caso de reacción adversa grave relacionada con sobredosis. La toxicidad limitante de la dosis fue la mielosupresión. En los estudios, se descubrió que pomalidomida se elimina mediante hemodiálisis.

En caso de sobredosis, se recomienda terapia de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

Se comparó la eficacia y seguridad de pomalidomida en combinación con bortezomib y dosis bajas de dexametasona (Pom+Btz+LD-Dex) frente a bortezomib y una dosis baja de dexametasona (Btz+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 [\leq 75 años de edad] o 10 mg/día [$>$ 75 años de edad]) a los pacientes de los dos grupos del estudio los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de un ciclo de 21 días durante los ciclos 1 al 8 y

los días 1, 2, 8 y 9 de cada ciclo posterior de 21 días durante los ciclos 9 y posteriores. Se redujeron las dosis y se interrumpió temporalmente o suspendió el tratamiento según fue necesario para manejar la toxicidad (ver sección 4.2).

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

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

Tabla 8. Resumen de los datos de eficacia

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

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

^a La mediana se basa en la estimación de Kaplan-Meier.

^b Intervalo de confianza del 95 % de la mediana.

^c Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

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

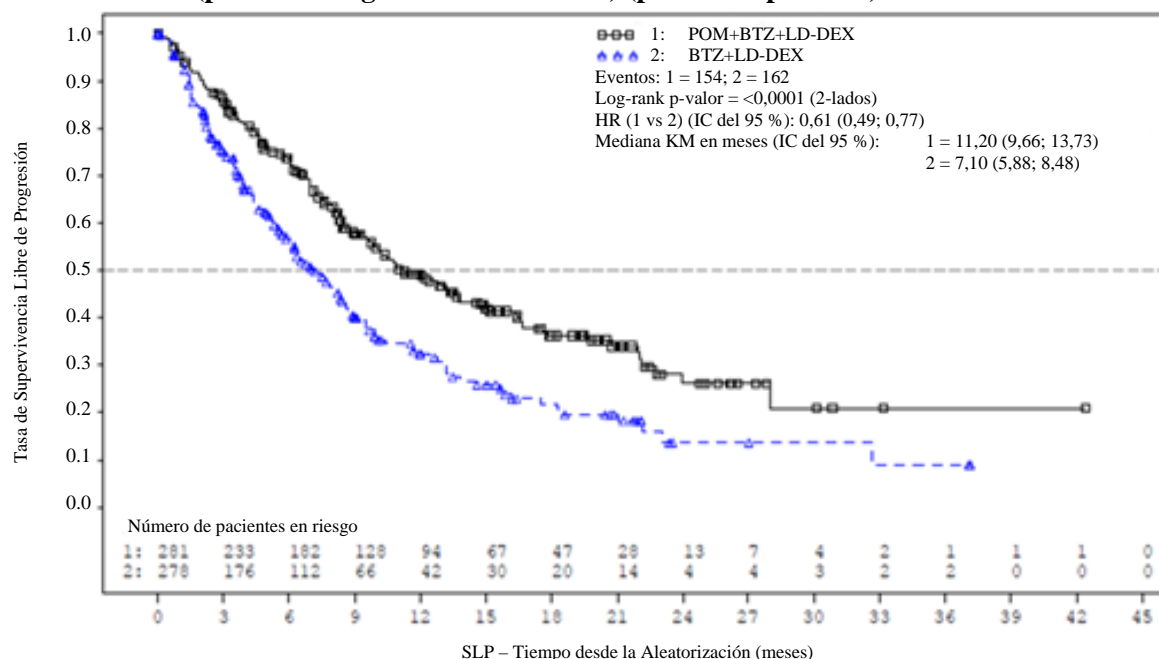
^e La razón de posibilidades es para Pom+Btz+LD-Dex:Btz+LD-Dex.

^f El valor p se basa en una prueba CMH, estratificada por edad (< =75 frente a > 75), número de tratamientos antimiéloma 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 antimiéloma 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)



Fecha de corte: 26 de octubre de 2017

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

Pomalidomida en combinación con dexametasona

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

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

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión de acuerdo con los criterios del 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 % (\pm 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 % (\pm 3,63 %).

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

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

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

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

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

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

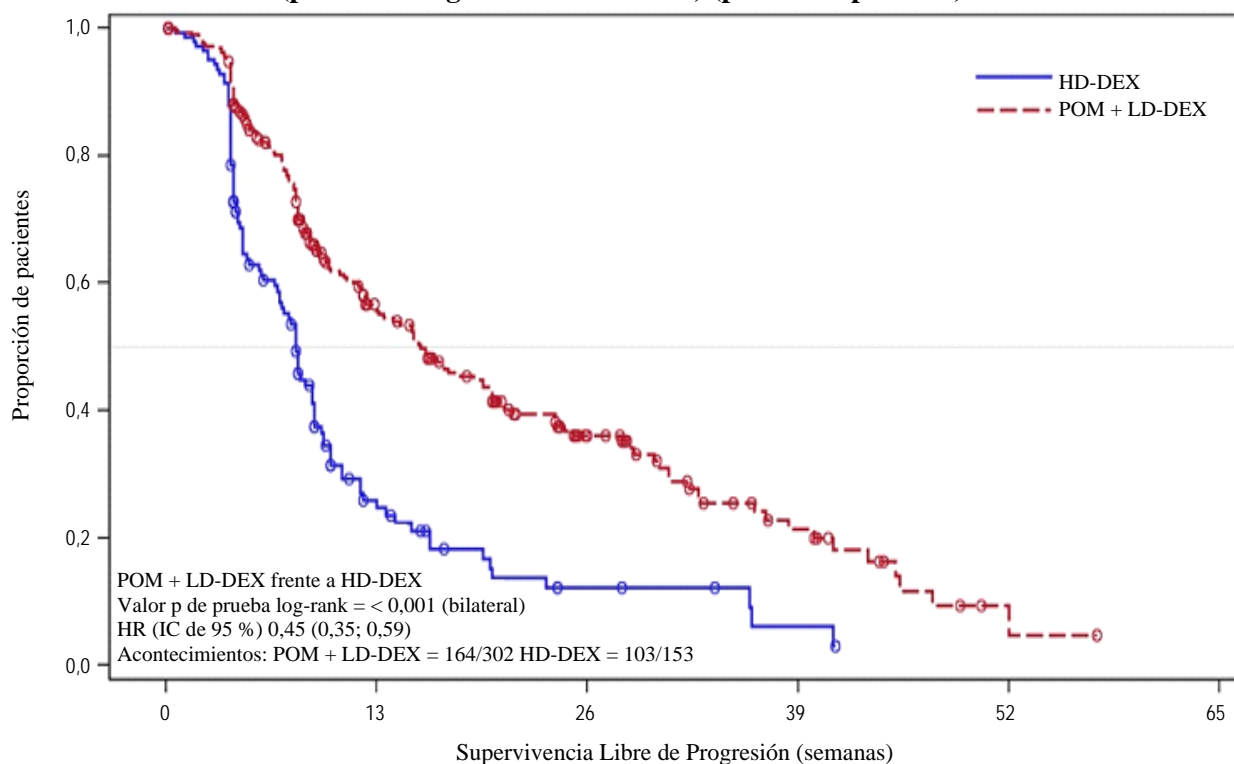
^b Intervalo de confianza de 95 % de la mediana del tiempo de supervivencia libre de progresión.

