



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-11696514-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-11696514-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada IMNOVID / POMALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA / POMALIDOMIDA 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg; aprobada por Certificado N° 57.999.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada IMNOVID / POMALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA /

POMALIDOMIDA 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-22355923-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-22355161-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.999, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-11696514-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.04.24 10:40:14 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.04.24 10:41:14 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

IMNOVID®
POMALIDOMIDA 1, 2, 3 y 4 mg
Cápsulas duras

Venta Bajo receta archivada

FÓRMULA:

Cápsula de 1 mg

Cápsula dura con la tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color amarillo con la inscripción "POML" en tinta blanca y la inscripción "1 mg" en tinta negra.

Cada cápsula de 1 mg contiene:

Pomalidomida.....1 mg

Excipientes:

Manitol.....53.68 mg

Almidón Pregelatinizado⁽¹⁾70.00 mg

Estearil Fumarato de Sodio.....0.32 mg

⁽¹⁾Almidón Pregelatinizado (Almidón de maíz)

Composición de la cápsula:

Gelatina.....37.482 mg

Dióxido de Titanio.....0.359 mg

Indigotina, (E 132).....0.106 mg

Óxido de Hierro Amarillo, (E 172).....0.054 mg

Composición de la Tinta de la cápsula:

Tinta Blanca:

Goma laca, dióxido de titanio (E171), simeticona, propilenglicol (E1520) hidróxido de amonio (E527), Alcohol Isopropílico y N-Butanol.

Tinta Negra:

Goma laca, óxido de hierro negro (E172), propilenglicol (E1520) hidróxido de amonio (E527), agua, Etanol absoluto, N-Butanol y alcohol Isopropílico.

Cápsula de 2 mg

POM PI AR- 004_con warning PEM + PVD (May19)_Dic19

1

Farm. KARINA A. FLORES
IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Cápsula dura con la tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color naranja con la inscripción "POML 2 mg" en tinta blanca.

Cada cápsula de 2 mg contiene:

Pomalidomida.....2 mg

Excipientes:

Manitol.....107.36 mg

Almidón Pregelatinizado⁽¹⁾140.00 mg

Estearil Fumarato de Sodio.....0.64 mg

⁽¹⁾Almidón Pregelatinizado (Almidón de maíz)

Composición de la cápsula:

Gelatina.....59.494 mg

Dióxido Titanio.....0.867 mg

Óxido de Hierro amarillo , (E 172).....0.459 mg

Indigotina, (E 132).....0.171 mg

Eritrosina, (E127).....0.009 mg

Composición de la Tinta de la cápsula:

Tinta Blanca:

Goma laca, dióxido de titanio (E171), simeticona, propilenglicol (E1520) hidróxido de amonio (E527), Alcohol Isopropílico y N-Butanol.

Cápsula de 3 mg

Cápsula dura con la tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color verde con la inscripción "POML 3 mg" en tinta blanca.

Cada cápsula de 3 mg contiene:

Pomalidomida.....3 mg

Excipientes:

Manitol.....75.75 mg

Almidón Pregelatinizado⁽¹⁾100.80 mg

Estearil Fumarato de Sodio.....0.45 mg

⁽¹⁾Almidón Pregelatinizado (Almidón de maíz)

POM PI AR- 004 _con warning PEM + PVD (May19)_Dic19

Composición de la cápsula:

Gelatina.....	59.849 mg
Dióxido Titanio.....	0.866 mg
Indigotina, (E 132).....	0.188 mg
Óxido de Hierro amarillo , (E 172).....	0.077 mg

Composición de la Tinta de la cápsula:

Tinta Blanca:

Goma laca, dióxido de titanio (E171), simeticona, propilenglicol (E1520) hidróxido de amonio (E527), Alcohol Isopropílico y N-Butanol.

Cápsula de 4 mg

Cápsula dura con la tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color azul con la inscripción "POML 4 mg" en tinta blanca.

Cada cápsula de 4 mg contiene:

Pomalidomida.....	4 mg
-------------------	------

Excipientes:

Manitol.....	101.00 mg
Almidón Pregelatinizado ⁽¹⁾	134.40 mg
Estearil Fumarato de Sodio.....	0.60 mg

⁽¹⁾Almidón Pregelatinizado (Almidón de maíz)

Composición de la cápsula:

Gelatina.....	59.672 mg
Dióxido Titanio.....	1.101 mg
Indigotina, (E 132).....	0.171 mg
Azul brillante FCF , (E 133).....	0.056 mg

Composición de la Tinta de la cápsula:

Tinta Blanca:

Goma laca, dióxido de titanio (E171), simeticona, propilenglicol (E1520) hidróxido de amonio (E527), Alcohol Isopropílico y N-Butanol.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

POM PI AR- 004 _con warning PEM + PVD (May19)_Dic19

3

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT
MONTE VERDE S.A.

Agente inmunomodulador, código ATC: L04AX06

INDICACIONES

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

Innovid en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento y 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.

ACCION FARMACOLÓGICA:

Mecanismo de acción

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

Pomalidomida se une directamente a la proteína cereblon (CRBN), que forma parte de un complejo de ligasa E3 que incluye las proteínas reparadoras 1 (DDB1) de ácido desoxirribonucleico (ADN), culina 4 (CUL4) y regulador de culinas-1 (Roc1), y puede inhibir la autoubiquitinación de CRBN dentro del complejo. Las ubiquitinas 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

POM PI AR- 004_con warning PEM + PVD (May19)_Dic19

4

IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT

KARINA A. FLORES
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Página 168 de 396

ACCIÓN FARMACOCINÉTICA

Absorción

Pomalidomida se absorbe alcanzando una concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 medio. 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 $T_{m\acute{a}x}$) 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 en concentración >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 medicamentosas clínicamente relevantes cuando se administra de forma concomitante con sustratos de estas rutas.

Eliminación

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

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

POM PI AR- 004_con warning PEM + PVD (May19)_Dic19

6

Farm. KARINA A. FLORES
IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

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

Población 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.

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 ($CrCl \geq 60$ 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 ($FGe \geq 30$ a ≤ 45 ml/minuto/1,73 m²) en comparación con los pacientes con la función renal normal. La exposición media a pomalidomida normalizada según el AUC fue del 100,2 % con un intervalo de confianza del 90 % [79,7 % al 127,0 %] en los pacientes con insuficiencia renal grave que no precisaban diálisis ($CrCl < 30$ o $FGe < 30$ ml/minuto/1,73 m²) en comparación con los pacientes con la función renal normal. La exposición media a pomalidomida normalizada según el AUC aumentó en un 35,8 % con un IC del 90 % [7,5 % al 70,0 %] en los pacientes con insuficiencia renal grave que precisaban diálisis ($CrCl < 30$ ml/minuto con necesidad de diálisis) en comparación con los pacientes con la función renal normal. Los cambios medios en la exposición a pomalidomida en cada uno de estos grupos de insuficiencia renal no son de una magnitud que requiera un ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática

Los parámetros farmacocinéticos cambiaron modestamente en los pacientes con insuficiencia hepática (definida mediante los criterios de Child-Pugh) en comparación con los sujetos sanos. La exposición media a pomalidomida aumentó en un 51 % con un intervalo de confianza del 90 % [del 9 % al 110 %] en los pacientes con insuficiencia hepática leve en comparación con los sujetos sanos. La exposición media a pomalidomida aumentó en un 58% con un intervalo de confianza del 90 % [del 13 % al 119 %] en los pacientes con insuficiencia hepática moderada en comparación con los sujetos sanos. La exposición media a pomalidomida aumentó en un 72 % con un intervalo de confianza del 90 % [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 Posología, Dosificación y Administración).

