



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-5160-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 21 de Mayo de 2018

Referencia: 1-0047-0000-001082-18-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001082-18-7 del registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A, solicita la corrección de errores materiales que se habrían deslizado en la Disposición DI-2018-77-APN-ANMAT#MS por la cual se autoriza la especialidad medicinal denominada VAUXIMIDA / POMALIDOMIDA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS; POMALIDOMIDA 1 mg – POMALIDOMIDA 2 mg – POMALIDOMIDA 3 mg – POMALIDOMIDA 4 mg; Certificado N° 58.584.

Que el error detectado recae en el prospecto autorizado .

Que dichos errores materiales se consideran subsanables en los términos de lo normado por el Artículo 101 del Decreto N° 1759/72 (T.O. 1991).

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 4° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Rectifícase los errores materiales en la Disposición DI-2018-77-APN-ANMAT#MS para la especialidad aprobada denominada VAUXIMIDA / POMALIDOMIDA, mediante Certificado N° 58.584 y autorizase el prospecto obrante en documento GEDO IF-2018-15813665-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 58.584, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. – Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

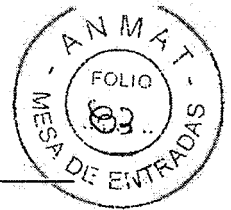
Expediente N° 1-0047-0000-001082-18-7

mb

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.05.21 09:31:37 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.21 09:31:38 -03'00'



Proyecto de Prospecto

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

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de **VAUXIMIDA® 1 mg** contiene: Pomalidomida 1 mg. Excipientes: Manitol, Polisorbato, Lauril Sulfato de Sodio, Croscarmelosa Sódica, Estearato de Magnesio, Dióxido de Titanio, Azorubina Laca Aluminica, Azul brillante, Gelatina incolora.

Cada cápsula de **VAUXIMIDA® 2 mg** contiene: Pomalidomida 2 mg. Excipientes: Manitol, Polisorbato, Lauril Sulfato de Sodio, Croscarmelosa Sódica, Estearato de Magnesio, Dióxido de Titanio, Amarillo de Quinolina, Amarillo Ocaso, Azul brillante, Gelatina incolora.

Cada cápsula de **VAUXIMIDA® 3 mg** contiene: Pomalidomida 3 mg. Excipientes: Manitol, Polisorbato, Lauril Sulfato de Sodio, Croscarmelosa Sódica, Estearato de Magnesio, Dióxido de Titanio, Amarillo Ocaso, Amarillo de Quinolina, Gelatina incolora.

Cada cápsula de **VAUXIMIDA® 4 mg** contiene: Pomalidomida 4 mg. Excipientes: Manitol, Polisorbato, Lauril Sulfato de Sodio, Croscarmelosa Sódica, Estearato de Magnesio, Dióxido de Titanio, Gelatina incolora.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresores. Otros inmunosupresores.
Código ATC: L04AX06

INDICACIONES

VAUXIMIDA® en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Mieloma Múltiple resistente o recidivante que hayan recibido al menos dos terapias previas, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Pomalidomida es un medicamento con actividad tumoricida directa contra el mieloma, actividad inmonomoduladora y 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 citoquinas proinflamatorias (ej. TNF-α e IL-6) por los monocitos. Pomalidomida también inhibe la angiogenesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales.

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluó la eficacia y seguridad de Pomalidomida en combinación con dexametasona en un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto (Estudio 1), donde se comparó el tratamiento de Pomalidomida más una dosis baja de dexametasona (Pom + LD-Dex) frente a una dosis estándar de lenalidomida más una dosis baja de dexametasona (Len + LD-Dex).

[Handwritten signature]
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.S.

dexametasona sola (HD-Dex) en pacientes adultos con Mieloma Múltiple en recaída o 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 fueron varones (59%) y caucásicos (79%); la mediana de edad de toda la población fue 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 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 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20 en un ciclo de 28 días. Los pacientes mayores de 75 años iniciaron el tratamiento con dexametasona 20 mg. Los pacientes continuaron con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad.

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

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

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

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

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

Nota: IC = intervalo de confianza; IRAC = Comité Independiente Revisor de Evaluación; NE = no estimable

^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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2018-15813665-APN-DERM#ANMAT
Farm. Josefina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
página 2 de 22

