



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-125004705-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-125004705-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XETRANE / POMALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, POMALIDOMIDA 1 mg – 2 mg – 3 mg – 4 mg; aprobado por Certificado N° 58.786.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 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 N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada XETRANE / POMALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, POMALIDOMIDA 1 mg – 2 mg – 3 mg – 4 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-16690675-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-16690862-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.786, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- 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-2021-125004705-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.04.04 15:45:34 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.04 15:45:36 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

XETRANE®

**Pomalidomida 1, 2, 3 y 4 mg
Cápsulas duras**

Vía Oral

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica

COMPOSICIÓN:

Cada cápsula de 1 mg contiene:

Pomalidomida 1 mg; Manitol, Almidón pregelatinizado, Estearil fumarato de sodio.
Componentes de la cápsula: Colorante amarillo ocaso (CI 15985), Carmoisina E122, Colorante rojo Allura AC (CI 16035), Colorante amarillo de quinoleína (CI 47005), Dióxido de titanio y Gelatina.

Cada cápsula de 2 mg contiene:

Pomalidomida 2 mg; Manitol, Almidón pregelatinizado, Estearil fumarato de sodio.
Componentes de la cápsula: Colorante amarillo ocaso (CI 15985), Carmoisina E122,

IF-2021-125359890-APN-DGA#ANMAT

1


Farm. Gabriela N. Papicic
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.


Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

Página 26 de 37

Colorante azul brillante (CI 42090), Colorante rojo Allura AC (CI 16035), Dióxido de titanio y Gelatina.

Cada cápsula de 3 mg contiene:

Pomalidomida 3 mg, Manitol, Almidón pregelatinizado, Estearil fumarato de sodio. Componentes de la cápsula: Colorante amarillo de quinoleína (CI 47005), Colorante amarillo ocaso (CI 15985), Colorante azul brillante (CI 42090), Dióxido de titanio, y Gelatina.

Cada cápsula de 4 mg contiene:

Pomalidomida 4 mg, Manitol, Almidón pregelatinizado, Estearil fumarato de sodio. Componentes de la cápsula: Carmoisina E122, Colorante azul brillante (CI 42090), Dióxido de titanio y Gelatina.

1) ¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBO SABER SOBRE ESTE PRODUCTO?

**ADVERTENCIA:
TOXICIDAD EMBRIOFETAL Y
TROMBOEMBOLISMO VENOSO Y ARTERIAL**

TOXICIDAD EMBRIOFETAL:

POMALIDOMIDA ESTÁ CONTRAINDICADA EN EL EMBARAZO. POMALIDOMIDA ES UN ANÁLOGO DE LA TALIDOMIDA. LA TALIDOMIDA ES UN PRINCIPIO ACTIVO CON ACCIÓN TERATOGÉNICA QUE CAUSA DEFECTOS CONGÉNITOS DE NACIMIENTO GRAVES QUE PUEDEN PONER EN PELIGRO LA VIDA.

MUJERES EN EDAD FÉRTIL: DEBE EXCLUIRSE EL EMBARAZO PREVIO AL INICIO DEL TRATAMIENTO MEDIANTE DOS PRUEBAS DE EMBARAZO NEGATIVAS. DURANTE TRATAMIENTO DEBE PREVENIRSE EL EMBARAZO MEDIANTE EL USO DE 2 MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS CONFIABLES O CONTINUAMENTE ABSTENERSE DE TENER RELACIONES SEXUALES HETEROSEXUALES DURANTE EL TRATAMIENTO CON POMALIDOMIDA Y POR 4 SEMANAS TRAS LA SUSPENSIÓN DEL MISMO.

POMALIDOMIDA SE ADMINISTRA SOLAMENTE BAJO UN ESTRICTO PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE EMBARAZO (PPE).

TROMBOEMBOLISMO VENOSO Y ARTERIAL:

PUEDEN OCURRIR TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP), EMBOLISMO PULMONAR (EP), INFARTO DE MIOCARDIO Y ACCIDENTE

CEREBROVASCULAR (ACV), EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRATADOS CON POMALIDOMIDA.

SE RECOMIENDA UTILIZAR MEDIDAS TROMBO-PROFILÁCTICAS BASADAS EN LA EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO SUBYACENTES DEL PACIENTE.

Antes de comenzar a tomar Pomalidomida, debe leer y estar de acuerdo con todas las indicaciones del PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE EMBARAZO (PPE).

Pomalidomida, puede provocar efectos adversos graves, entre los que se incluyen:

- **Posibles defectos congénitos (bebés con malformaciones) o muerte del bebé nonato.** Las mujeres que estén embarazadas o que planean quedar embarazadas no deben tomar Xetrane® (Pomalidomida).

Pomalidomida es similar al medicamento Talidomida y pertenece a un grupo de medicamentos que afectan al sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo). Sabemos que la Talidomida puede causar defectos congénitos graves potencialmente mortales. Pomalidomida no se ha probado en mujeres embarazadas. La aplicación de Pomalidomida ha provocado daños en animales nonatos en pruebas realizadas en animales.

Las mujeres no deben quedar embarazadas:

- Durante por lo menos las 4 semanas anteriores a comenzar a tomar Xetrane® (Pomalidomida).
- Mientras toman Xetrane® (Pomalidomida).
- Durante cualquier descanso (interrupción) del tratamiento con Xetrane® (Pomalidomida).
- Durante al menos 4 semanas más después de haber dejado de tomar Xetrane® (Pomalidomida).

Las mujeres que pueden quedar embarazadas:

- Deberán realizarse pruebas de embarazo antecedentes al inicio del tratamiento, luego, cada 4 semanas si su ciclo menstrual es regular o cada 2 semanas si su ciclo menstrual es irregular. Si no le viene la menstruación o tiene un sangrado menstrual fuera de lo común, deberá realizarse una prueba de embarazo y recibir asesoramiento.
- Deben aceptar usar dos métodos anticonceptivos aceptables, al mismo tiempo, durante al menos 4 semanas antes de comenzar la toma, durante la toma, durante cualquier descanso (interrupción) del tratamiento y durante al menos 4 semanas más después de haber dejado de tomar Xetrane® (Pomalidomida).
- Hable con su médico para conocer otras opciones de métodos anticonceptivos aceptables que podría usar para evitar un embarazo antes del tratamiento, mientras esté tomando el medicamento y después del tratamiento con Xetrane® (Pomalidomida).

Si queda embarazada mientras esté tomando Xetrane® (Pomalidomida), suspenda las tomas de inmediato y comuníquese con su médico.

Pomalidomida puede pasar al semen humano:

- Los hombres, incluso quienes se hayan hecho una vasectomía, deben usar siempre un preservativo de látex o sintético en los contactos sexuales con una mujer embarazada o con una mujer que pueda quedar embarazada durante la toma de Pomalidomida, durante cualquier descanso (interrupción) del tratamiento con Pomalidomida, y durante 4 semanas más después de dejar de tomar Pomalidomida.
- No tenga contacto sexual sin protección con una mujer que esté o pueda quedarse embarazada. Hable con su médico si tiene contacto sexual sin protección con una mujer que esté o pueda quedarse embarazada.
- No done esperma durante la toma de Pomalidomida, durante cualquier descanso (interrupción) del tratamiento y durante 4 semanas más después de haber dejado de tomar Pomalidomida. Si una mujer se queda embarazada con su esperma, el bebé puede quedar expuesto a Pomalidomida, y nacer con defectos congénitos.

Hombres: si su pareja se queda embarazada, deben llamar a su médico de inmediato. Su pareja también debe informar a su médico.

Llame a su médico u obtenga atención médica de inmediato si experimenta algo de lo siguiente durante el tratamiento con Pomalidomida:

- **Los signos o síntomas de un coágulo de sangre en los pulmones, brazos o piernas pueden incluir:** falta de aliento, dolor en el pecho o hinchazón de brazos o piernas
- **Los signos o síntomas de un ataque cardíaco pueden incluir:** dolor en el pecho que se puede extender a los brazos, el cuello, la mandíbula, la espalda o el área del estómago (abdomen), sudoración, falta de aliento, mareos o vómitos
- **Los signos o síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:** adormecimiento o debilidad repentina, especialmente en un lado del cuerpo, dolor de cabeza intenso o confusión, o problemas de la visión, el habla o el equilibrio.