FARMACODINAMIA

ESTUDIOS CLÍNICOS

Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

Se comparó la eficacia y seguridad de pomalidomida en combinación con bortezomib y

POM PI AR- 004 _con warning PEM + PVD (May19)_Dic19

7

IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT
FARM. KARINA A. FLORES
SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

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] o 10 mg/día [$>$ 75 años]) a los pacientes de los dos grupos del estudio los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de un ciclo de 21 días durante los ciclos 1 al 8 y los días 1, 2, 8 y 9 de cada ciclo posterior de 21 días durante los ciclos 9 y posteriores. Se redujeron las dosis y se interrumpió temporalmente o suspendió el tratamiento según fue necesario para manejar la toxicidad (ver 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 1 se resumen los datos de eficacia utilizando como fecha de corte el 26 de octubre de 2017. En la Figura 1 se facilita la curva de Kaplan-Meier de la SLP para la población por IDT.

Tabla 1. 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.

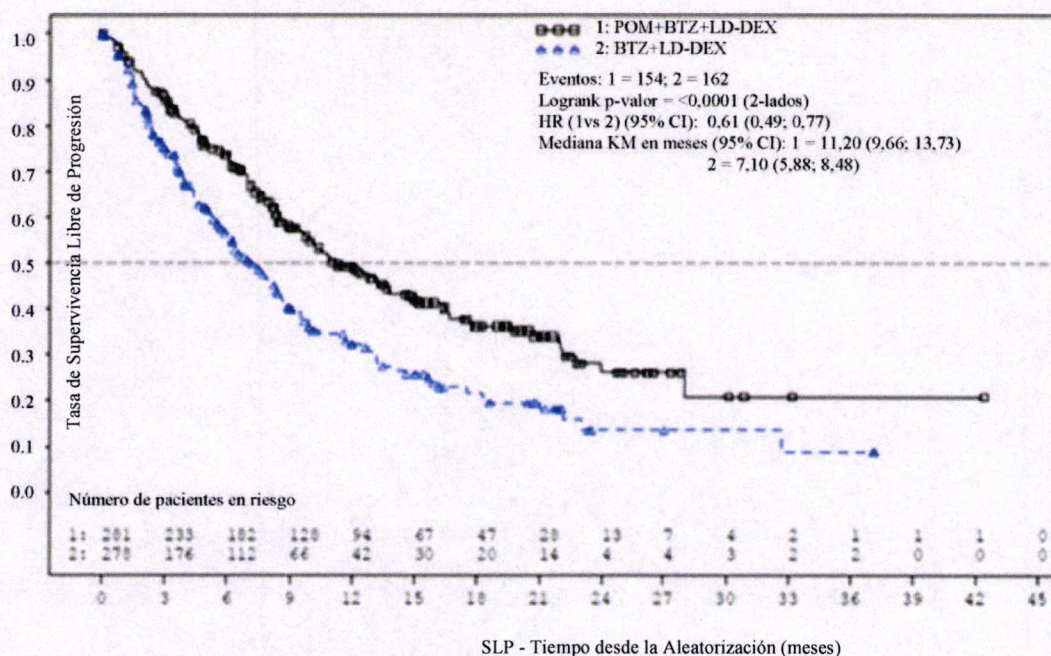
^e La razón de posibilidades es para Pom+Btz+LD-Dex:Btz+LD-Dex.

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

Según un análisis intermedio reciente de la supervivencia global (SG), utilizando un corte a 15

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

• *Pomalidomida en combinación con dexametasona*

Se evaluó la eficacia y seguridad de pomalidomida en combinación con dexametasona en un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto (CC-4047-MM-003), donde se comparó el tratamiento de pomalidomida más una dosis baja de dexametasona (Pom + LD-Dex) frente a una dosis alta de dexametasona sola (HD-Dex) en pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y 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

POM PI AR- 004 _con warning PEM + PVD (May19)_Dic19

10

IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT
 FLORES
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

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 (SLP) de acuerdo con los criterios del *International Myeloma Working Group* (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 de 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 de 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 2 se resumen los resultados de la supervivencia libre de progresión para la población por IDT. La figura 1 presenta la curva de Kaplan-Meier de la SLP para la población por IDT.

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

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

^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 (\leq 75 frente a >75), población con la enfermedad (refractario a lenalidomida y bortezomib frente a no

POM PI AR- 004 _con warning PEM + PVD (May19)_Dic19

11

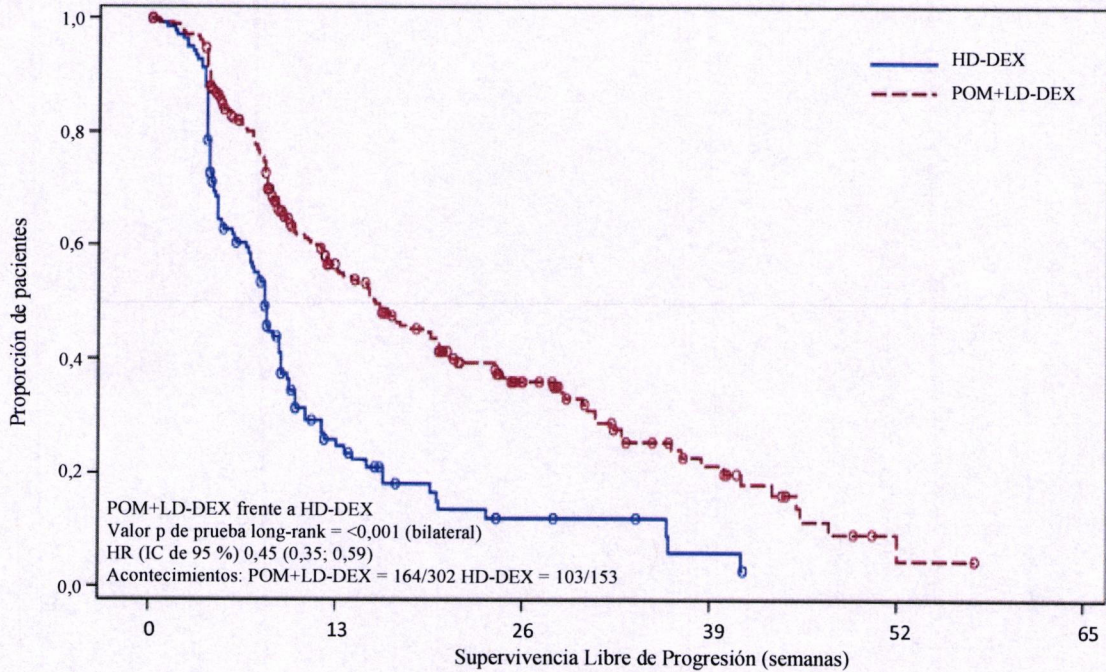
IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT
 KARINA A. FLORES
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.
 Página 175 de 396

refractario a estos dos medicamentos), 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 de 95 %. La mediana del tiempo de SG del grupo HD-Dex fue de 34 semanas (IC de 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 3 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 2.

