República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-4993-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 12 de Julio de 2021

Referencia: EX-2021-03988970-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-03988970-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LIDOMID / POMALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, POMALIDOMIDA 1 mg – 2 mg – 3 mg – 4 mg; aprobado por Certificado N° 58.614.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97, Circular Nº 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA´S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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 Nº 1.490/92 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 ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LIDOMID / POMALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, POMALIDOMIDA 1 mg – 2 mg – 3 mg – 4 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-47223793-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-47223371-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.614, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2021-03988970-APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.07.12 22:42:07 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.12 22:42:10 -03:00

INFORMACION PARA EL PACIENTE

LIDOMID

POMALIDOMIDA 1; 2; 3 Y 4 MG

Cápsulas Duras

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad 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 LIDOMID y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar LIDOMID
3. Cómo usar LIDOMID
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de LIDOMID
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es LIDOMID y para qué se utiliza

LIDOMID contiene como ingrediente activo Pomalidomida. Esta sustancia está químicamente relacionada con talidomida y pertenece a un grupo de medicamentos que afectan al sistema inmune (las defensas naturales del cuerpo).

Pomalidomida se utiliza en conjunto con otra droga llamada "dexametasona" (un anti-inflamatorio) para tratar a personas adultas con mieloma múltiple. Pomalidomida se utiliza en aquellas personas cuyo mieloma ha empeorado, a pesar de haber recibido uno o más tratamientos previos, incluyendo la administración de los medicamentos lenalidomida y bortezomib.

Qué es el mieloma múltiple

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

El mieloma múltiple es un tipo de cáncer que afecta a un cierto tipo de glóbulos blancos (llamados células plasmáticas). Este tipo de células crecen fuera de control y se acumulan en la médula ósea, lo que resulta en daños en los huesos y los riñones.

El mieloma múltiple generalmente no puede ser curado, sin embargo, el tratamiento puede reducir los signos y los síntomas de la enfermedad, o hacerlos desaparecer por un período de tiempo. Cuando esto sucede, se denomina "respuesta".

Cómo funciona LIDOMID

LIDOMID, cuando utilizado en conjunto con dexametasona, trabaja dediferentes maneras:

- Deteniendo el desarrollo de las células del mieloma
- Estimulando al sistema inmune a atacar las células cancerígenas
- Deteniendo la formación de vasos sanguíneos que suministran las células cancerígenas

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar LIDOMID

No tome LIDOMID si:

- Si se encuentra embarazada o piensa que puede estar embarazada, o planea quedar embarazada. Esto se debe a que se **espera que LIDOMID sea peligroso para el feto** (hombres y mujeres que tomen este medicamento deben leer la sección "embarazo, anticoncepción y lactancia – información para el hombre y la mujer").
- Si es posible que quedes embarazada, a menos que sigas todas la medidas necesarias para evitar el embarazo (leer sección "embarazo, anticoncepción y lactancia – información para el hombre y la mujer"). SI existe la posibilidad de quedar embarazada, con cada prescripción, su médico asentará junto con cada prescripción, que todas las medidas necesarias fueron tomadas y te proveerá con esta confirmación.
- Si usted es alérgico a pomalidomida o a cualquier otro componente de este medicamento (ver la lista en la sección 6). Si usted cree que puede ser alérgico consúltelo con su médico.

Si usted tiene dudas sobre si alguna de las condiciones descriptas anteriormente aplica en usted, hable con su médico antes de tomar LIDOMID.

Advertencias y precauciones

Página 2 de 10
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Consulte a su médico antes de tomar LIDOMID si se encuentra en alguna de las siguientes situaciones:

- Usted ha sufrido de trombosis (coágulos en la sangre) anteriormente. Durante el tratamiento con LIDOMID, existe un aumento en el riesgo de formación de coágulos en sangre, en las venas y arterias. Su doctor debe recomendarle tratamientos adicionales (por ej.: warfarina) o disminuir la dosis de LIDOMID para reducir la probabilidad de formación de coágulos.
- Usted ha presentado reacciones alérgicas como rash cutáneo, picazón, hinchazón, mareos o dificultad para respirar, relacionadas con los medicamentos talidomida o lenalidomida.
- Si usted ha sufrido alguna vez ataques al corazón, dificultades para respirar, si usted fuma, tienen presión arterial alta o colesterol alto.
- Si usted tiene muchos tumores en el cuerpo, incluyendo en la médula ósea. Esto puede producir una condición en la cual lo tumores se rompen y producen una gran cantidad de químicos en la sangre que pueden llevar a una falla de los riñones. También puede experimentar un latido del corazón desigual. Esta condición se llama Síndrome de Lisis Tumoral.
- Usted tiene o ha tenido neuropatía (daño de los nervios que causa hormigueo o dolor en sus manos y piernas).
- Usted tiene o ha tenido alguna vez Hepatitis B. El tratamiento con Pomalidomida puede activar al virus de la Hepatitis B en pacientes portadores, haciendo que la enfermedad vuelva a aparecer. Su doctor debe realizarle análisis para saber si tiene o ha tenido Hepatitis B.

Es importante advertir que los pacientes con mieloma múltiple tratados con pomalidomida pueden desarrollar otros tipos de cáncer, por esto su doctor debe evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento al prescribir este medicamento.

Embarazo, anticoncepción y lactancia- Información para hombres y mujeres:

Las siguientes indicaciones deben seguirse según lo indicado en el Programa de Prevención de Embarazo. Hombres y mujeres tomando LIDOMID deben evitar quedar embarazadas o embarazar a su pareja, debido a la posibilidad de dañar al feto. Usted y su pareja deberán utilizar métodos anticonceptivosefectivos mientras toma este medicamento.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Mujeres

No tome LIDOMID si usted está embarazada, cree que puede estar embarazada o planea quedar embarazada. Antes de comenzar el tratamiento, debe avisar a su doctor si cree que puede quedar embarazada, incluso si piensa que las probabilidades son bajas.

Si usted tiene posibilidades de quedar embarazada:

- Debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos desde 4 semanas antes de comenzar el tratamiento, durante todo el tratamiento, y hasta 4 semanas luego de finalizado el mismo. Hable con su médico sobre cuál es el mejor método anticonceptivo para usted.
- Cada vez que su doctor le recete este medicamento, él se asegurará que usted entiende la medidas necesarias que se deben tomar para prevenir el embarazo.
- Su doctor le indicará tests de embarazo antes del tratamiento, cada 4 semanas durante el tratamiento, y 4 semanas luego de finalizado el tratamiento.

Si usted queda embarazada a pesar de las medidas preventivas debe detener el tratamiento inmediatamente y consultar enseguida a su médico.