2) ¿QUÉ ES Y PARA QUE SE UTILIZA ESTE PRODUCTO?

Pomalidomida es un medicamento utilizado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- **Mieloma múltiple.** Pomalidomida se toma junto con el medicamento Dexametasona en pacientes que hayan recibido al menos 2 medicamentos previos para tratar el mieloma múltiple, incluidos un tipo de medicamento conocido como inhibidor de proteasoma y Lenalidomida, y cuya enfermedad haya empeorado durante el tratamiento o en el término de 60 días después de haber terminado el último tratamiento.
- **Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA.** Pomalidomida se administra cuando la terapia antirretroviral altamente activa (HAART, por sus siglas en inglés) no ha tenido buenos resultados o ha fracasado.
- **Sarcoma de Kaposi en pacientes adultos no infectados por VIH (VIH negativos).**

Se desconoce si Pomalidomida es seguro y eficaz en los niños.

3) ¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR XETRANE® (POMALIDOMIDA) Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

- *¿Quiénes no deben tomar Xetrane® (Pomalidomida)?*

No tome Xetrane® (Pomalidomida) si Ud:

- Está embarazada, cree que podría estar embarazada, planea quedar embarazada o si queda embarazada durante el tratamiento con Pomalidomida dado que se espera que este fármaco sea perjudicial para el feto. Cabe destacar que tanto los hombres como las mujeres que estén tomando este medicamento deberán leer la información contenida en la sección “1) **¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBO SABER SOBRE ESTE PRODUCTO?**”.
- Puede quedarse embarazada, a menos que esté tomando todas las medidas necesarias para evitar un embarazo (ver “1) **¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBO SABER SOBRE ESTE PRODUCTO?**”). En caso de que pueda quedar embarazada, su médico anotará con cada receta que se han tomado todas las medidas necesarias y le proporcionará esta confirmación.
- Es alérgico a la Pomalidomida o a cualquiera de los demás componentes de Xetrane® (Pomalidomida).
- Pacientes varones incapaces de seguir o cumplir las medidas anticonceptivas requeridas.

Si no está seguro de si alguna de estas situaciones descritas es aplicable a usted, consulte a su médico antes de tomar Xetrane® (Pomalidomida).

- *¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Xetrane® (Pomalidomida)?*

Antes de tomar Xetrane® (Pomalidomida), informe a su médico si Ud:

- Fuma cigarrillos. Es posible que Pomalidomida no funcione igual de bien en las personas que fuman.
- Ha sufrido alguna vez de una reacción alérgica como, por ejemplo, erupción cutánea, picor, hinchazón, mareos o problemas respiratorios mientras se encontraba en tratamiento con medicamentos similares a la Pomalidomida, como pueden ser Talidomida o Lenalidomida.
- Experimenta o ha experimentado en el pasado una combinación de cualquiera de los síntomas siguientes: erupción en la cara o generalizada, enrojecimiento de la piel, fiebre alta, síntomas de tipo gripal, nódulos linfáticos agrandados. Estos son síntomas de una reacción cutánea grave llamada reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos, o síndrome de DRESS (por sus siglas en inglés). También pueden llegar a ser síntomas de un síndrome de hipersensibilidad a fármacos, de necrólisis epidérmica tóxica (NET) o del síndrome de Stevens-Johnson (SSJ).
- Tiene una cantidad total de tumor alta en el cuerpo, incluido en 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.
- Alguna vez ha tenido o todavía tiene una infección por el virus de la hepatitis B, ya que el tratamiento con Pomalidomida puede volver a activar el virus de la hepatitis B en los pacientes portadores del virus. La reactivación del virus provoca que la infección aparezca de nuevo (recurrencia). Es por esta razón que su médico debe comprobar si alguna vez ha tenido una infección por el virus de la hepatitis B.

- Tiene problemas hepáticos.
- Tiene problemas renales y está recibiendo tratamiento de hemodiálisis.
- Está amamantando, ya que se desconoce si Pomalidomida pasa a la leche materna en humanos. Informe a su médico si está dando o si tiene intención de dar el pecho. Su médico le aconsejará si puede continuar o debe abandonar la lactancia.
- Ha tenido algún coágulo de sangre en el pasado, dado que el durante el tratamiento con Pomalidomida se ve aumentado el riesgo de desarrollar coágulos de sangre en sus venas o arterias. Este es el motivo por el cual su médico puede llegar a recomendarle que se someta a tratamientos adicionales (como la Warfarina) o que reduzca su dosis de Pomalidomida para disminuir las probabilidades de llegar a desarrollar coágulos sanguíneos. Informe a su médico todo acerca de los medicamentos que toma, puesto que ciertos otros medicamentos también pueden aumentar el riesgo de formación de coágulos de sangre.
- Tiene presión arterial alta, insuficiencia cardíaca, dificultad para respirar o si le han dicho que tiene un alto nivel de colesterol en la sangre. Informe también a su médico si usted ha sufrido un ataque al corazón en el pasado.
- Sufre o ha sufrido neuropatía, siendo la neuropatía un daño neurológico que causa hormigueo o dolor en sus pies o sus manos.
- Tiene otras afecciones médicas.

Es considerable destacar que los pacientes con mieloma múltiple tratados con Pomalidomida pueden desarrollar otros tipos de cáncer, motivo por el cual su médico debe evaluar cuidadosamente los beneficios y los riesgos al recetarle este medicamento.

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

- ¿Puedo tomar Xetrane® (Pomalidomida) con otros medicamentos?

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que tome, incluidos los medicamentos de venta con y sin receta, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Pomalidomida y otros medicamentos pueden interactuar entre sí afectando a la forma en que funcionan y/o provocando efectos adversos graves. Hable con su médico antes de comenzar a tomar otros medicamentos. Conozca los nombres de los medicamentos que toma. Haga una lista con ellos para mostrársela a su médico. Esta lista debe incluir particularmente antifúngicos (como Ketoconazol), antibióticos (como Ciprofloxacino y Enoxacino) y antidepresivos (como Fluvoxamina). Sin embargo, no deje incluir en esa lista cualquier otro medicamento que esté tomando, incluidos:

- Medicamentos bajo receta
- Medicamentos de venta libre
- Suplementos a base de hierbas

- ¿Puedo donar sangre mientras dure el tratamiento con Xetrane® (Pomalidomida)?

No debe donar sangre durante el tratamiento y hasta 1 mes después de haber finalizado el mismo.

Antes de iniciar el tratamiento con Pomalidomida y durante el mismo, le realizarán análisis de sangre periódicos debido a que el consumo de este 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 frenar el sangrado (plaquetas).

Teniendo esto último en cuenta, es que su médico le pedirá que se haga un análisis de sangre antes del tratamiento, cada semana durante las 8 primeras semanas de tratamiento y, por lo menos, una vez al mes mientras siga tomando Pomalidomida. Pudiendo así su médico ajustar la dosis o interrumpir su tratamiento con Pomalidomida dependiendo de los resultados de estos exámenes. El ajuste de la dosis o la interrupción del tratamiento también puede realizarse en base a su estado de salud general.

- ¿Cómo afecta Pomalidomida a las habilidades de conducción y uso de máquinas?

Es de destacar que algunas personas experimentan cansancio, desmayos, confusión o disminución del estado de vigilia mientras toman Pomalidomida. En caso de que esto le ocurriera a usted, no conduzca ni utilice herramientas o maquinaria.

4) ¿CÓMO DEBO TOMAR XETRANE® (POMALIDOMIDA)?

La vía de administración de este producto es oral.

Tome Xetrane® (Pomalidomida) exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración

- Tome Xetrane® (Pomalidomida) exactamente como se le prescribió y siga todas las instrucciones del programa PPE.
- Trague las de Xetrane® (Pomalidomida) enteras con agua, una vez al día. **No parta, cápsulas mastique ni abra las cápsulas.**
- **Pomalidomida puede tomarse con o sin alimentos.**
- Tome Xetrane® (Pomalidomida) aproximadamente a la misma hora cada día.
- Si está recibiendo hemodiálisis, tome Xetrane® (Pomalidomida) después de la hemodiálisis los días que la recibe.
- No abra las cápsulas de Xetrane® (Pomalidomida) ni las manipule más de lo necesario. Si toca una cápsula partida de Xetrane® (Pomalidomida) o el medicamento que se encuentra dentro de la cápsula, lave el área del cuerpo con agua y jabón de inmediato.
- Los profesionales sanitarios, cuidadores y familiares se deben poner guantes desechables cuando manipulen el blíster o la cápsula. Posteriormente, se deben quitar los guantes con cuidado para evitar la exposición cutánea, introducirlos en una bolsa de plástico de polietileno sellable y eliminarlos de acuerdo con los requisitos locales. A continuación, se deben lavar bien las manos con agua y

jabón. Las mujeres embarazadas o que sospechen que puedan estarlo no deben manipular el blíster ni la cápsula.