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

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

Fecha de corte: 7 de septiembre de 2012

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



Fecha de corte: 7 de septiembre de 2012

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

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

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

Tabla 10. Supervivencia Global: población por IDT

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

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

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

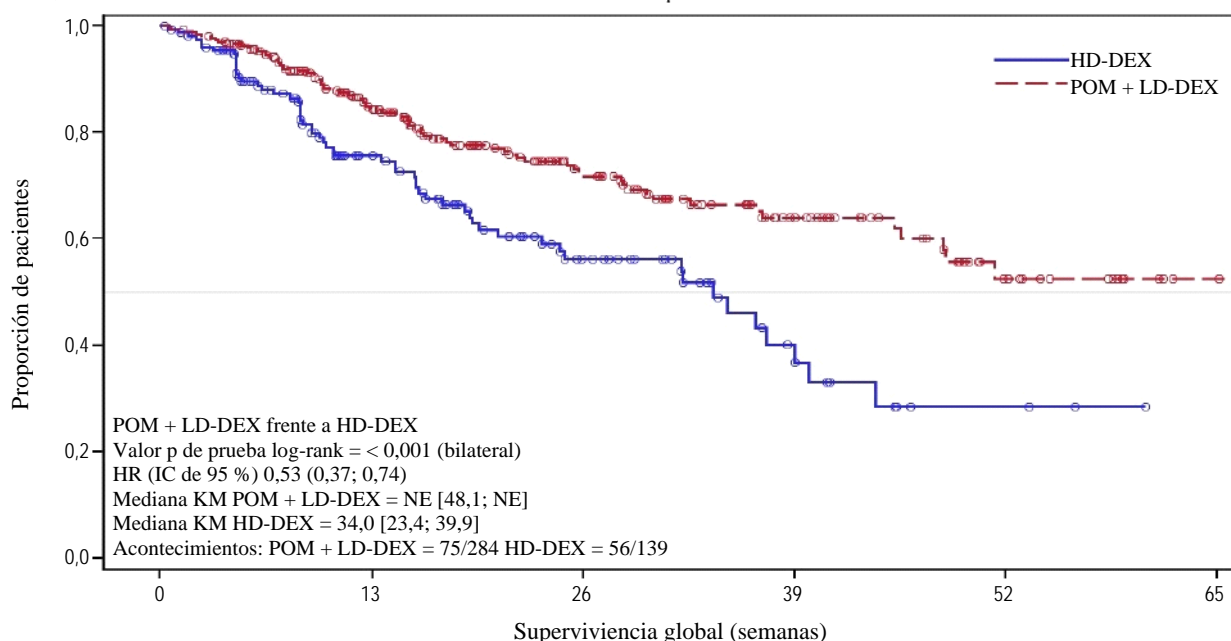
^b Intervalo de confianza de 95 % sobre la mediana del tiempo de supervivencia global.

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

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

Fecha de corte: 7 de septiembre de 2012

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



Fecha de corte: 7 de septiembre de 2012

Población pediátrica

En un estudio fase I de escalada de dosis, de un solo grupo, abierto, se determinó que la dosis máxima tolerada (DMT) y/o la dosis recomendada para la fase II (DRF2) de pomalidomida en pacientes pediátricos era de 2,6 mg/m²/día administrados por vía oral los días 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días.

En un estudio fase II multicéntrico, abierto y con grupos paralelos que se llevó a cabo en 52 pacientes pediátricos de 4 a 18 años de edad con glioma de alto riesgo, meduloblastoma, ependimoma o glioma protuberancial intrínseco difuso (GPID) recidivante o progresivo con localización primaria en el sistema nervioso central (SNC), tratados con pomalidomida, no se demostró eficacia.

En el estudio fase II, dos pacientes del grupo de glioma de alto riesgo (N=19) lograron una respuesta tal como se definió en el protocolo; uno de estos pacientes logró una respuesta parcial (RP) y el otro paciente logró estabilidad de la enfermedad (EE) a largo plazo, lo que dio como resultado una tasa de respuesta objetiva (RO) y EE a largo plazo del 10,5 % (IC del 95 %: 1,3; 33,1). Un paciente del grupo de ependimoma (N=9) alcanzó una EE a largo plazo, lo que dio como resultado una tasa de RO y de EE a largo plazo del 11,1 % (IC del 95 %: 0,3; 48,2). No se observó ninguna RO o EE a largo plazo confirmada en ninguno de los pacientes evaluables en el grupo de glioma protuberancial intrínseco difuso (GPID) (N=9) ni en el grupo de meduloblastoma (N=9). En ninguno de los cuatro grupos paralelos evaluados en este estudio de fase II se alcanzó la variable principal de una tasa de respuesta objetiva o de estabilidad de la enfermedad a largo plazo.

El perfil de seguridad general de pomalidomida en pacientes pediátricos fue consistente con el perfil de seguridad conocido en adultos. En un análisis farmacocinético integrado de los estudios fase I y fase II se evaluaron los parámetros farmacocinéticos y se concluyó que no tenían ninguna diferencia significativa en relación con los observados en pacientes adultos (ver sección 5.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Pomalidomida se absorbe alcanzando una concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) 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 $C_{\text{máx}}$ 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 de sujetos sanos pomalidomida se distribuye a una concentración de aproximadamente el 67 % del nivel de plasma a las 4 horas posteriores a la administración (aproximadamente $T_{\text{máx}}$) tras 4 días de administración de 2 mg una vez al día. La unión *in vitro* de los enantiómeros de pomalidomida a las proteínas plasmáticas en humanos oscila entre el 12 % y el 44 % y no es dependiente de la concentración.

