



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **0856**

BUENOS AIRES, **24 ENE 2017**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016528-16-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada IMNOVID / POMALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, POMALIDOMIDA 1 mg - 2 mg - 3 mg - 4 mg; aprobada por Certificado Nº 57.999.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

*1*

*o*



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 0856

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada IMNOVID / POMALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, POMALIDOMIDA 1 mg - 2 mg - 3 mg - 4 mg; aprobada por Certificado N° 57.999 y Disposición N° 7730/16, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., cuyos textos constan de fojas 149 a 259, para los prospectos y de fojas 273 a 311, para la información para el paciente.

✓

d ✓



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **0856**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7730/16 los prospectos autorizados por las fojas 149 a 185 y la información para el paciente autorizada por las fojas 273 a 285, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 57.999 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-016528-16-9

DISPOSICIÓN Nº **0856**

Jfs

*[Handwritten signature]*  
**DR. ROBERTO LEÓN**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

*[Handwritten mark]*



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**0856** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.999 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: IMNOVID / POMALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, POMALIDOMIDA 1 mg - 2 mg - 3 mg - 4 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7730/16.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006709-15-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 7730/16.	Prospectos de fs. 149 a 259, corresponde desglosar de fs. 149 a 185. Información para el paciente de fs. 273 a 311, corresponde desglosar de fs. 273 a 285.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma MONTE VERDE S.A., Titular del Certificado de Autorización N°  
57.999 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....**24 ENE 2017**.....del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-016528-16-9

DISPOSICIÓN N°

Jfs

**0856**

**DR. ROBERTO LEÓN**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

d 2

PROYECTO DE PROSPECTO

0856



24 ENE 2017

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

**Venta Bajo receta archivada**

**FÓRMULA:**

Cápsula de 1 mg

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

Cada cápsula de 1 mg contiene:

Pomalidomida.....1 mg

Excipientes:

Manitol.....53.68 mg

Almidón Pregelatinizado<sup>(1)</sup> .....70.00 mg

Estearil Fumarato de Sodio.....0.32 mg

<sup>(1)</sup>Almidón Pregelatinizado (Almidón de maíz)

Composición de la cápsula:

Gelatina.....37.482 mg

Dióxido de Titanio.....0.359 mg

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

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

Composición de la Tinta de la cápsula:

Tinta Blanca:

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

POM PI AR- 002/SEP 16 (Imnovid\_EU\_PI\_V10)

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Polloia  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558.018

0856



Tinta Negra:

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

Cápsula de 2 mg

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

Cada cápsula de 2 mg contiene:

Pomalidomida.....2 mg

Excipientes:

Manitol.....107.36 mg

Almidón Pregelatinizado<sup>(1)</sup> .....140.00 mg

Estearil Fumarato de Sodio.....0.64 mg

<sup>(1)</sup>Almidón Pregelatinizado (Almidón de maíz)

Composición de la cápsula:

Gelatina.....59.494 mg

Dióxido Titanio.....0.867 mg

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

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

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

Composición de la Tinta de la cápsula:

Tinta Blanca:

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

Cápsula de 3 mg

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

POM PI AR- 002/SEP 16 (Imnovid\_EU\_PI\_V10)

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastangrea  
APODERADA

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558.018

0856



Cada cápsula de 3 mg contiene:

Pomalidomida.....3 mg

Excipientes:

Manitol.....75.75 mg

Almidón Pregelatinizado<sup>(1)</sup> .....100.80 mg

Estearil Fumarato de Sodio.....0.45 mg

<sup>(1)</sup>Almidón Pregelatinizado (Almidón de maíz)

Composición de la cápsula:

Gelatina.....59.849 mg

Dióxido Titanio.....0.866 mg

Indigotina, (E 132).....0.188 mg

Óxido de Hierro amarillo , (E 172).....0.077 mg

Composición de la Tinta de la cápsula:

Tinta Blanca:

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

Cápsula de 4 mg

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

Cada cápsula de 4 mg contiene:

Pomalidomida.....4 mg

Excipientes:

Manitol.....101.00 mg

Almidón Pregelatinizado<sup>(1)</sup> .....134.40 mg

POM PI AR- 002/SEP 16 (Imnovid\_EU\_PI\_V10) Ma. Del Carmen Mastandrea APODERADA

MONTE VERDE S.A.  
Farma. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
O.N.I. 16.558.018

0856



Estearil Fumarato de Sodio.....0.60 mg

<sup>(1)</sup>Almidón Pregelatinizado (Almidón de maíz)

Composición de la cápsula:

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

Composición de la Tinta de la cápsula:

Tinta Blanca:

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

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Agente inmunomodulador, código ATC: L04AX06

**INDICACIONES**

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

**ACCION FARMACOLÓGICA:**

**Mecanismo de acción**

Pomalidomida es un medicamento con actividad tumoricida directa contra el mieloma, con actividad inmunomoduladora y que es capaz de inhibir el apoyo de las células del estroma para el crecimiento de las células cancerosas del mieloma múltiple. En concreto, pomalidomida inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células hematopoyéticas tumorales. Además, pomalidomida inhibe la proliferación de las líneas celulares de mieloma múltiple resistentes a lenalidomida y presenta un efecto sinérgico con dexametasona tanto en las líneas celulares de mieloma

POM PI AR- 002/SEP 16 (Imnovid\_EU\_PI\_V10) MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558.018



múltiple resistentes a lenalidomida como en las sensibles a lenalidomida para inducir la apoptosis de las células tumorales. Pomalidomida potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos *natural killer* (NK) e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (p. ej. TNF- $\alpha$  e IL-6) por los monocitos. Pomalidomida también inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales.

## ACCIÓN FARMACOCINÉTICA

### Absorción

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

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

### Distribución

Pomalidomida tiene un volumen de distribución aparente ( $V_d$ ) medio de entre 62 y 138 litros en estado estable. En el semen de sujetos sanos pomalidomida se distribuye a una concentración de aproximadamente el 67 % del nivel de plasma a las 4 horas posteriores a la administración (aproximadamente  $T_{m\acute{a}x}$ ) tras 4 días de administración de 2 mg una vez al día. La unión *in vitro* de los enantiómeros de pomalidomida a las proteínas plasmáticas en humanos oscila entre el 12 % y el 44 % y no es dependiente de la concentración.

### Biotransformación

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

POM PI AR- 002/SEP 16 (Imnovid\_EU\_PI\_V16)  
 MONTE VERDE S.A.  
 Ma. Del Carmen Mastandrea  
 APODERADA

MONTE VERDE  
 Farm. Walter O.  
 Co Director Tbor  
 Mat. Nac. 11746 Mat. E.  
 D.N.I. 16.558.01



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

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

### Eliminación

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

Tras una dosis única por vía oral de [<sup>14</sup>C]-pomalidomida (2 mg) en sujetos sanos, aproximadamente el 73 % y el 15 % de la dosis radioactiva se

POM PI AR- 002/SEP 16 (Imnovid\_EU\_PI\_V10)

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Masia Andrea  
APODERADA

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558.018



eliminó por la orina y las heces, respectivamente, con aproximadamente el 2 % y el 8 % del radiocarbono administrado eliminado como pomalidomida en orina y heces.