No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de Pomalidomida sin consultar primero con su médico.

- ¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Si toma/usa más de la dosis recetada de Xetrane® (Pomalidomida), consulte a su médico o al centro de intoxicaciones:

o Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

o Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

o Hospital Fernández (011) 4801-7767/4808-2655.

o Optativamente otros centros de intoxicaciones.

- ¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?

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

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

5) ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER XETRANE® (POMALIDOMIDA)?

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

Efectos adversos graves

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

- Fiebre, escalofríos, dolor de garganta, tos, úlceras bucales o cualquier otro signo de infección (debido a la disminución de glóbulos blancos que se ocupan de luchar frente a la infección).
- Hemorragia o moretones sin causa aparente, incluyendo hemorragias nasales y hemorragia intestinal o estomacal (debido a los efectos sobre las células sanguíneas llamadas “plaquetas”).
- Respiración rápida, pulso rápido, fiebre y escalofríos, capacidad para orinar escasa o inexistente, náuseas y vómitos, confusión, inconsciencia (debido a una infección de la sangre llamada sepsis o choque séptico).
- Diarrea grave, persistente o sanguinolenta (posiblemente acompañada de dolor de estómago o fiebre) causada por la bacteria *Clostridium difficile*.
- Dolor en el pecho o en las piernas e hinchazón, especialmente en la parte inferior de la pierna o las pantorrillas (producido por coágulos de sangre).

- Dificultad respiratoria (debido a una infección grave en el pecho, inflamación del pulmón, insuficiencia cardíaca o coágulos de sangre).
- Hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta, que puede causar dificultad respiratoria (debido a unos tipos graves de reacciones alérgicas llamadas angioedema y reacción anafiláctica).
- Ciertos tipos de cáncer de piel (carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales), que pueden producir cambios en el aspecto de la piel o bultos en la piel. Si observa cambios en el aspecto de la piel mientras toma **Xetrane® (Pomalidomida)**, informe a su médico lo antes posible.
- Recurrencia de la infección por el virus de la hepatitis B, que puede causar amarilleamiento de la piel y de los ojos, orina de color marrón oscuro, dolor abdominal en el lado derecho, fiebre, náuseas o malestar. Informe a su médico inmediatamente si observa alguno de estos síntomas.
- Erupción generalizada, temperatura corporal alta, nódulos linfáticos agrandados y efectos sobre otros órganos del cuerpo (reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos, que también se conoce como síndrome de DRESS o síndrome de hipersensibilidad a fármacos, necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson). Deje de tomar **Xetrane® (Pomalidomida)** si presenta estos síntomas y póngase en contacto con su médico o acuda al médico inmediatamente.

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

Otros efectos adversos

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

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

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

- Caída.
- Sangrado en el interior del cráneo.
- Menor capacidad para mover o sentir (sensibilidad) en las manos, pies y piernas debido a un daño neurológico (neuropatía sensitivomotora periférica).
- Entumecimiento, picor u hormigueo en la piel (parestesia).
- Sensación de que la cabeza le da vueltas, lo que le dificulta estar de pie y moverse con normalidad.
- Hinchazón causada por retención de líquidos.
- Habones (urticaria).
- Erupciones cutáneas.
- Picor en la piel.
- Herpes zóster.
- Latido 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 moretones. Puede sentirse cansado y débil, así como tener dificultades para respirar. Tendrá también una mayor predisposición a coger infecciones.
- Disminución del número de linfocitos (un tipo de glóbulos blancos) causada a menudo por una infección (linfopenia).
- Niveles bajos de magnesio en sangre (hipomagnesemia), que pueden producir cansancio, debilidad generalizada, calambres musculares e irritabilidad y que pueden producir niveles bajos de calcio en sangre (hipocalcemia), lo que puede causar entumecimiento u hormigueo en las manos, pies o labios, calambres musculares, debilidad muscular, aturdimiento, confusión.
- Niveles bajos de fosfato en sangre (hipofosfatemia), que pueden producir debilidad muscular, irritabilidad o confusión.
- Niveles altos de calcio en sangre (hipercalcemia), que pueden ralentizar los reflejos y producir debilidad de los músculos esqueléticos.
- Niveles altos de potasio en sangre que pueden producir un ritmo cardíaco anormal.
- Niveles bajos de sodio en sangre que pueden producir cansancio y confusión, contracciones musculares, ataques (convulsiones epilépticas) o coma.
- Niveles altos de ácido úrico en sangre, que pueden producir un tipo de artritis llamado gota.
- Presión arterial baja, que puede causar mareo o desmayo.
- Síntomas pseudogripales.
- Dolor o sequedad en la boca.
- Cambios en el sabor de las cosas.
- Dolor abdominal, abdomen hinchado.
- Confusión.
- Sentirse decaído (ánimo depresivo).
- Pérdida de la consciencia, desmayo.
- Opacidad en el ojo (catarata).

- Daño en los riñones.
- Incapacidad para orinar.
- Resultados anómalos en las pruebas de la función hepática.
- Infección de las vías urinarias que puede producir sensación de ardor al orinar o la necesidad de hacerlo con mayor frecuencia.
- Dolor en la pelvis.
- Pérdida de peso.

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

- Ictus.
- Inflamación del hígado (hepatitis) que puede producir picor en la piel, coloración amarillenta en la piel y en la parte blanca de los ojos (ictericia), heces de color claro, orina de color oscuro y dolor abdominal.
- La degradación de las células tumorales tiene como resultado la liberación de compuestos tóxicos en el torrente sanguíneo (síndrome de lisis tumoral). Puede derivar en problemas renales.
- Glándula tiroidea poco activa, lo que puede causar síntomas tales como cansancio, letargo, debilidad muscular, frecuencia cardíaca lenta y aumento de peso.

Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso incluso si no figura en el listado anterior.

6) ¿CÓMO DEBO CONSERVAR XETRANE® (POMALIDOMIDA)?

Conservar en su envase original a temperatura ambiente, entre 15° y 30°C, protegido de la luz.

7) INFORMACIÓN ADICIONAL

Este folleto resume la información más importante de Xetrane® (Pomalidomida), para más información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ud. puede tomar Xetrane® (Pomalidomida) hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome Xetrane® (Pomalidomida) luego de la fecha de vencimiento.

Ante cualquier inconveniente con el producto por favor complete la ficha disponible en <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llame a ANMAT responde 0800-333-1234

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N° 58.786

Elaborado en: LABORATORIO LKM S.A. – Lynch 3461/63, C.A.B.A.
DIRECTOR TECNICO: Eduardo P. Bruzzone - Farmacéutico

Fecha de la última revisión: diciembre 2021



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-125004705 - LKM - inf pacientes - Certificado N58.786

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.02.21 16:47:35 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.21 16:47:37 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Xetrane®
Pomalidomida 1, 2, 3 y 4 mg
Cápsulas duras
Vía Oral

Venta Bajo Receta Archivada

ADVERTENCIA: TOXICIDAD EMBRIOFETAL Y TROMBOEMBOLISMO VENOSO Y ARTERIAL

TOXICIDAD EMBRIOFETAL

POMALIDOMIDA ESTÁ CONTRAINDICADA EN EL EMBARAZO.

LA POMALIDOMIDA ES UN ANÁLOGO DE TALIDOMIDA. LA TALIDOMIDA ES UN PRINCIPIO ACTIVO CON ACCIÓN TERATOGENICA QUE CAUSA DEFECTOS CONGÉNITOS DE NACIMIENTO GRAVES QUE PUEDEN PONER EN PELIGRO LA VIDA U INCLUSO OCASIONAR MUERTE EMBRIOFETAL.