Lactancia

No se conoce si LIDOMID es secretado en la leche materna. Coméntele a su médico si usted se encuentra lactando o pretende hacerlo, su médico le advertirá si usted debe detener o continuar la lactancia.

Hombres

LIDOMID está presente en el semen,

- Si su pareja está embarazada o puede quedar embarazada, usted debe utilizar preservativos durante todo el tratamiento y por 7 días luego de finalizado el mismo.
- Si su pareja queda embarazada mientras usted está tomando LIDOMID, avísele inmediatamente a su médico. Su pareja también debería visitar a su médico inmediatamente.

No puede donar semen o esperma durante el tratamiento y por al menos 7 semanas luego de finalizado el mismo.

Donación y Análisis de Sangre

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Mientras se encuentre bajo tratamiento, y por 7 días luego de finalizado el mismo, **no** debe donar sangre.
Antes y durante el tratamiento con LIDOMID se le realizarán análisis de sangre regulares, debido a que el medicamento puede producir una baja en el recuento de glóbulos blancos (células que ayudan a combatir las infecciones) y de plaquetas (células que ayudan a detener el sangrado).

El médico le debe indicar que se realice análisis de sangre:

- Antes del tratamiento.
- Una vez por semana, durante las primeras 8 semanas de tratamiento.
- Al menos una vez por mes, luego de las primeras 8 semanas, durante toda la duración del tratamiento.

Según los resultados de los análisis, el médico puede cambiar su dosis deLIDOMID o detener el tratamiento debido a su salud general.

Niños y Adolescentes
No se recomienda el uso de LIDOMID en niños y jóvenes menoresa 18 años.

Uso de LIDOMID con otros medicamentos
Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Ya que LIDOMID puede afectar la forma en que otros medicamentos actúan, a su vez, otros medicamentos pueden afectar la forma en que actúa LIDOMID.

Particularmente, avísele a su médico antes de tomar LIDOMID si ustedestá tomando cualquiera de estos medicamentos:

- Algunos antifúngicos como ketoconazole
- Algunos antibióticos (por ejemplo: ciprofloxacina, enoxacina)
- Algunos antidepresivos como fluvoxamina.

Conducción y uso de máquinas
Algunas personas se sienten cansadas, mareadas, desvanecidas, confusas o menos alertas al tomar LIDOMID. Si usted se siente así, no conduzca un vehículo o utilice máquinas.

3. Cómo tomar LIDOMID

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

LIDOMID debe ser recetada por un médico con experiencia en el tratamiento de mieloma múltiple.

LIDOMID se toma en conjunto con una droga llamada dexametasona, lea atentamente el prospecto adjunto a dicho medicamento para mayor información sobre su uso y efectos. Siempre tome sus medicamentos exactamente en la forma en que su médico le ha dicho, consulte con él cualquier duda que tenga si no se encuentra seguro.

LIDOMID y dexametasona se toma en ciclos de tratamiento de 28 días(4 semanas).

Cuanta LIDOMID tomar:LIDOMID

La dosis recomendada de LIDOMID es de 4 mg por día. Durante cada ciclo de 4 semanas, LIDOMID debe tomarse cada 3 semanas seguido de una semana de descansa de la siguiente manera:

- Día 1 a 21: Tome LIDOMID una vez por día
- Día 22 a 28: No tome LIDOMID

Dexametasona

La dosis inicial usual de dexametasona es de 40 mg por día. En cada ciclo de 4 semanas, la dexametasona debe tomarse únicamente en el primer día de cada semana, de la siguiente manera:

Días 1; 8; 15 y 22 de cada ciclo: Tomar una dosis de dexametasona

Días 2 a 7; 9 a 14; 16 a 21 y 23 a 28 : No tomar dexametasona

Pacientes mayores

Paciente mayores de 75 años, deben tomar una dosis reducida de 20 mg por día.

Basado en los resultados de sus análisis de sangre, su condición general y los efectos adversos causados por el tratamiento, el médico puede ver la necesidad de reducir la dosis de LIDOMID o dexametasona o detener el tratamiento. Si usted sufre de problemas de hígado o riñones, su médico debe revisar su condición cuidadosamente mientras usted este bajo tratamiento con LIDOMID.

Como y cuando tomar LIDOMID

- No rompa, abra o mastique las cápsulas. Si el polvo contenido en la cápsula entra en contacto con la piel, lave la zona inmediatamente con abundante agua y jabón.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Trague las cápsulas enteras, preferentemente con agua.
- Puede tomar las cápsulas junto o separado de la ingesta de comida.
- Tome LIDOMID aproximadamente a la misma hora cada día.

Duración del tratamiento con LIDOMID

Debe continuar con los ciclos de tratamiento hasta que su médico le indique lo contrario.

Si toma más LIDOMID de la que debe

Si toma más LIDOMID de la que debería, hable con su médico o diríjase al hospital más cercano inmediatamente y lleve el estuche del medicamentocon usted.

Si olvida tomar LIDOMID

Si olvida la toma del medicamento un día, tome la dosis normalmente el día siguiente a la hora correspondiente. No aumente el número de cápsulas para compensar la toma olvidada el día anterior.

Ante cualquier duda o pregunta respecto al uso de este medicamento, consulte con 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.

Deje de tomar LIDOMID y consulte a su médico inmediatamente, si usted nota alguno de los siguientes efectos adversos graves – usted puede necesitar tratamiento médico urgente:

- Fiebre, dolor de garganta, tos, o cualquier otro signo de infección (debido al número reducido de glóbulos blancos en la sangre).
- Sangrado o moretones sin causa alguna (debido a la disminución de plaquetas)
- Dolor de pecho, o dolor de piernas e hinchazón, especialmente si es en la parte baja de las piernas o pantorrillas (causado por coágulos de sangre).
- Falta de aliento (debido a una infección en el pecho o coágulos de sangre).

Página 7 de 10
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta, que puede producir dificultad para respirar (debido a una reacción alérgica severa llamada angioedema).

Otros efectos adversos con Pomalidomida pueden incluir:

Muy frecuentes (puede afectar a más de uno cada 10 pacientes)

- Infección pulmonar.
- Una disminución en el recuento de glóbulos rojos que puede causar anemia, produciendo cansancio y debilidad.
- Pérdida de apetito.
- Falta de aire (disnea).
- Constipación, diarrea o náusea.
- Espasmos musculares, dolor de hueso.
- Hinchazón corporal, incluyendo en los brazos y piernas.