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

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

#### Farmacocinética poblacional

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

#### Población pediátrica

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

#### Población de edad avanzada

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

#### Insuficiencia renal

POM PI AR- 002/SEP 16 (Imnovid\_EU\_PI\_V10)

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558.018



Los análisis de farmacocinética poblacional mostraron que los parámetros farmacocinéticos de pomalidomida no se vieron afectados de forma destacable en los pacientes con insuficiencia renal (definida mediante el aclaramiento de la creatinina o el filtrado glomerular estimado [FGe]) en comparación con los pacientes con la función renal normal ( $\text{CrCl} \geq 60$  ml/minuto). La exposición media a pomalidomida normalizada según el AUC fue del 98,2 % con un intervalo de confianza del 90 % [77,4 % al 120,6 %] en los pacientes con insuficiencia renal moderada ( $\text{FGe} \geq 30$  a  $\leq 45$  ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>) en comparación con los pacientes con la función renal normal. La exposición media a pomalidomida normalizada según el AUC fue del 100,2 % con un intervalo de confianza del 90 % [79,7 % al 127,0 %] en los pacientes con insuficiencia renal grave que no precisaban diálisis ( $\text{CrCl} < 30$  o  $\text{FGe} < 30$  ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>) en comparación con los pacientes con la función renal normal. La exposición media a pomalidomida normalizada según el AUC aumentó en un 35,8 % con un IC del 90 % [7,5 % al 70,0 %] en los pacientes con insuficiencia renal grave que precisaban diálisis ( $\text{CrCl} < 30$  ml/minuto con necesidad de diálisis) en comparación con los pacientes con la función renal normal. Los cambios medios en la exposición a pomalidomida en cada uno de estos grupos de insuficiencia renal no son de una magnitud que requiera un ajuste de la dosis. **Insuficiencia hepática**

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

## **FARMACODINAMIA**

## **ESTUDIOS CLÍNICOS**

### Eficacia clínica y seguridad

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

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

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) de acuerdo con los criterios del *International Myeloma Working Group* (IMWG). Para la población por intención de tratar (IDT), la mediana del tiempo de SLP según revisión del *Independent Review Adjudication Committee* (IRAC) basada en los criterios del IMWG fue de 15,7 semanas (IC de 95 %: 13,0; 20,1) en el grupo Pom + LD-Dex; la tasa estimada de supervivencia libre de eventos a las 26 semanas fue del 35,99 % ( $\pm$  3,46 %). En el grupo HD-Dex, la mediana del tiempo de SLP fue de 8,0 semanas (IC de 95 %: 7,0; 9,0); la tasa estimada de supervivencia libre de eventos a las 26 semanas fue del 12,15 % ( $\pm$  3,63 %).

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

En la tabla 1 se resumen los resultados de la supervivencia libre de progresión para la población por IDT. La figura 1 presenta la curva de Kaplan-Meier de la SLP para la población por IDT.

**Tabla 1: Tiempo de Supervivencia Libre de Progresión según revisión del IRAC basada en los criterios IMWG (prueba de log-rank estratificada) (población por IDT)**

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

Nota: IC = intervalo de confianza; IRAC = Comité Independiente Revisor de Evaluación

<sup>a</sup> La mediana está basada en la estimación de Kaplan-Meier.

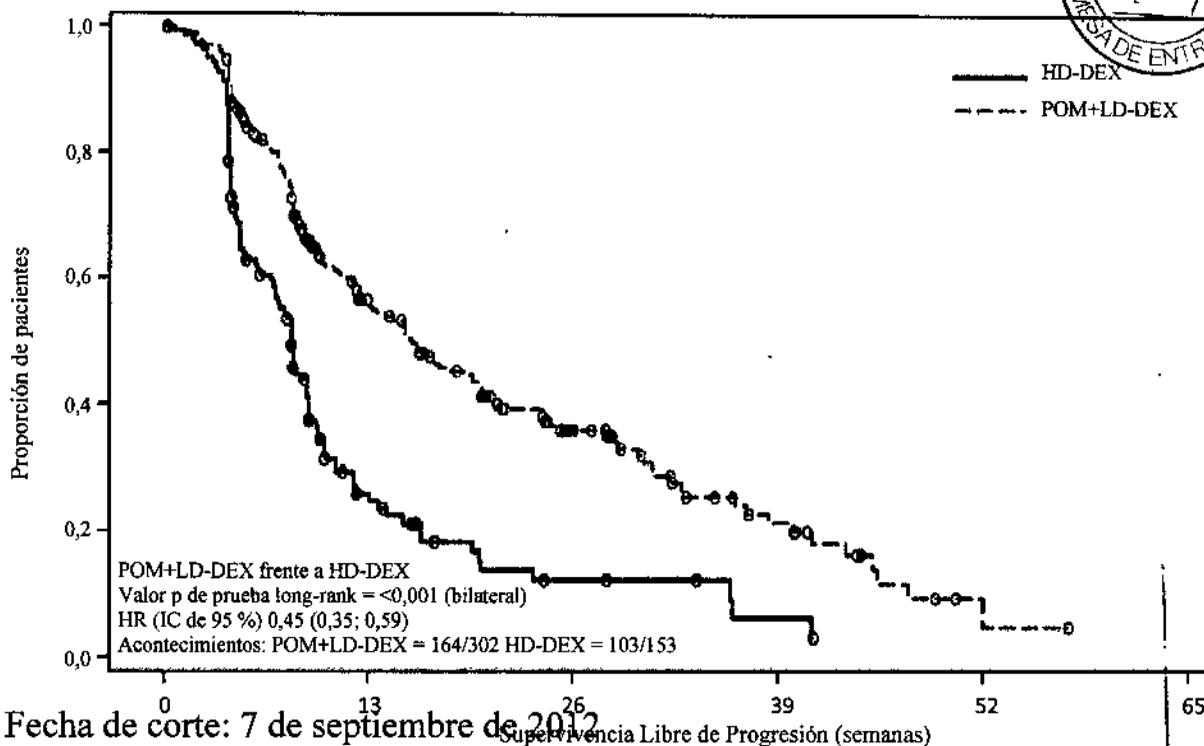
<sup>b</sup> Intervalo de confianza de 95 % de la mediana del tiempo de supervivencia libre de progresión.

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

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

Fecha de corte: 7 de septiembre de 2012

**Figura 1: Supervivencia Libre de Progresión según la revisión de respuesta del IRAC basada en los criterios IMWG (prueba de log-rank estratificada) (población por IDT)**



Fecha de corte: 7 de septiembre de 2012

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

La Tabla 2 resume los resultados de supervivencia global para la población por IDT. La curva Kaplan-Meier de SG para la población por IDT se presenta en la Figura 2.

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

**Tabla 2: Supervivencia Global: población por IDT**

	Estadísticas	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Censurado	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)

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

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

<sup>a</sup> La mediana está basada en la estimación de Kaplan-Meier.