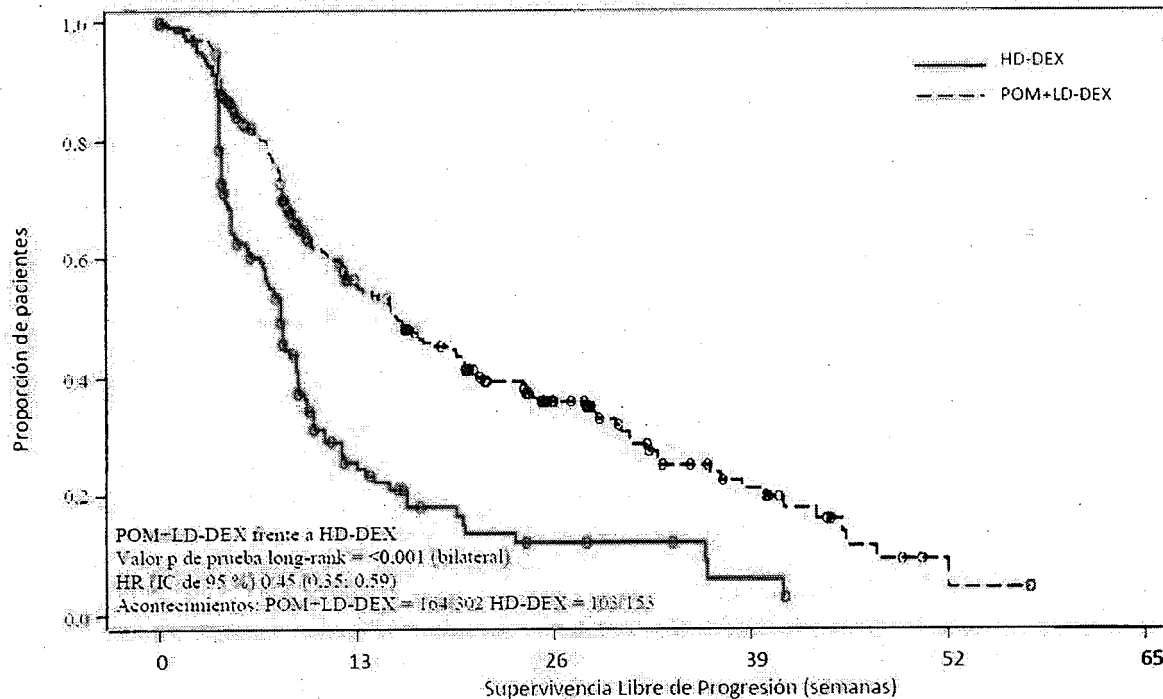
Página 2 de 22

bortezomib frente a no refractario a estos dos medicamentos), y número de terapias antimieloma previas (=2 frente a >2).

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% (± 5,72%) para el grupo Pom + LD-Dex y del 28,4% (± 7,51%) para el grupo HD-Dex. La diferencia en términos de SG entre los dos grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa (p < 0,001).

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

Basándose en los resultados de las variables SLP y SG, el Comité de Monitoreo 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.

TUTEUR B.A.S.I.F.I.A.
ALBERTO CARROS
ALDENADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
IF-2018-15813669-ATA-INS-DE-#ANMAT
Página 3 de 22

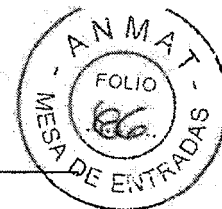


Tabla 2: Supervivencia Global: población por IDT

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

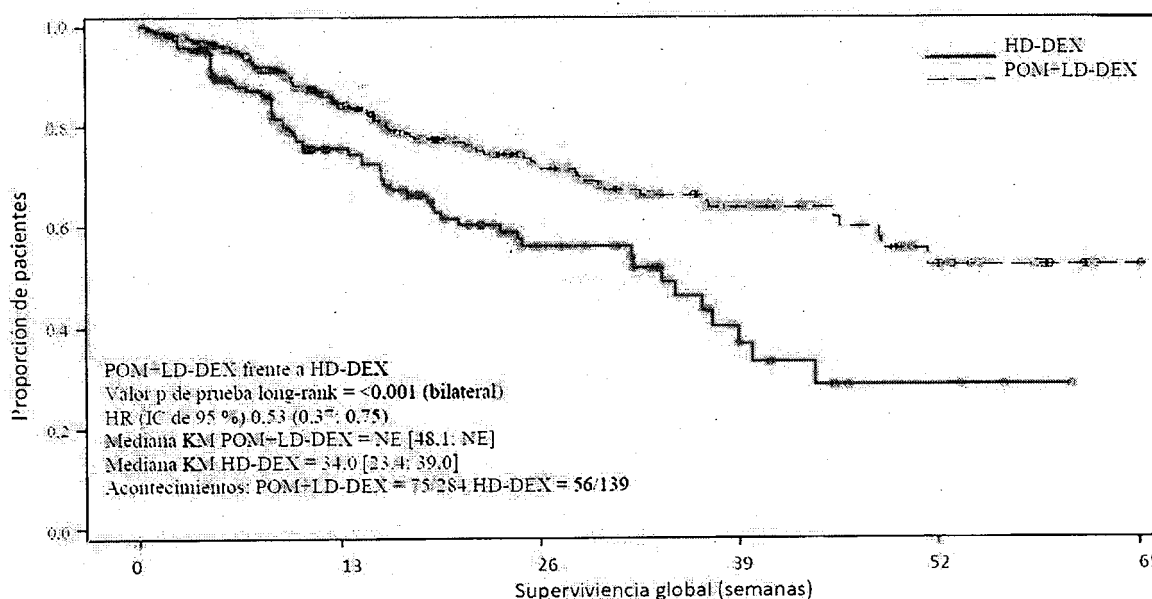
b Intervalo de confianza de 95% sobre la mediana del tiempo de supervivencia global.