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Sangrado dentro del cráneo.
- Infecciones en la nariz, senos nasales y garganta.
- Infección en la sangre causada por una bacteria.
- Latido rápido e irregular (fibrilación auricular).
- Ataque cardíaco (dolor de pecho que se esparce hacia el brazo, cuello y mandíbula, sudoración y falta de aliento, náuseas y vomitos).
- Urticaria
- Caída de los niveles de glóbulos rojos, blancos y plaquetas al mismo tiempo (pancitoponia). Estará más propenso a sangrar y tener moretones. Se sentirá más cansado, débil y con menos aire. También estará más propenso a tener infecciones.
- Niveles altos de potasio en sangre, que puede causar ritmo cardíaco anormal.
- Niveles bajos de sodio en sangre, que puede causar cansancio y confusión, temblores musculares, ataques epilépticos o coma.
- Infección en la sangre a causa de una bacteria.
- Sensación de confusión.
- Pérdida de consciencia.
- Atontamiento, hormigueo o sensación de quemazón en la piel, dolor de manos y pies, mareos, temblores.
- Sensación de vértigo, que dificulta el pararse y moverse normalmente.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Vómitos.
- Rash.
- Picazón en la piel.
- Falla en los riñones.
- Imposibilidad de orinar.
- Dolor de pelvis.
- Análisis anormales del hígado.
- Culebrilla.

Poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Accidente cerebrovascular.
- Inflamación del hígado (hepatitis) que puede causar picazón en la piel, piel y ojos amarillos ictericia), heces de color pálido, orina oscura y dolor abdominal.
- La muerte de células cancerígenas que puede producir la liberación de toxinas al torrente sanguíneo (síndrome de lisis tumoral). Esto puede causar problemas en el hígado.

Si está preocupado por algún efecto adverso, consulte con su médico.
Si experimenta cualquier efecto adverso consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de LIDOMID Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.Conservar entre 15ºC y 30ºC en su envase original.
No usar después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.
No utilice el medicamento si el envase está dañado o posee signos de alteración.
No tire ningún medicamento por el drenaje.

6. Contenido del envase e información adicional

El principio activo es Pomalidomida. Cada estuche contiene 3 blisters conteniendo 7 cápsulas duras cada uno.

Cada cápsula de las distintas presentaciones contienen:

- *Pomalidomida Oriental 1 mg*: Pomalidomida 1 mg, Manitol, Almidón pregelatinizado, Estearil fumarato de sodio, Cápsula gelatina dura.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- *LIDOMID 2 mg*: Pomalidomida 2 mg,Manitol,Almidón pregelatinizado, Estearil fumarato de sodio, Cápsula gelatina dura.
- *Pomalidomida Oriental 3 mg*: Pomalidomida 3 mg, Manitol, Almidón pregelatinizado, Estearil fumarato de sodio, Cápsula gelatina dura.
- *Pomalidomida Oriental 4 mg*: Pomalidomida 4 mg, Manitol, Almidón pregelatinizado, Estearil fumarato de sodio, Cápsula gelatina dura.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la
ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp
o llamar a ANMAT Responde
0800-333-1234"

PRODUCTO DENTRO DE UN PLAN DE GESTION DE RIESGO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación (ANMAT).
Certificado Nº 58614
Director Técnico: Silvia A. Manuel - Farmacéutica
Everex Argentina S.A- García de Cossio 160/62/64,Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Elaborado en: Eczane Pharma – Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina.

Rev. 05/2022

VIGNIERI Gabriel Fabio
CUIL 20202788042

MANUEL Silvia Alejandra
CUIL 27287560139

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-47223371-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 27 de Mayo de 2021

Referencia: EX-2021-03988970- ORIENTAL - Inf pacientes - Certificado N58.614.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.27 09:30:25 -03:00

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.27 09:30:26 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

LIDOMID.

POMALIDOMIDA 1, 2, 3 Y 4 mg

Cápsula dura

Industria Argentina Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula de LIDOMID 1 mg contiene:

Pomalidomida 1 mg, Almidón pregelatinizado 114 mg, Manitol 118,30 mg, Croscarmelosa sódica 26 mg, Estearil fumarato de sodio 0,70 mg, Colorante rojo D&C Nº28 0,0061 mg. Cápsula Nº2 Tapa y cuerpo naranja: FD&C Azul #1 0,000061 mg, FD&C Amarillo #6 0,2866 mg, D&C Rojo #28 0,0061 mg, Dióxido de titanio 0,5368 mg, Gelatina 60,1704 mg.

Cada cápsula de LIDOMID 2 mg contiene:

Pomalidomida 2 mg, Almidon pregelatinizado 114 mg, Manitol 117,30 mg, Croscarmelosa sódica 26 mg, Estearil fumarato de sodio 0,70 mg . Cápsula Nº2 Tapa y cuerpo natural: Gelatina 61,00 mg.

Cada cápsula de LIDOMID 3 mg contiene:

Pomalidomida 3 mg, Almidón pregelatinizado 114 mg, Manitol 116,30 mg, Croscarmelosa sódica 26 mg, Estearil fumarato de sodio 0,70 mg . Cápsula Nº2 tapa verde: FD&C verde #3 0,0746 mg, D&C Amarillo #10 0,0373 mg, Dióxido de titanio 0,2930 mg, Gelatina 21,5951 mg. Cápsula Nº2 cuerpo blanco: Dióxido de titanio 1,0243 mg, Gelatina 37,7757 mg.

Cada cápsula de LIDOMID 4 mg contiene:

Pomalidomida 4 mg, Almidón pregelatinizado 114 mg, Manitol 115,30 mg,

Croscarmelosa sódica 26 mg, Estearil fumarato de sodio 0,70 mg. Cápsula Nº 2 Tapa azul: FD&C Azul #1 0,0060 mg, D&C Rojo #3 0,0007 mg, Dióxido de titanio 0,3907 mg, Gelatina 21,8026 mg, Cápsula Nº2 Cuerpo blanco: Dióxido de titanio 1,0243 mg, Gelatina 37,7757 mg.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

FORMA FARMACEUTICA

Cápsula de gelatina dura, para administración oral.

ACCION TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agente inmunomodulante, código ATC: L04AX06.

INDICACIONES

Pomalidomida, en combinación con dexametasona, está indicada en el tratamiento de mieloma múltiple recidivante y refractario en pacientes adultos que han recibido por lo menos dos tratamientos previos, incluyendo tratamientos con lenalidomida y bortezomib, y cuya enfermedad ha progresado con el último tratamiento.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

Pomalidomida posee actividad tumoricida anti-mieloma, actividades inmunomoduladoras, e inhibe el soporte de células del tejido conectivo para el crecimiento de tumores de mieloma múltiple. Específicamente, pomalidomida inhibe la proliferación e induce la apoptosis de células hematopoyéticas, y adicionalmente inhibe la proliferación de células de mieloma múltiple resistentes a la lenalidomida. En conjunto con dexametasona aumenta su acción terapéutica, induce la apoptosis en tumores tanto sensibles como resistentes a la lenalidomida.

