



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-42730699-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-42730699-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada POMALID / POMALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, POMALIDOMIDA 1 mg – 2 mg – 3 mg – 4 mg; aprobado por Certificado N° 58.003.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma GADOR S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada POMALID / POMALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, POMALIDOMIDA 1 mg – 2 mg – 3 mg – 4 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-70621383-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-69695872-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.003, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2021-42730699-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.10.25 15:13:16 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.25 15:13:18 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

POMALID®

POMALIDOMIDA 1-2-3-4 mg

Cápsula dura

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **POMALID® 1** contiene:

Pomalidomida.....	1 mg
Almidón pregelatinizado	118 mg
Manitol	90 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,4 mg
Estearil fumarato de sodio	0,6 mg
Componentes de la capsula: Dióxido de titanio 0,837 mg; Gelatina 60,87 mg	
Colorante amarillo de quinolina (DY C N° 10)(CI 47005) 0,187 mg; Colorante	
F&C amarillo N°6 0,0037 mg; Colorante FD &C Azul N° 1 0,09 mg	

Cada cápsula dura de **POMALID® 2** contiene:

Pomalidomida.....	2 mg
Almidón pregelatinizado	118 mg
Manitol	89 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,4 mg
Estearil fumarato de sodio	0,6 mg
Componentes de la capsula: Dióxido de titanio 1,02 mg; Gelatina 60,68 mg	
Colorante Rojo N°40 0,0012 mg; Colorante FD&C amarillo N°6 0,199 mg;	
Colorante FD&C Azul N° 1 0,09 mg	

Cada cápsula dura de **POMALID® 3** contiene:

Pomalidomida.....	3 mg
Almidón pregelatinizado	118 mg
Manitol	88 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,4 mg
Estearil fumarato de sodio	0,6 mg
Componentes de la capsula: Dióxido de titanio 0,886 mg; Gelatina 61,03 mg	

Colorante Rojo N°40 0,00027 mg; Colorante FD&C amarillo N°6 0,008 mg;
Colorante FD&C Azul N° 1 0,09 mg

Cada cápsula dura de **POMALID® 4** contiene:

Pomalidomida.....	4 mg
Almidón pregelatinizado	118 mg
Manitol	87 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,4 mg
Estearil fumarato de sodio	0,6 mg

Componentes de la capsula: Dióxido de titanio 1,15 mg; Gelatina 60,75 mg
Colorante FD&C Azul N° 1 0,10 mg

POMALID® puede causar graves defectos congénitos e incluso la muerte de los bebés por nacer, por lo que tanto hombres como mujeres que utilicen este medicamento deben cumplir estrictamente con las pautas establecidas en el Programa de Prevención de Embarazo de POMALID® y seguir las medidas de anticoncepción que le indique el médico y descritas en este prospecto.

POMALID® está sujeto a un plan de distribución controlada de la medicación y de seguimiento adicional - Programa de Prevención de Embarazo, denominado "Plan de Gestión de Riesgos (PGR)" de POMALID®, aprobado por ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica). Este plan incluye medidas tendientes a agilizar la detección y la difusión de nueva información sobre su seguridad y minimizar los riesgos derivados de la toxicidad embriofetal de la pomalidomida. Usted debe cumplir con los requerimientos y medidas de dicho plan, que le serán indicados por su médico, y puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera tener. En este prospecto encontrará los datos para la comunicación de cualquier inconveniente que tuviera con el producto.

Este prospecto contiene información importante para usted; léalo detenidamente y en forma completa antes de empezar a tomar POMALID[®], y cada vez que se lo vuelvan a recetar, pues puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a hablar con su médico sobre su estado de salud o su tratamiento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, **CONSULTE A SU MÉDICO.**
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Antes de comenzar el tratamiento con POMALID[®], usted debe leer, comprender y estar de acuerdo con todas las instrucciones y requerimientos para el paciente incluidos en el PGR de POMALID[®].
- Si experimenta efectos no deseados, **CONSULTE A SU MÉDICO**, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.
- **No tome este medicamento si está embarazada o pudiera estarlo.**
- **Tanto hombres como mujeres deben seguir las medidas de anticoncepción indicadas por el médico, descritas en este prospecto e incluidas en el PGR de POMALID[®].**

CONTENIDO DEL PROSPECTO

- 1- ¿Qué es POMALID[®] y para qué se utiliza?**
- 2- ¿Qué necesito saber antes de empezar a tomar POMALID[®]?**
- 3- ¿Cómo debo tomar POMALID[®]?**
- 4- Posibles efectos adversos de POMALID[®]**
- 5- Recordatorio**
- 6- Conservación de POMALID[®]**
- 7- Contenido del envase e información adicional**

1- ¿Qué es POMALID® y para qué se utiliza?