MUJERES EN EDAD FÉRTIL: DEBE EXCLUIRSE EL EMBARAZO PREVIO AL INICIO DEL TRATAMIENTO MEDIANTE DOS PRUEBAS DE EMBARAZO NEGATIVAS. DURANTE EL TRATAMIENTO DEBE PREVENIRSE EL EMBARAZO MEDIANTE EL USO DE 2 MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS CONFIABLES O CONTINUAMENTE ABSTENERSE DE TENER RELACIONES SEXUALES HETEROSEXUALES DURANTE EL TRATAMIENTO CON POMALIDOMIDA Y POR 4 SEMANAS TRAS LA SUSPENSIÓN DEL MISMO.


POMALIDOMIDA SE ADMINISTRA SOLAMENTE BAJO UN ESTRICTO PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE EMBARAZO (PPE).

TROMBOEMBOLISMO VENOSO Y ARTERIAL

PUEDEN OCURRIR TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP), EMBOLISMO PULMONAR (EP), INFARTO DE MIOCARDIO Y ACCIDENTE CEREBROVASCULAR (ACV), EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRATADOS CON POMALIDOMIDA.

SE RECOMIENDA UTILIZAR MEDIDAS TROMBO-PROFILÁCTICAS BASADAS EN LA EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO SUBYACENTES DEL PACIENTE.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cynthia N. Papicchio
Farmacéutica
M.N. N° 13.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papicchio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

IF-2021-125359890-APN-DGA#ANMAT
Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.


Cada cápsula de 1 mg contiene

Pomalidomida	1 mg
Manitol	48,25 mg
Almidón Pregelatinizado	3 mg
Estearil fumarato de sodio	0,25 mg

Componentes de la cápsula

Colorante amarillo oca (CI 15985)	0,0171 mg
Carmoisina E122	0,0268 mg
Colorante rojo Allura AC (CI 16035)	0,0077 mg
Colorante amarillo de quinolina (CI 47005)	0,0009 mg
Dióxido de titanio	0,2442 mg
Gelatina c.s.p.	47,5 mg

Cada cápsula de 2 mg contiene

Pomalidomida	2 mg
Manitol	96,5 mg
Almidón Pregelatinizado	6 mg
Estearil fumarato de sodio	0,5 mg

Componentes de la cápsula

Colorante amarillo oca (CI 15985)	0,002 mg
Carmoisina E122	0,1024 mg
Colorante Azul Brillante (CI 42090)	0,0016 mg

Colorante rojo Allura AC (CI 16035)	0,0026 mg
Dióxido de titanio	0,4021 mg
Gelatina c.s.p.	64 mg

Cada cápsula de 3 mg contiene:

Pomalidomida	3 mg
Manitol	144,75 mg
Almidón Pregelatinizado	9 mg
Estearil fumarato de sodio	0,75 mg

Componentes de la cápsula:

Colorante amarillo de quinolina (CI 47005)	0,0358 mg
Colorante amarillo ocaso (CI 15985)	0,0015 mg
Colorante Azul Brillante (CI 42090)	0,0307 mg
Dióxido de titanio	0,42 mg
Gelatina c.s.p.	64 mg

Cada cápsula de 4 mg contiene:

Pomalidomida	4 mg
Manitol	193 mg
Almidón Pregelatinizado	12 mg
Estearil fumarato de sodio	1 mg

Componentes de la cápsula:

Carmoisina E122	0,0015 mg
-----------------	-----------

Colorante Azul Brillante (CI 42090)	0,009 mg
Dióxido de titanio	0,4241 mg
Gelatina c.s.p.	64 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: L04AX06

Agente inmunomodulador.

INDICACIONES

Mieloma Múltiple

En combinación con Dexametasona, está indicado en pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo Lenalidomida y un inhibidor del proteasoma, y hayan demostrado progresión de la enfermedad durante el tratamiento o dentro de los 60 días de la finalización del último tratamiento.

Sarcoma de Kaposi

- En pacientes adultos con Sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida), luego del fracaso con terapia antirretroviral altamente activa (HAART, por sus siglas en inglés).
- En pacientes adultos con Sarcoma de Kaposi que son VIH negativos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Pomalidomida, un análogo de Talidomida con propiedades inmunomoduladoras, antiangiogénicas y antineoplásicas.

La actividad celular de Pomalidomida está mediada a través de su objetivo cereblon, un componente de un anillo cullin E3, un complejo enzimático ubiquitina ligasa. *In vitro*, en presencia de la droga, sustratos de proteínas (incluyendo Aiolos e Icaros) son objetivados para ubiquitinación y su subsecuente degradación conduciendo a efectos directos citotóxicos e inmunomoduladores. En ensayos celulares *in vitro*, Pomalidomida inhibió la proliferación e indujo la apoptosis de las células hematopoyéticas tumorales. Además, Pomalidomida inhibió la proliferación de las líneas celulares del mieloma múltiple resistentes a la Lenalidomida y

presentó 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 potenció la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos *natural killer* (NK) e inhibió la producción de citoquinas proinflamatorias (p. ej. TNF- α e IL-6) por los monocitos. La Pomalidomida demostró su actividad antiangiogénica *in vitro* en modelos de tumores de ratón y en células humanas de cordón umbilical

Farmacocinética

De acuerdo a publicaciones disponibles, en pacientes con mieloma múltiple que recibieron 4 mg de Pomalidomida sola o en combinación con Dexametasona, la exposición a la droga en estado estacionario se caracterizó por un área bajo la curva (AUC) (CV%) de 860 (37%) ng.h/ml y una concentración máxima (C_{max}) (CV%) de 75 (32%) ng/ml. En pacientes con sarcoma de Kaposi que recibieron 5 mg de Pomalidomida diarios, la exposición a la droga en estado estacionario se caracterizó por un área bajo la curva (AUC) de 462,3 ng.h/ml (82%) y en una concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de 53,1 ng/ml (50%).

Absorción

Según estudios publicados, luego de una administración singular oral, Pomalidomida se absorbe alcanzando una concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) a las 2 o 3 horas post dosis en pacientes con mieloma múltiple o Sarcoma de Kaposi.

La administración conjunta con una comida rica en grasas (aproximadamente 50% del contenido total de calorías) y rica en calorías (aproximadamente 800 a 1000 calorías) (conteniendo la comida aproximadamente 150, 250 y 500 a 600 calorías provenientes de proteínas, carbohidratos y grasas, respectivamente), retarda la $T_{m\acute{a}x}$ a 2,5 horas, disminuyendo la $C_{m\acute{a}x}$ media y el área bajo la curva (AUC) en sujetos sanos en aproximadamente 27% y 8%, respectivamente.

Distribución

Pomalidomida tiene un volumen aparente de distribución (Vd/F) medio de entre 62 y 138 litros en estado estable en pacientes con mieloma múltiple o Sarcoma de Kaposi.

En el semen de sujetos sanos, Pomalidomida se distribuye a una concentración de aproximadamente el 67 % del nivel de plasma aproximadamente a las 4 horas posteriores a la administración de la dosis ($\sim T_{m\acute{a}x}$) tras 4 días de administración de 2 mg una vez al día.

La unión de Pomalidomida a las proteínas plasmáticas en humanos oscila entre el 12 % y el 44 % y no es dependiente de la concentración. Pomalidomida es un substrato para P-gp.

Eliminación

Pomalidomida tiene un aclaramiento total medio del organismo (CL/F) de aproximadamente 7-10 l/h en pacientes con mieloma múltiple o Sarcoma de Kaposi.

En sujetos sanos, Pomalidomida se elimina con una mediana de semivida plasmática de aproximadamente 9,5 horas en pacientes sanos y de unas 7,5 horas en pacientes con mieloma múltiple o Sarcoma de Kaposi.

Metabolismo: Pomalidomida se metaboliza primariamente en el hígado por CYP1A2 y CYP3A4. Se han observado *in vitro* contribuciones menores de CYP2C19 y CYP2D6.

Excreción: 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.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Población de edad avanzada

Mieloma Múltiple

En general, no se observaron diferencias en efectividad en estos pacientes respecto de los más jóvenes. La información disponible indica que los pacientes mayores de 65 años son más propensos a contraer neumonía que los de edad menor o igual a 65 años.

Sarcoma de Kaposi

No hay datos suficientes para determinar si los pacientes de 65 años o más responderán de forma diferente a los pacientes más jóvenes.