Pomalidomida, mejora la inmunidad mediada por células T y NK, e inhibe la producción por monocitos, de citoquinas pro-inflamatorias (como por ejemplo: TNF-α e IL6). Pomalidomida también inhibe la angiogénesis a través del bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales.

Farmacocinética

Absorción

Al menos un 73% de la dosis de Pomalidomida es absorbida tras una administración oral única, llegando al pico de concentración en plasma (Cmáx) dentro de las 2 a 3 horas luego de la administración. La absorción sistémica de pomalidomida (AUC) aumenta de manera aproximadamente linear y proporcional a la dosis. Luego de dosis múltiples, pomalidomida muestra una acumulación del 27% al 31% de AUC.

La ingesta de alimentos de alto contenido graso y calórico, lentifica la absorción disminuyendo la Cmáx en aproximadamente un 27%, pero posee un mínimo efecto

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

en el total de la absorción con un descenso de solo un 8% en el AUC. Por lo que pomalidomida puede ser administrada durante las comidas.

Distribución:

Pomalidomida tiene un volumen medio de distribución aparente (Vd/F) de entre 62 y 138 L en estado estacionario. Pomalidomida se distribuye en el semen de sujetos sanos, a una concentración de aproximadamente el 67% del nivel plasmático a las 4 hs posteriores a la administración (aproximadamente Tmáx), luego de 4 días de una dosis diaria de 2 mg. La unión in vitro a proteínas plasmáticas, es del 12% al 44%, independientemente de la concentración.

Metabolismo:

El principal componente circulante, en sujetos sanos que recibieron una dosis oral única de [^{14}C]-pomalidomida (2 mg), fue pomalidomida (aproximadamente 70% de la radiactividad plasmática). No se observó ningún metabolito presente en más del 10% de la radiactividad total o parcial en plasma.

La principal ruta metabólica es la hidroxilación seguido de glucoronidación o hidrólisis. *In Vitro*, las CYP1A2 y CYP3A4, fueron identificadas como las enzimas principales involucradas en la hidroxilación de pomalidomida, con una contribución menor de la CYP2C19 y CYP2D6. *In vitro*, pomalidomida es también substrato de la P-glicoproteína. La co-administración de pomalidomida con ketoconazol, un inhibidor fuerte de la CYP3A4/5 y P-gp, o con carbamazepina, un inductor de la CYP3A4/5, no demostró efectos clínicos relevantes. La administración concomitante del inhibidor de la CYP1A2 fluvoxamina con pomalidomida, en presencia de ketoconazol, aumento la concentración de pomalidomida en un 104% con un intervalo de confianza de 90% (88%-122%), comparado con pomalidomida más ketoconazol. Si se administran inhibidores fuertes de CYP12 (como por ej.: ciprofloxacina, enoxacina, y fluvoxamina) junto con pomalidomida, los pacientes deberán ser rigurosamente monitoreados por la aparición de posibles efectos adversos.

Eliminación:

Pomalidomida posee una vida media en plasma de aproximadamente 9.5 horas en sujetos sanos, y de aproximadamente 7.5 horas en pacientes con mieloma múltiple. Pomalidomida tiene un clearence de aproximadamente 7 – 10 L/h.

Pomalidomida es extensivamente metabolizada antes de su excreción, y sus metabolitos son principalmente eliminados en la orina.

Farmacocinética Poblacional

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Población pediátrica

No hay datos disponibles sobre la administración de pomalidomida en pacientes pediátricos o adolescentes (<18 años).

Población geriátrica

No se encuentran datos farmacocinéticos disponibles sobre la administración a pacientes mayores de edad. En estudios clínicos publicados, no se observó la necesidad de un ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años expuestos a pomalidomida.

POSOLOGIA Y MODO DE EMPLEO

Posología

El tratamiento con LIDOMID debe ser iniciado y monitoreado bajo la supervisión de un médico calificado en el uso de quimioterapia antineoplásica.

Dosis

La dosis inicial recomendada es de 4 mg, en períodos repetidos de 28 días, una vez por día durante los primeros 21, seguido de 7 días de descanso. La dosis recomendada de dexametasona es 40 mg una vez al día, en los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo de 28 días.

La dosis debe continuarse o modificarse de acuerdo a los resultados de los análisis clínicos.

El tratamiento debe discontinuarse si observa una progresión de la enfermedad.

Modificación de dosis o interrupción de tratamiento

En la siguiente tabla se detallan los lineamientos para la interrupción o disminución de la dosis de pomalidomida según las reacciones adversas hematológicas.

Instrucciones para modificación de dosis de pomalidomida:

Toxicidad	Modificación
Neutropenia - RAN* < 0,5 x 10^9/l de neutropenia febril (fiebre ≥ 38,5°C y RAN < 1 x 10^9/l)	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida, seguido de un recuento hematológico completo semanal
- RAN recuperado ≥ 1 x 10^9/l	Retomar el tratamiento con 3 mg / día

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Por cada caída subsecuente a ≤ 0,5 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento
- RAN recuperado ≥ 1 x 10^9/l	Retornar el tratamiento con 1 mg menos que la dosis previa
<u>Trombocitopenia</u> - Recuento de plaquetas < 25 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida, seguido de un recuento hematológico completo semanal
- Recuento de plaquetas recuperado ≥ 50 x 10^9/l	Retomar el tratamiento con 3 mg / día
- Por cada caída subsecuente a <25 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento
- Recuento de plaquetas recuperado ≥ 50 x 10^9/l	Retornar el tratamiento con 1 mg menos que la dosis previa

*RAN: Recuento absoluto de neutrófilos

Para iniciar un nuevo ciclo de pomalidomida, el recuento de neutrófilos debe ser ≥ 1 x 10^9/l y el recuento plaquetario ≥ 50 x 10^9/l.
En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento.

Para otras reacciones adversas de grado 3 ó 4 consideradas relacionadas con la ingesta de pomalidomida, interrumpir el tratamiento y reiniciarlo a 1 mg menos de la dosis previa, una vez que el evento adverso se haya resuelto a un grado menor a 2 según el criterio médico.

Si el efecto adverso ocurre luego de una reducción de dosis, discontinuar la administración del medicamento.