Biotransformación

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

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

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

Eliminación

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

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

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

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

Farmacocinética (FC) poblacional

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

Población pediátrica

Tras una dosis única por vía oral de pomalidomida en niños y adultos jóvenes con tumores encefálicos primarios recidivantes o progresivos, la mediana de $T_{\text{máx}}$ fue de 2 a 4 horas tras la dosis y correspondió a valores de la media geométrica de $C_{\text{máx}}$ (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. El AUC_{0-24} y el $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ siguieron tendencias similares, con exposición total dentro del intervalo de aproximadamente 700 a 800 h ng/ml con las dos dosis más bajas y aproximadamente 1200 h ng/ml con la dosis alta. Las estimaciones de la semivida estuvieron dentro de un intervalo aproximado de 5 a 7 horas.

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

En general, los datos indican que el AUC aumentó de forma casi proporcional al aumento de la dosis de pomalidomida, mientras que el aumento de la $C_{\text{máx}}$ fue, generalmente, menos que proporcional.

Se determinó la farmacocinética de pomalidomida tras la administración oral a niveles de dosis desde 1,9 mg/m²/día a 3,4 mg/m²/día en 70 pacientes de entre 4 y 20 años de edad en un análisis integrado de los estudios fase I y fase II en tumores encefálicos pediátricos recidivantes o progresivos. Los perfiles de concentración de pomalidomida frente al tiempo se describieron adecuadamente con un modelo FC monocompartimental con absorción y eliminación de primer orden. Pomalidomida presentó una FC lineal e invariante en el tiempo, con una variabilidad moderada. Los valores típicos de CL/F, V_c/F , K_a , periodo de latencia de pomalidomida fueron 3,94 l/h; 43,0 l; 1,45 h⁻¹ y 0,454 h, respectivamente. La semivida de eliminación terminal de pomalidomida fue de 7,33 horas. Con excepción del área de superficie corporal (ASC), ninguna de las covariables evaluadas, incluidas la edad y el sexo, tuvieron un efecto sobre la FC de pomalidomida. Aunque se identificó el ASC como una covariable

estadísticamente significativa de CL/F y Vc/F de pomalidomida, no se consideró que el impacto del ASC sobre los parámetros de exposición fuera clínicamente relevante.

En general, no hay diferencias significativas en la FC de pomalidomida entre pacientes pediátricos y adultos.

Pacientes de edad avanzada

Según análisis de farmacocinética poblacional en sujetos sanos y en pacientes con mieloma múltiple, no se observó una influencia significativa de la edad (19-83 años) en el aclaramiento oral de pomalidomida. En los estudios clínicos los pacientes de edad avanzada (> 65 años) expuestos a pomalidomida no requirieron ningún ajuste de dosis (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Los análisis de farmacocinética poblacional mostraron que los parámetros farmacocinéticos de pomalidomida no se vieron afectados de forma destacable en los pacientes con insuficiencia renal (definida mediante el aclaramiento de la creatinina o el filtrado glomerular estimado [FGe]) en comparación con los pacientes con la función renal normal ($\text{CrCl} \geq 60$ 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 ($\text{FGe} \geq 30$ a ≤ 45 ml/minuto/ $1,73 \text{ m}^2$) en comparación con los pacientes con la función renal normal. La exposición media a pomalidomida normalizada según el AUC fue del 100,2 % con un intervalo de confianza del 90 % [79,7 % al 127,0 %] en los pacientes con insuficiencia renal grave que no precisaban diálisis ($\text{CrCl} < 30$ o $\text{FGe} < 30$ ml/minuto/ $1,73 \text{ m}^2$) en comparación con los pacientes con la función renal normal. La exposición media a pomalidomida normalizada según el AUC aumentó en un 35,8 % con un IC del 90 % [7,5 % al 70,0 %] en los pacientes con insuficiencia renal grave que precisaban diálisis ($\text{CrCl} < 30$ ml/minuto con necesidad de diálisis) en comparación con los pacientes con la función renal normal. Los cambios medios en la exposición a pomalidomida en cada uno de estos grupos de insuficiencia renal no son de una magnitud que requiera un ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad de dosis repetidas

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

Se evaluó pomalidomida en monos en estudios de dosis repetidas de hasta 9 meses de duración. En estos estudios, los monos mostraron una mayor sensibilidad a los efectos de pomalidomida que las ratas. Las toxicidades primarias observadas en monos estuvieron relacionadas con los sistemas hematopoyético/linforreticular. En el estudio de 9 meses en monos con dosis de 0,05, 0,1 y

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

Genotoxicidad/carcinogenicidad

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

Fertilidad y desarrollo embrionario temprano

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, se administró pomalidomida a los machos y las hembras a dosis de 25, 250 y 1000 mg/kg/día. El examen uterino en el día de gestación 13 mostró una reducción de la cantidad media de embriones viables y un aumento en la pérdida postimplantación con todos los niveles de dosis. Por consiguiente, el NOAEL en estos eventos observados fue < 25 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 39960 ng·h/ml (nanogramo·hora/mililitros) para la dosis más baja evaluada y una tasa de exposición 99 veces relativa a la dosis clínica de 4 mg). Cuando los machos tratados en este estudio fueron apareados con hembras no tratadas, todos los parámetros uterinos fueron comparables a los controles. Según estos resultados, los efectos observados fueron atribuidos al tratamiento de las hembras.

Desarrollo embriofetal

Pomalidomida resultó ser teratógena en ratas y conejos cuando se administró durante el periodo de mayor organogénesis. En el estudio de toxicidad sobre el desarrollo embriofetal de la rata, se observaron malformaciones relacionadas con la ausencia de vejiga urinaria, ausencia de la glándula tiroidea, así como la fusión y la desalineación de los elementos vertebrales torácicos y lumbares (arcos centrales y/o neurales) a todos los niveles de dosis (25, 50 y 1000 mg/kg/día).

En este estudio no se observó toxicidad materna. Por ello, el NOAEL materno fue de 1000 mg/kg/día, y el NOAEL para la toxicidad de desarrollo fue < 25 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 34340 ng·h/ml en el día de gestación 17 para la dosis más baja evaluada y la tasa de exposición fue de 85 veces comparada con la dosis clínica de 4 mg). En conejos, pomalidomida a dosis entre los 10 y 250 mg/kg/día produjo malformaciones en el desarrollo embriofetal. Se observaron aumentos de las anomalías cardíacas a todas las dosis con aumentos significativos a 250 mg/kg/día. A dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día se registró un ligero aumento de la pérdida postimplantación y un ligero descenso en el peso del feto. A dosis de 250 mg/kg/día, las malformaciones fetales incluyeron anomalías en las extremidades (extremidades anteriores y posteriores dobladas y/o giradas, ausencia de dígito o dígito libre) y malformaciones esqueléticas asociadas (metacarpiano no osificado, metacarpiano y falange no

alineados, ausencia de dígito, falange no osificada y tibia corta no osificada o doblada); dilatación moderada de los ventrículos laterales del cerebro; ubicación anormal de la arteria subclavia derecha; ausencia de los lóbulos intermedios pulmonares; par de riñones desplazados hacia abajo; morfología hepática alterada; ausencia de osificación de la pelvis u osificación incompleta; aumento medio de las costillas torácicas supernumerarias y reducción media de los tarsales osificados. Además, se observó una ligera reducción en el incremento del peso materno, una reducción significativa de los triglicéridos, y una reducción significativa del peso absoluto y relativo del bazo a dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día. El NOAEL materno fue de 10 mg/kg/día y el NOAEL del desarrollo fue de < 10 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 418 ng•h/ml en el día de gestación 19 para la dosis más baja evaluada, similar a la obtenida con una dosis clínica de 4 mg).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Manitol (E421)
Almidón, pregelatinizado
Estearil fumarato de sodio