Insuficiencia renal

Los parámetros farmacocinéticos de Pomalidomida no se vieron afectados de forma destacable en los pacientes con insuficiencia renal moderada (30 mL/min \leq CLcr < 60 mL/min) o severa (15 mL/min \leq CLcr < 30 mL/min) en comparación con los pacientes con la función renal normal (CLcr \geq 60 mL/min). La exposición media (AUC) a Pomalidomida aumentó en un 38% en los pacientes con insuficiencia renal grave que precisaban diálisis (CLcr < 30 mL/min requiriendo diálisis) y en un 40% en pacientes con estadio final de enfermedad renal (CLcr < 15 mL/min) en los días que no recibieron diálisis. En los pacientes con insuficiencia renal grave que precisaban diálisis el aclaramiento estimado por diálisis es aproximadamente 12 L/h el que es más alto que el aclaramiento total del organismo indicando que la hemodiálisis remueve a la Pomalidomida de la circulación sanguínea.

Insuficiencia hepática

La exposición media a Pomalidomida aumentó en un 51 %, 58% y 72% en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa, definida de acuerdo con los criterios Child-Pugh, respectivamente.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Cynthia N. Papicchio
Farmacéutica
M.N. N° 13.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papicchio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

IF-2021-125359890-APN-DGA#ANMAT
DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apostada
Laboratorio LKM S.A.
Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

Las mujeres con potencial reproductivo deben realizar una prueba de embarazo negativa y utilizar métodos anticonceptivos antes de iniciar el tratamiento con Xetrane® (Pomalidomida).

Dosis recomendada

Mieloma Múltiple

La dosis inicial recomendada de Pomalidomida es de 4 mg administrados una vez al día por vía oral, con o sin alimentos, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad. Pomalidomida debe administrarse en combinación con Dexametasona.

Sarcoma de Kaposi

La dosis recomendada es 5 mg de Pomalidomida administrada una vez al día por vía oral, con o sin alimentos, en los días del 1 al 21 de cada ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Continuar con la terapia de antirretrovirales altamente activos (HAART, por sus siglas en inglés), como tratamiento del VIH en pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA.

Administración

Las cápsulas de Xetrane® (Pomalidomida) deben tragarse enteras con agua. Los pacientes no deben romper, masticar, ni abrir las cápsulas. Pomalidomida puede administrarse con o sin alimentos.

Ajuste de dosis

Ajustes de dosis por reacciones adversas hematológicas

Mieloma múltiple: modificación de dosis debido a reacciones adversas hematológicas

Iniciar un nuevo ciclo de Pomalidomida en pacientes con mieloma múltiple cuando el recuento de neutrófilos sea de al menos 500/mcL y el recuento de plaquetas sea de al menos 50.000/mcL.

Tabla 1: Instrucciones para la modificación de las dosis de Pomalidomida por toxicidad hematológica en mieloma múltiple:

Reacción adversa	Severidad	Modificación de dosis
Neutropenia	RAN <500 por mcL o neutropenia febril (fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ y RAN < 1.000 por mcL).	Interrumpir el tratamiento con Xetrane® (Pomalidomida). Seguir el hemograma completo semanalmente.
	RAN vuelve a ≥ 500 por mcL.	Reanudar el tratamiento con 1 mg menos de Xetrane® (Pomalidomida) que la dosis previa.*
	Con cada disminución posterior a <500 por mcL.	Interrumpir el tratamiento con Xetrane® (Pomalidomida).
	RAN vuelve a ≥ 500 por mcL.	Reanudar el tratamiento con 1 mg menos de Xetrane® (Pomalidomida) que la dosis previa.*
Trombocitopenia	Recuento de plaquetas < 25.000 por mcL.	Interrumpir el tratamiento con Xetrane® (Pomalidomida). Seguir el hemograma completo semanalmente.
	Recuento de plaquetas vuelve a ≥ 50.000 por mcL.	Reanudar el tratamiento con 1 mg menos de Xetrane® (Pomalidomida) que la dosis previa.*

	Con cada disminución posterior a < 25.000 por mL.	Interrumpir el tratamiento con Xetrane® (Pomalidomida) hasta que el recuento de plaquetas sea igual o mayor a 50.000 por mL.
	Recuento de plaquetas vuelve a 50.000 por mL.	Reanudar el tratamiento con 1 mg menos de Xetrane® (Pomalidomida) que la dosis previa.*
Exantema	Exantema de grado 2 o grado 3.	Considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con Xetrane® (Pomalidomida).
	Exantema de grado 4 o formación de ampollas [incluyendo angioedema, reacción anafiláctica, erupción ampollosa o exfoliativa o si se sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS)].	Suspender definitivamente el tratamiento.
Otros	Otras reacciones adversas relacionadas con Pomalidomida de grado mayor o igual a 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 mayor o igual a 2 antes de reanudar el tratamiento).

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

*Discontinuar Xetrane® (Pomalidomida) en forma permanente si la dosis de 1 mg una vez al día no es tolerada.

Sarcoma de Kaposi: modificación de dosis debido a reacciones adversas hematológicas

Iniciar un nuevo ciclo de Pomalidomida en pacientes con sarcoma de Kaposi cuando el recuento de neutrófilos sea de al menos 1000/mcl y el recuento de plaquetas sea de al menos 75.000/mcl.

Tabla 2: Instrucciones para la modificación de las dosis de Pomalidomida por toxicidad hematológica en Sarcoma de Kaposi:

Toxicidad	Severidad	Modificación de dosis
Neutropenia	ANC 500 o menos de 1.000/mcl	<u>Día 1 del ciclo:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el tratamiento con Xetrane® (Pomalidomida) hasta que el valor de ANC sea mayor o igual a 1.000/mcl. • Reanudar el tratamiento con la misma dosis. <u>Durante el ciclo:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Continuar Xetrane® (Pomalidomida) con la dosis actual.
	ANC menos de 500/mcl	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el tratamiento con Xetrane® (Pomalidomida) hasta que el valor de ANC sea mayor o igual a 1.000/mcl. • Continuar Xetrane® (Pomalidomida) con la dosis actual.
Neutropenia febril	ANC menor a 1000/mcl y un solo episodio de fiebre mayor o igual a 38.3°C o ANC menor a 1000/mcl y fiebre sostenida mayor o igual a 38°C por más de 1 hora	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el tratamiento con Xetrane® (Pomalidomida) hasta que el valor de ANC sea mayor o igual a 1.000/mcl. • Continuar Xetrane® (Pomalidomida) con 1 mg menos de Xetrane® (Pomalidomida)

		que la dosis previa.*
Trombocitopenia	Recuento de plaquetas de 25.000 o menos de 50.000/mcl	<u>Día 1 del ciclo:</u> • Interrumpir el tratamiento con Xetrane® (Pomalidomida) hasta que el recuento de plaquetas sea mayor o igual a 50.000/mcl. • Reanudar el tratamiento con la misma dosis. <u>Durante el ciclo:</u> • Continuar Xetrane® (Pomalidomida) con la dosis actual.
	Recuento de plaquetas menor a 25.000/mcl	• Interrumpir el tratamiento con Xetrane® (Pomalidomida) en forma permanente.

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

*Discontinuar Xetrane® (Pomalidomida) en forma permanente si la dosis de 1 mg una vez al día no es tolerada.

Modificación de dosis debido a reacciones adversas no-hematológicas

Suspender en forma permanente el tratamiento con Pomalidomida en caso de angioedema, anafilaxia, erupción de grado 4, exfoliación de la piel, bulas (ampollas), o cualquier otra reacción dermatológica severa.

En el caso de otras reacciones adversas de Grado 3 o 4, el médico debe considerar interrumpir el tratamiento y reanudarlo con 1 mg menos que la dosis previa una vez que se haya disminuido la reacción adversa a un grado inferior o igual a 2, según criterio médico.

Modificación de dosis debido a la acción de inhibidores potentes de CYP1A2

Evitar la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP1A2. Si la administración de inhibidores potentes del CYP1A2 en forma concomitante con Pomalidomida es inevitable, reducir la dosis de Pomalidomida a 2 mg.

Modificación de dosis en pacientes con insuficiencia renal severa sometidos a hemodiálisis

Los días de hemodiálisis, los pacientes deben tomar la dosis de Pomalidomida una vez terminado el procedimiento.