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

Población pediátrica

Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** para consultar la información sobre el uso en población pediátrica.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Pomalidomida se absorbe alcanzando una concentración plasmática máxima (C_{máx}) 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

TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.
ALBERTO P. BARROS
COMPRADO

Farm. Josefina Ferrini
Cra. D. 10 de 22
TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.

H-2018-15813665-APN-DERM-ANMAT



la curva (AUC) de Pomalidomida aumenta, aproximadamente, lineal y proporcionalmente con los incrementos de la dosis. Tras la administración de múltiples dosis, Pomalidomida tiene una relación de acumulación del 27 al 31% en el AUC.

La administración conjunta con una comida rica en grasas y en calorías reduce la tasa de absorción, disminuyendo la $C_{máx}$ plasmática en, aproximadamente un 27%, 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 $T_{máx}$) 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 cantidades mayores al 10% de la radioactividad total o relacionada en plasma.

Las rutas metabólicas principales de la radioactividad excretada son los procesos de hidroxilación con la posterior glucuronidación o hidrólisis. Los estudios *in vitro* identificaron al CYP1A2 y al CYP3A4 como las enzimas primarias implicadas en la hidroxilación de Pomalidomida mediada por CYP, con contribuciones menores adicionales del CYP2C19 y CYP2D6. Pomalidomida es también un sustrato de la glicoproteína-P *in vitro*. La administración concomitante de Pomalidomida con el potente inhibidor del CYP3A4/5 y de la Gp-P, ketoconazol, o con el potente inductor del CYP3A4/5, carbamazepina, no demostró ningún efecto clínicamente relevante en la exposición a Pomalidomida. La administración concomitante de Pomalidomida con el inhibidor potente del CYP1A2, fluvoxamina, en presencia de ketoconazol, incrementó la exposición a Pomalidomida al 107%, con un intervalo de confianza del 90% [del 91% al 124%], frente a Pomalidomida más ketoconazol. Se debe monitorear estrechamente la aparición de efectos adversos en pacientes si se administran de forma concomitante potentes inhibidores del CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacina, enoxacina y fluvoxamina) de forma concomitante con Pomalidomida, se debe reducir la dosis de Pomalidomida en un 50%. La administración de Pomalidomida a fumadores, sabiendo que el tabaquismo induce la isoforma CYP1A2, no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la exposición a Pomalidomida frente a la exposición a Pomalidomida observada en los no fumadores.

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

Eliminación

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

Tras una dosis única por vía oral de [^{14}C]-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 por 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

TUTEUR S.A.C.T.P.I.A.

ALBERTO P. BARRIOS
APODERADO

IF-2018-15813665-APN-DERM#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
Página 5 de 22
F.F.A.



mediante hidrólisis o hidroxilación con posterior glucuronidación) representan, aproximadamente, el 23%, 17% y 12%, respectivamente, de la dosis en la orina.

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

Farmacocinética poblacional

Según análisis de farmacocinética poblacional basado en un modelo bicompartimental, los sujetos sanos y los pacientes con Mieloma Múltiple mostraron clearance 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 clearance 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

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

Insuficiencia renal

Los análisis de farmacocinética poblacional mostraron que los parámetros farmacocinéticos de Pomalidomida no se vieron afectados de forma destacable en los pacientes con insuficiencia renal (definida mediante el clearance de creatinina o el filtrado glomerular estimado [FGe]) en comparación con los pacientes con la función renal normal (CrCl ≥ 60 ml/minuto). La exposición media a Pomalidomida normalizada según el AUC fue del 98,2 % con un intervalo de confianza del 90 % [77,4 % al 120,6 %] en los pacientes con insuficiencia renal moderada (FGe ≥ 30 a ≤ 45 ml/minuto/ $1,73 \text{ m}^2$) en comparación con los pacientes con la función renal normal. La exposición media a Pomalidomida normalizada según el AUC fue del 100,2 % con un intervalo de confianza del 90 % [79,7 % al 127,0 %] en los pacientes con insuficiencia renal grave que no precisaban diálisis (CrCl < 30 o FGe < 30 ml/minuto/ $1,73 \text{ m}^2$) en comparación con los pacientes con la función renal normal. La exposición media a Pomalidomida normalizada según el AUC aumentó en un 35,8% con un IC del 90% [7,5 % al 70,0 %] en los pacientes con insuficiencia renal grave que precisaban diálisis (CrCl < 30 ml/minuto con necesidad de diálisis) en comparación con los pacientes con la función renal normal.