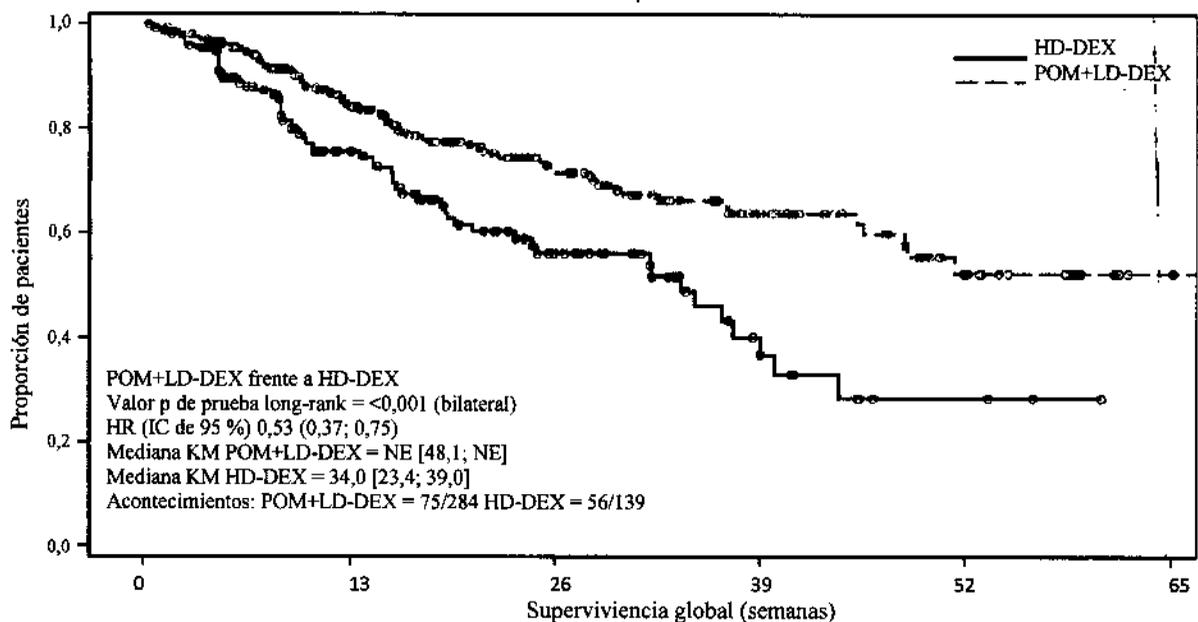
<sup>b</sup> Intervalo de confianza de 95 % sobre la mediana del tiempo de supervivencia global.

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

<sup>d</sup> El valor P está basado en la prueba de log-rank no estratificada.

Fecha de corte: 7 de septiembre de 2012

**Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de la Supervivencia Global (Población por IDT)**



Fecha de corte: 7 de septiembre de 2012

## POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN:

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

### Posología

La dosis inicial recomendada es de 4 mg de Imnovid una vez al día por vía oral, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día, en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

POM PI AR- 002/SEP 16 (Imnovid\_EU\_PI\_V10) MONTE VERDE S.A.  
 Ma. Del Carmen Mastandrea  
 APODERADA

MONTE VERDE S.A.  
 Farm. Walter O. Pollola  
 Co Director Técnico  
 Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
 D.N.I. 16.558.018

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

El tratamiento debe suspenderse si existe evidencia de progresión de la enfermedad.

Modificación o interrupción de la dosis de pomalidomida

Las instrucciones para la interrupción y reducción de la dosis de pomalidomida relacionada con reacciones adversas hematológicas se indican en la siguiente tabla:

• *Instrucciones para la modificación de la dosis de pomalidomida*

Toxicidad	Modificación de la dosis
<b>Neutropenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>RAN* <math>&lt;0,5 \times 10^9/l</math> o neutropenia febril (fiebre <math>\geq 38,5^\circ C</math> y RAN <math>&lt;1 \times 10^9/l</math>)</li> </ul>	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida, control semanal del hemograma completo.
<ul style="list-style-type: none"> <li>RAN vuelve a <math>\geq 1 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Reanudar el tratamiento con 3 mg de pomalidomida al día.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Con cada disminución posterior a <math>&lt;0,5 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida
<ul style="list-style-type: none"> <li>RAN vuelve a <math>\geq 1 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Reanudar el tratamiento con 1 mg menos de pomalidomida que la dosis previa
<b>Trombocitopenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Recuento de plaquetas <math>&lt;25 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida, control semanal del hemograma completo
<ul style="list-style-type: none"> <li>Recuento de plaquetas vuelve a <math>\geq 50 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Reanudar el tratamiento con 3 mg de pomalidomida al día
<ul style="list-style-type: none"> <li>Con cada disminución posterior a <math>&lt;25 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida
<ul style="list-style-type: none"> <li>Recuento de plaquetas vuelve a <math>\geq 50 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Reanudar el tratamiento con 1 mg menos de pomalidomida que la dosis previa

\*RAN – Recuento absoluto de neutrófilos

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

En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento.

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

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

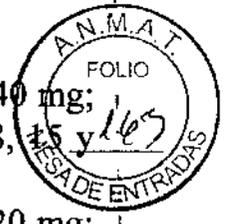
Se debe considerar la interrupción o suspensión de pomalidomida en caso de exantema de grado 2-3. Se debe suspender el tratamiento con pomalidomida en caso de angioedema, exantema de grado 4 y exantema ampuloso o exfoliativo, y no se debe reanudar una vez suspendido por estas reacciones.

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

- *Instrucciones para la modificación de la dosis de dexametasona*

Toxicidad	Modificación de la dosis
Dispepsia = grado 1-2	Mantener la dosis y tratar con antihistamínicos H2 o equivalentes. Reducir la dosis en un nivel de dosis si los síntomas persisten.
Dispepsia $\geq$ grado 3	Interrumpir la administración hasta que se controlen los síntomas. Añadir antihistamínicos H2 o equivalentes y reducir la dosis en un nivel cuando se reanude su administración.
Edema $\geq$ grado 3	Usar diuréticos según sea necesario y reducir la dosis en un nivel de dosis.
Confusión o cambios en el estado de ánimo $\geq$ grado 2	Interrumpir la administración hasta que desaparezcan los síntomas. Cuando se reanude su administración reducir la dosis en un nivel de dosis.
Debilidad muscular $\geq$ grado 2	Interrumpir la administración hasta que la debilidad muscular sea $\leq$ grado 1. Reiniciar la dosis con una reducción de un nivel.
Hiperglucemia $\geq$ grado 3	Reducir la dosis en un nivel de dosis. Tratar con insulina o hipoglucemiantes orales según sea necesario.
Pancreatitis aguda	Suspensión de dexametasona del régimen de tratamiento del paciente.
Otros efectos adversos relacionados con dexametasona $\geq$ grado 3	Interrumpir la administración de dexametasona hasta que los efectos adversos sean de grado $\leq$ 2. Reanudar su administración con una reducción de un nivel de la dosis.

Niveles de reducción de la dosis de dexametasona:



Niveles de reducción de la dosis ( $\leq 75$  años de edad): dosis inicial= 40 mg; nivel de dosis -1= 20 mg; nivel de dosis -2= 10 mg en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

Niveles de reducción de la dosis ( $>75$  años de edad): dosis inicial= 20 mg; nivel de dosis -1= 12 mg; nivel de dosis -2= 8 mg en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

Si la recuperación de las toxicidades tarda más de 14 días, la dosis de dexametasona se reducirá en un nivel de dosis.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Los pacientes con una concentración sérica de bilirrubina total  $>2,0$  mg/dl se excluyeron de los estudios clínicos. La insuficiencia hepática tiene un efecto modesto sobre la farmacocinética de pomalidomida (ver Acción Farmacocinética). No se requiere ajustar la dosis inicial de pomalidomida en pacientes con insuficiencia hepática según definen los criterios de Child-Pugh. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de reacciones adversas y se debe reducir la dosis o suspender la administración de pomalidomida según sea necesario.

Forma de administración: Vía oral.