- Para pacientes con Mieloma Múltiple con insuficiencia renal severa sometidos a diálisis, reducir la dosis recomendada a 3 mg diarios por vía oral.
- Para pacientes con Sarcoma de Kaposi con insuficiencia renal severa sometidos a diálisis, reducir la dosis recomendada a 4 mg diarios por vía oral.

Modificación de dosis en pacientes con insuficiencia hepática

- *Mieloma múltiple:* En pacientes con mieloma múltiple con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh A o B), reducir la dosis recomendada a 3 mg diarios por vía oral. En pacientes con mieloma múltiple con insuficiencia hepática aguda (Child-Pugh C), reducir la dosis recomendada a 2 mg por vía oral.
- *Sarcoma de Kaposi:* En pacientes con sarcoma de Kaposi con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (Child-Pugh A, B o C), reducir la dosis recomendada a 3 mg diarios por vía oral.

Empleo en pediatría

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

Empleo en ancianos

Mieloma Múltiple

De acuerdo a los estudios publicados, en general no se observaron diferencias en efectividad en los pacientes mayores de 65 años respecto de los más jóvenes. La información disponible indica que los pacientes mayores de 65 años son más propensos a contraer neumonía que los de edad menor o igual a 65 años.

Sarcoma de Kaposi

No hay datos suficientes para determinar si los pacientes de 65 años o más responderán de forma diferente a los pacientes más jóvenes.

CONTRAINDICACIONES


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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Toxicidad embriofetal

Pomalidomida es un análogo de la Talidomida y su uso está contraindicado durante el embarazo ya que la Talidomida es un teratógeno humano conocido que causa defectos congénitos graves o incluso muerte embriofetal. Es por esto, que en todas las pacientes deben cumplirse las condiciones del Programa de prevención de embarazo (PPE) a menos que exista evidencia fiable de que la paciente no tiene capacidad de gestación.

Como se mencionó previamente, la Talidomida es un teratógeno conocido en humanos, que con alta frecuencia causa defectos congénitos graves que pueden poner en peligro la vida del niño, entre ellos se incluyen: amelia (ausencia de miembros), focomelia (extremidades cortas), hipoplasticidad de los huesos, ausencia de los huesos, anomalías del oído externo (incluyendo anotia, pabellón auricular micro, conductos auditivos externos ausentes o pequeños), parálisis facial, anormalidades oculares (anofthalmia y microftalmia), y defectos congénitos del corazón. También se han documentado malformaciones genitales y del tracto alimentario y urinario, y se

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 13.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

IF-2021-125359890-APN-DGA#ANMAT

Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

ha reportado mortalidad en el momento del nacimiento o poco después del mismo en aproximadamente un 40 % de los niños.

Cabe destacar que según estudios disponibles en la literatura, Pomalidomida fue teratogénica tanto en ratas como en conejos cuando se la administró durante el período de la organogénesis. Pomalidomida atravesó la placenta después de su administración a conejas en gestación. Si esta droga se utiliza durante el embarazo o si la paciente quedase embarazada durante el tratamiento, se le deberá advertir respecto al potencial riesgo para el feto.

En caso de que ocurriese el embarazo ocurre durante el tratamiento, discontinuar la droga de inmediato y derivar a la paciente a un obstetra/ginecólogo con experiencia en toxicidad reproductiva para que evalúe su condición y le brinde el asesoramiento necesario.

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

Se considera que una paciente o la pareja de un paciente varón no tiene capacidad de gestación si cumple por lo menos con uno de los siguientes criterios: edad ≥ 50 años y con amenorrea natural durante ≥ 12 meses (la amenorrea después de un tratamiento oncológico o durante la lactancia no descarta la capacidad de gestación), insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista, salpingooforectomía bilateral o histerectomía previas, genotipo XY, síndrome de Turner o agenesia uterina.

Mujeres con capacidad de gestación

Dado que Pomalidomida puede llegar a causar daño fetal si se administra durante el embarazo, las mujeres con capacidad de gestación deben evitar el embarazo desde, al menos 4 semanas antes del comienzo del tratamiento con Xetrane® (Pomalidomida), durante el tratamiento, durante las interrupciones de dosis y por al menos 4 semanas después de completar el tratamiento.

Asesoramiento

En mujeres con capacidad de gestación, Xetrane® (Pomalidomida) está contraindicada a menos que la paciente cumpla todas las condiciones del PPE que se indican a continuación:

- Comprende el riesgo teratogéno esperado para el feto.
- Comprende la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, desde al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la duración completa del mismo y durante, al menos, 4 semanas después de finalizarlo.
- Incluso si una mujer con capacidad de gestación tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.
- Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
- Está informada y comprende las potenciales consecuencias del embarazo y la necesidad de consultar rápidamente a un especialista si hay riesgo de embarazo.
- Comprende la necesidad de comenzar el tratamiento tan pronto como se le dispense Xetrane® (Pomalidomida) y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 13.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

IF-2021-125359890-APN-DGA#ANMAT
Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.


- Comprende la necesidad de realizar pruebas de embarazo y acepta hacérselas cada 4 semanas, excepto en el caso de que se haya sometido previamente a una ligadura de trompas de eficacia confirmada.
- Confirma que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de Xetrane® (Pomalidomida).

El médico prescriptor debe comprobar que, en el caso de las mujeres con capacidad de gestación: la paciente cumple las condiciones del PPE, incluida la confirmación de que tiene un nivel de comprensión adecuado, y que la paciente ha aceptado las condiciones mencionadas anteriormente.

Anticoncepción

Las pacientes mujeres con capacidad de gestación deben comprometerse a mantener una abstinencia sexual heterosexual continua, la cual será confirmada mensualmente, o utilizar simultáneamente dos métodos anticonceptivos confiables, comenzando 4 semanas antes del inicio del tratamiento con Xetrane® (Pomalidomida), durante el tratamiento, durante las interrupciones de dosis y continuarse por 4 semanas seguidas a la discontinuación del tratamiento con Xetrane® (Pomalidomida), con el objetivo de evitar el embarazo durante este periodo. El método de anticoncepción altamente eficaz puede ser: ligamento de trompas, sistema de liberación intrauterino de Levonorgestrel, hormonal (inhibidores de la ovulación que contienen progestágeno solo (ej: Desogestrel), inyecciones, parches hormonales, anillos vaginales, implantes, sistemas “depot” de liberación de acetato de medroxiprogesterona) o la vasectomía de su pareja (la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos). Y el método anticonceptivo eficaz adicional puede ser: preservativos masculinos de látex o sintéticos, diafragma o capuchón cervical. Tal y como se mencionó previamente, la anticoncepción debe comenzar 4 semanas previas al inicio del tratamiento con Xetrane® (Pomalidomida), durante el tratamiento, durante las interrupciones de dosis y continuar por 4 semanas después de la discontinuación del tratamiento. La anticoncepción confiable está indicada aun cuando haya habido historia de infertilidad, a menos que sea debida a histerectomía. De ser necesario, las mujeres en edad fértil deberán ser derivadas a un proveedor calificado de métodos anticonceptivos.

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

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

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

Pruebas de embarazo

Pomalidomida puede causar daño fetal cuando se administra durante el embarazo.

Se debe verificar el estado de embarazo de las mujeres con capacidad de gestación antes de iniciar el tratamiento con Xetrane® (Pomalidomida) y durante el tratamiento. Debe advertirse a las mujeres con capacidad de gestación que deben evitar el embarazo 4 semanas antes del tratamiento, mientras estén en tratamiento con Xetrane® (Pomalidomida), durante las interrupciones de dosis y hasta por lo menos 4 semanas de finalizado el tratamiento.

Deben obtenerse dos pruebas de embarazo negativas antes de iniciar el tratamiento. La primera prueba, debería realizarse entre los 10-14 días y la segunda dentro de las 24 horas previas al inicio del tratamiento con Xetrane® (Pomalidomida). Una vez iniciado el tratamiento, las pruebas de embarazo deberían realizarse una vez por semana durante el primer mes, y, luego, una vez por mes en mujeres con capacidad de gestación con ciclos menstruales regulares o cada dos semanas en mujeres con capacidad de gestación y con ciclos menstruales irregulares.