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.

POM PI AR- 004_con warning PEM + PVD (May19)_Dic19

12

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTEVIDEO
IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT

Tabla 3: 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 de 95 % bilateral ^b	[48,1; NE]	[23,4; 39,9]
Razón de riesgo (Hazard Ratio) (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [IC de 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.

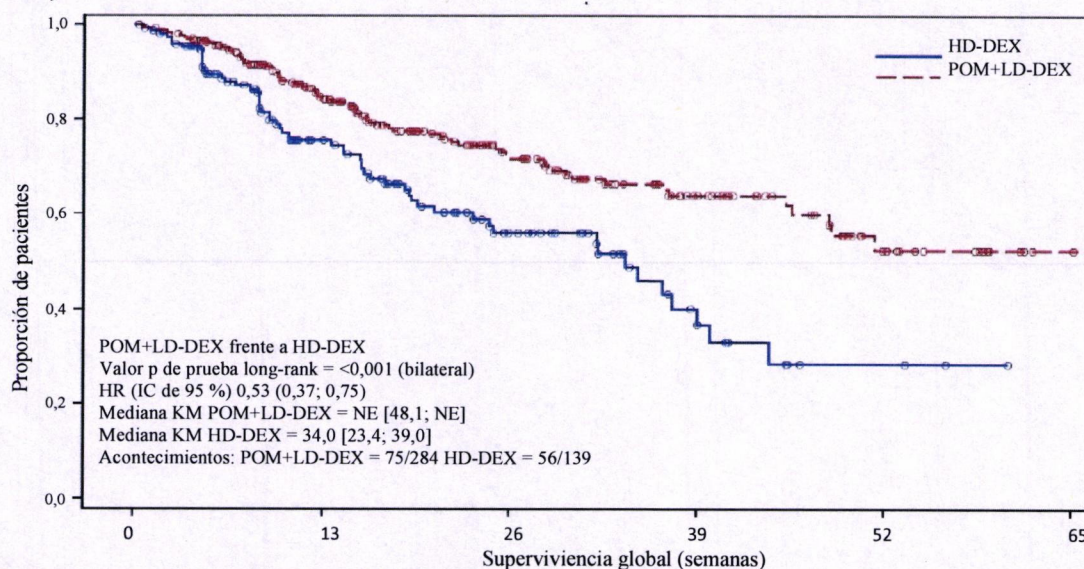
^b Intervalo de confianza de 95 % sobre la mediana del tiempo de supervivencia global.

^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

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Imnovid en los diferentes grupos de la población pediátrica en mieloma múltiple

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN:

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

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

Posología

- *Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona*

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

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

Tabla 4. Pauta posológica recomendada para Imnovid 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, ver el apartado "Poblaciones especiales".

Modificación o interrupción de la dosis de pomalidomida

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

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

Tabla 5. Instrucciones para la modificación de la dosis de pomalidomida[∞]

Toxicidad	Modificación de la dosis
Neutropenia* 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.
Trombocitopenia 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.
Exantema Exantema = grado 2-3	Considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con pomalidomida.
Exantema = grado 4 o formación de ampollas (incluyendo angioedema, erupción ampollosa o exfoliativa o si se sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos [síndrome DRESS])	Suspender definitivamente el tratamiento (ver sección 4.4).
Otros Otras reacciones adversas relacionadas con pomalidomida ≥ grado 3	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Reanudar el tratamiento a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior en el siguiente ciclo (la reacción adversa debe desaparecer o mejorar a grado ≤ 2 antes de reanudar el tratamiento).

[∞]Las instrucciones para la modificación de la dosis de esta tabla son aplicables a pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona y a pomalidomida en combinación con dexametasona.

*En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento. **RAN - Recuento absoluto de neutrófilos; ***CBC- Hemograma completo

Tabla 6. Reducción de la dosis de pomalidomida [∞]

Nivel de dosis	Dosis oral de pomalidomida
Dosis inicial	4 mg

POM PI AR- 004 _con warning PEM + PVD (May19)_ Dic19

15

IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT

SECRETARÍA DE ESTADO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Nivel de dosis -1	3 mg
Nivel de dosis -2	2 mg
Nivel de dosis -3	1 mg

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

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

Inhibidores potentes del CYP1A2

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

Interrupción o modificación de la dosis de bortezomib

Para las instrucciones de la interrupción o reducción de las dosis por reacciones adversas relacionadas con bortezomib, los médicos deben consultar el 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 7 y 8 a continuación. Sin embargo, será cada médico quien decida si se debe interrumpir o reanudar la dosis, de acuerdo con el resumen de las características del producto (RCP).

Tabla 7. 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.

POM PI AR- 004 _con warning PEM + PVD (May19)_Dic19

16

Toxicidad	Modificación de la dosis
Pancreatitis aguda	Suspensión de dexametasona del régimen de tratamiento.
Otros eventos adversos relacionados con dexametasona \geq grado 3	Interrumpir la administración de dexametasona hasta que los eventos adversos sean de grado \leq 2. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.

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

Tabla 8. Reducción de la dosis de dexametasona

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

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

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

• Pomalidomida en combinación con dexametasona

La dosis inicial recomendada de Imnovid es de 4 mg por vía oral una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días.

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

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

Interrupción o modificación de la dosis de pomalidomida

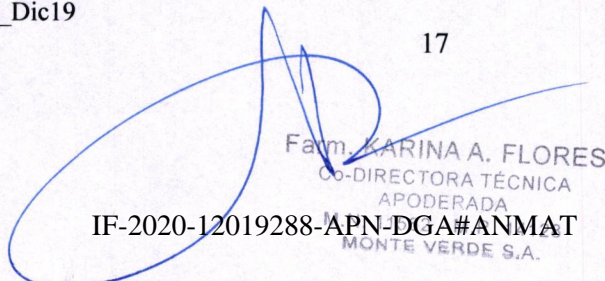
Las instrucciones sobre interrupciones o reducciones de la dosis por reacciones adversas relacionadas con pomalidomida se indican en las Tablas 5 y 6.

Interrupción o modificación de la dosis de dexametasona

Las instrucciones sobre la modificación de la dosis por reacciones adversas relacionadas con dexametasona se indican en la Tabla 5. Las instrucciones sobre la reducción de la dosis por reacciones adversas relacionadas con dexametasona se indican en la Tabla 9 a continuación. Sin embargo, será cada médico quien decida si se debe interrumpir o reanudar la dosis, de acuerdo con el resumen de las características del producto (RCP) en vigor.

