



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº 7730

BUENOS AIRES, 19 JUL. 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006709-15-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MONTE VERDE S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

VP
CZ
S
A



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 7730

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento que consta de fojas 1236 a 1401, el cual se encuentra aprobado.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

VP
CS
A



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 7730

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 la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial IMNOVID y nombre/s genérico/s POMALIDOMIDA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por MONTE VERDE S.A.

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°.....", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



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

DISPOSICIÓN N° 7730

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma MONTE VERDE S.A. deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscribábase en el Registro de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con los Anexos I, II, III, rótulos y prospectos. Gírese a la

VP

CR

R

1



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 7730

Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-006709-15-0

DISPOSICIÓN N° 7730

mb

CV

VP

S

Dr. ROBERTO LEDESMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

Nombre comercial: IMNOVID.

Nombre/s genérico/s: POMALIDOMIDA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: CELGENE
INTERNATIONAL SARL.

Domicilio del establecimiento elaborador: ROUTE DE PERREUX 1 – BOUDRY –
SUIZA.

Establecimiento Acondicionador: MONTE VERDE S.A.

Domicilio establecimiento acondicionador: Ruta Nacional N° 40 s/n esq. Calle 8
– Pocito – Provincia de San Juan – Argentina.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CÁPSULA DURA.

Nombre Comercial: IMNOVID.

Clasificación ATC: L04AX06.

SP
CV
R



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

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

Genérico/s: POMALIDOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

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

Concentración/es: POMALIDOMIDA 1 mg.

Excipientes: Manitol 53,68 mg, Almidón pregelatinizado (Almidón de Maíz) 70,00 mg, Estearil Fumarato de Sodio 0,32 mg; COMPOSICIÓN DE LA CÁPSULA: Gelatina 37,482 mg, Dióxido de Titanio 0,359 mg, Indigotina (E132) 0,106 mg, Óxido de Hierro Amarillo (E172) 0.054 mg. COMPOSICIÓN DE LA TINTA DE LA CÁPSULA: Tinta Blanca: Goma Laca, Dióxido de titanio (E171), Simeticona, Propilenglicol (E 1520), Hidróxido de amonio (E527), Alcohol Isopropílico y N-Butanol. Tinta Negra: Goma Laca, Óxido de hierro negro (E172), Propilenglicol (E1520), Hidróxido de amonio (E527), Agua, Etanol absoluto, N-Butanol y alcohol Isopropílico.



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Blister de PVC.

Presentación: 21 CÁPSULAS.

Contenido por unidad de venta: 21 CÁPSULAS.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de conservación: Temperatura inferior a 25° C. Temperatura Ambiente.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CÁPSULA DURA.

Nombre Comercial: IMNOVID.

Clasificación ATC: L04AX06.

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

Genérico/s: POMALIDOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Handwritten marks: "LD", "CN", and a large stylized signature or mark.



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

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.

Concentración/es: POMALIDOMIDA 2 mg.

Excipientes: Manitol 107,36 mg, Almidón pregelatinizado (Almidón de Maíz) 140,00 mg, Estearil Fumarato de Sodio 0,64 mg; COMPOSICIÓN DE LA CÁPSULA: Gelatina 59,494 mg, Dióxido de Titanio 0,867 mg, Óxido de Hierro amarillo (E132) 0,459 mg, Indigotina (E132) 0,171 mg, Eritrosina (E 127) 0,009 mg. COMPOSICIÓN DE LA TINTA DE LA CÁPSULA: Tinta Blanca: Goma Laca, Dióxido de titanio (E171), Simeticona, Propilenglicol (E 1520), Hidróxido de amonio (E527), Alcohol Isopropílico y N-Butanol.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Blister de PVC.

Presentación: 21 CÁPSULAS.

Contenido por unidad de venta: 21 CÁPSULAS.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de conservación: Temperatura inferior a 25° C. Temperatura Ambiente.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CÁPSULA DURA.

VP
CS
J



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

Nombre Comercial: IMNOVID.

Clasificación ATC: L04AX06.

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

Genérico/s: POMALIDOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

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.

Concentración/es: POMALIDOMIDA 3 mg.

Excipientes: Manitol 75,75 mg, Almidón pregelatinizado (Almidón de Maíz) 100,80 mg, Estearil Fumarato de Sodio 0,45 mg; COMPOSICIÓN DE LA CÁPSULA: Gelatina 59,849 mg, Dióxido de Titanio 0,866 mg, Indigotina (E132) 0,188 mg, Óxido de Hierro amarillo (E172) 0,077 mg. COMPOSICIÓN DE LA TINTA DE LA CÁPSULA: Tinta Blanca: Goma Laca, Dióxido de titanio (E171), Símeticona, Propilenglicol (E 1520), Hidróxido de amonio (E527), Alcohol Isopropílico y N-Butanol.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

VP
GZ
A



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Blister de PVC.

Presentación: 21 CÁPSULAS.

Contenido por unidad de venta: 21 CÁPSULAS.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de conservación: Temperatura inferior a 25° C. Temperatura Ambiente.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CÁPSULA DURA.

Nombre Comercial: IMNOVID.

Clasificación ATC: L04AX06.

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

Genérico/s: POMALIDOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

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

VP
CR
A



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

Concentración/es: POMALIDOMIDA 4 mg.

Excipientes: Manitol 101,00 mg, Almidón pregelatinizado (Almidón de Maíz) 134,40 mg, Estearil Fumarato de Sodio 0,60 mg; COMPOSICIÓN DE LA CÁPSULA: Gelatina 59,672 mg, Dióxido de Titanio 1,101 mg, Indigotina (E132) 0,171 mg, Azul Brillante FCF (E133) 0,056 mg. COMPOSICIÓN DE LA TINTA DE LA CÁPSULA: Tinta Blanca: Goma Laca, Dióxido de titanio (E171), Simeticona, Propilenglicol (E 1520), Hidróxido de amonio (E527), Alcohol Isopropílico y N-Butanol.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Blister de PVC.