Cubierta de la cápsula

Imnovid 1 mg cápsulas duras

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Indigotina (E132)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Tinta blanca y negra

Imnovid 2 mg cápsulas duras

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Indigotina (E132)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Eritrosina (E127)
Tinta blanca

Imnovid 3 mg cápsulas duras

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Indigotina (E132)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Tinta blanca

Imnovid 4 mg cápsulas duras

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Indigotina (E132)
FCF azul brillante (E133)
Tinta blanca

Tinta de impresión

Tinta blanca (todas las dosis de Imnovid cápsulas duras)

Goma laca shellac

Dióxido de titanio (E171)

Simeticona

Propilenglicol (E1520)

Hidróxido de amonio (E527)

Tinta negra (Imnovid 1 mg cápsulas duras)

Goma laca shellac

Óxido de hierro negro (E172)

Propilenglicol (E1520)

Hidróxido de amonio (E527).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Las cápsulas están envasadas en blísteres de polivinilcloruro (PVC) / policlorotrifluoroetileno (PCTFE) con lámina de aluminio.

Tamaño del envase de 14 o 21 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Los profesionales sanitarios y cuidadores se deben poner guantes desechables cuando manipulen el blíster o la cápsula. Posteriormente, se deben quitar los guantes con cuidado para evitar la exposición cutánea, introducirlos en una bolsa de plástico de polietileno sellable y eliminarlos de acuerdo con los requisitos locales. A continuación, se deben lavar bien las manos con agua y jabón. Las mujeres embarazadas o que sospechen que puedan estarlo no deben manipular el blíster ni la cápsula (ver sección 4.4).

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Imnovid 1 mg cápsulas duras

EU/1/13/850/001
EU/1/13/850/005

Imnovid 2 mg cápsulas duras

EU/1/13/850/002
EU/1/13/850/006

Imnovid 3 mg cápsulas duras

EU/1/13/850/003
EU/1/13/850/007

Imnovid 4 mg cápsulas duras

EU/1/13/850/004
EU/1/13/850/008

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

Fecha de la primera autorización: 05/agosto/2013
Fecha de la última renovación: 24/abril/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

1. El TAC acordará los detalles de un programa de acceso controlado con las autoridades nacionales competentes y debe implementar dicho programa a nivel nacional a fin de garantizar que:
 - Antes del lanzamiento, todos los médicos que tengan la intención de prescribir Imnovid y todos los farmacéuticos que puedan dispensar Imnovid reciban una “carta de seguridad a los profesionales sanitarios” (*Direct Healthcare Professional Communication*), como se describe más adelante.

- Antes de la prescripción (si procede, y de acuerdo con las autoridades nacionales competentes, dispensación), todos los profesionales sanitarios que tengan la intención de prescribir (y dispensar) Imnovid reciban el material informativo para el profesional sanitario que contenga los siguientes elementos:
 - El folleto informativo para el profesional sanitario
 - Los folletos informativos para los pacientes
 - La tarjeta de información para el paciente
 - Los formularios de conocimiento del riesgo
 - La información acerca de dónde encontrar la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto más reciente
- 2. El TAC implementará un programa de prevención de embarazo (PPE) en cada Estado Miembro. Los detalles del PPE se deben acordar con las autoridades nacionales competentes en cada Estado Miembro y se deben poner en marcha antes del lanzamiento del medicamento.
- 3. El TAC debe acordar el texto final de la “carta de seguridad a los profesionales sanitarios” y el contenido del material informativo para el profesional sanitario con las autoridades nacionales competentes en cada Estado Miembro antes del lanzamiento del medicamento y asegurarse de que contengan los elementos clave que se describen más adelante.
- 4. El TAC debe acordar la implementación del programa de acceso controlado en cada Estado Miembro.

Elementos clave a incluir

Carta de seguridad a los profesionales sanitarios (antes del lanzamiento)

La “carta de seguridad a los profesionales sanitarios” constará de dos partes:

- Un texto central acordado por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP)
- Los requisitos específicos nacionales acordados con las autoridades nacionales competentes relacionados con:
 - La distribución del medicamento
 - Los procedimientos para garantizar que se han tomado todas las medidas adecuadas antes de la dispensación de Imnovid

Material informativo para el profesional sanitario

El material informativo para el profesional sanitario constará de los siguientes elementos:

Folleto informativo para el profesional sanitario

- Breve resumen de antecedentes de pomalidomida
- Duración máxima del tratamiento prescrito
 - 4 semanas para mujeres con capacidad de gestación
 - 12 semanas para hombres y mujeres sin capacidad de gestación
- La necesidad de evitar la exposición fetal debido a la teratogenicidad de pomalidomida en animales y al efecto teratogénico previsto de pomalidomida en humanos
- Indicaciones sobre la manipulación del blíster o la cápsula de Imnovid para los profesionales sanitarios y cuidadores
- Obligaciones de los profesionales sanitarios que tienen intención de prescribir o dispensar Imnovid
 - La necesidad de proporcionar consejo y asesoramiento exhaustivos a los pacientes
 - Los pacientes deben ser capaces de cumplir los requisitos para la utilización segura de Imnovid
 - La necesidad de proporcionar a los pacientes el folleto informativo adecuado para el paciente, una tarjeta de información para el paciente y/o una herramienta equivalente
- **Consejos sobre la seguridad relevantes para todos los pacientes**
 - Descripción y manejo de la trombocitopenia incluyendo las tasas de incidencia de los estudios clínicos
 - Descripción y manejo de la insuficiencia cardíaca