Los cambios medios en la exposición a Pomalidomida en cada uno de estos grupos de insuficiencia renal no son de una magnitud que requiera un ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática

Los parámetros farmacocinéticos cambiaron modestamente en los pacientes con insuficiencia hepática (definida mediante los criterios de Child-Pugh) en comparación con los sujetos sanos. La exposición media a Pomalidomida aumentó en un 51 % con un intervalo de confianza del 90 % [del 9 % al 110 %] en los pacientes con insuficiencia hepática leve en comparación con los sujetos sanos. La exposición media a Pomalidomida aumentó en un 58% con un intervalo de confianza del 90 % [del 13 % al 119 %] en los pacientes con insuficiencia hepática moderada en comparación con los sujetos sanos. La exposición media a Pomalidomida aumentó en un 72 % con un intervalo de confianza del 90 % [del 24 % al 138 %] en los pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con los sujetos sanos. Los aumentos medios en la exposición a Pomalidomida en cada uno de estos grupos

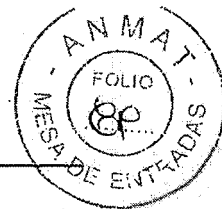
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. MATOS
MODERADO

IF-2018-15813665-APN-DERM#ANMAT

Farm. J. Angelina Fe
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
página 6 de 22

Página 6 de 22



de insuficiencia hepática no son de una magnitud que requiera un ajuste del esquema de tratamiento o de la dosis (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe iniciarse y monitorearse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento de Mieloma Múltiple.

Posología

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

Las instrucciones para la interrupción y reducción de la dosis de VAUXIMIDA® relacionadas con reacciones adversas hematológicas se indican en la siguiente tabla:

Tabla 3: Instrucciones para la modificación de la dosis de VAUXIMIDA®

Toxicidad	Modificación de la dosis
Neutropenia RAN* <0,5 x 10 ⁹ /l o neutropenia febril (fiebre ≥38,5°C y RAN <1 x 10 ⁹ /l)	Interrumpir el tratamiento con VAUXIMIDA®, control semanal del hemograma completo.
RAN vuelve a ≥1 x 10 ⁹ /l	Reanudar el tratamiento con 3 mg de VAUXIMIDA® al día.
Con cada disminución posterior a <0,5 x 10 ⁹ /l	Interrumpir el tratamiento con VAUXIMIDA®.
RAN vuelve a ≥1 x 10 ⁹ /l	Reanudar el tratamiento con 1 mg menos de VAUXIMIDA® que la dosis previa.
Trombocitopenia Recuento de plaquetas <25 x 10 ⁹ /l	Interrumpir el tratamiento con VAUXIMIDA®, control semanal del hemograma completo.
Recuento de plaquetas vuelve a ≥50 x 10 ⁹ /l	Reanudar el tratamiento con 3 mg de VAUXIMIDA® al día.
Con cada disminución posterior a <25 x 10 ⁹ /l	Interrumpir el tratamiento con VAUXIMIDA®.
Recuento de plaquetas vuelve a ≥50 x 10 ⁹ /l	Reanudar el tratamiento con 1 mg menos de VAUXIMIDA® que la dosis previa.

*RAN – Recuento absoluto de neutrófilos

Para iniciar un nuevo ciclo de VAUXIMIDA®, el recuento de neutrófilos debe ser ≥1 x 10⁹/l y el recuento de plaquetas debe ser ≥50 x 10⁹/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 VAUXIMIDA®, el médico debe considerar interrumpir el tratamiento y reanudarlo con un 1 mg menos que la dosis previa una vez que se haya disminuido la reacción adversa a un grado inferior o igual a 2.

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

Se debe considerar la interrupción o suspensión de VAUXIMIDA® en caso de exantema de grado 2-3.

Se debe suspender el tratamiento con VAUXIMIDA®, en caso de angioedema, exantema de grado 4 y exantema ampollosos o exfoliativo, y no se debe reanudar una vez suspendido por estas reacciones.

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

TUTEDUR S.A. S. F.I.A.

ALBERTO E. BARRIOS
COORDINADOR

IF-2018-15813665-APN-DERM#ANMAT

Farm. Jorgeina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEDUR S.A. S. F.I.A.