Presentación: 21 CÁPSULAS.

Contenido por unidad de venta: 21 CÁPSULAS.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de conservación: Temperatura inferior a 25° C. Temperatura Ambiente.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **7730**

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

VP
102
f



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 7730

CP

Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

HP



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-006709-15-0

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 7730, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3 por MONTE VERDE S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: IMNOVID.

Nombre/s genérico/s: POMALIDOMIDA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: CELGENE INTERNATIONAL SARL.

Domicilio del establecimiento elaborador: ROUTE DE PERREUX 1 – BOUDRY – SUIZA.

Establecimiento Acondicionador: MONTE VERDE S.A.

Domicilio establecimiento acondicionador: Ruta Nacional N° 40 s/n esq. Calle 8 – Pocito – Provincia de San Juan – Argentina.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

VP
Cez
1



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

Forma farmacéutica: CÁPSULA DURA.

Nombre Comercial: IMNOVID.

Clasificación ATC: L04AX06.

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

Genérico/s: POMALIDOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

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

Concentración/es: POMALIDOMIDA 1 mg.

Excipientes: Manitol 53,68 mg, Almidón pregelatinizado (Almidón de Maíz) 70,00 mg, Estearil Fumarato de Sodio 0,32 mg; COMPOSICIÓN DE LA CÁPSULA: Gelatina 37,482 mg, Dióxido de Titanio 0,359 mg, Indigotina (E132) 0,106 mg, Óxido de Hierro Amarillo (E172) 0.054 mg. COMPOSICIÓN DE LA TINTA DE LA CÁPSULA: Tinta Blanca: Goma Laca, Dióxido de titanio (E171), Simeticona, Propilenglicol (E 1520), Hidróxido de amonio (E527), Alcohol

UP
CA
A



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

Isopropílico y N-Butanol. Tinta Negra: Goma Laca, Óxido de hierro negro (E172), Propilenglicol (E1520), Hidróxido de amonio (E527), Agua, Etanol absoluto, N-Butanol y alcohol Isopropílico.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Blister de PVC.

Presentación: 21 CÁPSULAS.

Contenido por unidad de venta: 21 CÁPSULAS.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de conservación: Temperatura inferior a 25° C. Temperatura Ambiente.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CÁPSULA DURA.

Nombre Comercial: IMNOVID.

Clasificación ATC: L04AX06.

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



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

Genérico/s: POMALIDOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

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.

Concentración/es: POMALIDOMIDA 2 mg.

Excipientes: Manitol 107,36 mg, Almidón pregelatinizado (Almidón de Maíz) 140,00 mg, Estearil Fumarato de Sodio 0,64 mg; COMPOSICIÓN DE LA CÁPSULA: Gelatina 59,494 mg, Dióxido de Titanio 0,867 mg, Óxido de Hierro amarillo (E132) 0,459 mg, Indigotina (E132) 0,171 mg, Eritrosina (E 127) 0,009 mg. COMPOSICIÓN DE LA TINTA DE LA CÁPSULA: Tinta Blanca: Goma Laca, Dióxido de titanio (E171), Simeticona, Propilenglicol (E 1520), Hidróxido de amonio (E527), Alcohol Isopropílico y N-Butanol.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Blister de PVC.

Presentación: 21 CÁPSULAS.

Contenido por unidad de venta: 21 CÁPSULAS.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de conservación: Temperatura inferior a 25° C. Temperatura Ambiente.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

VP
az
f



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

Forma farmacéutica: CÁPSULA DURA.

Nombre Comercial: IMNOVID.

Clasificación ATC: L04AX06.

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

Genérico/s: POMALIDOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

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.

Concentración/es: POMALIDOMIDA 3 mg.

Excipientes: Manitol 75,75 mg, Almidón pregelatinizado (Almidón de Maíz) 100,80 mg, Estearil Fumarato de Sodio 0,45 mg; COMPOSICIÓN DE LA

CÁPSULA: Gelatina 59,849 mg, Dióxido de Titanio 0,866 mg, Indigotina (E132) 0,188 mg, Óxido de Hierro amarillo (E172) 0,077 mg. COMPOSICIÓN DE LA

TINTA DE LA CÁPSULA: Tinta Blanca: Goma Laca, Dióxido de titanio (E171), Simeticona, Propilenglicol (E 1520), Hidróxido de amonio (E527), Alcohol Isopropílico y N-Butanol.

UP
OR
J



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Blister de PVC.

Presentación: 21 CÁPSULAS.

Contenido por unidad de venta: 21 CÁPSULAS.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de conservación: Temperatura inferior a 25° C. Temperatura Ambiente.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CÁPSULA DURA.

Nombre Comercial: IMNOVID.

Clasificación ATC: L04AX06.

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

Genérico/s: POMALIDOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

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



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

Concentración/es: POMALIDOMIDA 4 mg.

Excipientes: Manitol 101,00 mg, Almidón pregelatinizado (Almidón de Maíz) 134,40 mg, Estearil Fumarato de Sodio 0,60 mg; COMPOSICIÓN DE LA CÁPSULA: Gelatina 59,672 mg, Dióxido de Titanio 1,101 mg, Indigotina (E132) 0,171 mg, Azul Brillante FCF (E133) 0,056 mg. COMPOSICIÓN DE LA TINTA DE LA CÁPSULA: Tinta Blanca: Goma Laca, Dióxido de titanio (E171), Simeticona, Propilenglicol (E 1520), Hidróxido de amonio (E527), Alcohol Isopropílico y N-Butanol.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Blister de PVC.

Presentación: 21 CÁPSULAS.