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

## CONTRAINDICACIONES:

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

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Teratogenicidad

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

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

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

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

- Edad  $\geq 50$  años y con amenorrea natural durante  $\geq 2$  años\*.
- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

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

### Asesoramiento

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

- Comprende el riesgo teratogénico esperado para el feto.
- Comprende la necesidad de utilizar dos (2) métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, desde 4 semanas antes de iniciar el

0856



tratamiento, durante la duración completa del mismo y 4 semanas después de finalizarlo.

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

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

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

En el caso de pacientes varones que toman pomalidomida, los datos farmacocinéticos han demostrado que pomalidomida está presente en el semen humano. Como medida de precaución, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

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

POM PI AR- 002/SEP 16 (Imnovid\_EU\_PI\_V10)

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollbla  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558.018

d

médico y es recomendable derivar a su pareja a un médico especialista con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento.

### Anticoncepción

Las mujeres con capacidad de gestación deben usar dos (2) métodos anticonceptivos eficaces desde 4 semanas antes del tratamiento, durante el tratamiento y hasta 4 semanas después del tratamiento con pomalidomida, e incluso en el caso de interrupción de la administración, a menos que la paciente se comprometa a mantener una abstinencia sexual absoluta y continua, que será confirmada mensualmente. Si la paciente no utiliza dos (2) métodos anticonceptivos eficaces, debe ser derivada a un profesional sanitario debidamente capacitado con objeto de que reciba asesoramiento para empezar a utilizar métodos anticonceptivos.

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

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

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

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

La colocación de dispositivos intrauterinos de liberación de cobre no está recomendada, debido al potencial riesgo de infección en el momento de su



colocación y a la pérdida de sangre menstrual, que pueden suponer un peligro para las pacientes con neutropenia grave o trombocitopenia grave.

### Pruebas de embarazo

Las mujeres con capacidad de gestación deben efectuarse pruebas de embarazo con una sensibilidad mínima de 50 mUI/ml bajo supervisión médica y conforme a la práctica habitual, tal como se explica a continuación. Este requisito incluye a las mujeres con capacidad de gestación que practican una abstinencia sexual absoluta y continua. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. Pomalidomida se debe dispensar a las mujeres con capacidad de gestación en un plazo de siete días tras la prescripción.

### Antes de iniciar el tratamiento

Debe efectuarse una prueba de embarazo bajo supervisión médica durante la consulta, en el momento de prescribir pomalidomida o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor, siempre que la paciente haya estado usando dos (2) métodos anticonceptivos eficaces durante al menos 4 semanas. La prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando inicie el tratamiento con pomalidomida.

### Seguimiento y finalización del tratamiento

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

### Varones

Pomalidomida está presente en el semen humano durante el tratamiento. Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación potencialmente prolongado, como la insuficiencia renal, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida, incluyendo a aquellos que se hayan sometido a una vasectomía, deben usar preservativos durante todo el tratamiento, durante la interrupción de la administración y hasta 7 días después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo.

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



### Precauciones adicionales

Se debe indicar a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan las cápsulas sin usar al final del tratamiento. Los pacientes no deben donar sangre, semen o esperma durante el tratamiento (períodos de interrupción de la dosis incluidos) ni en el plazo de 7 días después de la suspensión del tratamiento con pomalidomida.

### Material educativo, restricciones de prescripción y dispensación

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a pomalidomida, el Titular de la Autorización de Comercialización distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de pomalidomida y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico debe informar a la paciente acerca del riesgo teratogénico esperado y de las estrictas medidas de prevención de embarazo, especificadas en el Programa de Prevención de Embarazo así como proporcionar a la paciente un folleto informativo adecuado, una tarjeta de paciente y/o una herramienta equivalente conforme al sistema nacional implementado de tarjeta del paciente. Se ha implementado un sistema de distribución nacional controlado. El sistema de distribución controlada incluye el uso de una tarjeta del paciente y/o un herramienta equivalente para el control de la prescripción y/o dispensación, así como la recolección de datos detallados en relación con la indicación terapéutica, para monitorizar el uso en una indicación no autorizada dentro del territorio nacional. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. La dispensación de pomalidomida en mujeres con capacidad de gestación debe hacerse dentro de los 7 días de prescripción y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo supervisada por un médico. Las prescripciones a mujeres con capacidad de gestación deben tener una cantidad máxima de una (1) caja/frasco y las prescripciones para el resto de pacientes pueden tener una cantidad máxima de dos (2) cajas/frascos.

### Eventos hematológicos

La reacción adversa hematológica de Grado 3 o 4 notificada con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario fue la neutropenia, seguido de anemia y trombocitopenia. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de posibles reacciones adversas hematológicas, especialmente neutropenia. Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Los médicos deben estar atentos a los signos de hemorragia en los pacientes, incluyendo epistaxis, especialmente en el caso de medicación concomitante conocida



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

#### Eventos tromboembólicos

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

#### Neuropatía periférica

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

#### Disfunción cardíaca significativa

Se excluyó de los estudios clínicos con pomalidomida a los pacientes con una disfunción cardíaca significativa (insuficiencia cardíaca congestiva [Clase III o IV de la NY Heart Association]; infarto de miocardio dentro de los 12 meses desde el inicio del estudio; angina de pecho inestable o mal controlada). Se han notificado acontecimientos de insuficiencia cardíaca, que incluyen insuficiencia cardíaca congestiva y edema pulmonar (ver



Reacciones Adversas), especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente o factores de riesgo cardíacos. Se deben adoptar las precauciones adecuadas al considerar el tratamiento de estos pacientes con pomalidomida, incluido el control periódico para detectar la presencia de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca

### Síndrome de lisis tumoral

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

### Segundas neoplasias malignas primarias

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

### Reacciones alérgicas

Se han notificado angioedema y reacciones dermatológicas graves (ver Reacciones Adversas). Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves asociadas a talidomida o lenalidomida. Estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad y no deben tomar pomalidomida. Se debe considerar la interrupción o suspensión de pomalidomida si se presenta exantema de Grado 2 o 3. Se debe suspender definitivamente el tratamiento con pomalidomida

si se presenta angioedema, exantema de Grado 4 y exantema ampolloso o exfoliativo.

### Mareo y confusión

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

### Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han observado EPI y acontecimientos asociados que incluyen casos de neumonitis con pomalidomida. Se debe realizar una evaluación cuidadosa de los pacientes que presenten un inicio repentino o empeoramiento



inexplicable de los síntomas pulmonares para descartar la EPI. Se debe interrumpir la administración de pomalidomida durante la investigación de estos síntomas y, si se confirma la EPI, debe iniciarse un tratamiento adecuado. Únicamente se debe reanudar pomalidomida después de una evaluación exhaustiva de los beneficios y los riesgos.

### Trastornos hepáticos

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

### Infecciones

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

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

POM PI AR- 002/SEP 16 (Imnovid\_EU\_PI\_V10)

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co. Director Técnico  
Mat. Nac. 11748 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558.018

2013 6



Efecto de Imnovid sobre otros medicamentos

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

Efecto de otros medicamentos sobre Imnovid

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

Dexametasona

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

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

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11748 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558.018

0



### ***FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA:***

#### **Mujeres con capacidad de gestación / Anticonceptivos en varones y mujeres**

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar dos (2) métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tratada con pomalidomida se queda embarazada, se debe suspender el tratamiento y derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Si un paciente varón toma pomalidomida y su pareja se queda embarazada, se recomienda derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Pomalidomida está presente en el semen humano. Como medida de precaución, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida deben usar preservativos durante todo el tratamiento, durante la interrupción de la administración y hasta 7 días después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo.