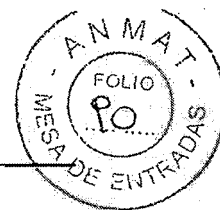


Tabla 4: Instrucciones para la modificación de la dosis de dexametasona

Toxicidad	Modificación de la dosis
Dispepsia = grado 1-2 Dispepsia ≥ 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 ≥ grado 3	Usar diuréticos según sea necesario y reducir la dosis en un nivel de dosis.
Confusión o cambios en el estado de ánimo ≥ grado 2	Interrumpir la administración hasta que desaparezcan los síntomas. Cuando se reanude su administración reducir la dosis en un nivel de dosis.
Debilidad muscular ≥ grado 2	Interrumpir la administración hasta que la debilidad muscular sea ≤ grado 1. Reiniciar la dosis con una reducción de un nivel.
Hiperglucemia ≥ 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 ≥ grado 3	Interrumpir la administración de dexametasona hasta que los efectos adversos sean de grado ≤ 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 (≤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 VAUXIMIDA® en niños de 0 a 17 años para la indicación de Mieloma Múltiple. *Pacientes de edad avanzada*

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

Insuficiencia renal

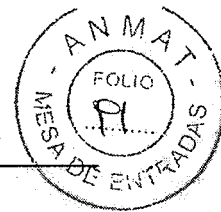
No se requiere ningún ajuste de dosis de VAUXIMIDA® en los pacientes con insuficiencia renal. Los días de hemodiálisis, los pacientes deben tomar la dosis de VAUXIMIDA® después de la hemodiálisis.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APROBADO

IF-2018-15813665-APN-DERM#ANMAT

Farm. Josefina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
pagina 8 de 22



Insuficiencia hepática

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

Modo de administración

Vía oral:

VAUXIMIDA® 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 **VAUXIMIDA**® un día, debe entonces tomar la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual. Los pacientes no deben ajustar la dosis para compensar una dosis olvidada en días anteriores.

Se recomienda presionar solo en un extremo de la cápsula para sacarla del blíster y reducir así el riesgo de deformación o rotura de la cápsula.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las cápsulas no se deben abrir o triturar. En el caso de que el polvo de **VAUXIMIDA**® entre en contacto con la piel, debe lavar abundantemente la piel con agua y jabón inmediatamente. En el caso de que el polvo de **VAUXIMIDA**® entre en contacto con las membranas mucosas, debe lavarlas abundantemente con agua a presión.

El medicamento no utilizado debe devolverse al médico al final del tratamiento.

CONTRAINDICACIONES

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

Incompatibilidades

No aplica.

ADVERTENCIAS

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 (ver **PRECAUCIONES, Datos preclínicos sobre seguridad**).

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

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, según el informe de farmacovigilancia de ANMAT.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
PRESIDENTE

Farm. Josefina Ferrini
Calle 9 de Julio
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



Se debe monitorear a los pacientes en busca de posibles reacciones adversas hematológicas, especialmente neutropenia. Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente sobre 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 (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). 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 (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes tratados con Pomalidomida en combinación con dexametasona. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo, incluida una trombosis previa, deben ser estrechamente monitoreados. 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 del uso de medidas profilácticas. En los estudios clínicos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico profiláctico o terapia antitrombótica alternativa. El uso de agentes eritropoyéticos conlleva un riesgo de eventos trombóticos incluyendo tromboembolismo. Por lo tanto, deben emplearse con precaución los agentes eritropoyéticos así como otros agentes que puedan aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.

Neuropatía periférica

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

Disfunción cardíaca significativa

Se excluyó de los estudios clínicos con Pomalidomida a los pacientes con una disfunción cardíaca significativa (insuficiencia cardíaca congestiva [Clase III o IV de la NY Heart Association]; infarto de miocardio dentro de los 12 meses desde el inicio del estudio; angina de pecho inestable o mal controlada). Se han notificado acontecimientos de insuficiencia cardíaca, que incluyen insuficiencia cardíaca congestiva y edema pulmonar (ver **REACCIONES ADVERSAS**), especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente o factores de riesgo cardíacos. Se deben adoptar las precauciones adecuadas al considerar el tratamiento de estos pacientes con Pomalidomida, incluido el control periódico para detectar la presencia de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

Síndrome de lisis tumoral

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

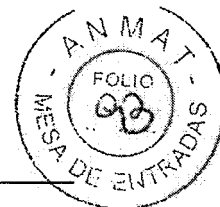
Segundas neoplasias malignas primarias

Se han notificado segundas neoplasias malignas primarias, como cáncer de piel no melanoma, en pacientes en tratamiento con Pomalidomida. 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.

TUTEUR S.A. DE C.A.

ALBERTO P. BARRIOS
APODERADO

IF-2018-15813665-APN-DERM#ANMAT
Farm. Jorganna Ferrin
Co-Directora Técnica
Página 10 de 22
TUTEUR S.A. DE C.A.



Reacciones alérgicas

Se han notificado angioedema y reacciones dermatológicas graves (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves asociadas a talidomida o lenalidomida. Estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad y no deben tomar Pomalidomida. Se debe considerar la interrupción o suspensión de Pomalidomida si se presenta exantema de Grado 2 o 3. Se debe suspender definitivamente el tratamiento con Pomalidomida si se presenta angioedema, exantema de Grado 4 y exantema ampolloso o exfoliativo.