POMALID contiene el principio activo “pomalidomida”. Esta medicación está relacionada con la talidomida, y pertenece a un grupo de medicamentos que afectan al sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo).

POMALID® se utiliza para tratar a adultos con un tipo de cáncer llamado “mieloma múltiple”,

- con otros dos medicamentos llamados “bortezomib” (un tipo de medicamento de quimioterapia) y “dexametasona” (un medicamento antiinflamatorio) en personas que han recibido al menos otro tratamiento, incluyendo lenalidomida.
- con otro medicamento llamado “dexametasona” (un medicamento antiinflamatorio), en aquellas personas que han sufrido un empeoramiento de su enfermedad a pesar de haber recibido al menos otras dos terapias previas, incluyendo los medicamentos lenalidomida y bortezomib.

¿Qué es el mieloma múltiple?

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

El mieloma múltiple generalmente no tiene cura. Sin embargo, el tratamiento puede reducir los signos y los síntomas de la enfermedad o hacerlos desaparecer durante un periodo de tiempo.

La combinación de POMALID®, bortezomib y dexametasona, o de POMALID® y dexametasona puede frenar la progresión del mieloma múltiple, actuando de diversas formas:

- detiene el desarrollo de las células del mieloma;

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

2- ¿Qué necesito saber antes de empezar a tomar POMALID®?

No tome POMALID®:

- si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, ya que **se espera que POMALID® sea perjudicial para el feto**. (Los hombres y mujeres que estén tomando este medicamento deben leer la sección “Embarazo, anticoncepción y lactancia – información para mujeres y hombres” que aparece más abajo);
- si puede quedarse embarazada, a menos que esté tomando todas las medidas necesarias para evitar un embarazo (ver “Embarazo, anticoncepción y lactancia – información para mujeres y hombres”). Si puede quedarse embarazada, su médico anotará con cada receta que le realice de POMALID® que se han tomado todas las medidas necesarias para evitar un embarazo y le proporcionará esta confirmación;
- si es alérgico a la pomalidomida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. Si cree que podría ser alérgico, consulte a su médico.

Si no está seguro de si alguna de estas situaciones descritas es aplicable a usted, CONSULTE A SU MÉDICO antes de tomar POMALID®.

Advertencias y precauciones

CONSULTE A SU MÉDICO antes de empezar a tomar POMALID® si:

- alguna vez ha tenido coágulos de sangre en el pasado. Durante el tratamiento con POMALID® usted tiene un mayor riesgo de desarrollar coágulos de sangre en sus venas o arterias. Su médico le puede recomendar someterse a tratamientos adicionales (por ejemplo, anticoagulantes) o reducir su dosis de POMALID® para tener menos probabilidades de desarrollar coágulos sanguíneos;

- alguna vez ha sufrido una reacción alérgica, tal como erupción cutánea, picazón, hinchazón, mareos o problemas respiratorios mientras tomaba medicamentos relacionados denominados “talidomida” o “lenalidomida”;
- usted ha sufrido un ataque al corazón, tiene dificultad para respirar o, si es fumador, tiene la presión arterial alta o los niveles de colesterol altos;
- usted tiene una cantidad total de tumor alta en el cuerpo, incluida la médula ósea. Esto podría dar lugar a una enfermedad en la que los tumores se descomponen y producen niveles inusuales de sustancias químicas en la sangre que, a su vez, pueden originar insuficiencia renal. También puede experimentar latidos del corazón irregulares. Esta enfermedad se llama *síndrome de lisis tumoral*;
- usted sufre o ha sufrido neuropatía (daño neurológico que causa hormigueo o dolor en sus pies o sus manos);
- usted tiene o ha tenido infección por el virus de la hepatitis B. El tratamiento con POMALID® puede volver a activar el virus de la hepatitis B en los pacientes portadores del virus, lo que da lugar a que la infección aparezca de nuevo (recurrencia). Su médico debe comprobar si alguna vez ha tenido una infección por el virus de la hepatitis B;
- usted experimenta o ha experimentado en el pasado una combinación de cualquiera de los síntomas siguientes: erupción en cara o generalizada, enrojecimiento de la piel, fiebre alta, síntomas de tipo gripal, nódulos linfáticos agrandados (síntomas de una reacción cutánea grave llamada reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos, o síndrome de DRESS (por sus siglas en inglés) o síndrome de hipersensibilidad a fármacos, necrólisis epidérmica tóxica [NET] o síndrome de Stevens-Johnson [SSJ].