- Acuerdos locales específicos del país para la dispensación de una receta de pomalidomida
- Las cápsulas no utilizadas se deben devolver al farmacéutico al final del tratamiento
- El paciente no debe donar sangre durante el tratamiento (períodos de interrupción de la dosis incluidos) ni en el plazo de al menos 7 días tras la interrupción del tratamiento con Imnovid
- Descripción del PPE y clasificación de los pacientes basada en el sexo y en la capacidad de gestación
 - Algoritmo para la implementación del PPE
 - Definición de las mujeres con capacidad de gestación y medidas que el médico prescriptor debe tomar en caso de duda
- Consejos sobre la seguridad para las mujeres con capacidad de gestación
 - La necesidad de evitar la exposición fetal
 - Descripción del PPE
 - La necesidad de una anticoncepción efectiva (incluso si la mujer tiene amenorrea) y definición de anticoncepción efectiva
 - Si necesita cambiar o dejar de utilizar su método anticonceptivo, debe informar:
 - al médico que le prescribió su método anticonceptivo de que está tomando pomalidomida
 - al médico que le prescribió pomalidomida de que ha interrumpido o cambiado su método anticonceptivo
 - Calendario de las pruebas de embarazo
 - Asesoramiento sobre las pruebas adecuadas
 - Antes de comenzar el tratamiento
 - Durante el tratamiento, dependiendo del método anticonceptivo
 - Después de finalizar el tratamiento
 - Necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento con Imnovid ante una posible sospecha de embarazo
 - Necesidad de informar inmediatamente al médico a cargo del tratamiento ante la sospecha de embarazo
- Consejos sobre la seguridad para los hombres
 - La necesidad de evitar la exposición fetal
 - La necesidad de utilizar preservativos si la pareja sexual está embarazada o es una mujer con capacidad de gestación y no está utilizando un anticonceptivo efectivo (incluso aunque el varón se haya sometido a una vasectomía)
 - Durante el tratamiento con Imnovid
 - Durante al menos 7 días después de la dosis final
 - No debe donar semen o esperma durante el tratamiento (períodos de interrupción de la dosis incluidos) ni en el plazo de al menos 7 días tras la interrupción del tratamiento con Imnovid
 - Si su pareja se queda embarazada mientras él está tomando Imnovid o poco después de que él haya suspendido la toma de Imnovid, debe informar inmediatamente al médico a cargo del tratamiento
- Medidas en caso de embarazo
 - Instrucciones de interrumpir inmediatamente el tratamiento con Imnovid ante la sospecha de embarazo en pacientes mujeres
 - Necesidad de derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología y su diagnóstico, para evaluación y asesoramiento
 - Información de contacto local para notificar inmediatamente cualquier sospecha de embarazo
- Formularios de notificación de Información de contacto local para notificar las reacciones adversas

Folletos informativos para los pacientes

Los folletos informativos para los pacientes deben ser de 3 tipos:

- Folleto para mujeres con capacidad de gestación y sus parejas
- Folleto para mujeres sin capacidad de gestación
- Folleto para pacientes varones

Todos los folletos informativos para los pacientes deben contener los siguientes puntos:

- Pomalidomida es teratogénica en los animales y se espera que sea teratogénica en humanos
- Pomalidomida puede causar trombocitopenia y la necesidad de someterse periódicamente análisis de sangre
- Descripción de la tarjeta de información para el paciente y la necesidad de su uso
- Indicaciones sobre la manipulación de Imnovid para los pacientes, cuidadores y familiares
- Disposiciones nacionales, u otras específicas, aplicables a la dispensación de una receta de Imnovid
- El paciente no debe dar Imnovid a ninguna otra persona
- El paciente no debe donar sangre durante el tratamiento (períodos de interrupción de la dosis incluidos) ni en el plazo de al menos 7 días tras la interrupción del tratamiento con Imnovid
- El paciente debe informar a su médico acerca de cualquier reacción adversa
- Las cápsulas no utilizadas se deben devolver al farmacéutico al final del tratamiento

Se debe proporcionar también la siguiente información en el folleto adecuado:

Folleto para las mujeres con capacidad de gestación

- La necesidad de evitar la exposición fetal
- Descripción del PPE
- La necesidad de usar métodos anticonceptivos efectivos y definición de métodos anticonceptivos efectivos
- Si necesita cambiar o dejar de utilizar su método anticonceptivo, debe informar:
 - al médico que le prescribió su método anticonceptivo de que está tomando pomalidomida
 - al médico que le prescribió pomalidomida de que ha interrumpido o cambiado su método anticonceptivo
- Calendario de las pruebas de embarazo
 - Antes de comenzar el tratamiento
 - Durante el tratamiento (períodos de interrupción de la dosis incluidos), al menos, cada 4 semanas, excepto en el caso de que la paciente se haya sometido previamente a una ligadura de trompas de eficacia confirmada
 - Después de finalizar el tratamiento
- La necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento con Imnovid ante la sospecha de embarazo
- La necesidad de contactar inmediatamente con su médico ante la sospecha de embarazo

Folleto para los pacientes varones

- La necesidad de evitar la exposición fetal
- La necesidad de utilizar preservativos si la pareja sexual está embarazada o es una mujer con capacidad de gestación que no está utilizando un anticonceptivo efectivo (incluso aunque el varón se haya sometido a una vasectomía)
 - Durante el tratamiento con Imnovid (períodos de interrupción de la dosis incluidos)
 - Durante al menos 7 días después de la última dosis
- Si su pareja se queda embarazada, el paciente debe informar inmediatamente a su médico a cargo del tratamiento
- No debe donar semen o esperma durante el tratamiento (períodos de interrupción de la dosis incluidos) ni en el plazo de al menos 7 días tras la interrupción del tratamiento con Imnovid

Tarjeta de información para el paciente o herramienta equivalente

La tarjeta de información para el paciente debe contener los siguientes puntos:

- La verificación de que se ha llevado a cabo el asesoramiento adecuado
- La documentación acerca del estado de la capacidad de gestación
- Una casilla para marcar (o similar) que el médico marca para confirmar que la paciente está usando una anticoncepción efectiva (si se trata de una mujer con capacidad de gestación)
- Las fechas y los resultados de las pruebas de embarazo

Formularios de conocimiento del riesgo

Debe haber 3 tipos de formularios de conocimiento del riesgo:

- Mujeres con capacidad de gestación
- Mujeres sin capacidad de gestación
- Paciente varón

Todos los formularios de conocimiento del riesgo deben contener los siguientes elementos:

- advertencia sobre teratogenicidad
- que los pacientes reciben el asesoramiento adecuado antes del inicio del tratamiento
- afirmación del conocimiento del paciente con respecto al riesgo de pomalidomida y las medidas del PPE
- fecha del asesoramiento
- datos del paciente, firma y fecha
- nombre del médico prescriptor, firma y fecha
- objetivo de este documento; es decir, como se indica en el PPE: “El objetivo del formulario de conocimiento del riesgo es proteger a los pacientes y a los posibles fetos, asegurándose de que los pacientes estén perfectamente informados y entiendan el riesgo de teratogenia y otras reacciones adversas asociadas al uso de pomalidomida. No es un contrato y no exime a nadie de sus responsabilidades con respecto al uso seguro del producto y la prevención de la exposición fetal”.