Mareo y confusión

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

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han observado EPI y acontecimientos asociados que incluyen casos de neumonitis con Pomalidomida. Se debe realizar una evaluación cuidadosa de los pacientes que presenten un inicio repentino o empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares para descartar la EPI. Se debe interrumpir la administración de Pomalidomida durante la investigación de estos síntomas y, si se confirma la EPI, debe iniciarse un tratamiento adecuado. Únicamente se debe reanudar Pomalidomida después de una evaluación exhaustiva de los beneficios y los riesgos.

Trastornos hepáticos

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

Infecciones

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

PRECAUCIONES

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 ≥ 1 año*
- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista
- Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previas
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina

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

TUTEUR S.A.C.I.F. S.A.

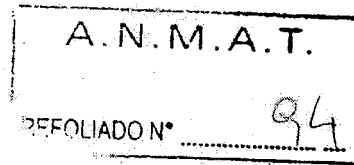
ALBERTO P. BARROS
ADMINISTRATIVO

IF 2018/45913665-APN-DERM#ANMAT

Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F. S.A. Página 11 de 22



VAUXIMIDA®/POMALIDOMIDA 1, 2, 3 y 4 mg – Cápsulas duras



Asesoramiento

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

- Comprende el riesgo teratogénico esperado para el feto
- Comprende la necesidad de utilizar 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 haya 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 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 un método anticonceptivo eficaz 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 un método anticonceptivo eficaz, debe ser derivada a un profesional sanitario debidamente capacitado con objeto de que reciba asesoramiento para empezar a utilizar métodos anticonceptivos.

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

- Implante
- Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel
- Sistemas "depot" de liberación de acetato de medroxiprogesterona

TUTEUR S.A.C.I.F.A.

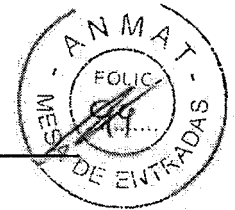
ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2018-15873665-APN-DERM#ANMAT
Farm. Juqellina Ferrer
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.A.
página 12 de 22



VAUXIMIDA®/POMALIDOMIDA 1, 2, 3 y 4 mg – Cápsulas duras

A.N.M.A.T.
REFOLIADO N°



- 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 período de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede verse reducida durante el tratamiento concomitante con dexametasona.

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

La colocación de 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 25 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 un método anticonceptivo eficaz 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 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.

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 médico al final del tratamiento.

TUTEUR S.A. C.I.F.I.A.
ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2018-15813665-APN-DERM#ANMAT
Farm. Johanna Ferrer
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A. C.I.F.I.A.
pagina 13 de 22



Los pacientes no deben donar sangre o semen 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, TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 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. En colaboración con cada autoridad nacional competente, se ha implementado un sistema de distribución nacional controlada. El sistema de distribución controlada incluye el uso de una tarjeta del paciente y/o una 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 monitorear 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 pueden tener una vigencia de 4 semanas y las prescripciones para el resto de pacientes pueden tener una vigencia de 12 semanas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de Pomalidomida 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 (ver **Anticoncepción** en este ítem).

Efecto de otros medicamentos sobre Pomalidomida

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

Dexametasona

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

Se desconoce el efecto de dexametasona sobre la warfarina. Se aconseja realizar un monitoreo riguroso de la concentración de warfarina durante el tratamiento. IF-2018-15813665-APN-DERM#ANMAT

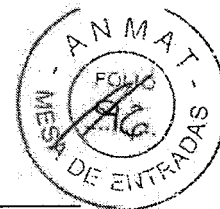
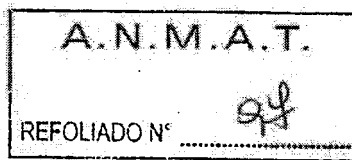
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
SPONDERATOFarm. Jorge Lima Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Página 14 de 22



VAUXIMIDA®/POMALIDOMIDA 1, 2, 3 y 4 mg – Cápsulas duras



Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad de gestación / Anticonceptivos en varones y mujeres

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

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 (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Lactancia

Se desconoce si Pomalidomida se excreta en la leche materna. Se detectó la presencia de Pomalidomida en la leche de ratas que estaban siendo amamantadas tras administrar el medicamento a la madre.

Debido a las posibles reacciones adversas en lactantes asociadas a Pomalidomida, se debe decidir si es necesario suspender la lactancia o suspender el tratamiento tras considerar la importancia del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Se sabe que Pomalidomida tiene un efecto negativo sobre la fertilidad y que es teratogénica en los animales. Tras su administración a conejas embarazadas, Pomalidomida atravesó la placenta y se detectó en la sangre fetal (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Pomalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, disminución del nivel de conciencia, confusión y mareo relacionados con el uso de Pomalidomida. 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.