Tabla 9. Reducción de la dosis de dexametasona

POM PI AR- 004_con warning PEM + PVD (May19)_Dic19


 Farm. KARINA A. FLORES
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT
 MONTE VERDE S.A.

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

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

No se requiere ningún ajuste de dosis de pomalidomida.

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

- Para los ciclos 1 al 8: 10 mg una vez al día en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de cada ciclo de 21 días.
- Para los ciclos 9 en adelante: 10 mg una vez al día en los días 1, 2, 8 y 9 de cada ciclo de 21 días.
- *Pomalidomida en combinación con dexametasona* No se requiere ningún ajuste de dosis de pomalidomida.

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

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

Insuficiencia 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.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con una concentración sérica de bilirrubina total $> 1,5$ x LSN (límite superior de la normalidad), se excluyeron de los estudios clínicos. La insuficiencia hepática tiene un efecto modesto sobre la farmacocinética de pomalidomida (ver Acción

POM PI AR- 004 _con warning PEM + PVD (May19)_Dic19

18

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MONTE VERDE S.A.

IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT

Farmacocinética). No se requiere ajustar la dosis inicial de pomalidomida en pacientes con insuficiencia hepática según definen los criterios de Child-Pugh. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de reacciones adversas y se debe reducir la dosis o suspender la administración de pomalidomida según sea necesario.

Forma de administración:

Vía oral.

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

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

Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con Innovid, consultar su correspondiente resumen de las características del producto en vigor.

CONTRAINDICACIONES:

- Embarazo.
- Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo.
- Pacientes varones incapaces de seguir o cumplir las medidas anticonceptivas requeridas.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con Innovid, consultar su correspondiente resumen de las características del producto en vigor.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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.

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 mujeres que no tienen capacidad de gestación

- Se considera que una mujer que sea paciente o bien pareja de un paciente no tiene capacidad de gestación si cumple como mínimo con uno de los siguientes criterios: Edad ≥ 50 años y con amenorrea natural durante ≥ 1 año*.
- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

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

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 dos (2) métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, desde al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la duración completa del mismo y al menos 4 semanas después de finalizarlo.
- Incluso si una mujer con capacidad de gestación tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.
- Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
- Está informada y comprende las potenciales consecuencias del embarazo, y la necesidad de consultar rápidamente a un especialista si hay riesgo de embarazo.
- Comprende la necesidad de comenzar a utilizar métodos anticonceptivos 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 cada al menos 4 semanas, excepto en el caso de que se halla 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. Como medida de precaución, 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 que tenga 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 el tratamiento y durante los 7 días posteriores a la interrupción de la dosis y/o el cese del tratamiento. Los varones vasectomizados deben utilizar preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o que tenga capacidad de gestación ya que la 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:

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

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

Los implantes y los dispositivos intrauterinos 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.

POM PI AR- 004_con warning PEM + PVD (May19)_Dic19

21

IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT
 Farm. KARINA A. FLORES
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

Pruebas de embarazo

Las mujeres con capacidad de gestación deben efectuarse pruebas de embarazo con una sensibilidad mínima de 50 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 dos (2) métodos anticonceptivos eficaces 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 final del tratamiento.

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

Material educativo, restricciones de prescripción y dispensación

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a pomalidomida, el Titular de la Autorización de Comercialización distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de pomalidomida y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico debe informar a la paciente acerca del riesgo teratogénico esperado y de las estrictas medidas de prevención de embarazo, especificadas en el Programa de Prevención de Embarazo así como proporcionar a la paciente un folleto informativo adecuado, una tarjeta de paciente y/o una herramienta equivalente conforme al sistema nacional implementado de tarjeta del paciente. Se ha implementado un sistema de distribución nacional controlado. El sistema de distribución controlada incluye el uso de una tarjeta del paciente y/o un herramienta equivalente para el control de la prescripción y/o dispensación, así como la recolección de datos detallados en relación con la indicación terapéutica, para monitorizar el uso en una indicación no autorizada dentro del territorio nacional. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. La dispensación de

POM PI AR- 004_con warning PEM + PVD (May19)_Dic19

22

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

pomalidomida en mujeres con capacidad de gestación debe hacerse dentro de los 7 días de prescripción y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo supervisada por un médico. Las prescripciones a mujeres con capacidad de gestación deben tener una cantidad máxima de una (1) caja/frasco y las prescripciones para el resto de pacientes pueden tener una cantidad máxima de tres (3) cajas/frascos.

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 Reacciones Adversas). Debe efectuarse a los pacientes un hemograma completo semanal en el momento basal, durante las primeras 8 semanas y después mensualmente. Puede ser necesaria una modificación de la dosis. Los pacientes pueden requerir el uso de hemoderivados y/o factores de crecimiento.

Eventos tromboembólicos

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

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 de insuficiencia cardíaca, que incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar y fibrilación auricular (ver Reacciones Adversas), 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

Puede producirse un síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir un síndrome de lisis tumoral son aquéllos 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 Reacciones Adversas). 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 y reacciones dermatológicas graves graves incluyendo SJS, TEN y DRESS con el uso de pomalidomida. Los prescriptores deben informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas de estas reacciones y se les debe pedir que busquen atención médica inmediatamente si desarrollan estos síntomas. Pomalidomida debe suspenderse por erupción exfoliativa o ampollosa, o si se sospecha SJS, TEN o DRESS, y no se debe reanudar después de la interrupción de 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.

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.

POM PI AR- 004_con warning PEM + PVD (May19)_Dic19

24

Farm. KARINA A. FLORES
CA DIRECTORA TÉCNICA
IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Trastornos hepáticos

Se han observado concentraciones notablemente elevadas de alanina aminotransferasa y bilirrubina en los pacientes tratados con pomalidomida (ver Reacciones Adversas). 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.

Contenido de sodio

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

Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con Imnovid consultar su correspondiente resumen de características del producto en vigor.

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

En dos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con mieloma múltiple, la adición de pembrolizumab a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueante PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueante PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efecto de Imnovid sobre otros medicamentos

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

POM PI AR- 004 _con warning PEM + PVD (May19)_Dic19

25

IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT

ESTR. KARINA A. FLORES
CS-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Efecto de otros medicamentos sobre Imnovid

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

Dexametasona

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

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

Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con Imnovid, consultar su correspondiente RCP en vigor.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA:

Mujeres con capacidad de gestación / Anticonceptivos en varones y mujeres

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar dos (2) 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 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.

Embarazo

POM PI AR- 004 _con warning PEM + PVD (May19)_Dic19

26

Farm. KARINA A. FLORES
IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT

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

Lactancia

Se desconoce si pomalidomida se excreta en la leche materna. 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 lactantes asociadas a pomalidomida, se debe decidir si es necesario suspender la lactancia o suspender el tratamiento tras considerar la importancia 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 preñadas, pomalidomida atravesó la placenta y se detectó en la sangre fetal.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y FERTILIDAD:

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

POM PI AR- 004_con warning PEM + PVD (May19)_Dic19

27

Farm. KARINA A FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

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 post-implantación 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 por 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 post-implantación 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

POM PI AR- 004 _con warning PEM + PVD (May19)_Dic19

28

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

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).