Los formularios de conocimiento del riesgo para mujeres con capacidad de gestación deben contener, además:

- Confirmación de que el médico ha discutido lo siguiente:
 - la necesidad de evitar la exposición fetal
 - que si se queda embarazada o lo tiene previsto, no debe tomar pomalidomida
 - que comprende la necesidad de evitar el uso de pomalidomida durante el embarazo y de adoptar medidas anticonceptivas efectivas sin interrupción, al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante toda la duración del mismo y al menos 4 semanas después de finalizarlo
 - de que si necesita cambiar o dejar de usar su método anticonceptivo debe informar:
 - al médico que le prescribió el anticonceptivo de que está tomando Imnovid
 - al médico que le prescribió Imnovid de que ha dejado o cambiado su método anticonceptivo
 - sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo, es decir, antes del tratamiento, al menos cada 4 semanas durante el tratamiento y después del mismo
 - sobre la necesidad de interrumpir Imnovid inmediatamente ante la sospecha de embarazo
 - sobre la necesidad de ponerse en contacto con su médico inmediatamente ante la sospecha de embarazo
 - de que no debe compartir el medicamento con ninguna otra persona
 - de que no debe donar sangre durante el tratamiento (incluidas las interrupciones de la administración) ni durante al menos 7 días después de la interrupción del tratamiento con Imnovid
 - de que debe devolver las cápsulas al farmacéutico al final del tratamiento

Los formularios de conocimiento del riesgo para mujeres sin capacidad de gestación también deben incluir:

- Confirmación de que el médico ha hablado de lo siguiente:
 - que no debe compartir el medicamento con ninguna otra persona
 - que no debe donar sangre durante el tratamiento (incluidas las interrupciones de la administración) ni durante al menos 7 días después de interrumpir Imnovid
 - que debe devolver las cápsulas al farmacéutico al final del tratamiento

Los formularios de conocimiento del riesgo para pacientes varones deben contener, además:

- Confirmación de que el médico ha hablado de lo siguiente:
 - la necesidad de evitar la exposición fetal
 - de que pomalidomida se encuentra en el semen y sobre la necesidad de utilizar preservativos si la pareja sexual está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está utilizando un anticonceptivo efectivo (incluso si el varón se ha sometido a una vasectomía)
 - de que si su pareja se queda embarazada, debe informar inmediatamente a su médico a cargo del tratamiento y utilizar siempre un preservativo
 - de que no debe compartir el medicamento con ninguna otra persona
 - de que no debe donar sangre o semen durante el tratamiento (períodos de interrupción de la dosis incluidos) ni en el plazo de al menos 7 días tras la interrupción del tratamiento con Imnovid
 - de que debe devolver las cápsulas al farmacéutico al final del tratamiento

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imnovid 1 mg cápsulas duras

pomalidomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 1 mg de pomalidomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 cápsulas duras.

21 cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

Código QR a incluir

www.imnovid-eu-pil.com

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

ADVERTENCIA: Riesgo de graves defectos congénitos. No utilizar durante el embarazo o la lactancia.

Debe seguir el Programa de Prevención de Embarazo de Imnovid.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

El medicamento sin usar debe devolverse al farmacéutico.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/850/005 (Tamaño del envase de 14 cápsulas duras)
EU/1/13/850/001 (Tamaño del envase de 21 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Imnovid 1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

| |
|--|
| INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS |
|--|

| |
|------------------|
| BLÍSTERES |
|------------------|

| |
|----------------------------------|
| 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO |
|----------------------------------|

Imnovid 1 mg cápsulas duras

pomalidomida

| |
|---|
| 2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN |
|---|

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

| |
|------------------------------|
| 3. FECHA DE CADUCIDAD |
|------------------------------|

EXP

| |
|--------------------------|
| 4. NÚMERO DE LOTE |
|--------------------------|

Lot

| |
|-----------------|
| 5. OTROS |
|-----------------|

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE CARTÓN****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Imnovid 2 mg cápsulas duras

pomalidomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 2 mg de pomalidomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 cápsulas duras.

21 cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

Código QR a incluir

www.imnovid-eu-pil.com

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

ADVERTENCIA: Riesgo de graves defectos congénitos. No utilizar durante el embarazo o la lactancia.

Debe seguir el Programa de Prevención de Embarazo de Innovid.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

El medicamento sin usar debe devolverse al farmacéutico.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/850/006 (Tamaño del envase de 14 cápsulas duras)
EU/1/13/850/002 (Tamaño del envase de 21 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Imnovid 2 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

| |
|--|
| INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS |
|--|

| |
|------------------|
| BLÍSTERES |
|------------------|

| |
|----------------------------------|
| 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO |
|----------------------------------|

Imnovid 2 mg cápsulas duras

pomalidomida

| |
|---|
| 2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN |
|---|

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

| |
|------------------------------|
| 3. FECHA DE CADUCIDAD |
|------------------------------|

EXP

| |
|--------------------------|
| 4. NÚMERO DE LOTE |
|--------------------------|

Lot

| |
|-----------------|
| 5. OTROS |
|-----------------|

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE CARTÓN****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Imnovid 3 mg cápsulas duras

pomalidomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 3 mg de pomalidomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 cápsulas duras.

21 cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

Código QR a incluir

www.imnovid-eu-pil.com

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

ADVERTENCIA: Riesgo de graves defectos congénitos. No utilizar durante el embarazo o la lactancia.

Debe seguir el Programa de Prevención de Embarazo de Innovid.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

El medicamento sin usar debe devolverse al farmacéutico.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/850/007 (Tamaño del envase de 14 cápsulas duras)
EU/1/13/850/003 (Tamaño del envase de 21 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Imnovid 3 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

| |
|--|
| INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS |
|--|

| |
|------------------|
| BLÍSTERES |
|------------------|

| |
|----------------------------------|
| 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO |
|----------------------------------|

Imnovid 3 mg cápsulas duras

pomalidomida

| |
|---|
| 2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN |
|---|

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

| |
|------------------------------|
| 3. FECHA DE CADUCIDAD |
|------------------------------|

EXP

| |
|--------------------------|
| 4. NÚMERO DE LOTE |
|--------------------------|

Lot

| |
|-----------------|
| 5. OTROS |
|-----------------|

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE CARTÓN****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Imnovid 4 mg cápsulas duras

pomalidomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 4 mg de pomalidomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 cápsulas duras.