Instrucciones para modificación de dosis de dexametasona:

Toxicidad	Modificación

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Dispepsia = Grado 1-2 Dispepsia ≥ Grado 3	Mantener la dosis y tratar con bloqueadores de histamina (H_2) o similares. Disminuir la dosis en un nivel si los síntomas persisten. Interrumpir la dosis hasta que los síntomas estén controlados. Adicionar bloqueadores de H_2 o equivalente y disminuir la dosis en un nivel cuando se restablezca
Edema ≥ Grado 3	Utilizar diuréticos si es necesario y disminuir la dosis en un nivel.
Confusión o alteración del humor ≥ Grado 2	Interrumpir la dosis hasta que los síntomas se hayan resuelto. Disminuir la dosis en un nivel cuando se restablezca.
Debilidad muscular ≥ Grado 3	Interrumpir la dosis hasta que la debilidad muscular sea ≤ grado 1. Restablecer la dosis disminuida en un nivel.
Hiperglucemia ≥ Grado 3	Disminuir la dosis en un nivel. Tratar con insulina o agentes hipoglucemiantes orales, según sea necesario.
Pancreatitis aguda	Discontinuar el tratamiento con dexametasona
Otros efectos adversos ≥ Grado 3 relacionados con dexametasona	Discontinuar la dosis de dexametasona hasta que los eventos disminuyan a ≤ grado 2. Retomar con la dosis disminuida en un nivel.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Niveles de reducción de dexametasona:

Niveles de reducción de dosis (personas ≤ 75 años): Dosis inicial 40 mg; nivel-1 20 mg; nivel-2 10 mg en los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo de 28 días.

Niveles de reducción de dosis (personas >75 años): Dosis inicial 20 mg; nivel-1 12 mg; nivel-2 8 mg en los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo de 28 días.

Si la recuperación de los síntomas se prolonga por más de 14 días, entonces la dosis de dexametasona deberá disminuirse en un nivel.

Poblaciones Especiales:

Pacientes pediátricos:

No se considera relevante el uso de pomalidomida en niños de 0-17 años para el tratamiento del mieloma múltiple.

Pacientes ancianos:

No se requiere ajuste de la dosis de pomalidomida. En pacientes de más de 75 años la dosis inicial de dexametasona es de 20 mg, una vez por día, en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días.

Disfunción renal

No se han llevado a cabo estudios en sujetos con disfunción renal. Sujetos con disfunción renal moderada o severa (clearance de creatinina <45 ml/min) fueron excluidos de los estudios clínicos. Los pacientes con disfunción renal deben ser cuidadosamente monitoreados por la aparición de efectos adversos.

Disfunción hepática

No se han llevado a cabo estudios en sujetos con disfunción hepática. Aquellos sujetos con una concentración de bilirrubina en sangre > 2,0 mg/dl fueron excluidos de los estudios clínicos. Los pacientes con disfunción hepática deben ser cuidadosamente monitoreados por la aparición de efectos adversos.

Método de administración

LIDOMID debe ser administrada por vía oral únicamente.

LIDOMID se debe tomar a la misma hora cada día, las cápsulas no se deben abrir,

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

romper o masticar, y se deben tragar enteras preferentemente con agua, junto o separado de las comidas.

Olvido de toma

Si el paciente olvida la toma del medicamento, al día siguiente debe tomar la dosis normal prescripta a la hora correspondiente. El paciente no debe ajustar la dosis para compensar la toma olvidada el día anterior.

CONTRAINDICACIONES

- Embarazo
- Mujeres fértiles, a menos sigan estrictas medidas anticonceptivas (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo*).
- Pacientes masculinos que no puedan cumplir con las medidas anticonceptivas requeridas (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo*).
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Teratogenicidad

Pomalidomida no debe ser tomada durante el embarazo, debido a que se espera que el producto posea efecto teratogénico. Pomalidomida es similar estructuralmente a la talidomida, una droga conocida como teratogénica, que causa severos defectos de nacimiento con riesgo de muerte.

Las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo deben seguirse rigurosamente, a menos que se tenga evidencia de que el paciente no es fértil.

Criterio para considerar infertilidad en mujeres

Una paciente femenina, o una pareja femenina de un paciente masculino, es considerada infértil si cumple con al menos uno de los siguientes criterios:

- Mayor de 50 años y naturalmente amenorreica por más de un año*.
- Falla ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Que se haya realizado una salpingooforectomía bilateral o histerectomía.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agénesis uterina.

*La amenorrea luego de una terapia oncológica o durante el amamantamiento no es un criterio de infertilidad.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Asesoramiento

En caso de pacientes mujeres con potencial fertilidad, pomalidomida se encuentra contraindicado a menos que siga los siguientes criterios:

- Entienda los posibles riesgos teratogénicos en el feto.
- Entienda la necesidad de seguir métodos anticonceptivos efectivos, sin interrupción, 4 semanas antes de comenzar el tratamiento, durante todo el tratamiento y hasta 4 semanas más luego de terminado el tratamiento.
- Incluso si una paciente con potencial fertilidad tiene amenorrea debe tomar todas las precauciones anticonceptivas.
- Debe ser capaz de cumplir con las medidas anticonceptivas efectivas.
- Ha sido informada y entiende las posibles consecuencias del embarazo y la necesidad de una consulta inmediata si existe algún riesgo de embarazo.
- Entiende la necesidad de comenzar métodos anticonceptivos tan pronto como pomalidomida sea prescripta luego de un test de embarazo negativo.
- Entiende la necesidad y acepta llevar a cabo análisis de embarazo cada 4 semanas, excepto en casos de mujeres con ligadura de trompas.
- Conoce y entiende los riesgos y precauciones necesarias asociadas con la administración de pomalidomida.

El médico debe asegurarse que:

- La paciente cumple con las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo, incluyendo la confirmación de que posee un adecuado nivel de compresión.
- La paciente tiene conocimiento de las condiciones antes mencionadas.

En pacientes masculinos tomando pomalidomida, los datos farmacocinéticos han

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

demostrado que pomalidomida está presente en el semen. Como precaución, todos los pacientes masculinos deben cumplir las siguientes condiciones:

- Entiende el riesgo teratogénico esperado si mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, o con una mujer potencialmente fértil.
- Entiende la necesidad del uso de preservativos durante las relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer potencialmente fértil, durante el tratamiento y por 7 días luego de la interrupción de la dosis y/o de la cesación del tratamiento. Los hombres con vasectomía deben utilizar profiláctico en caso de mantener relaciones sexuales con una mujer embarazada ya que el fluido seminal aún contiene pomalidomida en ausencia de espermatozoides.
- Entiende que si su pareja femenina se embaraza cuando él está bajo tratamiento o 7 días luego de interrumpir la toma de pomalidomida, él debe informar inmediatamente a su médico, y que es recomendable que ella también consulte a un médico especializado o con experiencia en teratogenicidad para evaluación y asesoramiento.