Contenido por unidad de venta: 21 CÁPSULAS.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de conservación: Temperatura inferior a 25° C. Temperatura Ambiente.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a MONTE VERDE S.A. el Certificado N° 157999, en la



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 19 JUL. 2016 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **7730**

mb

CS

VP

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE ROTULO

19 JUL. 2016

7730

**IMNOVID®
POMALIDOMIDA
Cápsulas duras 1 mg**

Venta Bajo receta archivada

CONTENIDO: Cada envase contiene 21 cápsulas.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cápsula de 1 mg

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

Cada cápsula de 1 mg contiene:

Pomalidomida.....1 mg

Excipientes:

Manitol.....53.68 mg ✓

Almidón Pregelatinizado⁽¹⁾70.00 mg

Estearil Fumarato de Sodio.....0.32 mg

⁽¹⁾Almidón Pregelatinizado (Almidón de maíz)

Composición de la cápsula:

Gelatina.....37.482 mg

Dióxido de Titanio.....0.359 mg

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

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

Composición de la Tinta de la cápsula:

Tinta Blanca:

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

Tinta Negra:

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

POSOLOGÍA:

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

VENCIMIENTO:

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

MONTE VERDE S.A. Página 1 de 2
SOLIA M. ARJAS
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

7730



LOTE:

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°:

PAÍS DE PROCEDENCIA: Suiza


LUGAR DE ELABORACIÓN: CELGENE INTERNATIONAL SARL. Route de Perreux 1, Boudry 2017, Suiza.

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

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.
SOCIETAT FARMACIA
Co-Directora Técnica
Mat. No. 14143
DNI 22.539.728

CM

7730



PROYECTO DE ROTULO

**IMNOVID®
POMALIDOMIDA
Cápsulas duras 2 mg**

Venta Bajo receta archivada

CONTENIDO: Cada envase contiene 21 cápsulas.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

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⁽¹⁾140.00 mg

Estearil Fumarato de Sodio.....0.64 mg

⁽¹⁾Almidón Pregelatinizado (Almidón de maíz)

Composición de la cápsula:

Gelatina.....59.494 mg

Dióxido Titanio.....0.867 mg

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

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

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

Composición de la Tinta de la cápsula:

Tinta Blanca:

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

POSOLOGÍA:

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

Handwritten mark

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

Handwritten signature
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nro. 14143
DNI 22.539.728

7739730



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°:

PAÍS DE PROCEDENCIA: Suiza

LUGAR DE ELABORACIÓN: CELGENE INTERNATIONAL SARL. Route de Perreux 1, Boudry 2017, Suiza.

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

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

CR

MONTE VERDE S.A.
Ms. Del Carmeh Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

PROYECTO DE ROTULO

7730



**IMNOVID®
POMALIDOMIDA
Cápsulas duras 3 mg**

Venta Bajo receta archivada

CONTENIDO: Cada envase contiene 21 cápsulas.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cápsula de 3 mg

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

Cada cápsula de 3 mg contiene:

Pomalidomida.....3 mg

Excipientes:

Manitol.....75.75 mg

Almidón Pregelatinizado⁽¹⁾100.80 mg

Estearil Fumarato de Sodio.....0.45 mg

⁽¹⁾Almidón Pregelatinizado (Almidón de maíz)

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.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CS

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

[Signature]
MONTE VERDE S.A.
SOFIATM. ASUCAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

7730
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°:

PAÍS DE PROCEDENCIA: Suiza

LUGAR DE ELABORACIÓN: CELGENE INTERNATIONAL SARL. Route de Perreux 1, Boudry 2017, Suiza.

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

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

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

[Handwritten Signature]
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ARUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

7730



PROYECTO DE ROTULO

**IMNOVID®
POMALIDOMIDA
Cápsulas duras 4 mg**

Venta Bajo receta archivada

CONTENIDO: Cada envase contiene 21 cápsulas.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cápsula de 4 mg

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

Cada cápsula de 4 mg contiene:

Pomalidomida.....4 mg

Excipientes:

Manitol.....101.00 mg

Almidón Pregelatinizado⁽¹⁾134.40 mg

Estearil Fumarato de Sodio.....0.60 mg

⁽¹⁾Almidón Pregelatinizado (Almidón de maíz)

Composición de la cápsula:

Gelatina.....59.672 mg

Dióxido Titanio.....1.101 mg

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

Azul brillante FCF , (E 133).....0.056 mg

Composición de la Tinta de la cápsula:

Tinta Blanca:

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

POSOLOGÍA:

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

cm

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

[Signature]
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ANDUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.723

7730



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°:

PAÍS DE PROCEDENCIA: Suiza

LUGAR DE ELABORACIÓN: CELGENE INTERNATIONAL SARL.

Route de Perreux 1, Boudry 2017, Suiza.


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

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

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

CR

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


MONTE VERDE S.A.
SOCIETÀ PER AZIENDAS
Co-Dirección Técnica
M.I. N°c. 14143
DNI 22.539.728



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

Venta Bajo receta archivada

FÓRMULA:

Cápsula de 1 mg

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

Cada cápsula de 1 mg contiene:

Pomalidomida.....1 mg

Excipientes:

Manitol.....53.68 mg

Almidón Pregelatinizado⁽¹⁾70.00 mg

Estearil Fumarato de Sodio.....0.32 mg

⁽¹⁾Almidón Pregelatinizado (Almidón de maíz)

Composición de la cápsula:

Gelatina.....37.482 mg

Dióxido de Titanio.....0.359 mg

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

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

Composición de la Tinta de la cápsula:

Tinta Blanca:

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

Tinta Negra:

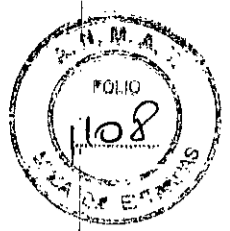
Goma laca, óxido de hierro negro (E172), propilenglicol (E1520) hidróxido de amonio (E527), agua, Etanol absoluto, N-Butanol y alcohol Isopropílico.

Cápsula de 2 mg

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.