#### **Embarazo**

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

#### **Lactancia**

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

#### **Fertilidad**

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

### ***CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y FERTILIDAD:***

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

#### **Estudios de toxicidad de dosis repetidas**

POM PI AR- 002/SEP 16 (Imnovid\_EU\_PI\_V10)

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 18.558.018

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

Se evaluó pomalidomida en monos en estudios de dosis repetidas de hasta 9 meses de duración. En estos estudios, los monos mostraron una mayor sensibilidad a los efectos de pomalidomida que las ratas. Las toxicidades primarias observadas en monos estuvieron relacionadas con los sistemas hematopoyético/linforreticular. En el estudio de 9 meses en monos con dosis de 0,05, 0,1 y 1 mg/kg/día se observó morbilidad y eutanasia temprana de 6 animales a dosis de 1 mg/kg/día que fueron atribuidas a los efectos inmunosupresores (infección por estafilococos, reducción de los linfocitos en sangre periférica, inflamación crónica del intestino grueso, reducción histológica de los linfocitos e hipocelularidad de la médula ósea) a exposiciones elevadas de pomalidomida (15 veces la tasa de exposición comparada con una dosis clínica de 4 mg). Dichos efectos inmunosupresores provocaron la eutanasia temprana de 4 monos debido a su mal estado de salud (heces líquidas, inapetencia, ingesta de alimentos reducida y pérdida de peso); la evaluación histopatológica de estos animales demostró inflamación crónica del intestino grueso y atrofia vellosa del intestino delgado. Se observó infección por estafilococos en 4 monos; 3 de éstos respondieron al tratamiento con antibióticos y uno murió sin tratamiento. Además, resultados consistentes con la leucemia mielógena aguda llevaron a la eutanasia de un mono; las observaciones clínicas y la patología clínica y/o alteraciones de la médula ósea observadas en este animal eran consistentes con inmunosupresión. La proliferación mínima o leve en los conductos biliares con incrementos asociados de la ALP y de la GGT también se observaron a dosis de 1 mg/kg/día. La evaluación de los animales recuperados indicó que todos los resultados relacionados con el tratamiento eran reversibles a las 8 semanas del cese de la administración, excepto la proliferación de los conductos biliares intrahepáticos observada en 1 animal en el grupo de 1 mg/kg/día. El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) fue de 0,1 mg/kg/día (una tasa de exposición relativa de 0,5 veces comparada con la dosis clínica de 4 mg).

#### Genotoxicidad/carcinogenicidad

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

POM PI AR- 002/SEP 16 (Imnovid\_EU\_PI\_V10)

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11748 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 18.558.018

### Fertilidad y desarrollo embrionario temprano

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

### Desarrollo embriofetal

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

En este estudio no se observó toxicidad materna. Por ello, el NOAEL materno fue de 1000 mg/kg/día, y el NOAEL para la toxicidad de desarrollo fue <25 mg/kg/día (con un AUC<sub>24h</sub> de 34340 ng·h/ml en el día de gestación 17 para la dosis más baja evaluada y la tasa de exposición fue de 85 veces comparada con la dosis clínica de 4 mg). En conejos, pomalidomida a dosis entre los 10 y 250 mg/kg/día produjo malformaciones en el desarrollo embriofetal. Se observaron aumentos de las anomalías cardíacas a todas las dosis con aumentos significativos a 250 mg/kg/día. A dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día se registró un ligero aumento de la pérdida post-implantación y un ligero descenso en el peso del feto. A dosis de 250 mg/kg/día, las malformaciones fetales incluyeron anomalías en las extremidades (extremidades anteriores y posteriores dobladas y/o giradas, ausencia de dígito o dígito libre) y malformaciones esqueléticas asociadas (metacarpiano no osificado, metacarpiano y falange no alineados, ausencia de dígito, falange no osificada y tibia corta no osificada o doblada); dilatación moderada de los ventrículos laterales del cerebro; ubicación anormal de la arteria subclavia derecha; ausencia de los lóbulos intermedios pulmonares; par de riñones desplazados hacia abajo; morfología hepática alterada; ausencia de osificación de la pelvis u

osificación incompleta; aumento medio de las costillas torácicas supernumerarias y reducción media de los tarsales osificados. Además, se observó una ligera reducción en el incremento del peso materno, una reducción significativa de los triglicéridos, y una reducción significativa del peso absoluto y relativo del bazo a dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día. El NOAEL materno fue de 10 mg/kg/día y el NOAEL del desarrollo fue de <10 mg/kg/día (con un AUC<sub>24h</sub> de 418 ng·h/ml en el día de gestación 19 para la dosis más baja evaluada, similar a la obtenida con una dosis clínica de 4 mg).

## REACCIONES ADVERSAS

### Resumen del perfil de seguridad

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

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

### Lista tabulada de reacciones adversas

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



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

Las frecuencias de las reacciones adversas son las notificadas en el grupo de pomalidomida más dexametasona del estudio CC-4047-MM-003 (n=302) y de los datos poscomercialización. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de SOC (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  $< 1/100$ ).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA / Término preferido	Todas las reacciones adversas/Frecuencia	Reacciones adversas de Grado 3-4/Frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<p><b><u>Muy frecuentes</u></b> Neumonía (infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, incluidas las infecciones oportunistas)</p> <p><b><u>Frecuentes</u></b> Sepsis neutropénica Bronconeumonía Bronquitis Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior Nasofaringitis Herpes zóster.</p> <p><b><u>Frecuencia no conocida</u></b> Reactivación de la hepatitis B</p>	<p><b><u>Frecuentes</u></b> Sepsis neutropénica Neumonía (infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, incluidas las infecciones oportunistas) Bronconeumonía Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior</p> <p><b><u>Poco frecuentes</u></b> Bronquitis Herpes zóster</p> <p><b><u>Frecuencia no conocida</u></b> Reactivación de la hepatitis B</p>
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>	<p><b><u>Poco frecuentes</u></b> Carcinoma de piel de células basales Carcinoma de piel de células escamosas</p>	<p><b><u>Poco frecuentes</u></b> Carcinoma de piel de células basales Carcinoma de piel de células escamosas</p>



Clasificación de órganos del sistema MedDRA / Término preferido	Todas las reacciones adversas/Frecuencia	Reacciones adversas de Grado 3-4/Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<p><b>Muy frecuentes</b> Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia</p> <p><b>Frecuentes</b> Neutropenia febril <u>Pancitopenia*</u></p>	<p><b>Muy frecuentes</b> Neutropenia Trombocitopenia Anemia</p> <p><b>Frecuentes</b> Neutropenia febril Leucopenia <u>Pancitopenia*</u></p>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<p><b>Muy frecuentes</b> Disminución del apetito</p> <p><b>Frecuentes</b> Hipertotasemia Hiponatremia Hiperuricemia*</p> <p><b>Poco frecuentes</b> Síndrome de lisis tumoral*</p>	<p><b>Frecuentes</b> Hipertotasemia Hiponatremia Hiperuricemia*</p> <p><b>Poco frecuentes</b> Disminución del apetito Síndrome de lisis tumoral*</p>
Trastornos psiquiátricos	<p><b>Frecuentes</b> Estado de confusión</p>	<p><b>Frecuentes</b> Estado de confusión</p>
Trastornos del sistema nervioso	<p><b>Frecuentes</b> Disminución del nivel de conciencia Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor</p>	<p><b>Frecuentes</b> Disminución del nivel de conciencia</p> <p><b>Poco frecuentes</b> Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor</p>
Trastornos del oído y del laberinto	<p><b>Frecuentes</b> Vértigo</p>	<p><b>Frecuentes</b> Vértigo</p>
Trastornos vasculares	<p><b>Frecuentes</b> Trombosis venosa profunda</p>	<p><b>Poco frecuentes</b> Trombosis venosa profunda</p>