REACCIONES ADVERSAS

• Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

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

• Pomalidomida en combinación con dexametasona

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

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

Tabla de reacciones adversas

• *Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona*

En el estudio aleatorizado CC-4047-MM-007, se administró pomalidomida, bortezomib y dexametasona a 278 pacientes (grupo Pom+Btz+Dex). Consultar la información posológica.

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona se incluyen en la Tabla 10, según el sistema de clasificación por órganos (SOC, por sus siglas en inglés) y la frecuencia para todas las reacciones adversas (RAM) y para las reacciones adversas de grado 3 o 4.

Las frecuencias para Pom+Btz+Dex (cualquier grado) se definen, según las guías actuales, como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

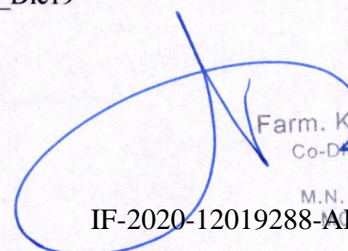
Tabla 10. Todas las reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en el estudio clínico MM-007 en pacientes tratados con pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona.

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia	Muy frecuentes Neutropenia Trombocitopenia Anemia
	Frecuentes Neutropenia febril Linfopenia	Frecuentes Neutropenia febril Leucopenia Linfopenia

POM PI AR- 004_con warning PEM + PVD (May19)_Dic19

31



 Farm. KARINA A. FLORES
 Co-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT

Sistema de clasificación de órganos/Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de Grado 3-4/Frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Hipopotasemia Hiperglucemia Frecuentes Hipomagnesemia Hipocalcemia Hipofosfatemia Hiperpotasemia Hipercalcemia	Frecuentes Hipopotasemia Hiperglucemia Hipomagnesemia Hipocalcemia Hipofosfatemia Hiperpotasemia Hipercalcemia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes Insomnio Frecuentes Depresión	Frecuentes Depresión Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor Frecuentes Síncope Neuropatía sensitivomotora periférica Parestesia Disgeusia	Frecuentes Síncope Neuropatía sensitiva periférica Neuropatía sensitivomotora periférica Poco frecuentes Mareo Temblor
Trastornos oculares	Frecuentes Catarata	Frecuentes Catarata
Trastornos cardiacos	Frecuentes Fibrilación auricular	Frecuentes Fibrilación auricular
Trastornos vasculares	Frecuentes Trombosis venosa profunda Hipotensión Hipertensión	Frecuentes Hipotensión Hipertensión Poco frecuentes Trombosis venosa profunda
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Disnea Tos Frecuentes Embolia pulmonar	Frecuentes Embolia pulmonar Disnea

Sistema de clasificación de órganos/Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de Grado 3-4/Frecuencia
Trastornos gastrointestinales	<p>Muy frecuentes Diarrea Vómitos Náuseas Estreñimiento</p> <p>Frecuentes Dolor abdominal Dolor abdominal superior Estomatitis Xerostomía Distensión abdominal</p>	<p>Frecuentes Diarrea Vómitos Dolor abdominal Estreñimiento</p> <p>Poco frecuentes Dolor abdominal superior Estomatitis Náuseas Distensión abdominal</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Frecuentes Exantema</p>	<p>Frecuentes Exantema</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p>Muy frecuentes Debilidad muscular Lumbalgia</p> <p>Frecuentes Dolor óseo Espasmos musculares</p>	<p>Frecuentes Debilidad muscular Lumbalgia</p> <p>Poco frecuentes Dolor óseo</p>
Trastornos renales y urinarios	<p>Frecuentes Lesión renal aguda Lesión renal crónica Retención urinaria</p>	<p>Frecuentes Lesión renal aguda Lesión renal crónica Retención urinaria</p>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p>Muy frecuentes Fatiga Pirexia Edema periférico</p> <p>Frecuentes Dolor torácico no cardiogénico Edema</p>	<p>Frecuentes Fatiga Pirexia Dolor torácico no cardiogénico Edema periférico Edema</p>
Exploraciones complementarias	<p>Frecuentes Aumento de la alanina aminotransferasa Disminución de peso</p>	<p>Frecuentes Disminución de peso</p> <p>Poco frecuentes Aumento de la alanina aminotransferasa</p>

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes Caída	Desconocidas Caída
---	----------------------------	------------------------------

Tabla de reacciones adversas

- *Pomalidomida en combinación con dexametasona*

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

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con pomalidomida y dexametasona se incluyen a continuación, según el sistema de clasificación por órganos (SOC por sus siglas en inglés) y la frecuencia para todas las reacciones adversas y para las reacciones adversas de Grado 3 o 4.

Las frecuencias de las reacciones adversas son las notificadas en el grupo de pomalidomida más dexametasona del estudio CC-4047-MM-003 (n=302) y de los datos poscomercialización. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de SOC y de frecuencia. Las frecuencias se definen, según las guías actuales, como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 11. Todas las reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en el estudio clínico MM-003 en pacientes tratados con pomalidomida en combinación con dexametasona.

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

Florencia Flores
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11582 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Poco frecuentes Carcinoma de piel de células basales Carcinoma de piel de células escamosas	Poco frecuentes Carcinoma de piel de células basales Carcinoma de piel de células escamosas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia Frecuentes Neutropenia febril	Muy frecuentes Neutropenia Trombocitopenia Anemia Frecuentes Neutropenia febril Leucopenia

POM PI AR- 004_con warning PEM + PVD (May19)_Dic19

35

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
N. 11562 - M.P. 14128

IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT

Sistema de clasificación de órganos/Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de Grado 3-4/Frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Disminución del apetito Frecuentes Hiperpotasemia Hiponatremia	Frecuentes Hiperpotasemia Hiponatremia Poco frecuentes Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Estado de confusión	Frecuentes Estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Disminución del nivel de conciencia Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor	Frecuentes Disminución del nivel de conciencia Poco frecuentes Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes Vértigo	Frecuentes Vértigo
Trastornos vasculares	Frecuentes Trombosis venosa profunda	Poco frecuentes Trombosis venosa profunda
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Disnea Tos Frecuentes Embolia pulmonar	Frecuentes Disnea Poco frecuentes Embolia pulmonar Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Diarrea Náuseas Estreñimiento Frecuentes Vómitos Hemorragia gastrointestinal	Frecuentes Diarrea Vómitos Estreñimiento Poco frecuentes Náuseas Hemorragia gastrointestinal
Trastornos hepato biliares	Poco frecuentes Hiperbilirrubinemia	Poco frecuentes Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Erupción Prurito	Frecuentes Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Dolor óseo Espasmos musculares	Frecuentes Dolor óseo Poco frecuentes Espasmos musculares

POM PI AR- 004 _con warning PEM + PVD (May19)_Dic19

36

Farm. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT
M.N. 11562 - M.P.
MONTE VERDE S.A.