En caso de que una paciente pierda su período o en caso de que observe alguna anomalía en su sangrado menstrual, se le deben realizar pruebas de embarazo y la paciente deberá recibir el asesoramiento correspondiente. El tratamiento con Xetrane® (Pomalidomida) debe interrumpirse durante esta evaluación.


Las pruebas de embarazo realizadas a las mujeres con capacidad de gestación deben poseer una sensibilidad mínima de 25 mUI/ml y deben realizarse bajo supervisión médica, conforme a la práctica habitual, tal como se describe a continuación. Cabe destacar, que este requisito incluye también a las mujeres con capacidad de gestación que practican una abstinencia sexual absoluta y continua.

Hombres

Según bibliografía disponible, Pomalidomida está presente en el semen de aquellos pacientes que recibieron el fármaco. Por consiguiente, los hombres deben usar siempre preservativos de látex o sintéticos durante cualquier contacto sexual con mujeres con capacidad reproductiva, durante el tratamiento con Pomalidomida y hasta 28 días después de discontinuarlo, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los hombres en tratamiento con Pomalidomida no deben donar esperma.

Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación potencialmente prolongado, como la insuficiencia hepática, todos los pacientes varones que tomen todos los pacientes varones que tomen Xetrane® (Pomalidomida) deben cumplir los siguientes requisitos:

- Comprender el riesgo teratógeno esperado si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con capacidad de gestación.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 13.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

IF-2021-125359890-APN-DGA#ANMAT
Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.


- Comprender la necesidad del uso de reservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con capacidad de gestación durante el tratamiento y durante los 28 días posteriores a la interrupción de la dosis y/o la suspensión del tratamiento.
- Comprender la necesidad del uso de preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con capacidad de gestación que no utiliza métodos anticonceptivos eficaces, durante el tratamiento y durante los 28 días posteriores a la interrupción de la dosis y/o la suspensión del tratamiento. Los varones vasectomizados deben utilizar preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación, dado que Pomalidomida puede estar presente en el semen aún en ausencia de espermatozoides.
- Comprender que si su pareja queda embarazada mientras él toma Xetrane® (Pomalidomida) o durante los 28 días posteriores a la suspensión del tratamiento, debe informar inmediatamente a su médico y que es recomendable derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología para que la evalúe y asesore.

Donación de sangre

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento con Pomalidomida y durante 1 mes después de la discontinuación del mismo, debido a que la sangre podría ser dada a una paciente embarazada cuyo feto no debe ser expuesto a Pomalidomida.

Lactancia

No existe información acerca de la presencia de Pomalidomida en la leche humana, los efectos de Pomalidomida en el lactante, o los efectos de Pomalidomida en la producción de leche. De acuerdo con la bibliografía disponible, Pomalidomida fue excretada en la leche de ratas lactantes.

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

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

No existen estudios para evaluar el potencial carcinogénico de la Pomalidomida.

De acuerdo a bibliografía disponible, en un estudio de toxicología a dosis repetida de 9 meses de duración, uno de doce monos administrado con 1 mg/kg de Pomalidomida (una exposición aproximadamente 15 veces mayor que la exposición de los pacientes a la dosis recomendada de 4 mg/día) desarrolló leucemia mieloide aguda.

Pomalidomida no resultó mutagénica o clastogénica en una batería de ensayos incluyendo: el de mutaciones bacterianas (test de Ames), el ensayo *in vitro* con linfocitos de sangre periférica humana y la prueba de micronúcleos en ratas a las que les fueron administradas dosis de hasta 2000 mg/kg/día de manera oral.

Según bibliografía, se realizó un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, en el que los machos tratados con Pomalidomida fueron apareados con hembras tratadas o no tratadas. La Pomalidomida fue administrada a machos y hembras a dosis de 25 a 1000

mg/kg/día. Cuando los machos tratados en este estudio fueron apareados con hembras tratadas, hubo un aumento en la pérdida post-implantación y una reducción en la cantidad media de embriones viables con todos los niveles de dosis. No se registraron otros efectos en las funciones reproductivas ni en el número de embarazos. La dosis más baja evaluada en animales resultó en una exposición bajo la curva (AUC) de aproximadamente 100 veces la exposición registrada en humanos a la dosis recomendada de 4 mg/día. 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.

Tromboembolismo venoso y arterial

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. El uso de agentes eritropoyéticos conlleva un riesgo de eventos trombóticos incluyendo tromboembolismo. Por lo tanto, deben emplearse con precaución tanto los agentes eritropoyéticos como otros agentes que puedan aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.


Incremento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Pembrolizumab se agrega al tratamiento con análogos de Talidomida y Dexametasona

No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo de bloqueo PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de Talidomida más Dexametasona por fuera de ensayos clínicos controlados.

Toxicidad hematológica

Mieloma múltiple

Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten y 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. Además, deberá monitorearse a los pacientes para detectar toxicidades hematológicas, especialmente neutropenia. Deben controlarse los recuentos sanguíneos completos semanalmente durante las primeras 8 semanas y mensualmente de ahí en adelante. Los pacientes pueden requerir la interrupción y/o modificación de la dosis.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 13.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

IF-2021-125359890-APN-DGA#ANMAT
Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.


Sarcoma de Kaposi

Deberá monitorearse a los pacientes para detectar toxicidades hematológicas, especialmente disminución de neutrófilos. Deben realizarse recuentos sanguíneos completos cada dos semanas durante las primeras 12 semanas y luego en forma mensual de ahí en adelante. Se debe interrumpir, reducir la dosis, o suspender el tratamiento con Pomalidomida en forma permanente, en función de la gravedad de la reacción

Hepatotoxicidad

Se han observado concentraciones notablemente elevadas de alanina aminotransferasa y bilirrubina en los pacientes tratados con Pomalidomida. Se han notificado también casos de hepatitis que provocaron la suspensión de Pomalidomida. Se recomienda controlar en forma mensual la función hepática durante los primeros 6 meses de tratamiento con Pomalidomida y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado. Se debe suspender Pomalidomida si las enzimas hepáticas aumentan. Una vez que las enzimas hepáticas vuelvan a los valores basales, se puede considerar la posibilidad de un tratamiento en una dosis menor.

Reacciones cutáneas severas

Se han reportado reacciones cutáneas severas incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica y reacción a la droga con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). DRESS puede presentarse como reacciones cutáneas (tales como rash o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre y/o linfadenopatía con complicaciones sistémicas, así como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y/o pericarditis. Estas reacciones pueden ser fatales. Debe considerarse la interrupción o discontinuación del tratamiento por rash cutáneo de Grados 2 o 3. Debe discontinuarse Pomalidomida de manera permanente en caso de erupción cutánea de grado 4, erupción exfoliativa o ampollosa, o por otras reacciones cutáneas severas como DRESS, Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica.

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

Se han notificado angioedema, reacción anafiláctica y reacciones dermatológicas graves, tales como SSJ, NET y síndrome de DRESS, con el uso de Pomalidomida. Los médicos deben informar a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y deben indicarles que busquen atención médica inmediata si desarrollan estos síntomas. En caso de que el paciente presente erupción ampollosa o exfoliativa, o si se sospecha de SSJ, NET o síndrome de DRESS se debe interrumpir el tratamiento con Pomalidomida y no se debe reanudar con posterioridad. Según la bibliografía disponible, se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves asociadas a Talidomida o Lenalidomida dado que estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad y no deben tomar Pomalidomida. Es necesario considerar la interrupción o suspensión de Pomalidomida si se presenta exantema de Grado 2 o 3. Por último, en caso de que el paciente presente angioedema o reacción anafiláctica es necesario suspender el tratamiento de forma permanente.

Mareo y estado de confusión

Deberá recomendarse a los pacientes que eviten situaciones en las que los mareos o la confusión puedan ser un problema y que no tomen otros medicamentos que puedan causar mareos o confusión sin el adecuado asesoramiento médico.

Neuropatía

Se deben adoptar las precauciones adecuadas al considerar el tratamiento con Pomalidomida de pacientes con neuropatías.

Riesgo de segundas neoplasias malignas primarias

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.

Sumado a esto y según información disponible, se han reportado casos de leucemia mielógena aguda en pacientes que recibieron Pomalidomida en terapia experimental para otras enfermedades que no fueran mieloma múltiple.