21 cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

Código QR a incluir

www.imnovid-eu-pil.com

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

ADVERTENCIA: Riesgo de graves defectos congénitos. No utilizar durante el embarazo o la lactancia.

Debe seguir el Programa de Prevención de Embarazo de Innovid.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

El medicamento sin usar debe devolverse al farmacéutico.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/850/008 (Tamaño del envase de 14 cápsulas duras)
EU/1/13/850/004 (Tamaño del envase de 21 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Imnovid 4 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

| |
|--|
| INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS |
|--|

| |
|------------------|
| BLÍSTERES |
|------------------|

| |
|----------------------------------|
| 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO |
|----------------------------------|

Imnovid 4 mg cápsulas duras

pomalidomida

| |
|---|
| 2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN |
|---|

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

| |
|------------------------------|
| 3. FECHA DE CADUCIDAD |
|------------------------------|

EXP

| |
|--------------------------|
| 4. NÚMERO DE LOTE |
|--------------------------|

Lot

| |
|-----------------|
| 5. OTROS |
|-----------------|

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Imnovid 1 mg cápsulas duras

Imnovid 2 mg cápsulas duras

Imnovid 3 mg cápsulas duras

Imnovid 4 mg cápsulas duras

pomalidomida

Se espera que Imnovid cause graves defectos congénitos y que pueda ocasionar la muerte del feto.

- No tome este medicamento si está embarazada o pudiera estarlo.
- Debe seguir las medidas de anticoncepción descritas en este prospecto.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero,
- incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Imnovid y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Imnovid
3. Cómo tomar Imnovid
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Imnovid
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Imnovid y para qué se utiliza

Qué es Imnovid

Imnovid contiene el principio activo “pomalidomida”. Este medicamento está relacionado con la talidomida y pertenece a un grupo de medicamentos que afectan al sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo).

Para qué se utiliza Imnovid

Imnovid se utiliza para tratar a adultos con un tipo de cáncer llamado “mieloma múltiple”.

Imnovid se utiliza con:

- **Otros dos medicamentos** llamados “bortezomib” (un tipo de medicamento de quimioterapia) y “dexametasona” (un medicamento antiinflamatorio) en personas que han recibido al menos otro tratamiento, incluyendo lenalidomida.

U

- **Otro medicamento** llamado “dexametasona” en personas que han sufrido un empeoramiento de su mieloma, a pesar de haber recibido al menos otros dos tipos de tratamientos, incluyendo los medicamentos lenalidomida y bortezomib.

Qué es el mieloma múltiple

El mieloma múltiple es un tipo de cáncer que afecta a un tipo concreto de glóbulos blancos (denominados “células plasmáticas”). Estas células crecen sin control y se acumulan en la médula ósea, dañando los huesos y los riñones.

El mieloma múltiple generalmente no tiene cura. Sin embargo, el tratamiento puede reducir los signos y los síntomas de la enfermedad o hacerlos desaparecer durante un periodo de tiempo. Cuando esto ocurre, se le denomina “respuesta”.

Cómo actúa Imnovid

Innovid 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 Imnovid con bortezomib y dexametasona

Si se utiliza Imnovid 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 Imnovid 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 Imnovid con dexametasona

Si se utiliza Imnovid 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 Imnovid 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 Imnovid

No tome Imnovid:

- si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, ya que **se espera que Imnovid 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 Imnovid.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Imnovid si:

- alguna vez ha tenido coágulos de sangre en el pasado. Durante el tratamiento con Imnovid 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 Imnovid 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 cardíaca, 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 Imnovid 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 fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos, o síndrome de 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”).

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.

En cualquier momento durante o después del tratamiento, informe a su médico o enfermero inmediatamente si: presenta visión borrosa, pérdida de la visión o visión doble, dificultad para hablar, debilidad en un brazo o una pierna, un cambio en la forma de caminar o problemas de equilibrio, entumecimiento persistente, disminución de la sensibilidad o pérdida de sensibilidad, pérdida de memoria o confusión. Todos ellos pueden ser síntomas de una enfermedad cerebral grave y potencialmente mortal conocida como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Si tenía alguno de estos síntomas antes de empezar el tratamiento con Imnovid, informe a su médico si observa algún cambio en estos síntomas.

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 Imnovid.

Los hombres y mujeres que estén tomando Imnovid 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 Imnovid 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 Imnovid 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

Imnovid 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 Imnovid, informe a su médico inmediatamente. Su pareja también debe informar a su médico inmediatamente.

No debe donar semen o espermatozoides 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 Imnovid 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 Imnovid.

Su médico puede ajustar la dosis de Imnovid 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 Imnovid en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos e Imnovid

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 Imnovid puede afectar a la forma en que funcionan otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar a la forma en que funciona Imnovid.

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

- algunos antifúngicos como ketoconazol
- algunos antibióticos (p. ej., ciprofloxacino, enoxacino)
- ciertos antidepresivos como fluvoxamina.

Conducción y uso de máquinas

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

Imnovid contiene sodio

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

3. Cómo tomar Imnovid

Innovid 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 Imnovid con otros medicamentos

Innovid 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.
- Imnovid, 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: Imnovid; **BOR:** bortezomib; **DEX:** dexametasona

Ciclo 1 a 8

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

Ciclo 9 en adelante

| Día | Nombre del medicamento | | |
|-----|------------------------|-----|-----|
| | 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.

Innovid solo con dexametasona

- Consulte el prospecto que se adjunta con dexametasona para obtener información adicional sobre su uso y sus efectos.
- Imnovid 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: Imnovid; **DEX:** dexametasona

| Día | Nombre del medicamento | |
|-----|------------------------|-----|
| | 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 Imnovid tomar con otros medicamentos

Innovid con bortezomib y dexametasona

- La dosis inicial recomendada de Imnovid 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/m² de superficie corporal).
- La dosis inicial recomendada de dexametasona es de 20 mg al día. Sin embargo, si es usted mayor de 75 años de edad, la dosis inicial recomendada es de 10 mg al día.

Innovid solo con dexametasona

- La dosis recomendada de Imnovid 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 de edad, la dosis inicial recomendada es de 20 mg al día.