0856



Clasificación de órganos del sistema MedDRA / Término preferido	Todas las reacciones adversas/Frecuencia	Reacciones adversas de Grado 3-4/Frecuencia
Trastornos cardíacos	<b><u>Frecuentes</u></b> Insuficiencia cardíaca* Fibrilación auricular* Infarto de miocardio*	<b><u>Frecuentes</u></b> Insuficiencia cardíaca* Fibrilación auricular* <b><u>Poco frecuentes</u></b> Infarto de miocardio*
Trastornos del sistema inmunológico	<b><u>Frecuentes</u></b> Angioedema* Urticaria*	<b><u>Poco frecuentes</u></b> Angioedema* Urticaria*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<b><u>Muy frecuentes</u></b> Disnea Tos  <b><u>Frecuentes</u></b> Embolia pulmonar Epistaxis* Enfermedad pulmonar intersticial*	<b><u>Frecuentes</u></b> Disnea   <b><u>Poco frecuentes</u></b> Embolia pulmonar Tos Epistaxis* Enfermedad pulmonar intersticial*
Trastornos gastrointestinales	<b><u>Muy frecuentes</u></b> Diarrea Náuseas Estreñimiento  <b><u>Frecuentes</u></b> Vómitos Hemorragia gastrointestinal	<b><u>Frecuentes</u></b> Diarrea Vómitos Estreñimiento  <b><u>Poco frecuentes</u></b> Náuseas Hemorragia gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	<b><u>Poco frecuentes</u></b> Hiperbilirrubinemia Hepatitis*	<b><u>Poco frecuentes</u></b> Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<b><u>Frecuentes</u></b> Erupción Prurito	<b><u>Frecuentes</u></b> Erupción

POM PI AR- 002/SEP 16 (Imnovid\_EU\_PI\_V10)

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastanera  
APODERADA

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Polliola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558.018



0856

Clasificación de órganos del sistema MedDRA / Término preferido	Todas las reacciones adversas/Frecuencia	Reacciones adversas de Grado 3-4/Frecuencia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<b>Muy frecuentes</b> Dolor óseo Espasmos musculares	<b>Frecuentes</b> Dolor óseo  <b>Poco frecuentes</b> Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	<b>Frecuentes</b> Insuficiencia renal Retención urinaria	<b>Frecuentes</b> Insuficiencia renal  <b>Poco frecuentes</b> Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<b>Frecuentes</b> Dolor pélvico	<b>Frecuentes</b> Dolor pélvico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	<b>Muy frecuentes</b> Fatiga Pirexia Edema periférico	<b>Frecuentes</b> Fatiga Pirexia Edema periférico
Exploraciones complementarias	<b>Frecuentes</b> Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento del ácido úrico en sangre*	<b>Frecuentes</b> Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina aminotransferasa  <b>Poco frecuentes</b> Aumento del ácido úrico en sangre*

\*Identificados a partir de los datos poscomercialización; las frecuencias se basan en los datos de los ensayos clínicos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

POM PI AR- 002/SEP 16 (Imnovid\_EU\_PI\_V10)

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11745 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 18.558.018

22

mitad de dichas infecciones fueron de grado 3 o 4; un 24,0 % en los pacientes tratados con Pom + LD-Dex y un 22,8 % en los pacientes tratados con HD-Dex.

Entre los pacientes tratados con Pom + LD-Dex las infecciones notificadas con mayor frecuencia fueron la neumonía y la infección del tracto respiratorio superior (en un 10,7 % y un 9,3 % de los pacientes, respectivamente); con un 24,3 % de las infecciones notificadas clasificadas como graves o mortales (grado 5) en el 2,7 % de los pacientes tratados. En los pacientes tratados con Pom + LD-Dex las infecciones conllevaron la suspensión de la dosis en un 2,0 % de los pacientes, la interrupción del tratamiento en un 14,3 % de los pacientes y la reducción de la dosis en un 1,3 % de los pacientes.

#### Eventos tromboembólicos

El 3,3 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex y un 2,0 % de los pacientes que recibieron HD-Dex experimentaron un embolismo o tromboembolismo venoso. El 1,3 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex experimentó reacciones de grado 3 o 4 frente a ningún caso entre los pacientes que recibieron HD-Dex. En los pacientes tratados con Pom + LD-Dex, el TEV se notificó como grave en el 1,7 %, no se notificó ninguna reacción adversa mortal en los estudios clínicos y el TEV no se asoció con suspensión de la dosis.

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

#### Neuropatía periférica

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con neuropatía periférica en curso de grado  $\geq 2$ . El 12,3 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex experimentaron una neuropatía periférica, la mayoría de grado 1 o 2, frente a un 10,7 % de los pacientes que recibieron HD-Dex. El 1,0 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex experimentó reacciones de grado 3 o 4 frente al 1,3 % de los pacientes que recibieron HD-Dex. En los estudios clínicos, ninguna de las neuropatías periféricas se notificó como grave en los pacientes tratados con Pom + LD-Dex y la neuropatía periférica condujo a la suspensión de la dosis en un 0,3 % de los pacientes.

La mediana del tiempo hasta la aparición de la neuropatía fue de 2,1 semanas, con una variación de 0,1 a 48,3 semanas. La mediana del tiempo hasta la aparición fue inferior en los pacientes que recibieron HD-Dex



comparado con los pacientes tratados con Pom+LD-Dex (1,3 semanas frente a 2,1 semanas).

La mediana del tiempo hasta la desaparición de los síntomas fue de 22,4 semanas en los pacientes que recibieron Pom+LD-Dex y de 13,6 semanas en los pacientes que recibieron HD-Dex. El límite inferior del intervalo de confianza del 95 % fue de 5,3 semanas en los pacientes tratados con Pom+LD-Dex y de 2,0 semanas en los pacientes que recibieron HD-Dex.

### 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.

### Notificación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

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

### **SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO:**

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

En caso de sobredosis, se recomienda terapia de soporte.

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

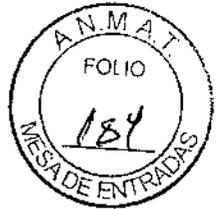
**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**  
TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558.018

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

POM PI AR- 002/SEP 16 (Imnovid\_EU\_PI\_V10)

0856



**HOSPITAL A. POSADAS**

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

**CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA**

TELÉFONO: (0221) 451-5555

**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

**PRESENTACIÓN**

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

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

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

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

Cada envase contiene 21 cápsulas.