Síndrome de lisis tumoral

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han reportado casos de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluyendo casos fatales, con Lenalidomida. La LMP se reportó varios meses a varios años luego de comenzar el tratamiento con Lenalidomida. Los casos generalmente fueron reportados en pacientes que recibían en forma concomitante Dexametasona o que habían recibido 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 testeado 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 de que se sospeche de LMP, deben suspenderse las dosis posteriores hasta que se haya excluido este diagnóstico. Si se confirma la LMP, Pomalidomida deberá ser discontinuada en forma permanente.

Cynthia N. Papicchio
Farmacéutica
M.N. N° 13.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papicchio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

IF-2021-125359890-APN-DGA#ANMAT
Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.


Trastornos tiroideos

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

Disfunción cardíaca significativa

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

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han observado EPI y acontecimientos asociados que incluyen casos de neumonitis con Pomalidomida. Motivo por el cual, 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. Es necesario interrumpir la administración de Pomalidomida durante la investigación de estos síntomas. De confirmarse la EPI, debe iniciarse el tratamiento adecuado. La única posibilidad de reanudar el tratamiento con Pomalidomida es posterior a una evaluación exhaustiva de los beneficios y los riesgos.


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.

Interacciones

Cómo afecta Pomalidomida a las concentraciones de otras drogas

En lo que respecta a la inhibición o inducción de la isoenzima P450 o inhibición de transportadores, no es de esperarse que Pomalidomida pueda causar interacciones medicamentosas farmacocinéticas de relevancia clínica cuando se administra de forma concomitante con sustratos de estas enzimas o transportadores. Cabe destacar, que 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.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 13.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

IF-2021-125359890-APN-DGA#ANMAT

Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

Drogas que afectan las concentraciones plasmáticas de Pomalidomida

Inhibidores de CYP1A2

Se recomienda evitar la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP1A2 (por ejemplo, Ciprofloxacina y Fluvoxamina). Si la co-administración es inevitable, reducir la dosis de Pomalidomida.

Dexametasona

La Dexametasona es un inductor leve a moderado de varias enzimas CYP, incluido el CYP3A. Según bibliografía disponible, al administrar a pacientes con mieloma múltiple múltiples dosis concomitantes de hasta 4 mg de Pomalidomida junto con dosis de 20 mg a 40 mg de Dexametasona no se observó ningún efecto sobre la farmacocinética de Pomalidomida en comparación con la Pomalidomida administrada de manera individual.

Por otro lado, se desconoce el efecto de Dexametasona sobre la Warfarina. Igualmente, se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

Empleo en pediatría

La seguridad y eficacia en niños no han sido establecidas.

Empleo en ancianos

Mieloma Múltiple

De acuerdo a los estudios publicados, en general no se observaron diferencias en efectividad en los pacientes mayores de 65 años respecto de los más jóvenes. La información disponible indica que los pacientes mayores de 65 años son más propensos a contraer neumonía que los de edad menor o igual a 65 años.

Sarcoma de Kaposi

No hay datos suficientes para determinar si los pacientes de 65 años o más responderán de forma diferente a los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

Para pacientes con insuficiencia renal severa que requieran diálisis, administrar Pomalidomida luego de completar la hemodiálisis los días de diálisis debido a que la exposición a Pomalidomida podría verse disminuida significativamente durante la diálisis.

Insuficiencia hepática

Pomalidomida se metaboliza principalmente en el hígado. Se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Consumo de tabaco

El consumo de tabaco reduce el AUC de Pomalidomida debido a la inducción del CYP1A2.

Deberá advertirse a los pacientes que fumar puede reducir la eficacia de la Pomalidomida.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Manipulación y eliminación

Debe tenerse especial cuidado al manipular Xetrane® (Pomalidomida).

Las cápsulas de Xetrane® (Pomalidomida) no se deben abrir ni triturar.

Si el polvo de las cápsulas de Xetrane® (Pomalidomida) llegara a entrar en contacto con la piel, debe lavarse la piel inmediatamente con abundante agua y jabón.

Si el polvo de Xetrane® (Pomalidomida) llegara a entrar en contacto con las membranas mucosas, debe lavarlas con abundante agua a presión.

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

Precauciones adicionales

Los pacientes no deben donar sangre, semen o esperma durante el tratamiento (incluyendo los períodos de interrupción de la dosis) ni en el plazo de 28 días después de la interrupción del tratamiento con Pomalidomida debido a que la sangre podría ser dada a una paciente embarazada cuyo feto no debe ser expuesto a Pomalidomida.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Pomalidomida en combinación con Dexametasona

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

neumonía (9,3 %). Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen neutropenia febril (4,0 %), neutropenia (2,0 %), trombocitopenia (1,7 %) y reacciones adversas de TEV (1,7 %). Se observó que las reacciones adversas tendían a ocurrir con mayor frecuencia dentro de los primeros 2 ciclos de tratamiento con Pomalidomida.

Tabla de reacciones adversas

Pomalidomida en combinación con Dexametasona

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

Las frecuencias de las reacciones adversas son las notificadas en el grupo de Pomalidomida más Dexametasona del estudio. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de SOC (por sus siglas en inglés) y de frecuencia. Las frecuencias se definen, según las guías actuales, como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 3. Todas las reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas 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>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	<p>Poco frecuentes: Carcinoma de piel de células basales. Carcinoma de piel de células escamosas</p>	<p>Poco frecuentes: Carcinoma de piel de células basales. Carcinoma de piel de células escamosas</p>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<p>Muy frecuentes: Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia</p>	<p>Muy frecuentes: Neutropenia Trombocitopenia Anemia</p>

	Frecuentes: Neutropenia febril	Frecuentes: Neutropenia febril Leucopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes: Disminución del apetito Frecuentes: Hipertensión Hiponatremia	Frecuentes: Hipertensión 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 hepatobiliares	Poco frecuentes: Hiperbilirrubinemia	Poco frecuentes: Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: Erupción Prurito	Frecuentes: Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: Dolor óseo Espasmos musculares	Frecuentes: Dolor óseo Poco frecuentes: Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes: Insuficiencia renal Retención urinaria	Frecuentes: Insuficiencia renal Poco frecuentes:

		Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: Dolor pélvico	Frecuentes: Dolor pélvico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la 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 postcomercialización

Además de las reacciones adversas anteriores, la siguiente **Tabla 4** deriva de los datos reunidos a partir de la supervisión postcomercialización.

Tabla 4. RAM notificadas en pacientes tratados con Pomalidomida durante el uso postcomercialización.

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 sistema inmunológico	Frecuentes: Angioedema Urticaria Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica	Frecuentes: Angioedema Urticaria Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes: Hipotiroidismo	
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:	Poco frecuentes: Accidente cerebrovascular Hemorragia intracraneal

	Accidente cerebrovascular	
Trastornos cardíacos	Frecuentes: Insuficiencia cardíaca Fibrilación auricular Infarto de miocardio	Frecuentes: Insuficiencia cardíaca Fibrilación auricular Poco frecuentes: Infarto de miocardio
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	Frecuentes: Epistaxis Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuentes: Epistaxis Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes: Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida: Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de 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

Como ya se mencionó previamente, 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

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

Infección

Las infecciones notificadas con mayor frecuencia fueron la neumonía y la infección del tracto respiratorio superior.

Eventos tromboembólicos

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

Neuropatía periférica

Pomalidomida en combinación con Dexametasona

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Según bibliografía, se han evaluado dosis de Pomalidomida de hasta 50 mg en dosis única en voluntarios sanos y 10 mg en múltiples dosis una vez al día en pacientes con mieloma múltiple sin que se haya notificado ningún caso de reacción adversa grave relacionada con sobredosis. En los mencionados estudios, se observó que Pomalidomida se elimina 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:

o Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

o Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

o Hospital Fernández (011) 4801-7767/4808-2655.

o Optativamente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 21 cápsulas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura ambiente, entre 15° y 30°C, protegido de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N° 58.786

Elaborado en: LABORATORIO LKM S.A. – Lynch 3461/63, C.A.B.A.
DIRECTOR TECNICO: Eduardo P. Bruzzone – Farmacéutico.

Fecha de la Última Revisión: diciembre 2021

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 13.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

IF-2021-125359890-APN-DGA#ANMAT
Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.

Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
LABORATORIO LKM S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-125004705 - LKM - Prospectos - Certificado N58.786.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.02.21 16:47:17 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.21 16:47:18 -03:00