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

En cualquier momento, durante o después del tratamiento, informe a su médico inmediatamente si presenta: visión borrosa, pérdida de la visión o visión doble, dificultad

para hablar, debilidad en un brazo o una pierna, un cambio en la forma de caminar o problemas de equilibrio, entumecimiento persistente, disminución de la sensibilidad o pérdida de sensibilidad, pérdida de memoria o confusión. Todos ellos pueden ser síntomas de una enfermedad cerebral grave y potencialmente mortal conocida como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Si tiene alguno de estos síntomas antes de empezar el tratamiento con POMALID[®], informe a su médico si observa algún cambio en estos síntomas.

Al final del tratamiento, debe devolver al médico o farmacéutico todas las cápsulas sin usar.

Embarazo, anticoncepción y lactancia: información para mujeres y hombres

Debe seguir las siguientes indicaciones recogidas en el Programa de Prevención de Embarazo de POMALID[®]. Los hombres y mujeres que estén tomando POMALID[®] no deben engendrar hijos o quedarse embarazadas. El motivo es que es esperable que la pomalidomida sea perjudicial para el feto. Usted y su pareja deben usar métodos anticonceptivos eficaces mientras estén tomando este medicamento, e incluso si se lo suspenden o hasta un tiempo después de interrumpir la medicación, de acuerdo a las indicaciones que reciba de su médico y que se incluyen en el PGR de POMALID[®].

○ **Mujeres**

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

Si puede quedarse embarazada:

- debe usar 2 métodos anticonceptivos eficaces en forma simultánea desde, al menos, 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante todo el tiempo que esté tomando el tratamiento, durante las interrupciones del tratamiento, y hasta, al

menos, 4 semanas después de finalizarlo. Su médico le aconsejará sobre los métodos anticonceptivos más adecuados;

- cada vez que su médico le prescribe una receta, se asegurará de que ha entendido las medidas necesarias que deben tomarse para prevenir el embarazo;
- su médico programará pruebas de embarazo antes del tratamiento, durante el tratamiento (cada 4 semanas si usted tiene ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas si son irregulares) y, al menos, 4 semanas después de finalizar el tratamiento. Si se retrasa su período menstrual o usted tiene un sangrado vaginal que no es normal, informe a su médico; usted deberá realizarse una prueba de embarazo y recibir asesoramiento adecuado.

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

- **debe suspender el tratamiento inmediatamente e informar a su médico sin demora.** También puede comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A., a los teléfonos +54 11 4858 9000 (interno 229)/ 0800-220-2273(CARE) o por correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com.

Lactancia:

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

○ **Hombres**

POMALID® pasa al semen humano.

- Si su pareja está embarazada o puede quedarse embarazada, debe usar preservativos en los contactos sexuales durante todo el tiempo que esté tomando el tratamiento, durante las interrupciones del tratamiento y hasta 28 días después de finalizarlo. Los preservativos deben ser utilizados aunque usted se haya

sometido a una vasectomía, dado que la pomalidomida se encuentra en el semen aún sin espermatozoides. Informe a su médico si usted tuvo contacto sexual sin protección con una mujer que está o pueda quedarse embarazada.

- Si su pareja se queda embarazada mientras usted está tomando POMALID®, **informe a su médico inmediatamente**. Su pareja también debe **informar a su médico inmediatamente**. También pueden comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A., a los teléfonos +54 11 4858 9000 (interno 229)/ 0800-220-2273(CARE) o por correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com.

No debe donar semen o esperma durante el tratamiento, durante las interrupciones del tratamiento y hasta 28 días después de finalizarlo.

“Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes>, o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”

Donación de sangre y análisis de sangre

No debe donar sangre durante el tratamiento, durante las interrupciones del tratamiento y hasta 28 días después de haber finalizado el mismo.