**Fecha de última revisión:**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

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

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°: 57999**

**PAÍS DE PROCEDENCIA: Suiza**

**ELABORADO POR:**

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

POM PI AR- 002/SEP 16 (Imnovid\_EU\_PI\_V10)

**MONTE VERDE S.A.**  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
**APODERADA**

**MONTE VERDE S.A.**  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558.018

d



**PARA:**

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

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

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

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

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
O.N.I. 16.558.018



## PROYECTO INFORMACION PARA EL PACIENTE

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

Venta bajo receta archivada

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

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

#### CONTENIDO DEL PROSPECTO:

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

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

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

IMNOVID® se utiliza con otro medicamento llamado "dexametasona" (un medicamento antiinflamatorio) para tratar a adultos con un tipo de cáncer llamado

POM PA AR- 002/SEP 16 (Imnovid\_EU\_PI\_V10)

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastardrea  
APODERADA

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558.018

“mieloma múltiple”. Se utiliza en personas que han sufrido un empeoramiento de su mieloma, a pesar de haber recibido al menos otros dos tipos de tratamientos, incluyendo los medicamentos lenalidomida y bortezomib.

### Qué es el mieloma múltiple

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

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

### Cómo actúa IMNOVID®

La combinación de IMNOVID® y dexametasona actúa de diversas formas:

- detiene el desarrollo de las células del mieloma;
- estimula el sistema inmunitario para que ataque a las células cancerosas;
- detiene la formación de vasos sanguíneos que alimentan las células cancerosas.

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

- Por lo general, la combinación de IMNOVID® y dexametasona evitó la reaparición del mieloma múltiple durante un período de hasta 16 semanas en comparación a las 8 semanas observadas en los pacientes que tomaban dexametasona únicamente.

## 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE USAR IMNOVID®

### No tome IMNOVID®:

- si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, ya que se espera que IMNOVID® sea perjudicial para el feto. Los hombres y mujeres que estén tomando este medicamento deben leer la sección “Embarazo, anticoncepción y lactancia – información para hombres y mujeres”;
- si puede quedar embarazada, a menos que esté tomando todas las medidas necesarias para evitar un embarazo (ver “Embarazo, anticoncepción y lactancia: información para hombres y mujeres”). Si puede quedar embarazada, su médico anotará en cada receta que se han tomado todas las medidas necesarias y le proporcionará esta confirmación.

POM PA AR- 002/SEP 16 (Imnovid\_EU\_PI\_V10)

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Maslandrea  
APODERADA

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Prillola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
n.º 1. 16.658.018



- si es alérgico a pomalidomida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. Si cree que podría ser alérgico, consulte a su médico.

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

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar IMNOVID® si:

- alguna vez ha tenido coágulos de sangre en el pasado. Durante el tratamiento con IMNOVID® usted tiene un mayor riesgo de desarrollar coágulos de sangre en sus venas o arterias. Su médico le puede recomendar someterse a tratamientos adicionales (p. ej., warfarina) o reducir su dosis de IMNOVID® para tener menos probabilidades de desarrollar coágulos sanguíneos;
- alguna vez ha sufrido una reacción alérgica, tales como erupción cutánea, picor, hinchazón, mareos o problemas respiratorios mientras tomaba medicamentos relacionados denominados "talidomida" o "lenalidomida";
- usted ha sufrido un ataque al corazón, tiene insuficiencia cardíaca, tiene dificultad para respirar o, si es fumador, tiene la presión arterial alta o los niveles de colesterol altos;
- usted tiene una cantidad total de tumor alta en el cuerpo, incluida la médula ósea. Esto podría dar lugar a una enfermedad en la que los tumores se descomponen y producen niveles inusuales de sustancias químicas en la sangre que, a su vez, pueden originar insuficiencia renal. También puede experimentar latidos del corazón irregulares. Esta enfermedad se llama síndrome de lisis tumoral;
- usted sufre o ha sufrido neuropatía (daño neurológico que causa hormigueo o dolor en sus pies o sus manos);
- usted tiene o ha tenido infección por el virus de la hepatitis B. El tratamiento con IMNOVID® puede volver a activar el virus de la hepatitis B en los pacientes portadores del virus, lo que da lugar a que la infección aparezca de nuevo (recurrencia). Su médico debe comprobar si alguna vez ha tenido una infección por el virus de la hepatitis B.

Es importante señalar que los pacientes con mieloma múltiple tratados con pomalidomida pueden desarrollar otros tipos de cáncer, por lo que su médico debe evaluar cuidadosamente los beneficios y los riesgos al recetarle este medicamento.

POM PA AR- 002/SEP 16 (Imnovid\_EU\_PI\_V10)

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Maslindres  
APODERADA

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558.018



### Uso de IMNOVID® con otros medicamentos

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

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

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

### Embarazo, anticoncepción y lactancia: información para hombres y mujeres

Debe seguir las siguientes indicaciones recogidas en el Programa de Prevención de Embarazo de pomalidomida. Los hombres y mujeres que estén tomando IMNOVID® no deben engendrar hijos o quedar embarazadas. El motivo es que se espera que pomalidomida sea perjudicial para el feto. Usted y su pareja deben usar métodos anticonceptivos eficaces mientras estén tomando este medicamento.

#### Mujeres

No tome IMNOVID® si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada. El motivo es que se espera que este medicamento sea perjudicial para el feto. Antes de comenzar el tratamiento, debe informar a su médico si existe la posibilidad de que pueda quedar embarazada, aunque crea que esto sea poco probable.

Si puede quedar embarazada:

- debe usar dos (2) métodos anticonceptivos eficaces desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante todo el tiempo que esté tomando el tratamiento y hasta 4 semanas después de finalizarlo. Su médico le aconsejará sobre los métodos anticonceptivos más adecuados;
- cada vez que su médico le prescribe una receta, éste se asegurará de que ha entendido las medidas necesarias que deben tomarse para prevenir el embarazo;
- su médico programará pruebas de embarazo antes del tratamiento, cada 4 semanas durante el tratamiento y 4 semanas después de finalizar el tratamiento.

Si, a pesar de las medidas de prevención, se queda embarazada:

POM PA AR- 002/SEP 16 (Imnovid\_EU\_PI\_V10)

MONTEVERDE S.A.  
 Farm. Waller O. Polloia  
 Co Director Técnico  
 Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 207  
 D.N.I. 18.558.018  
 Ma. Del Carmen Mastandrea  
 APODERADA

0856



- debe suspender el tratamiento inmediatamente e informar a su médico de inmediato.

**Lactancia:**

Se desconoce si IMNOVID® pasa a la leche materna en humanos. Informe a su médico si está dando o si tiene intención de dar el pecho. Su médico le aconsejará si puede continuar o debe abandonar la lactancia.

**Hombres**

IMNOVID® pasa al semen humano.

- Si su pareja está embarazada o puede quedar embarazada, debe usar preservativos durante todo el tiempo que esté tomando el tratamiento y hasta 7 días después de finalizarlo.
- Si su pareja queda embarazada mientras usted está tomando IMNOVID®, informe a su médico inmediatamente. Su pareja también debe informar a su médico inmediatamente.

No debe donar semen o esperma durante el tratamiento y hasta 7 días después de finalizarlo.

**Donación de sangre y análisis de sangre**

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

Antes de iniciar el tratamiento con IMNOVID® y durante el mismo, le harán análisis de sangre periódicos. Esto se debe a que su medicamento puede provocar una disminución en el número de células sanguíneas que ayudan a luchar contra las infecciones (glóbulos blancos) y en el número de células que ayudan a parar el sangrado (plaquetas).

Su médico le pedirá que se haga un análisis de sangre:

- antes del tratamiento;
- cada semana durante las 8 primeras semanas de tratamiento;
- por lo menos una vez al mes mientras siga tomando IMNOVID®.