CV

7730



Cada cápsula de 2 mg contiene:

Pomalidomida.....2 mg

Excipientes:

Manitol.....107.36 mg

Almidón Pregelatinizado⁽¹⁾140.00 mg

Estearil Fumarato de Sodio.....0.64 mg

⁽¹⁾Almidón Pregelatinizado (Almidón de maíz)

Composición de la cápsula:

Gelatina.....59.494 mg

Dióxido Titanio.....0.867 mg

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

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

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

Composición de la Tinta de la cápsula:

Tinta Blanca:

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

Cápsula de 3 mg

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

Cada cápsula de 3 mg contiene:

Pomalidomida.....3 mg

Excipientes:

Manitol.....75.75 mg

Almidón Pregelatinizado⁽¹⁾100.80 mg

Estearil Fumarato de Sodio.....0.45 mg

⁽¹⁾Almidón Pregelatinizado (Almidón de maíz)

Composición de la cápsula:

Gelatina.....59.849 mg

Dióxido Titanio.....0.866 mg

[Handwritten signature]
MONTE VERDE S.A.
SOTIA M. A. P. P. P.
Co-Dirección Técnica
R.M. N.º. 14143
DNI 22.539.723

CS

[Handwritten signature]
M^{ta}. Del Carmen Mastandrea
MONTE VERDE S.A.

7730



Indigotina, (E 132).....0.188 mg
Óxido de Hierro amarillo , (E 172).....0.077 mg

Composición de la Tinta de la cápsula:

Tinta Blanca:

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

Cápsula de 4 mg

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

Cada cápsula de 4 mg contiene:

Pomalidomida.....4 mg

Excipientes:

Manitol.....101.00 mg

Almidón Pregelatinizado⁽¹⁾134.40 mg

Estearil Fumarato de Sodio.....0.60 mg

⁽¹⁾Almidón Pregelatinizado (Almidón de maíz)

Composición de la cápsula:

Gelatina.....59.672 mg

Dióxido Titanio.....1.101 mg

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

Azul brillante FCF , (E 133).....0.056 mg

Composición de la Tinta de la cápsula:

Tinta Blanca:

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

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.

IMN PI AR- 001/NOV 14 (140728 v3.0_Imn_PI_ES)

MONTEVERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTEVERDE S.A.
SOTIA SUTISAP
Co-Operativa Agrícola
R.L. No. 14743
DNI 22.538.723

Handwritten mark

7730



ACCION FARMACOLÓGICA:

Mecanismo de acción

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

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 un 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 en, aproximadamente un 25 %, pero con un efecto mínimo sobre la extensión de la absorción global con una disminución del 8 % en el AUC. 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.

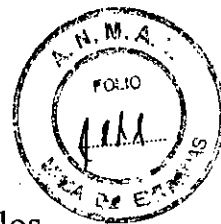
Biotransformación

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.

IMN PI AR- 001/NOV 14 (140728_v3.0_Imn_PI_ES)

MONTEVERDE S.A.
Ma. Del Carmén Mastandrea
APODERADA


MONTEVERDE S.A.
COTACCI, 7, 11500
Co-Director de Gestión
FOLIO 1110
DNI 22.321.723



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 a pomalidomida al 104 %, con un intervalo de confianza del 90 % [del 88 % al 122 %], frente a pomalidomida más ketoconazol. Se debe monitorizar estrechamente la aparición de efectos adversos en pacientes si se administran de forma concomitante potentes inhibidores del CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacino, enoxacina y fluvoxamina) con pomalidomida.

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

Eliminación

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

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

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

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

Farmacocinética poblacional

on



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 niños o adolescentes (<18 años de edad).

Población de edad avanzada

No existen datos farmacocinéticos disponibles en personas de edad avanzada. En los estudios clínicos los pacientes de edad avanzada (> 65 años) expuestos a pomalidomida no requirieron ningún ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

No se ha realizado ningún estudio con pomalidomida en sujetos con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se ha realizado ningún estudio con pomalidomida en sujetos con insuficiencia hepática.

FARMACODINAMIA

ESTUDIOS CLÍNICOS

Eficacia clínica y seguridad

Mieloma Múltiple

El ensayo 1 fue un estudio de fase 2, multicéntrico, abierto, aleatorizado (CC-4047-MM-002) en pacientes con mieloma múltiple recidivante quienes fueron refractarios a su último tratamiento con mieloma y que habían recibido lenalidomida y bortezomib.

Se consideró a los pacientes en recaída si habían alcanzado al menos una enfermedad estable durante al menos 1 ciclo de tratamiento a por lo menos 1 régimen previo y que luego desarrollaron enfermedad progresiva. Los pacientes fueron considerados refractarios si experimentaron progresión de la enfermedad en o dentro de los 60 días de su último tratamiento. Un total de 221 pacientes fueron aleatorizados para recibir IMNOVID solo o POMALIST con dosis bajas de Dex. En el Ensayo 1, la seguridad y eficacia de IMNOVID 4 mg, una vez al día durante 21 de los 28 días, hasta la progresión de la enfermedad, fueron evaluadas solas y en combinación con dosis bajas de DEX (40mg/día administrados solamente los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días para los pacientes de 75 años o menores, o 20 mg/día administrados solamente los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días para los pacientes mayores de 75 años).



Solamente a los pacientes en el grupo de IMNOVID se les permitió añadir dosis bajas de Dex en la progresión de la enfermedad.

La Tabla 1 resume las características basales de los pacientes y la enfermedad en el Ensayo 1. La demografía y las características de la enfermedad basales eran equilibradas y comparables entre los grupos del estudio.

Tabla 1: Demografía y características relacionadas a la enfermedad basal – Ensayo 1

	IMNOVID (n=108)	IMNOVID + Dosis bajas Dex (n=113)
Características de los pacientes		
Mediana edad, años (rango)	61 (37-88)	64 (34-88)
Distribución por edad, n (%)		
< 65 años	65 (60,2)	60 (53,1)
≥ 65 años	43 (39,8)	53 (46,9)
Sexo, n (%)		
Hombres	57 (52,8)	62 (54,9)
Mujeres	51 (47,2)	51 (45,1)
Raza/Etnicidad, n (%)		
Blanca	86 (79,6)	92 (81,4)
Negra o Afroamericanos	16 (14,8)	17 (15)
Todas las otras razas	6 (5,6)	4 (3,6)
Performance ECOG, n (%)		
status 0-1	95 (87,9)	100 (88,5)
Características de la enfermedad		
Número de terapias previas		
Mediana (mín, max)	5 (2, 12)	5 (2, 13)
Transplantes previos, n (%)	82 (75,9)	84 (74,3)
Refractario a Bortezomib y lenalidomida, n (%)	64 (59,3)	69 (61,1)

Fecha de corte: 01 Abril 2011

La Tabla 2 resume los resultados del análisis de la tasa de respuesta general (ORR) y la duración de la respuesta (DOR), basados en evaluaciones realizadas por el Comité de Revisión Independiente de Adjudicación para los grupos de tratamiento en el Ensayo 1. La ORR no difirió en base al tipo de terapia antimieloma anterior.