Anticoncepción

Las mujeres potencialmente fértiles deben utilizar un método anticonceptivo efectivo desde 4 semanas antes del comienzo de la terapia, durante la terapia y hasta después de 4 semanas de concluido el tratamiento con pomalidomida, incluso en casos de interrupción momentánea de la dosis, a menos que la paciente se comprometa a mantener abstinencia total y continua, confirmada mensualmente. Si no se establece un método anticonceptivo efectivo, la paciente debe consultar con un profesional de la salud experimentado para asesoramiento de modo de poder comenzar con las medidas anticonceptivas.

Los siguientes son considerados ejemplos de métodos anticonceptivos apropiados:

- Implante anticonceptivo subdérmico
- Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel
- Acetato de medroxiprogesterona de depósito
- Ligadura de trompas
- Relaciones sexuales únicamente con una pareja masculina vasectomizada. La vasectomía debe ser confirmada por dos análisis de semen negativos.
- Pastillas de progesterona inhibidoras de la ovulación

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Debido al aumento del riego de tromboembolismo venoso en pacientes con mieloma múltiple bajo tratamiento con pomalidomida y dexametasona, la pastillas anticonceptivas combinadas no son recomendadas (ver Interacciones con Otros Medicamentos).

El implante subdérmico y los sistemas intrauterinos de liberación de levonorgestrel están asociados a un incremento en el riesgo de infección

durante la inserción y sangrado vaginal irregular. Debe considerarse el uso de antibióticos profilácticos especialmente en pacientes con neutropenia.

La inserción de un DIU de cobre no se recomienda debido al potencial riesgo de infección en el momento de la inserción y al aumento del sangrado durante la menstruación, el cual puede comprometer a pacientes con neutropenia severa o trombocitopenia severa.

Test de embarazo

Se deben realizar test de embarazo supervisados por un médico, con una sensibilidad de al menos 25 mlU/ml, en mujeres potencialmente fértiles, según las indicaciones a continuación. Este requerimiento incluye a las mujeres potencialmente fértiles que declaran practicar la absoluta y continua abstinencia. Idealmente, el test de embarazo, se debe realizar al momento de la prescripción y dispensación de pomalidomida. La dispensación de pomalidomida a mujeres potencialmente fértiles debería realizarse dentro de los 7 días de la prescripción.

Previo al inicio del tratamiento

Un test de embarazo supervisado por un médico debe realizarse durante la consulta, cuando se prescribe pomalidomida, o 3 días previos a la prescripción una vez que el paciente haya utilizado un método anticonceptivo por al menos 4 semanas. El test debe asegurar que la paciente no se encuentra embarazada al momento de comenzar el tratamiento con pomalidomida.

Seguimiento y finalización del tratamiento

Un test de embarazo supervisado por un médico debe repetirse cada 4 semanas, incluyendo 4 semanas luego de terminado el tratamiento, excepto en casos de ligamiento de trompas confirmado. Este test debería realizarse 3 días antes de la prescripción o 3 días previos a la visita médica.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Hombres

Pomalidomida se excreta en el líquido seminal. Como precaución, y tomando en cuenta poblaciones con potencial eliminación prolongada como pueden ser pacientes con insuficiencia renal, todos los pacientes masculinos que se encuentren tomando pomalidomida, incluyendo aquellos que se realizaron una vasectomía, deberían utilizar preservativos durante toda la duración del

tratamiento, durante la interrupción de la dosis y por 7 días luego de la finalización del tratamiento si su pareja es potencialmente fértil y no utiliza otros métodos anticonceptivos.

Precauciones adicionales

Los pacientes deben ser instruidos en cuanto a que no deben entregar este medicamento a ninguna otra persona y no devolver ninguna cápsula inutilizada al final del tratamiento.

Los pacientes no deben donar sangre, semen o esperma durante el tratamiento (incluyendo durante la interrupción de la dosis) y por 7 días luego de discontinuado el tratamiento.

Reacciones hematológicas

En pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario, la reacción hematológica grado 3 ó 4 más reportada fue neutropenia, seguida de anemia y trombocitopenia. Los pacientes deben ser monitoreados en búsqueda de reacciones adversas, especialmente neutropenia.

Los pacientes deben ser instados a reportar prontamente cualquier episodio febril. Los médicos deben observar a los pacientes en búsqueda de signos de sangrado incluyendo epistaxis, especialmente con el uso de medicina concomitante que se conoce aumenta el riesgo de sangrado. Un recuento hematológico completo deber ser realizado inicialmente, monitoreado semanalmente por las primeras 8 semanas y luego mensualmente.

Puede ser requerida una modificación de la dosis (ver *Posología y Modo de Administración*). Los pacientes pueden requerir transfusiones sanguíneas y/o factores de crecimiento.

Efectos tromboembólicos

Se ha observado que los pacientes bajo terapia con pomalidomida y dexametasona, han desarrollado efectos tromboembólico venosos. Los pacientes con riesgo tromboembólico – incluyendo eventos de trombosis previos- deben ser estrictamente

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

monitoreados. Se deben tomar medidas para tratar de minimizar todos los riesgos modificables (por ej: tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). Se advierte a pacientes y médicos que deben ser observadores y estar atentos a lo signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe instruir a los pacientes a que deben buscar atención médica en caso de padecer dificultades en la respiración, dolor de pecho, hinchazón de brazos o piernas.

A menos que este contraindicado, se recomienda el uso de terapia anticoagulante (por ej: ácido acetilsalícico, warfarina, heparina o clopidogrel), especialmente en pacientes con factores de riesgo adicionales. La decisión de tomar medidas profilácticas, debe ser tomada luego de un cuidadoso estudio individual sobre los factores de riesgo subyacentes del paciente. El uso de agentes eritropoyéticos, acarrea el riesgo de eventos trombóticos incluyendo tromboembolismo, es por esto que dichos agentes, así como cualquier otro agente que pueda aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos, deben ser utilizados con suma precaución.

Neuropatía periférica

No hay datos sobre el uso de pomalidomida en pacientes con neuropatía periférica ≥ grado 2. Se deben tomar precauciones apropiadas cuando se considere necesario el tratamiento con pomalidomida en estos pacientes.

Disfunción cardíaca significante

Pacientes con disfunción cardíaca significante (insuficiencia cardíaca (clase III o IV) Infarto del miocardio dentro de los 12 meses de iniciado el estudio, angina de pecho inestable o mal controlada) fueron excluídos de los estudios clínicos. Se deben tomar precauciones apropiadas cuando se considere necesario el tratamiento con pomalidomida en estos pacientes.

Síndrome de lisis tumoral

Puede ocurrir síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con mayor riesgo son aquellos con gran carga tumoral previa al tratamiento. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y se deben tomar las precauciones adecuadas.