Sistema de clasificación de órganos/Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de Grado 3-4/Frecuencia
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes Insuficiencia renal Retención urinaria	Frecuentes Insuficiencia renal Poco frecuentes Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes Dolor pélvico	Frecuentes Dolor pélvico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga Pirexia Edema periférico	Frecuentes Fatiga Pirexia Edema periférico
Exploraciones complementarias	Frecuentes Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina aminotransferasa	Frecuentes Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina aminotransferasa

Tabla de reacciones adversas poscomercialización

Además de las reacciones adversas anteriores identificadas a partir de los estudios clínicos pivotaes, la siguiente Tabla 12 deriva de los datos reunidos a partir de la supervisión poscomercialización.

Tabla 12. RAM notificadas en pacientes tratados con pomalidomida durante el uso poscomercialización.

Sistema de clasificación de órganos/Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de Grado 3-4/Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Frecuencia no conocida Reactivación de la hepatitis B	Frecuencia no conocida Reactivación de la hepatitis B
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes Pancitopenia	Frecuentes Pancitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes Hiperuricemia Poco frecuentes Síndrome de lisis tumoral	Frecuentes Hiperuricemia Poco frecuentes Síndrome de lisis tumoral

Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Hemorragia intracraneal	
	Poco frecuentes Accidente cerebrovascular	Poco frecuentes Accidente cerebrovascular Hemorragia intracraneal

POM PI AR- 004 _con warning PEM + PVD (May19)_Dic19

38

Farm. KARINA A. FLORES
 SUPERVISORA TÉCNICA
 M.N. 11562 - M.P. 14125
 MONTE VERDE S.A.

Sistema de clasificación de órganos/Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de Grado 3-4/Frecuencia
Trastornos cardíacos	Frecuentes Insuficiencia cardíaca Fibrilación auricular Infarto de miocardio	Frecuentes Insuficiencia cardíaca Fibrilación auricular Poco frecuentes Infarto de miocardio
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes Angioedema Urticaria	Poco frecuentes Angioedema Urticaria
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes Epistaxis Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuentes Epistaxis Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson	Frecuencia no conocida Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson
Exploraciones complementarias	Frecuentes Aumento del ácido úrico en sangre	Poco frecuentes Aumento del ácido úrico en sangre

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Teratogenicidad

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

Neutropenia y trombocitopenia

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

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

POM PI AR- 004_con warning PEM + PVD (May19)_Dic19

39

Farm. KARINA A. FLORES
IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

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

Infeción

La infección fue la toxicidad no hematológica más frecuente.

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

Las infecciones conllevaron la suspensión de pomalidomida en el 2,0-2,9 % de los pacientes.

Eventos tromboembólicos

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

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

Neuropatía periférica

• *Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona*

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

• *Pomalidomida en combinación con dexametasona*

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

Hemorragia

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

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

Se ha informado angioedema y reacciones cutáneas graves que incluyen SJS, TEN y DRESS con el uso de pomalidomida. Los pacientes con antecedentes de erupción cutánea grave asociada con lenalidomida o talidomida no deben recibir pomalidomida

Notificación 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. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**Para más información, llame al Departamento Científico:
Tel. (011) 4509-7100**

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO:

Se han evaluado dosis de pomalidomida de hasta 50 mg en dosis única en voluntarios sanos y 10 mg en múltiples dosis una vez al día en pacientes con mieloma múltiple sin que se haya notificado ningún caso de efecto adverso grave relacionado con sobredosis. Pomalidomida se eliminó mediante hemodiálisis.

En caso de sobredosis, se recomienda terapia de soporte.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

PRESENTACIÓN

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

POM PI AR- 004 _con warning PEM + PVD (May19)_Dic19

41

IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT

Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Página 209 de 396

Innovid 2 mg cápsula dura: tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color naranja con la inscripción "POML 2 mg".

Innovid 3 mg cápsula dura: tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color verde con la inscripción "POML 3 mg".

Innovid 4 mg cápsula dura: tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color azul con la inscripción "POML 4 mg".

Cada envase contiene 21 cápsulas.

Fecha de última revisión de texto de referencia: May19

Fecha de última revisión local: Diciembre 2019

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA DENTRO DEL PLAN DE FÁRMACOVIGILANCIA ACTIVA, Y PRESENTA PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 57999

PAÍS DE PROCEDENCIA: Suiza

ELABORADO POR:

CELGENE INTERNATIONAL SARL (Route de Perreux I, 2017, Boudry, Suiza)

PARA:

CELGENE EUROPE LIMITED (1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge UB11 1DB, Reino Unido).

LUGAR ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO: CELGENE INTERNATIONAL SARL. Route de Perreux 1, Boudry 2017, Suiza.

REPRESENTANTE EN ARGENTINA: MONTE VERDE S.A., Ruta Nacional N°40 s/n° esq. Calle 8. Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

LUGAR ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: MONTE VERDE S.A., Ruta Nacional N°40 s/n° esq. Calle 8. Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

POM PI AR- 004 _con warning PEM + PVD (May19)_Dic19

42

IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT

Página 210 de 396

MARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-11696514 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 46 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.02 11:03:52 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.02 11:04:44 -03:00

PROYECTO INFORMACION PARA EL PACIENTE

IMNOVID® POMALIDOMIDA 1, 2, 3 y 4 mg Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

LEA TODO EL PROSPECTO DETENIDAMENTE ANTES DE EMPEZAR A TOMAR EL MEDICAMENTO

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- 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, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

CONTENIDO DEL PROSPECTO:

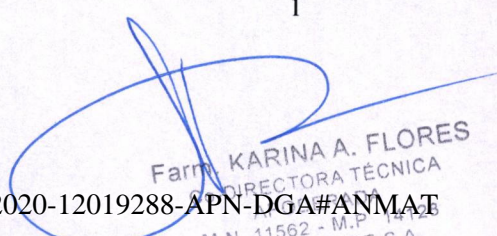
1. QUÉ ES IMNOVID® Y PARA QUÉ SE UTILIZA
2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE USAR IMNOVID®
3. ¿CÓMO USAR IMNOVID®?
4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE IMNOVID®
6. INFORMACIÓN ADICIONAL

1. ¿QUÉ ES IMNOVID® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

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).

POM PA AR- 004_con warning PEM_PVD (May19)_Dic19

1


Farm. KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT
M.N. 11562 - M.P. 14428
MONTE VERDE S.A.

IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT

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”. IMNOVID® se utiliza con otro medicamento llamado “dexametasona” (un medicamento antiinflamatorio) para tratar a adultos con un tipo de cáncer llamado “mieloma múltiple”. Se utiliza 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 período de tiempo. Cuando esto ocurre, se le denomina “respuesta”.