Tabla 2: Resultados Ensayo 1

	IMNOVID ^a (n=108)	IMNOVID + Dosis bajas Dex (n=113)
Respuesta		
Tasa general de respuesta (ORR), ^b n (%)	8 (7,4)	33 (29,2)
IC 95 % para ORR (%)	(3,3, 14,1)	(21,0, 38,5)
Respuesta completa (RC), n (%)	0 (0,0)	1 (0,9)
Respuesta Parcial (RP), n (%)	8 (7,4)	32 (28,3)
Duración de la respuesta		
Mediana (meses)	NE	7,4
IC 95 % para DOR (%)	NE	(5,1, 9,2)

^a Resultados anteriores al agregado de dexametasona

^b ORR=PR+CR por criterios EBMT

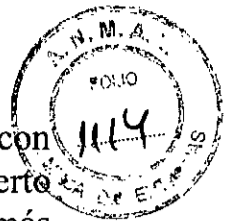
CI Intervalo de confianza; NE, no establecido (la mediana aún no se ha alcanzado)

Fecha de corte: 01 Abril 2011

IMN PI AR- 001/NOV 14 (140728_v3.0_Imn_PI_ES)

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

MONTE VERDE S.A.
SOCIEDAD ANÓNIMA
Co-Dir: ...
M. P. ...
DNI 22.309.723



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.

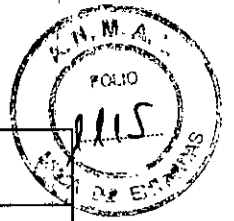
La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) de acuerdo con los criterios del *International Myeloma Working Group* (IMWG). Para la población por intención de tratar (IDT), la mediana del tiempo de SLP según revisión del *Independent Review Adjudication Committee* (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 3 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 3: Tiempo de Supervivencia Libre de Progresión según revisión del IRAC basada en los criterios IMWG (prueba de log-rank estratificada) (población por IDT)

	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
Supervivencia libre de progresión (SLP), n	302 (100,0)	153 (100,0)
Censurado, n (%)	138 (45,7)	40 (32,7)



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

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

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

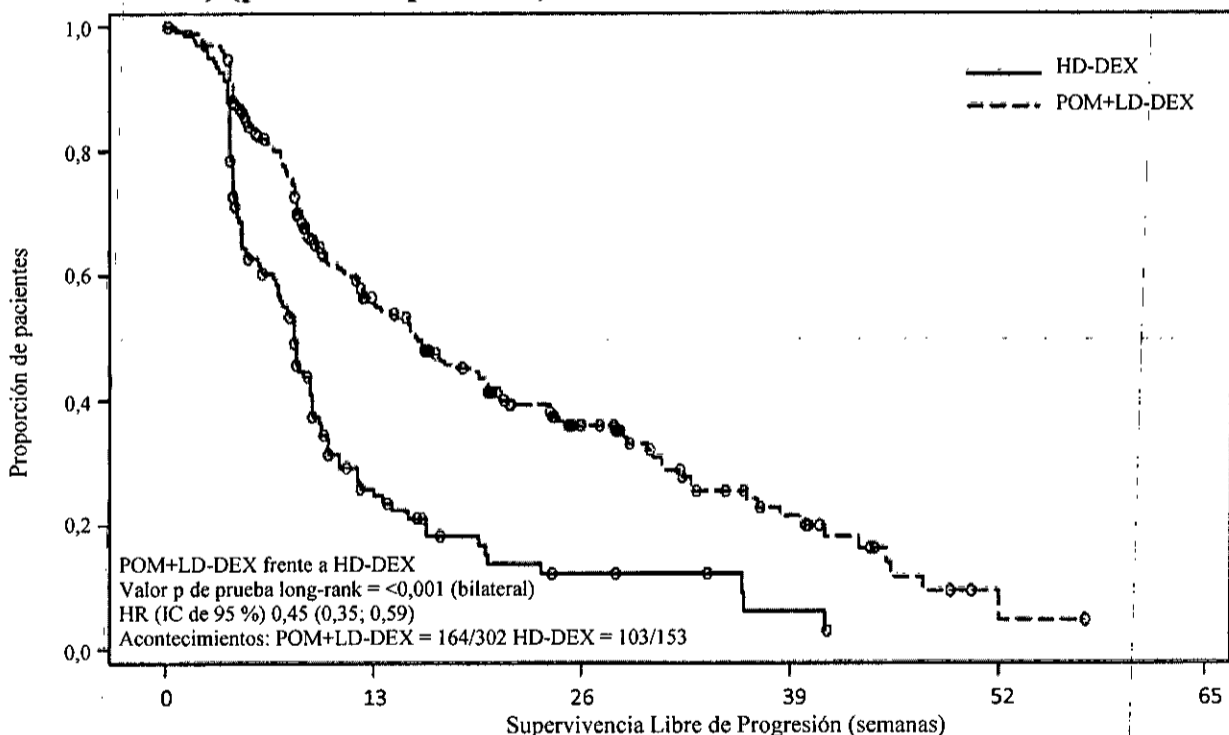
^b Intervalo de confianza de 95 % de la mediana del tiempo de supervivencia libre de progresión.

^c Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox que compara las funciones de riesgo asociadas con los grupos de tratamiento, estratificados por edad (≤ 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).