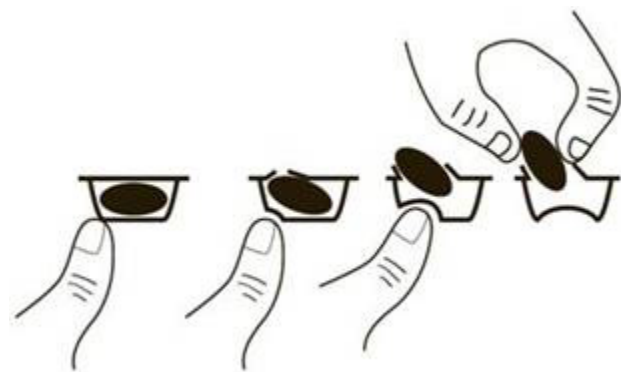
Su médico puede tener que reducir la dosis de Imnovid, bortezomib o dexametasona, o interrumpir uno o más de estos medicamentos en función de los resultados de su analítica de sangre y de su estado general, de si está tomando otros medicamentos (p. ej., ciprofloxacino, enoxacino y fluvoxamina) y si experimenta 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 Imnovid

- No rompa, abra ni mastique las cápsulas. Si los polvos de una cápsula rota entran en contacto con la piel, lave la piel inmediatamente y abundantemente con agua y jabón.
- Los profesionales sanitarios, cuidadores y familiares 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.
- Trague las cápsulas enteras, preferiblemente con agua.
- Puede tomar las cápsulas con o sin alimentos.
- Debe tomar las cápsulas 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 Imnovid si tiene problemas renales y está recibiendo tratamiento con diálisis.

Duración del tratamiento con Imnovid

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

Si toma más Imnovid del que debe

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

Si olvidó tomar Imnovid

Si olvidó tomar Imnovid el día que debía, tome la próxima cápsula al día siguiente a la hora habitual. No tome más cápsulas para compensar la dosis de Imnovid 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 Imnovid 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 cardíaca o coágulos de sangre).
- Hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta, que puede causar dificultad respiratoria (debido a unos tipos graves de reacciones alérgicas llamadas angioedema y reacción anafiláctica).
- 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 Imnovid, 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.
- Erupción generalizada, temperatura corporal alta, nódulos linfáticos agrandados y efectos sobre otros órganos del cuerpo (reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos, que también se conoce como síndrome de DRESS o síndrome de hipersensibilidad a fármacos, necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson). Deje de tomar pomalidomida si presenta estos síntomas y póngase en contacto con su médico o acuda al médico inmediatamente. Ver también sección 2.

Si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves, **interrumpa el tratamiento con Imnovid 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.
- Síntomas de tipo gripal (gripe).
- 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.
- Latido cardíaco rápido e irregular (fibrilación auricular).
- Pérdida de apetito.

- Estreñimiento, diarrea o náuseas.
- Vómitos.
- Dolor abdominal
- 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.
- Erupciones cutáneas.
- Infección de las vías urinarias, que puede causar una sensación de escozor al orinar o la necesidad de orinar con más frecuencia.

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).
- Picor en la piel.
- Herpes zóster.
- 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.
- Dolor o sequedad en la boca.
- Cambios en el sabor de las cosas.
- 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.
- 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 sanguíneo (síndrome de lisis tumoral). Puede derivar en problemas renales.
- Glándula tiroidea poco activa, lo que puede causar síntomas tales como cansancio, letargo, debilidad muscular, frecuencia cardíaca lenta y aumento de peso.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Rechazo de trasplante de órganos sólidos (tales como corazón o hígado).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Imnovid

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y la caja después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice Imnovid si observa indicios visibles de deterioro o signos de manipulación indebida del medicamento.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Imnovid

- El principio activo es pomalidomida.
- Los demás componentes son manitol (E421), almidón, pregelatinizado, y estearil fumarato de sodio.

Innovid 1 mg cápsula dura:

- Cada cápsula contiene 1 mg de pomalidomida.

- La cubierta de la cápsula contiene: gelatina, dióxido de titanio (E171), indigotina (E132), óxido de hierro amarillo (E172) y tinta blanca y negra.
- La tinta de impresión contiene: goma laca shellac, dióxido de titanio (E171), simeticona, propilenglicol (E1520) e hidróxido de amonio (E527) (tinta blanca) y goma laca shellac, óxido de hierro negro (E172), propilenglicol (E1520) e hidróxido de amonio (E527) (tinta negra).

Imnovid 2 mg cápsula dura:

- cada cápsula contiene 2 mg de pomalidomida.
- La cubierta de la cápsula contiene: gelatina, dióxido de titanio (E171), indigotina (E132), óxido de hierro amarillo (E172), eritrosina (E127) y tinta blanca.
- La tinta de impresión contiene: tinta blanca - goma laca shellac, dióxido de titanio (E171), simeticona, propilenglicol (E1520) e hidróxido de amonio (E527).

Imnovid 3 mg cápsula dura:

- Cada cápsula contiene 3 mg de pomalidomida.
- La cubierta de la cápsula contiene: gelatina, dióxido de titanio (E171), indigotina (E132), óxido de hierro amarillo (E172) y tinta blanca.
- La tinta de impresión contiene: tinta blanca - goma laca shellac, dióxido de titanio (E171), simeticona, propilenglicol (E1520) e hidróxido de amonio (E527).

Imnovid 4 mg cápsula dura:

- Cada cápsula contiene 4 mg de pomalidomida.
- La cubierta de la cápsula contiene: gelatina, dióxido de titanio (E171), indigotina (E132), azul brillante FCF (E133) y tinta blanca.
- La tinta de impresión contiene: tinta blanca - goma laca shellac, dióxido de titanio (E171), simeticona, propilenglicol (E1520) e hidróxido de amonio (E527).

Aspecto de Innovid y contenido del envase

Imnovid 1 mg cápsulas duras: tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color amarillo con la inscripción "POML 1 mg".

Imnovid 2 mg cápsulas duras: tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color naranja con la inscripción "POML 2 mg".

Imnovid 3 mg cápsulas duras: tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color verde con la inscripción "POML 3 mg".

Imnovid 4 mg cápsulas duras: tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color azul con la inscripción "POML 4 mg".

Cada envase contiene 14 o 21 cápsulas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Responsable de la fabricación

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR incluido en el embalaje exterior. También puede acceder a esta información en la siguiente dirección de internet: www.imnovid-eu-pil.com.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre el informe final del estudio de seguridad posautorización (PASS) no intervencionista impuesto para el medicamento mencionado más arriba, las conclusiones científicas del CHMP son las siguientes:

El estudio CC-4047-MM-015 fue una condición de la autorización de comercialización, y por tanto el Anexo II debe actualizarse, dado que el estudio ha sido completado. Además, se ha eliminado el formulario de notificación de embarazo del folleto informativo para profesionales sanitarios.

Por tanto, en vista de los datos disponibles sobre el informe final del estudio PASS, el PRAC ha considerado que los cambios a las condiciones de la autorización de comercialización están justificados.

El PRAC considera la actualización del PGR aceptable.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas de los resultados del estudio del medicamento mencionado más arriba, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo de este medicamento no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización del medicamento mencionado más arriba.