Cómo actúa IMNOVID®

La combinación de IMNOVID® y dexametasona 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 IMNOVID® detener la progresión del mieloma múltiple:

- Por lo general, la combinación de IMNOVID® y dexametasona evitó la reaparición del mieloma múltiple durante un período de hasta 4 meses en comparación a los 2 meses observados en los pacientes que tomaban dexametasona únicamente.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE USAR IMNOVID®

No tome IMNOVID®:

- si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar 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 hombres y mujeres”;
- si puede quedar embarazada, a menos que esté tomando todas las medidas necesarias para evitar un embarazo (ver “Embarazo, anticoncepción y lactancia: información para hombres y mujeres”). Si puede quedar embarazada, su médico anotará en cada receta que se han tomado todas las medidas necesarias y le proporcionará esta confirmación;
- si es alérgico a pomalidomida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. 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, antes de tomar IMNOVID®.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico 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

POM PA AR- 004_con warning PEM_PVD (May19)_Dic19

3

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

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.
- experimenta o ha experimentado en el pasado una combinación de alguno de los siguientes síntomas: erupción cutánea o sarpullido prolongado, piel roja, fiebre alta, síntomas parecidos a la gripe, ganglios linfáticos agrandados (signos de una reacción cutánea grave llamada reacción farmacológica con eosinofilia). y Síntomas sistémicos (DRESS) o síndrome de hipersensibilidad a medicamentos, Necrólisis epidérmica tóxica (TEN) o Síndrome de Stevens-Johnson (SJS). Consulte también la sección "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.

POM PA AR- 004_con warning PEM_PVD (May19)_Dic19

4
IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT

KARINA A. FLORES
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

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

Uso de IMNOVID® con otros medicamentos

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

En particular, informe a su médico antes de tomar IMNOVID® si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- algunos antifúngicos como ketoconazol
- algunos antibióticos (p. ej. , ciprofloxacino, enoxacina)
- ciertos antidepresivos como fluvoxamina.
- prembrolizumab junto con un análogo de la talidomida y dexametasona

Embarazo, anticoncepción y lactancia: información para hombres y mujeres

Debe seguir las siguientes indicaciones recogidas en el Programa de Prevención de Embarazo de pomalidomida. Los hombres y mujeres que estén tomando IMNOVID® no deben engendrar hijos o quedar 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 quedar 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 quedar embarazada, aunque crea que esto sea poco probable.

Si puede quedar embarazada:

- debe usar dos (2) 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, éste se asegurará de que ha entendido las medidas necesarias que deben tomarse para prevenir el embarazo;

POM PA AR- 004_con warning PEM_PVD (May19)_Dic19

5

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MONTE VERDE R.M.

IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT

- su médico programará pruebas de embarazo antes del tratamiento, cada al menos 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 quedar embarazada, debe usar preservativos durante todo el tiempo que esté tomando el tratamiento y hasta 7 días después de finalizarlo.
- Si su pareja 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 esperma durante el tratamiento y hasta 7 días después de finalizarlo.

Donación de sangre y análisis de sangre

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

Antes de iniciar el tratamiento con 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.

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, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. ¿CÓMO USAR IMNOVID®?

IMNOVID® se lo debe administrar un médico con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple. IMNOVID® se toma en combinación con otro medicamento denominado dexametasona. Consulte el prospecto que se adjunta con dexametasona para obtener información adicional sobre su uso y sus efectos.

Siga exactamente las instrucciones de administración de sus medicamentos indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Cuando tomar IMNOVID® con otros medicamentos

IMNOVID® 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.

POM PA AR- 004_con warning PEM_PVD (May19)_Dic19

7

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128

IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT

- Algunos días deberá tomar los 3 medicamentos, otros días solamente 1 o 2 medicamentos y otros días ninguno de ellos.

• **POM: IMNOVID®; BOR: bortezomib; DEX: dexametasona**

Ciclo 1 a 8

Día	Nombre del medicamento		
	POM	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		
	POM	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.

IMNOVID® 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

POM PA AR- 004_con warning PEM_PVD (May19)_Dic19

8

Farm. KARINA A. FLORES
 IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT
 M.N. 1182 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

debe tomar.

o Algunos días deberá tomar ambos medicamentos, otros días solamente 1 medicamento y otros días ninguno de ellos.

• **POM:** IMNOVID®; **DEX:** dexametasona

Día	Nombre del medicamento	
	POM	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

IMNOVID® 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).

POM PA AR- 004 _con warning PEM_PVD (May19)_Dic19

9
Farm. KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT
M.N. 1562 - M.P.
MONTE VERDE S.A.

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

IMNOVID® 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, la dosis inicial recomendada es de 20 mg al día.

Su médico puede tener que reducir la dosis de IMNOVID®, bortezumib 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.

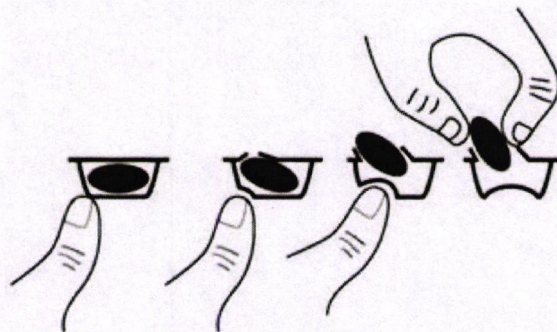
Si usted sufre problemas hepáticos o renales su médico realizará un cuidadoso seguimiento de su enfermedad mientras reciba este medicamento.

Cómo y cuándo tomar IMNOVID®

- No rompa, abra ni mastique las cápsulas. Si los polvos de una cápsula rota de IMNOVID® entran en contacto con la piel, lave la piel inmediatamente y abundantemente con agua y jabón.
- Trague las cápsulas enteras, preferiblemente con agua.
- Puede tomar las cápsulas con o sin alimentos.
- Debe tomar IMNOVID® aproximadamente a la misma hora cada día.

Para retirar la cápsula de la ampolla, presione solamente un extremo de la cápsula para empujarla a través de la lámina.

No aplique presión sobre el centro de la cápsula, ya que puede romperse.



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.

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 que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

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, dolor de garganta, tos, úlceras bucales o cualquier otro signo de infección (debido a la disminución en el número 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 un tipo grave de reacción alérgica denominado angioedema).

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 graves menos frecuentes

- Recurrencia de la infección por el virus de la hepatitis B, que puede causar amarillamiento 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.
- 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.

Otros efectos adversos

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

- Dificultad respiratoria (disnea).
- Infección de los pulmones (neumonía y bronquitis).
- Infecciones en la nariz, senos paranasales y garganta causadas por bacterias o virus.
- Recuento bajo de glóbulos rojos, lo que puede producir anemia que da lugar a cansancio y debilidad.
- Niveles bajos de potasio en sangre (hipopotasemia), que puede causar debilidad, calambres y dolores musculares, palpitaciones, hormigueo o entumecimiento, disnea y cambios de humor.
- Niveles altos de azúcar en sangre.
- Pérdida de apetito.
- Estreñimiento, diarrea o náuseas.
- Malestar (Vómitos).
- Falta de energía.
- Dificultad para conciliar o mantener el sueño.
- Mareo, temblor.
- Espasmos musculares, debilidad muscular.
- Dolor de huesos, dolor de espalda.
- Entumecimiento, hormigueo o sensación de escozor en la piel, dolor de manos o pies (neuropatía sensitiva periférica).
- Hinchazón generalizada que incluye hinchazón de brazos y piernas.