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

Fecha de corte: 7 de septiembre de 2012

Figura 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 4 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 4: Supervivencia Global: población por IDT

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

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

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

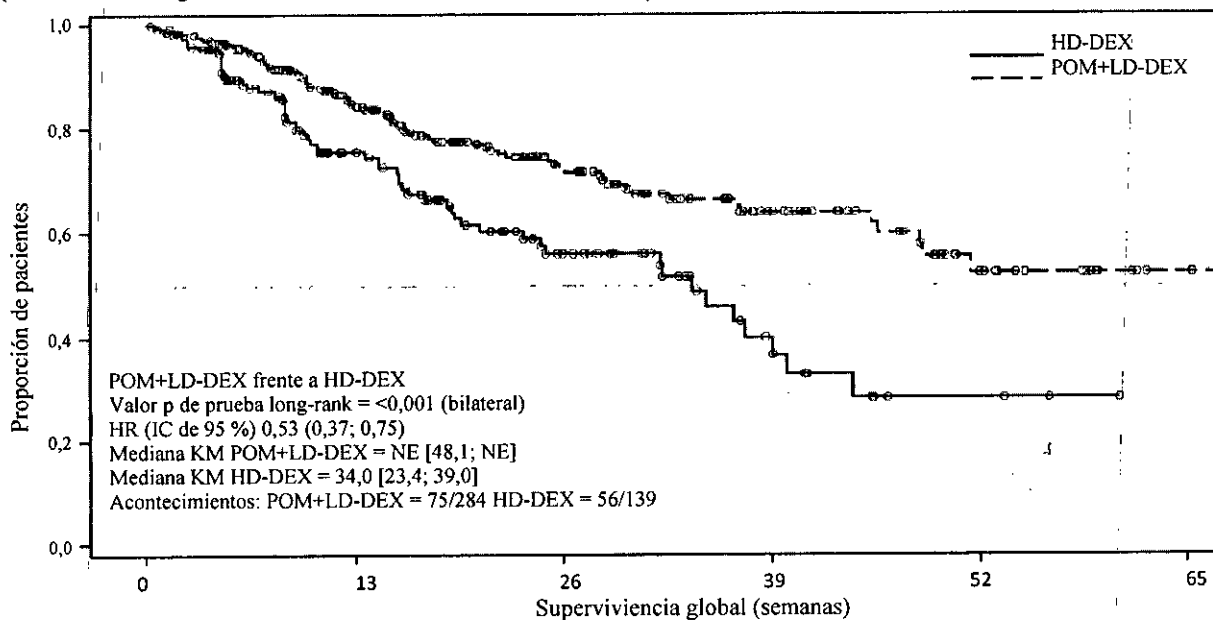
^b Intervalo de confianza de 95 % sobre la mediana del tiempo de supervivencia global.

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

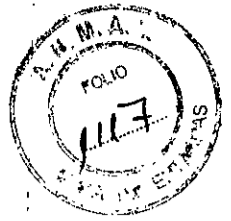
^d El valor P está basado en la prueba de log-rank no estratificada.

Fecha de corte: 7 de septiembre de 2012

Figura 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.

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

IMN PI AR- 001/NOV 14 (140728_v3.0_Imn_PI_ES)

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

MONTE VERDE S.A.
SOCIEDAD ANÓNIMA
Co-PI S.A. S. de C.V.
M. S. No. 14143
DNI 22.537.723



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

Toxicidad	Modificación de la dosis
Dispepsia = grado 1-2 Dispepsia \geq grado 3	Mantener la dosis y tratar con antihistamínicos H2 o equivalentes. Reducir la dosis en un nivel de dosis si los síntomas persisten. 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 ha realizado ningún estudio sobre el uso de pomalidomida en sujetos con insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina $<$ 45 ml/min) se excluyeron de los estudios clínicos. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de reacciones adversas.

IMN PI AR- 001/NOV 14 (140728 v30_Imn_PI_ES)

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

MONTE VERDE S.A.
Calle 14 No. 140728
BPO 22.039.723



Insuficiencia hepática

No se ha realizado ningún estudio sobre el uso de pomalidomida en sujetos con insuficiencia hepática.

Los pacientes con una concentración sérica de bilirrubina total $>2,0$ mg/dl se excluyeron de los estudios clínicos. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de reacciones adversas.

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 ≥ 50 años y con amenorrea natural durante ≥ 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

IMN.PI.AR-001/NOV.14-1140728 v3.0_Imn_PI_ES)

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


MONTE VERDE S.A.
SOTIA P.A. SUSAP
Co-Directora Técnica
R.M. N.º. 14143
DNI 22.539.728



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

Anticoncepción

Las mujeres con capacidad de gestación deben usar 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 haya sometido a una ligadura de trompas de eficacia confirmada. Estas pruebas de embarazo deben efectuarse el mismo día de la consulta en que se prescriba el medicamento o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor.

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.

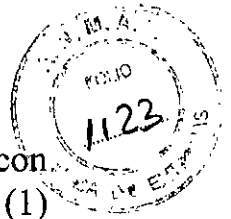
Precauciones adicionales

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. 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 ≥ 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

02

[Handwritten signature]
 MONTE VERDE S.A.
 Calle 14 No. 140728
 Santo Domingo, D.R.
 Teléfono: 809-340-7288



deben adoptar las precauciones adecuadas al considerar el tratamiento de estos pacientes con pomalidomida.

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 en pacientes en tratamiento con pomalidomida. 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 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.

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.

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

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

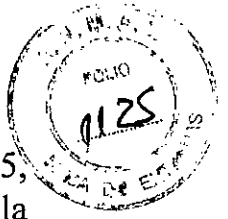
Pomalidomida se metaboliza parcialmente por CYP1A2 y CYP3A4/5. También es un sustrato de la glicoproteína P. La administración concomitante de pomalidomida con ketoconazol, inhibidor potente del

IMN PI AR- 001/NOV 14 (140728_v3.0_Imn_PI_ES)

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

ANMAT
COMISIÓN ASesoradora
COPILAR
FOLIO 14143
DNI 22.884.743

7730



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 a pomalidomida en un 104 %, con un intervalo de confianza del 90 % [del 88 % al 122 %], frente a pomalidomida más ketoconazol. Se debe vigilar de cerca a los pacientes por la aparición de reacciones adversas, si se administran inhibidores potentes del CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacino, enoxacina y fluvoxamina) de forma concomitante con pomalidomida.