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/linfoproliferativo. 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

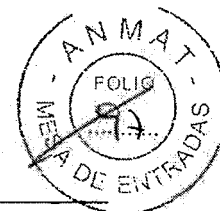
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. BARROS
RESPONSABLE

IF-2018-15813665-APN-DERM#ANMAT
Farm. Jorgelina
Co-Distribuidora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Página 15 de 22
página 15 de 22



VAUXIMIDA®/POMALIDOMIDA 1, 2, 3 y 4 mg – Cápsulas duras

A.N.M.A.T.
REFOLIADO N°



animales demostró inflamación crónica del intestino grueso y atrofia vellosa del intestino delgado. Se observó infección por estafilococos en 4 monos; 3 de estos respondieron al tratamiento con antibióticos y uno murió sin tratamiento. Además, resultados consistentes con leucemia mielógena aguda llevaron a la eutanasia de un mono; las observaciones clínicas y la patología clínica y/o alteraciones de la médula ósea observadas en este animal eran consistentes con inmunosupresión. La proliferación mínima o leve en los conductos biliares con incrementos asociados de la ALP y de la GGT también se observaron a dosis de 1 mg/kg/día. La evaluación de los animales recuperados indicó que todos los resultados relacionados con el tratamiento eran reversibles a las 8 semanas del cese de la administración, excepto la proliferación de los conductos biliares intrahepáticos observada en 1 animal en el grupo de 1 mg/kg/día.

El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) fue de 0,1 mg/kg/día (una tasa de exposición relativa de 0,5 veces comparada con la dosis clínica de 4 mg).

Genotoxicidad / Carcinogenicidad

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

Fertilidad y desarrollo embrionario temprano

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, se administró Pomalidomida a los machos y las hembras a dosis de 25, 250 y 1000 mg/kg/día. El examen uterino en el día de gestación 13 mostró una reducción de la cantidad media de embriones viables y un aumento en la pérdida posimplantación 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*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 teratogénica en ratas y conejos cuando se administró durante el período 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 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 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 posimplantación 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

IF-2018-15813665-APN-DERM#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.T.A.
ALBERTO P. BARRIO
APODERADO

Farm. Jorge Ferrini
Co. Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.T.A.



A.N.M.A.T.
REFOLIADO N° 99



VAUXIMIDA®/POMALIDOMIDA 1, 2, 3 y 4 mg – Cápsulas duras

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 10 mg/kg/día y el NOAEL del desarrollo fue <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

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

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

Tabla de reacciones adversas

En el estudio aleatorizado (Estudio 1), 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 1 (n=302) y de los datos poscomercialización. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de SOC (por sus siglas en inglés) y de frecuencia. Las frecuencias se definen, según las guías actuales, como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); y poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

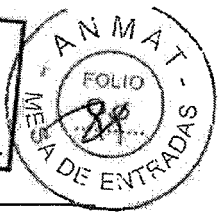
TUTEUR S.A.C.I.F.T.A.
ALBERTO BARRIOS
ARCEBANDO

Farm. Argentina Ferrini
Co. Directora Técnica
IF-2018-15813665-APN-DERM#ANMAT
TUTEUR S.A.C.I.F.T.A.
Página 17 de 22



VAUXIMIDA®/POMALIDOMIDA 1, 2, 3 y 4 mg – Cápsulas duras

A.N.M.A.T.
REFOLIADO N° 100



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 (infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, incluidas las infecciones oportunistas)</p> <p>Frecuentes Sepsis neutropénica Bronconeumonía Bronquitis Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior Nasofaringitis Herpes zóster</p> <p>Frecuencia no conocida Reactivación de la hepatitis B</p>	<p>Frecuentes Sepsis neutropénica Neumonía (infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, incluidas las infecciones oportunistas) Bronconeumonía Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior</p> <p>Poco frecuentes Bronquitis Herpes zóster</p> <p>Frecuencia no conocida Reactivación de la hepatitis B</p>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	<p>Poco frecuentes Carcinoma de piel de células basales Carcinoma de piel de células escamosas</p>	<p>Poco frecuentes Carcinoma de piel de células basales Carcinoma de piel de células escamosas</p>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<p>Muy frecuentes Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia</p> <p>Frecuentes Neutropenia febril Pancitopenia*</p>	<p>Muy frecuentes Neutropenia Trombocitopenia Anemia</p> <p>Frecuentes Neutropenia febril Leucopenia Pancitopenia*</p>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<p>Muy frecuentes Disminución del apetito</p> <p>Frecuentes Hiperpotasemia Hiponatremia Hiperuricemia*</p> <p>Poco frecuentes Síndrome de lisis tumoral*</p>	<p>Frecuentes Hiperpotasemia Hiponatremia Hiperuricemia*</p> <p>Poco frecuentes Disminución del apetito Síndrome de lisis tumoral*</p>
Trastornos psiquiátricos	<p>Frecuentes Estado de confusión</p>	<p>Frecuentes Estado de confusión</p>

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO BARROS
APROBADO

IF-2018-15813665-APN-DERM#ANMAT
Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Página 18 de 22
página 18 de 22