Neoplasias Secundarias Malignas

Se han reportado la aparición de tumores secundarios en pacientes que han recibido pomalidomida. Los médicos deben evaluar a los pacientes antes y durante el tratamiento utilizando métodos estándar de detección de cáncer por la posible aparición de un tumor secundario e instruir un tratamiento según la indicación.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Reacciones alérgicas

Se han reportado reacciones dermatológicas severas y angioedema. Los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas severas asociada a la talidomida o lenalidomida fueron excluidos de los estudios clínicos, dichos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de hipersensibilidad y no deberían recibir pomalidomida.

Se debe considerar la interrupción o discontinuación del tratamiento con Pomalidomida, en pacientes con rash cutáneo grado 2-3. Pomalidomida se debe discontinuar permanentemente en pacientes que presenten angioedema, rash cutáneo grado 4, rash exfoliativo o ampolloso.

Mareos y confusión

Se han reportado pacientes con mareo y estado de confusión. Los pacientes deben evitar situaciones donde los mareos y la confusión pueden resultar en un problema o no tomar medicamentos que produzcan mareos o confusión sin buscar asesoramiento médico.

Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)

Se han observado casos de EPI y eventos relacionados. Se deben evaluar cuidadosamente a los pacientes con comienzo de síntomas agudos o empeoramiento inexplicable de síntomas pulmonares, para excluir la posibilidad de EPI. Según la investigación de los síntomas, y si se confirma la presencia de EPI, se debe discontinuar la toma de Pomalidomida e iniciarse un tratamiento apropiado de la enfermedad. Se puede retomar el tratamiento con Pomalidomida dependiendo de la evaluación minuciosa del riesgo-beneficio.

Síntomas Hepáticos

Se han observado niveles marcadamente elevados de alanina aminotransferasa y bilirrubina en los resultados de los análisis de pacientes tratados con Pomalidomida. También se han reportado casos de hepatitis que resultaron en la discontinuación del tratamiento. Se debe monitorear regularmente la función del hígado durante los primeros 6 meses del tratamiento y luego según indicación clínica.

Infecciones

Se han reportado casos de reincidencia de Hepatitis B en pacientes, quienes habían sido infectados previamente con el virus de la Hepatitis B (VHB), al recibir Pomalidomida en combinación con dexametasona. Algunos de estos casos han

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

progresado hacia un fallo hepático agudo, que resultó en la discontinuación del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con Pomalidomida y dexametasona, se debe analizar al paciente para detectar la presencia de VHB. Si el test resulta positivo se recomiendo consultar con un médico especialista en el tratamiento de la Hepatitis B. Se deben tomar muchas precauciones cuando se le administra Pomalidomida con dexametasona

pacientes previamente infectados con VHB, incluso en aquellos anti-HBc negativos pero HBsAg positivos.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han reportado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluyendo casos fatales, con Pomalidomida. La LMP se reportó varios meses a varios años luego de comenzar el tratamiento con Pomalidomida. Los casos generalmente fueron reportados en pacientes que recibían en forma concomitante Dexametasona o un tratamiento previo con otra quimioterapia inmunosupresora. Los médicos deberían monitorear a los pacientes a intervalos regulares de tiempo y deberían considerar la LMP en el diagnóstico diferencial de pacientes con un empeoramiento o nuevos síntomas neurológicos, signos o síntomas cognitivos o conductuales. También se debe advertir a los pacientes acerca de informar a sus parejas o cuidadores sobre sus tratamientos, ya que pueden percibir síntomas de los que el paciente no es consciente.

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

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

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de Pomalidomida sobre otros medicamentos

No se espera que pomalidomida cause interacciones farmacocinéticas relevantes con otras drogas debido a la inhibición de la isoenzima P450, o inducción o inhibición del

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

transportador, cuando se co-administra con sustratos de estas enzimas o transportadores. Las interacciones droga-droga potenciales, incluyendo la interacciones con los anticonceptivos combinados, no se han evaluado clínicamente (ver *Advertencias y precauciones de Empleo – Teratogenicidad*).

Efectos de otros medicamentos sobre pomalidomida

Pomalidomida es parcialmente metabolizada por las CYP1A2 y CYP3A4/5, también es sustrato de la P-glicoproteína. La co-administración de fluvoxamina con pomalidomida en presencia de ketoconazole aumenta la exposición de pomalidomida (Ver *Efectos Farmacocinéticos – Metabolismo*). Si se administran inhibidores fuertes de la CYP12 (como por ej.: ciprofloxacina, enoxacina, y fluvoxamina) junto con pomalidomida, los pacientes deberán ser rigurosamente monitoreados por la aparición de posibles efectos adversos.

Dexametasona

La co-administración de múltiples dosis de hasta 4 mg de pomalidomida con 20 mg a 40 mg de dexametasona (un moderado inductor de varias enzimas CYP incluyendo CYP30A) a pacientes con mieloma múltiple, no tuvo efecto en la farmacocinética de pomalidomida comparado con pomalidomida sola.

El efecto de la dexametasona en la warfarina es desconocido, se recomienda el monitoreo de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

Embarazo, fertilidad y lactancia

Mujeres potencialmente fértiles / Anticoncepción en mujeres y hombres

Las mujeres potencialmente fértiles deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces, si el embarazo llegara a ocurrir durante el tratamiento con pomalidomida, el mismo debería interrumpirse inmediatamente y la mujer debe acudir a un médico especializado o con experiencia en teratogenicidad para la evaluación del caso y asesoramiento.

Si una mujer pareja de un paciente masculino bajo tratamiento con pomalidomida, queda embarazada, es recomendable que sea referida a un médico especializado o con experiencia en teratogenicidad para la evaluación del caso y asesoramiento. Pomalidomida es excretada en el líquido seminal, como precaución todos los pacientes masculinos que se encuentren tomando pomalidomida, deben utilizar preservativo durante todo el tratamiento y hasta 7 días después de la interrupción de la dosis o cese del tratamiento (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo*).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Embarazo

Es esperado que pomalidomida posea efectos teratogénicos en humanos, por lo que pomalidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres potencialmente fértiles, excepto cuando se han tomado todas las medidas de prevención del embarazo (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo*).