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.

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


MONTE VERDE S.A.
CALLE 100 No. 100-10
Calle 100 No. 100-10
Calle 100 No. 100-10
Calle 100 No. 100-10

IMN PI AR- 001/NOV 14 (140728_v3.0_Imn_PI_ES)

02

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

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, MUTAGÉNESIS Y FERTILIDAD:

Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad de dosis repetidas

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

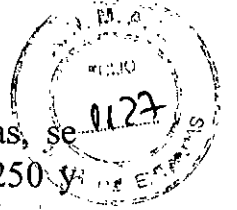
Se evaluó pomalidomida en monos en estudios de dosis repetidas de hasta 9 meses de duración. En estos estudios, los monos mostraron una mayor sensibilidad a los efectos de pomalidomida que las ratas. Las toxicidades primarias observadas en monos estuvieron relacionadas con los sistemas hematopoyético/linforreticular.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

Genotoxicidad/carcinogenicidad

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

Fertilidad y desarrollo embrionario temprano

7730



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

Desarrollo embriofetal

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

En este estudio no se observó toxicidad materna. Por ello, el NOAEL materno fue de 1000 mg/kg/día, y el NOAEL para la toxicidad de desarrollo fue <25 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 34340 ng·h/ml en el día de gestación 17 para la dosis más baja evaluada y la tasa de exposición fue de 85 veces comparada con la dosis clínica de 4 mg). En conejos, pomalidomida a dosis entre los 10 y 250 mg/kg/día produjo malformaciones en el desarrollo embriofetal. Se observaron aumentos de las anomalías cardíacas a todas las dosis con aumentos significativos a 250 mg/kg/día. A dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día se registró un ligero aumento de la pérdida post-implantación y un ligero descenso en el peso del feto. A dosis de 250 mg/kg/día, las malformaciones fetales incluyeron anomalías en las extremidades (extremidades anteriores y posteriores dobladas y/o giradas, ausencia de dígito o dígito libre) y malformaciones esqueléticas asociadas (metacarpiano no osificado, metacarpiano y falange no alineados, ausencia de dígito, falange no osificada y tibia corta no osificada o doblada); dilatación moderada de los ventrículos laterales del cerebro; ubicación anormal de la arteria subclavia derecha; ausencia de los lóbulos intermedios pulmonares; par de riñones desplazados hacia abajo; morfología hepática alterada; ausencia de osificación de la pelvis u osificación incompleta; aumento medio de las costillas torácicas supernumerarias y reducción media de los tarsales osificados. Además, se observó una ligera reducción en el incremento del peso materno, una reducción significativa de los triglicéridos, y una reducción significativa del peso absoluto y relativo del bazo a dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día. El NOAEL materno fue de 10 mg/kg/día y el NOAEL del desarrollo fue de <10 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 418 ng·h/ml en el día de gestación 19 para la dosis más baja evaluada, similar a la obtenida con una dosis clínica de 4 mg).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

MINISTERIO DE SALUD
 SECRETARÍA DE POLÍTICA
 COMISIÓN ASESORA
 2013

IMN PI AR- 001/NOV 14 (140728_v3.0_Imn_PI_ES)

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



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.

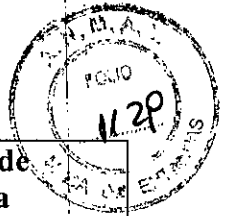
Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con pomalidomida y dexametasona se incluyen a continuación, según el sistema de clasificación por órganos y la frecuencia (SOC por sus siglas en inglés) para todas las reacciones adversas y para las reacciones adversas de Grado 3 o 4.

Las frecuencias de las reacciones adversas son las notificadas en el grupo de pomalidomida más dexametasona del estudio CC-4047-MM-003 (n=302). 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
---	--	---

[Handwritten Signature]
 MONTE VERDE S.A.
 SOC. INV. Y FINANCIERAS
 Calle 100 No. 14443
 Bogotá, Colombia
 DNI 22.339.720

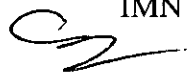
7730



Clasificación de órganos del sistema MedDRA / Término preferido	Todas las reacciones adversas/Frecuencia	Reacciones adversas de Grado 3-4/Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<p>Muy frecuentes Neumonía</p> <p>Frecuentes Sepsis neutropénica Bronconeumonía Bronquitis Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior Nasofaringitis</p>	<p>Frecuentes Sepsis neutropénica Neumonía Bronconeumonía Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior</p> <p>Poco frecuentes Bronquitis</p>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<p>Muy frecuentes Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia</p> <p>Frecuentes Neutropenia febril</p>	<p>Muy frecuentes Neutropenia Trombocitopenia Anemia</p> <p>Frecuentes Neutropenia febril Leucopenia</p>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<p>Muy frecuentes Disminución del apetito</p> <p>Frecuentes Hiperpotasemia Hiponatremia</p>	<p>Frecuentes Hiperpotasemia Hiponatremia</p> <p>Poco frecuentes Disminución del apetito</p>
Trastornos psiquiátricos	<p>Frecuentes Estado de confusión</p>	<p>Frecuentes Estado de confusión</p>
Trastornos del sistema nervioso	<p>Frecuentes Disminución del nivel de conciencia Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor</p>	<p>Frecuentes Disminución del nivel de conciencia</p> <p>Poco frecuentes Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor</p>
Trastornos del oído y del laberinto	<p>Frecuentes Vértigo</p>	<p>Frecuentes Vértigo</p>
Trastornos cardíacos	<p>Frecuentes Trombosis venosa profunda</p>	<p>Poco frecuentes Trombosis venosa profunda</p>