VAUXIMIDA®/POMALIDOMIDA 1, 2, 3 y 4 mg – Cápsulas duras

A. N. M. A. T.
REFOLIADO N° 201



Trastornos del sistema nervioso	<p>Frecuentes Disminución del nivel de conciencia Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor Hemorragia intracraneal*</p> <p>Poco frecuentes Accidente cerebrovascular*</p>	<p>Frecuentes Disminución del nivel de conciencia</p> <p>Poco frecuentes Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor Accidente cerebrovascular* Hemorragia intracraneal*</p>
Trastornos del oído y del laberinto	<p>Frecuentes Vértigo</p>	<p>Frecuentes Vértigo</p>
Trastornos vasculares	<p>Frecuentes Trombosis venosa profunda</p>	<p>Poco frecuentes Trombosis venosa profunda</p>
Trastornos cardíacos	<p>Frecuentes Insuficiencia cardíaca* Fibrilación auricular* Infarto de miocardio*</p>	<p>Frecuentes Insuficiencia cardíaca* Fibrilación auricular*</p> <p>Poco frecuentes Infarto de miocardio*</p>
Trastornos del sistema inmunológico	<p>Frecuentes Angioedema* Urticaria*</p>	<p>Poco frecuentes Angioedema* Urticaria*</p>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<p>Muy frecuentes Disnea Tos</p> <p>Frecuentes Embolia pulmonar Epistaxis* Enfermedad pulmonar intersticial*</p>	<p>Frecuentes Disnea</p> <p>Poco frecuentes Embolia pulmonar Tos Epistaxis* Enfermedad pulmonar intersticial*</p>
Trastornos gastrointestinales	<p>Muy frecuentes Diarrea Náuseas Estreñimiento</p> <p>Frecuentes Vómitos Hemorragia gastrointestinal</p>	<p>Frecuentes Diarrea Vómitos Estreñimiento</p> <p>Poco frecuentes Náuseas Hemorragia gastrointestinal</p>
Trastornos hepatobiliares	<p>Poco frecuentes Hiperbilirrubinemia Hepatitis*</p>	<p>Poco frecuentes Hiperbilirrubinemia</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Frecuentes Erupción Prurito</p>	<p>Frecuentes Erupción</p>

TUTEUR S.A. S.R.L. S.A.

ALBERTO BARROS

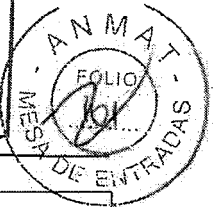
IF-2018-15813665-APN-DERM#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A. S.R.L. S.A.
Página 19 de 22



VAUXIMIDA®/POMALIDOMIDA 1, 2, 3 y 4 mg – Cápsulas duras

A.N.M.A.T.
REFOLIADO N° 102



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Dolor óseo Espasmos musculares	Frecuentes Dolor óseo Poco frecuentes Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes Insuficiencia renal Retención urinaria	Frecuentes Insuficiencia renal Poco frecuentes Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes Dolor pélvico	Frecuentes Dolor pélvico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes Fatiga Pirexia Edema periférico	Frecuentes Fatiga Pirexia Edema periférico
Exploraciones complementarias	Frecuentes Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de ácido úrico en sangre*	Frecuentes Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina aminotransferasa Poco frecuentes Aumento de ácido úrico en sangre*

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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 período de mayor organogénesis (ver **PRECAUCIONES**). Si se toma Pomalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogénico de Pomalidomida en los seres humanos (ver **ADVERTENCIAS**).

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.

TUTEUR S.A. S.I.F.I.A.

[Signature]
ALBERTO P. BARROS
RESPONSABLE

IF-2018-15813665-APN-DERM#ANMAT

Farm. *[Signature]* **Jorgeina Ferrín**
Co-Directora Técnica
S.I.F.I.A.



El 6,7% de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex experimentó neutropenia febril (NF), frente a ninguno de aquellos 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 (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y ADVERTENCIAS**).

Infección

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) (ver **ADVERTENCIAS**).

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 (ver **ADVERTENCIAS**).

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.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
MEDICAMENTO

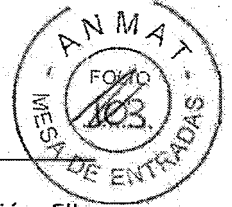
Farm. Jorgeina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Página 21 de 22

página 21 de 22



A.N.M.A.T.



VAUXIMIDA®/POMALIDOMIDA 1, 2, 3 y 4 mg – Cápsulas duras REFOLIADO N° 104

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Hemorragia

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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 Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

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

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

PRESENTACIÓN

VAUXIMIDA®/POMALIDOMIDA 1, 2, 3 y 4 mg: Envases conteniendo 21 cápsulas duras.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura menor a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.
Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2018-15813665-APN-DERM#ANMAT

Página 22 de 22



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-15813665-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Abril de 2018

Referencia: 1082-18-7 PROSPECTO VAUXIMIDA

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.04.11 14:32:16 -03'00'

Rosario Vicente
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.04.11 14:32:17 -03'00'