Lactancia

No se conoce si pomalidomida es excretado en la leche humana. Pomalidomida fue detectado en la leche de ratas lactantes luego de la administración a las madres. Debido a las potenciales reacciones adversas en infantes lactantes causadas por pomalidomida, se debe decidir si se desea discontinuar la lactancia o discontinuar el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Fertilidad

Pomalidomida posee un efecto negativo en la fertilidad y es teratogénica en animales. Pomalidomida cruza la placenta y fue encontrada en la sangre luego de su administración a conejas embarazadas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Pomalidomida posee un efecto mínimo a moderado en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Fatiga, disminución de la conciencia, confusión y mareos, se han reportado con el uso de pomalidomida. Se debe instruir a los pacientes a no conducir, usar máquinas o realizar tareas riesgosas en caso de sentirse afectados durante el tratamiento con pomalidomida.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en estudios clínicos publicados de pomalidomida, han sido desórdenes de la sangre y el sistema linfático incluyendo anemia (45.7%), neutropenia (45.3%) y trombocitopenia (27%); en lo desórdenes generales y efectos en el sitio de administración se incluyen fatiga (28.3%, pirexia (21%) y edema periférico (13%); y dentro de infecciones e infestaciones incluye neumonía (10.7%). Se reportaron efectos adversos de neuropatía periférica en 12.3% de los casos y embólicos o trombótico venosos en

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

3.3% de los pacientes.

Las reacciones adversas grado 3 y 4 más reportadas fueron desórdenes de la sangre y el sistema linfático incluyendo neutropenia (41.7%), anemia (27%), y trombocitopenia (20.7%); infecciones e infestaciones incluyen neumonía (9%); y en desórdenes general y del sitio de administración se reportaron casos de fatiga (4.7%), pirexia (3%) y edema periférico (1.3%). La reacción adversa seria más reportada fue neumonía (9.3%). Otras reacciones adversas serias incluyen neutropenia febril (4.0%), neutropenia (2.0%), trombocitopenia (1.7%) y efectos embólicos o trombótico venosos (1.7%).

Las reacciones adversas tienden a ocurrir más frecuentemente dentro de los dos primeros ciclos del tratamiento con pomalidomida.

Reacciones adversas según frecuencia de aparición
Frecuencia estimada: Muy frecuentes (≥ 1/10), Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100).

Clasificación de órganos	Todas las reacciones adversas	Reacciones adversas grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Neumonía Frecuentes Sepsis neutropenica Bronconeumonía Bronquitis Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior Nasofaringitis Herpes	Frecuentes Sepsis neutropenica Neumonía Bronconeumonía Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior Poco frecuentes Bronquitis Herpes Zoster Desconocida Reactivación de Hepatitis B
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuentes Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia	Muy frecuentes Neutropenia Trombocitopenia Anemia
	Poco frecuentes Neutropenia febril Pancitopenia	Poco frecuentes Neutropenia febril Leucopenia Pancitopenia
	Poco frecuentes	Poco frecuentes

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos	Carcinoma de las células basales de la piel Carcinoma de células escamosas de la piel	Carcinoma de las células basales de la piel Carcinoma de células escamosas de la piel
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy frecuentes Disminución del apetito Frecuentes Hiperkalemia Hiponatremia Hiperuricemia* Poco frecuentes Síndrome de lisis tumoral*	Frecuentes Hiponatremia Hipokalemia Hiperuricemia* Poco frecuentes Disminución de apetito Síndrome de lisis tumoral*
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Estado de confusión	Frecuentes Estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Depresión del nivel de conciencia Neuropatía sensorial periférica Mareos Temblores Hemorragia intracraneal* Poco frecuentes Accidente cerebrovascular*	Frecuentes Depresión del nivel de conciencia Poco frecuentes Neuropatía sensorial periférica Mareos Temblores Accidente cerebrovascular* Hemorragia intracraneal*
Trastornos del canal auditivo	Frecuentes Vértigo	Frecuentes Vértigo
Trastornos vasculares	Frecuentes Trombosis venosa profunda	Poco frecuentes Trombosis venosa profunda
Trastornos cardíacos	Frecuentes Fallo cardíaco* Fibrilación auricular* Infarto del miocardio*	Frecuente Fallo cardíaco* Fibrilación auricular* Poco frecuentes Infarto del miocardio*
Trastornos del sistema inmune	Frecuentes Angioedema* Urticaria*	Poco frecuentes Angioedema Urticaria

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Muy frecuentes Disnea Tos Frecuentes Embolismo pulmonar Epistaxis* Enfermedad pulmonar intersticial*	Frecuentes Disnea Poco frecuentes Embolismo pulmonar Tos Epistaxis Enfermedad pulmonar intersticial*
Trastornos grastrointestinales	Muy frecuentes Diarrea Nauseas Constipación Frecuentes Vómitos Hemorragia gastrointestinal	Frecuentes Diarrea Vómitos Constipación Poco frecuentes Náuseas Hemorragia gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes Hiperbilirrubinemia Hepatitis*	Poco frecuentes Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y subcutáneos	Frecuentes Rash Prurito	Frecuentes Rash
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuentes Dolor de hueso Espamos musculares	Frecuentes Dolor de hueso Poco frecuentes Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes Falla renal Retención urinaria	Frecuentes Falla renal Poco frecuentes Retención urinaria
Trastornos del sistema reproductivo	Muy frecuentes Dolor pélvico	Frecuentes Dolor pélvico
Trastornos generales y en el sitio de inyección	Muy frecuentes Fatiga Pirexia Edema periférico	Frecuentes Fatiga Pirexia Edema periférico
Análisis de laboratorio	Frecuentes Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de glóbulos blancos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina	Frecuentes Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de glóbulos blancos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	aminotransferasa Aumento de ácido úrico en sangre	aminotransferasa <u>Poco Frecuentes</u> Aumento del ácido úrico en sangre

SOBREDOSIS

La dosis de pomalidomida, en sujetos sanos voluntarios, de 50 mg en una toma y de 10 mg en una vez al día en pacientes con mieloma múltiple, ha sido estudiada en estudios clínicos publicados, sin reportar serios efectos adversos relacionados con sobredosis.

No se conocen datos disponibles sobre el tratamiento de una sobredosis de pomalidomida, y no es sabido si pomalidomida o sus metabolitos son dializables.
En caso de sobredosis, se recomienda la atención de apoyo.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247.
Hospital Dr. Juan P. Garraham: Tel (011) 4941-6191/6012.
Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel. (011) 4801-5555.
Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/ 4658-7777.

CONSERVACIÓN

Conservar entre 15ºC y 30ºC en su envase original.

PRESENTACIONES

El envase contiene 21 cápsulas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado Nº 58614
Directora Técnica: Silvia A. Manuel – Farmacéutica
Laboratorios Everex ARGENTINA S.A- García de Cossio 6160/62/64, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina
Elaborado en: Eczane Pharma – Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina.

Rev. 01/2021

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-47223793-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 27 de Mayo de 2021

Referencia: EX-2021-03988970- ORIENTAL - Prospectos - Certificado N58.614.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.27 09:31:11 -03:00

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.27 09:31:11 -03:00