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

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

- antes del tratamiento;

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

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

Niños y adolescentes

No está recomendado el uso de POMALID® en niños y adolescentes menores de 18 años; se desconoce si esta medicación es segura y efectiva en esta población.

Uso de POMALID® con otros medicamentos y otras interacciones

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, tanto de venta libre como de venta bajo receta, incluyendo suplementos vitamínicos o productos herbarios. Esto se debe a que POMALID® puede afectar la forma en que funcionan otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar la forma en que funciona POMALID®. Mantenga una lista actualizada de todos los medicamentos y suplementos que utiliza.

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

- algunos antifúngicos como ketoconazol
- algunos antibióticos (por ejemplo, ciprofloxacina, enoxacina)
- ciertos antidepresivos como fluvoxamina.

Conducción y uso de máquinas

Algunas personas experimentan cansancio, desmayos, confusión o disminución del estado de vigilia mientras toman POMALID®. Evite situaciones que requieran que usted permanezca alerta hasta que usted sepa de qué forma lo afecta POMALID®. Si esto le

ocurre a usted, no conduzca ni utilice herramientas o maquinaria. Evite tomar otras medicinas que le puedan provocar mareos o confusión mientras toma POMALID®.

3- ¿Cómo debo tomar POMALID®?

POMALID® le debe ser administrado por un médico con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple. POMALID® se toma en combinación con otros medicamentos, que son bortezomib y/o dexametasona. Consulte asimismo la información para pacientes de la dexametasona y/o del bortezomib para obtener información adicional sobre su uso y sus efectos. Antes de iniciar el tratamiento, su médico le explicará el plan o PGR vinculado a POMALID® y usted debe comprender y estar de acuerdo con la información recibida, dejando constancia de ello en un formulario especial.

Siga exactamente las instrucciones de administración indicadas por su médico. En caso de dudas, consulte nuevamente con su médico.

POMALID® se toma en ciclos de tratamiento, en combinación con bortezomib y dexametasona, o en combinación con dexametasona.

- POMALID® en combinación con bortezomib y dexametasona.

POMALID®, bortezomib y dexametasona se toman en ciclos de tratamiento. Cada ciclo dura 21 días (3 semanas). Tras completar cada ciclo de 3 semanas, comience uno nuevo. Observe la siguiente tabla para consultar qué debe tomar cada día del ciclo de 3 semanas.

- Cada día observe la tabla a continuación e identifique el día correcto para ver qué medicamentos debe tomar.
- Algunos días deberá usar los 3 medicamentos, otros días solamente 1 o 2 medicamentos y otros días ninguno de ellos.

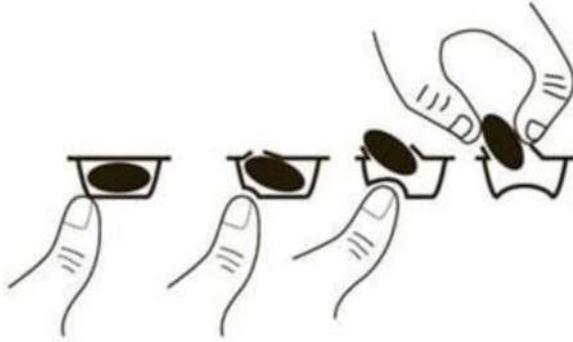
Ciclos 1-8	Día (de un ciclo de 21 días)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
POMALID®	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•								
Bortezomib	•			•				•			•										

dosis inicial recomendada es de 20 mg al día. Estas dosis pueden ser modificadas por su médico tratante, en función de resultados de laboratorio y de su estado clínico general.

Su médico puede tener que reducir la dosis de POMALID[®], de bortezomib o de dexametasona o interrumpirle uno o más de estos medicamentos en función de los resultados de sus análisis de sangre y de su estado general, de si está tomando otros medicamentos (por ejemplo, ciprofloxacina, enoxacina y fluvoxamina) y si experimenta efectos adversos como consecuencia del tratamiento. Si usted sufre problemas hepáticos o renales su médico realizará un cuidadoso seguimiento de su enfermedad mientras reciba este medicamento.