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ARUSAP
 Co-Directora Técnica
 M. I. N.º. 14143
 DNI 22.539.728

IMN PI AR- 001/NOV 14 (140728_v3.0_Imn_PI_ES)


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

7730



Clasificación de órganos del sistema MedDRA / Término preferido	Todas las reacciones adversas/Frecuencia	Reacciones adversas de Grado 3-4/Frecuencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Disnea Tos <u>Frecuentes</u> Embolia pulmonar	<u>Frecuentes</u> Disnea <u>Poco frecuentes</u> Embolia pulmonar Tos
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Diarrea Náuseas Estreñimiento <u>Frecuentes</u> Vómitos	<u>Frecuentes</u> Diarrea Vómitos Estreñimiento <u>Poco frecuentes</u> Náuseas
Trastornos hepato biliares	<u>Poco frecuentes</u> Hiperbilirrubinemia	<u>Poco frecuentes</u> Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Frecuentes</u> Erupción Prurito	<u>Frecuentes</u> Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Dolor óseo Espasmos musculares	<u>Frecuentes</u> Dolor óseo <u>Poco frecuentes</u> Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal Retención urinaria	<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal <u>Poco frecuentes</u> Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<u>Frecuentes</u> Dolor pélvico	<u>Frecuentes</u> Dolor pélvico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga Pirexia Edema periférico	<u>Frecuentes</u> Fatiga Pirexia Edema periférico

MONTE VERDE S.A.
SOTIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
M. t. N.º. 14143
DNI 22.539.728

IMN PI AR- 001/NOV 14 (140728_v3.0_Imn_PI_ES)

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



Clasificación de órganos del sistema MedDRA / Término preferido	Todas las reacciones adversas/Frecuencia	Reacciones adversas de Grado 3-4/Frecuencia
Exploraciones complementarias	Frecuentes Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina aminotransferasa	Frecuentes Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina aminotransferasa

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Teratogenicidad

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

Neutropenia y trombocitopenia

El 45,3 % de los pacientes que recibieron pomalidomida más dosis bajas de dexametasona (Pom + LD-Dex) experimentó neutropenia, frente al 19,5 % de los pacientes que recibieron dosis altas de dexametasona (HD-Dex). La neutropenia fue de grado 3 o 4 en un 41,7 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex frente al 14,8 % de los que recibieron HD-Dex. En los pacientes tratados con Pom + LD-Dex, la neutropenia fue grave en una minoría (2,0 % de los pacientes), no tuvo como consecuencia la suspensión del tratamiento, y se asoció con la interrupción del tratamiento en un 21,0 % de los pacientes y con una reducción de la dosis en un 7,7 % de los pacientes.

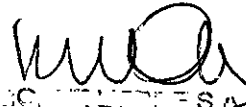
El 6,7 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex experimentó neutropenia febril (NF), frente a ninguno de aquéllos que recibieron HD-Dex. Todos los casos fueron notificados como de grado 3 o 4. La NF fue notificada como grave en un 4,0 % de los pacientes. Asimismo, la NF se asoció con una interrupción de la dosis en un 3,7 % de los pacientes, con una reducción de la dosis en un 1,3 % de los pacientes y con ningún caso de suspensión del tratamiento.

El 27,0 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex experimentó trombocitopenia frente a un 26,8 % de los pacientes que recibieron HD-Dex. La trombocitopenia fue de grado 3 o 4 en un 20,7 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex frente a un 24,2 % de los que recibieron HD-Dex. En los pacientes tratados con Pom + LD-Dex, la trombocitopenia fue grave en un 1,7 % de los pacientes, conllevó una reducción de la dosis en un 6,3 % de los pacientes, una interrupción de la dosis en un 8 % de los pacientes y la suspensión del tratamiento en un 0,7 % de los pacientes.

Infección

IMN PI AR- 001/NOV 14 (140728_v3.0_Imn_PI_ES)

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


MONTE VERDE S.A.
Calle 10 de Agosto 1044p
Calle 10 de Agosto 1044p
Calle 10 de Agosto 1044p
Calle 10 de Agosto 1044p
Calle 10 de Agosto 1044p



La infección fue la toxicidad no hematológica más frecuente, con una incidencia del 55,0 % en los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex frente al 48,3 % en los pacientes que recibieron HD-Dex. Aproximadamente la 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 ≥ 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.

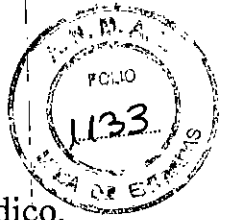
La mediana del tiempo hasta la aparición de la neuropatía fue de 2,1 semanas, con una variación de 0,1 a 48,3 semanas. La mediana del tiempo hasta la aparición fue inferior en los pacientes que recibieron HD-Dex comparado con los pacientes tratados con Pom+LD-Dex (1,3 semanas frente a 2,1 semanas).

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.

[Handwritten signature]
MONTE VERDE S.A.
Calle 14 No. 140728
Tel: 011 223 44093
UR: 22300723

2

7730



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 IMNOVID 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.

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de pomalidomida y se desconoce si pomalidomida o sus metabolitos son dializables. En caso de sobredosis, se recomienda terapia de soporte.

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

PRESENTACIÓN

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

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.

IMN PI AR- 001/NOV 14 (140728_v3.0_Imn_PI_ES)

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


MONTE VERDE S.A.
SOCIETÀ A RESPONSABILITÀ LIMITATA
Co-Sede in Via Salaria, 14143
P.O. Box 14143
DNI 22.539.723



7730

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°:

PAÍS DE PROCEDENCIA: Suiza

LUGAR DE ELABORACIÓN: CELGENE INTERNATIONAL SARL.
Route de Perreux 1, Boudry 2017, Suiza.

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

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

CS

huda
MONTE VERDE S.A.
SOTIA M. A. MANSAP
Co-Directora Técnica
M.L. N°: 14343
DNI 22.539.723

IMN PI AR- 001/NOV 14 (140728_v3.0_Imn_PI_ES)

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