Su médico puede ajustar la dosis de IMNOVID® o interrumpir su tratamiento, dependiendo de los resultados de estas pruebas. Su médico también puede ajustar la dosis o interrumpir este medicamento debido a su estado de salud general.

**Niños y adolescentes**

No está recomendado el uso de IMNOVID® en niños y adolescentes menores de 18 años.

**Conducción y uso de máquinas**

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Polloja  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 / Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558.018



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

### 3. ¿CÓMO USAR IMNOVID®?

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

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

IMNOVID® y dexametasona se toman en ciclos de tratamiento.

Cada ciclo dura 28 días (4 semanas).

#### **Cuánto tomar**

La dosis recomendada de IMNOVID® es de 4 mg una vez al día. Para cada ciclo de 4 semanas, debe tomar IMNOVID® una vez al día durante 3 semanas seguido de una semana de descanso. Esto significa:

Días del 1 al 21: tome IMNOVID® una vez al día.

Días del 22 al 28: no tome IMNOVID®.

#### **Dexametasona**

La dosis inicial normal de dexametasona es de 40 mg al día. Para cada ciclo de 4 semanas, solo debe tomar una dosis de dexametasona el primer día de cada semana.

Esto significa:

Días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo: tome una dosis de dexametasona.

Días del 2 al 7, del 9 al 14, del 16 al 21 y del 23 al 28: no tome dexametasona.

#### **Pacientes de edad avanzada**

Para pacientes mayores de 75 años la dosis inicial normal de dexametasona se reduce a 20 mg al día.

Después de finalizar cada ciclo, comience uno nuevo.

Su médico puede tener que reducir la dosis de IMNOVID® o dexametasona o interrumpirle el tratamiento en función de los resultados de su análisis de sangre de su



estado general, de si está tomando otros medicamentos (p. ej., ciprofloxacino, enoxacimo y fluvoxamina) y si experimenta efectos adversos (especialmente erupción cutánea o hinchazón) como consecuencia del tratamiento. Si usted sufre problemas hepáticos o renales su médico realizará un cuidadoso seguimiento de su enfermedad mientras reciba este medicamento.

### **Cómo y cuándo tomar IMNOVID®**

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

Su médico le aconsejará sobre cómo y cuándo tomar IMNOVID® si tiene problemas renales y está recibiendo tratamiento con diálisis.

### **Duración del tratamiento con IMNOVID®**

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

### **Si toma más IMNOVID® del que debe**

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

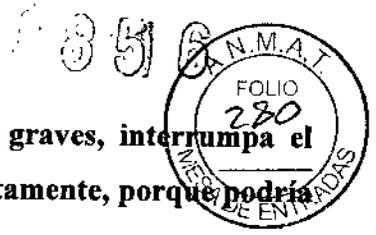
### **Si olvidó tomar IMNOVID®**

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

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

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Efectos adversos graves que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:



Si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves, interrumpa el tratamiento con IMNOVID® y acuda a un médico inmediatamente, porque podría requerir tratamiento médico de urgencia.

- Fiebre, dolor de garganta, tos o cualquier otro signo de infección (debido a la disminución en el número de glóbulos blancos que se ocupan de luchar frente a la infección).
- Hemorragia o moratones sin causa aparente, incluyendo hemorragias nasales y hemorragia intestinal o estomacal (debido a los efectos sobre las células sanguíneas llamadas "plaquetas").
- Dolor en el pecho o en las piernas e hinchazón, especialmente en la parte inferior de la pierna o las pantorrillas (producido por coágulos de sangre).
- Dificultad respiratoria (debido a una infección grave en el pecho, inflamación del pulmón, insuficiencia cardíaca o coágulos de sangre).
- Hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta, que puede causar dificultad respiratoria (debido a un tipo grave de reacción alérgica denominado angioedema).

**Otros efectos adversos graves menos frecuentes**

- Recurrencia de la infección por el virus de la hepatitis B, que puede causar amarillamiento de la piel y de los ojos, orina de color marrón oscuro, dolor abdominal en el lado derecho, fiebre, náuseas o malestar. Informe a su médico inmediatamente si observa alguno de estos síntomas.
- Ciertos tipos de cáncer de piel (carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales), que pueden producir cambios en el aspecto de la piel o bultos en la piel. Si observa cambios en el aspecto de la piel mientras toma IMNOVID®, informe a su médico lo antes posible.

**Otros efectos adversos**

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

- Infección de los pulmones.
- Una disminución del número de glóbulos rojos lo que puede producir anemia que da lugar a cansancio y debilidad.
- Pérdida de apetito.
- Dificultad respiratoria (disnea).
- Estreñimiento, diarrea o náuseas.

POM PA AR- 002/SEP 16 (Imnovid\_EU\_PI\_V10)

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558.018

d



0856



- Herpes zóster.

**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.

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

**Comunicación de efectos adversos:**

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

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

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

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

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

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**

**TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247**

**HOSPITAL POSADAS**

**TELÉFONO: (011)4654-6648/4658-7777**

**5. CONSERVACIÓN DE IMNOVID®®**

POM PA AR- 002/SEP 16 (Imnovid\_EU\_PI\_V10)

MONTE VERDE  
Ma. Del Carmen Masianorea  
APODERADA

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558.018

0856



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

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

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

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

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura, de esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de IMNOVID®

El principio activo es pomalidomida.

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

### IMNOVID® 1 mg cápsula dura:

Cada cápsula contiene 1 mg de pomalidomida.

La cubierta de la cápsula contiene: gelatina, dióxido de titanio (E171), indigotina (E132), óxido de hierro amarillo (E172), tinta blanca y tinta negra.

La tinta de impresión contiene:

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

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

### IMNOVID® 2 mg cápsula dura:

Cada cápsula contiene 2 mg de pomalidomida.

La cubierta de la cápsula contiene: gelatina, dióxido de titanio (E171), indigotina (E132), óxido de hierro amarillo (E172), eritrosina (E127) y tinta blanca.

La tinta de impresión contiene:

POM PA AR- 002/SEP 16 (Imnovid\_EU\_PI\_V10)

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558.018

085



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

**IMNOVID® 3 mg cápsula dura:**

Cada cápsula contiene 3 mg de pomalidomida.

La cubierta de la cápsula contiene: gelatina, dióxido de titanio (E171), indigotina (E132), óxido de hierro amarillo (E172) y tinta blanca.

La tinta de impresión contiene:

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

**IMNOVID® 4 mg cápsula dura:**

Cada cápsula contiene 4 mg de pomalidomida.

La cubierta de la cápsula contiene: gelatina, dióxido de titanio (E171), indigotina (E132), azul brillante FCF (E133) y tinta blanca.

La tinta de impresión contiene:

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

**Aspecto de IMNOVID® y contenido del envase**

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

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

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

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

**Presentación**

Cada envase contiene 21 cápsulas.

**Fecha de última revisión:**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

POM PA AR- 002/SEP 16 (Imnovid\_EU\_PI\_V10)

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11745 Mat. Prov. 20240  
D.N.I 16.558.018

0856



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

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

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°: 57999**

**PAÍS DE PROCEDENCIA: Suiza**

**ELABORADO POR:**

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

**PARA:**

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

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

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

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

**DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica**

POM PA AR- 002/SEP 16 (Imnovid\_EU\_PI\_V10)

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Waller O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558.018