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

POM PA AR- 004_con warning PEM_PVD (May19)_Dic19

13

IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT
FERNANDA FLORES
CG-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

- Caída.
- Sangrado en el interior del cráneo.
- Menor capacidad para mover o sentir (sensibilidad) en las manos, pies y piernas debido a un daño neurológico (neuropatía sensitivomotora periférica).
- Entumecimiento, picor u hormigueo en la piel (parestesia).
- Sensación de que la cabeza le da vueltas, lo que le dificulta estar de pie y moverse con normalidad.
- Hinchazón causada por retención de líquidos.
- Habones (urticaria).
- Erupciones cutáneas.
- Picor en la piel.
- Herpes zóster.
- Latido cardíaco rápido e irregular (fibrilación auricular).
- Ataque al corazón (dolor de pecho que se extiende a los brazos, el cuello y la mandíbula, sensación de sudoración y dificultad respiratoria, sensación de náuseas o vómitos).
- Dolor torácico, infección en el pecho.
- Aumento de la presión arterial.
- Una reducción del número de glóbulos rojos y blancos y de las plaquetas al mismo tiempo (pancitopenia) que le hará más propenso a las hemorragias y a los moratones. Puede sentirse cansado y débil, así como tener dificultades para respirar. Tendrá también una mayor predisposición a coger infecciones.
- Disminución del número de linfocitos (un tipo de glóbulos blancos) causada a menudo por una infección (linfopenia).
- Niveles bajos de magnesio en sangre (hipomagnesemia), que pueden producir cansancio, debilidad generalizada, calambres musculares e irritabilidad y que pueden producir niveles bajos de calcio en sangre (hipocalcemia), lo que puede causar entumecimiento u hormigueo en las manos, pies o labios, calambres musculares, debilidad muscular, aturdimiento, confusión.
- Niveles bajos de fósforo 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.

POM PA AR- 004 _con warning PEM_PVD (May19)_Dic19

- Niveles altos de potasio en sangre que pueden producir un ritmo cardíaco anormal.
 - Niveles bajos de sodio en sangre que pueden producir cansancio y confusión, contracciones musculares, ataques (convulsiones epilépticas) o coma.
 - Niveles altos de ácido úrico en sangre, que pueden producir un tipo de artritis llamado gota.
 - Presión arterial baja, que puede causar mareo o desmayo.
 - Síntomas pseudogripales (influenza).
 - Dolor o sequedad en la boca.
 - Cambios en el sabor de las cosas.
 - Dolor abdominal, abdomen hinchado.
 - Confusión.
 - Sentirse decaído (ánimo depresivo).
 - Pérdida de la consciencia, desmayo.
 - Opacidad en el ojo (catarata).
 - Daño en los riñones.
 - Incapacidad para orinar.
 - Resultados anómalos en las pruebas de la función hepática.
 - Infección de las vías urinarias que puede producir sensación de ardor al orinar o la necesidad de hacerlo con mayor frecuencia.
 - Dolor en la pelvis.
 - Pérdida de peso.
-
- Infección de los pulmones.
 - Una disminución del número de glóbulos rojos lo que puede producir anemia que da lugar a cansancio y debilidad.

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.

POM PA AR- 004_con warning PEM_PVD (May19)_Dic19

15
 Firm. KARINA A. FLORES
 Co-DIRECTORA TÉCNICA
 IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT
 M.N. 11562 - M.P. 14126
 MONTE VERDE S.A.

- 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.

Desconocidos (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Sarpullido generalizado, temperatura corporal elevada, ganglios linfáticos agrandados y otros órganos implicados en el cuerpo (reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos que también se conoce como síndrome de hipersensibilidad DRESS o medicamentos, necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson). Deje de usar la pomalidomida si desarrolla estos síntomas y contacte a su médico o busque atención médica de inmediato.

Esta no es una lista completa de los eventos adversos, ante cualquier duda consulte a su médico.

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicarlos directamente a través de la ficha que está en la página de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-134.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

***ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:***

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL POSADAS

TELÉFONO: (011)4654-6648/4658-7777

5. CONSERVACIÓN DE IMNOVID®

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

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

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

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, de esta forma ayudará a proteger el medio ambiente. 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. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de IMNOVID®

El principio activo es pomalidomida.

Los demás componentes son manitol, almidón pregelatinizado (almidón de maíz) y estearil fumarato de sodio.

IMNOVID® 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), tinta blanca y tinta negra.

La tinta de impresión contiene:

Tinta blanca: goma laca, dióxido de titanio (E171), simeticona, propilenglicol (E1520), hidróxido de amonio (E527), alcohol isopropílico y N-Butanol.

Tinta negra: goma laca, óxido de hierro negro (E172), propilenglicol (E1520), hidróxido de amonio (E527), agua purificada, alcohol absoluto, N-Butanol y alcohol isopropílico.

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, dióxido de titanio (E171), simeticona, propilenglicol (E1520), hidróxido de amonio (E527), alcohol isopropílico y N-Butanol.

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, dióxido de titanio (E171), simeticona, propilenglicol (E1520), hidróxido de amonio (E527), alcohol isopropílico y N-Butanol.

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, dióxido de titanio (E171), simeticona, propilenglicol (E1520), hidróxido de amonio (E527), alcohol isopropílico y N-Butanol.

Aspecto de IMNOVID® y contenido del envase

IMNOVID® 1 mg cápsula dura: tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color amarillo con la inscripción "POML 1 mg".

POM PA AR- 004 _con warning PEM_PVD (May19)_Dic19

18
Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT
M.N. 11562 - M.P. 14120
MONTE VERDE S.A.

IMNOVID® 2 mg cápsula dura: tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color naranja con la inscripción "POML 2 mg".

IMNOVID® 3 mg cápsula dura: tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color verde con la inscripción "POML 3 mg".

IMNOVID® 4 mg cápsula dura: tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color azul con la inscripción "POML 4 mg".

Presentación

Cada envase contiene 21 cápsulas.

Fecha de última revisión de texto de referencia: Mayo 2019

Fecha de última revisión local: Diciembre 2019

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA DENTRO DEL PLAN DE FÁRMACOVIGILANCIA ACTIVA, Y PRESENTA PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 57999

PAÍS DE PROCEDENCIA: Suiza

ELABORADO POR:

CELGENE INTERNATIONAL SARL (Route de Perreux I, 2017, Boudry, Suiza)

PARA:

CELGENE EUROPE LIMITED (1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge UB11 1DB, Reino Unido).

POM PA AR- 004_con warning PEM_PVD (May19)_Dic19

19
Farm. KARINA A. FLORES
FARMACIA TÉCNICA
IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

LUGAR ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO: CELGENE
INTERNATIONAL SARL. Route de Perreux 1, Boudry 2017, Suiza.

REPRESENTANTE EN ARGENTINA: MONTE VERDE S.A., Ruta Nacional
N°40 s/n° esq. Calle 8. Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

LUGAR ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: MONTE VERDE S.A.,
Ruta Nacional N°40 s/n° esq. Calle 8. Departamento de Pocito, Provincia de San
Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

POM PA AR- 004 _con warning PEM_PVD (May19)_Dic19

20

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
IF-2020-12019288-APN-DGA#ANMAT
MONTE VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-11696514 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.02 11:02:54 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.02 11:03:01 -03:00