- No rompa, abra ni mastique las cápsulas de POMALID[®]. Si los polvos de una cápsula rota de POMALID[®] entran en contacto con la piel, lave la piel inmediata y abundantemente con agua y jabón.
- Los profesionales sanitarios, cuidadores y familiares se deben poner guantes desechables cuando manipulen el blíster o la cápsula. Posteriormente, se deben quitar los guantes con cuidado para evitar la exposición cutánea, introducirlos en una bolsa de plástico de polietileno sellable y eliminarlos de acuerdo con los requisitos locales. A continuación, se deben lavar bien las manos con agua y jabón. Las mujeres embarazadas o que sospechen que puedan estarlo no deben manipular el blíster ni la cápsula.
- Trague las cápsulas enteras, preferiblemente con agua.
- Puede tomar las cápsulas con o sin alimentos.
- Debe tomar POMALID[®] aproximadamente a la misma hora cada día.

Para sacar la cápsula del blíster, presione solo un extremo de la cápsula para que salga a través de la lámina. No presione en el centro de la cápsula ya que podría romperla.



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

Duración del tratamiento con POMALID®

Debe continuar los ciclos de tratamiento hasta que su médico se lo indique.

Si toma más POMALID® del que debe

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

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Toxicología”.

Si olvidó tomar POMALID®

Si olvidó tomar una dosis de POMALID®, y han transcurrido menos de 12 horas de la hora en la que habitualmente toma la medicación, tome la dosis omitida tan pronto como lo recuerde. Si han transcurrido más de 12 horas, tome la próxima cápsula al día siguiente, a la hora habitual. No tome más cápsulas para compensar la dosis de POMALID que olvidó el día anterior.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, **CONSULTE A SU MÉDICO.**

4- Posibles efectos adversos de POMALID®

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

POMALID® puede causar graves defectos congénitos o incluso la muerte de los bebés por nacer.

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

- Fiebre, dolor de garganta, tos, úlceras bucales o cualquier otro signo de infección (debido a la disminución en el número de glóbulos blancos que se ocupan de luchar frente a la infección).
- Hemorragia o moretones sin causa aparente, incluyendo hemorragias nasales y hemorragias intestinal o estomacal (debido a los efectos sobre las “plaquetas”, elementos de la sangre que intervienen en el freno de sangrados).
- Respiración rápida, pulso rápido, fiebre y escalofríos, capacidad para orinar escasa o inexistente, náuseas y vómitos, confusión, inconsciencia (debido a una infección de la sangre llamada sepsis o choque séptico).
- Diarrea grave, persistente o sanguinolenta (posiblemente acompañada de dolor de estómago o fiebre) causada por la bacteria *Clostridium difficile*.
- Dolor en el pecho o en las piernas e hinchazón, especialmente en la parte inferior de la pierna o las pantorrillas (producido por coágulos de sangre).
- Dificultad respiratoria (debido a una infección grave en el pecho, inflamación del pulmón, insuficiencia cardíaca o coágulos de sangre).
- Hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta, que puede causar dificultad respiratoria (debido a unos tipos graves de reacciones alérgicas denominadas angioedema y reacción anafiláctica).
- Ciertos tipos de cáncer de piel (carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales), que pueden producir cambios en el aspecto de la piel o bultos en la

piel. Si observa cambios en el aspecto de la piel mientras toma POMALID[®], informe a su médico lo antes posible.

- Recurrencia de la infección por el virus de la hepatitis B, que puede causar amarillamiento de la piel y de los ojos, orina de color marrón oscuro, dolor abdominal en el lado derecho, fiebre, náuseas o malestar. Informe a su médico inmediatamente si observa alguno de estos síntomas.
- Erupción generalizada, temperatura corporal alta, nódulos linfáticos agrandados y efectos sobre otros órganos del cuerpo (reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos, que también se conoce como síndrome de DRESS o síndrome de hipersensibilidad a fármacos, necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson). Deje de tomar pomalidomida si presenta estos síntomas y póngase en contacto con su médico o acuda al médico inmediatamente.

Otros efectos adversos

Frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Dificultad respiratoria (disnea).
- Infección de los pulmones (neumonía y bronquitis).
- Infecciones en la nariz, senos paranasales y garganta causadas por bacterias o virus.
- Disminución del número de glóbulos rojos, lo que puede producir anemia, provocando cansancio y debilidad.
- Niveles bajos de potasio en sangre (hipopotasemia), que puede causar debilidad, calambres y dolores musculares, palpitaciones, hormigueo o entumecimiento, disnea y cambios de humor.
- Niveles altos de azúcar en sangre.
- Pérdida de apetito.
- Estreñimiento, diarrea o náuseas.
- Vómitos.
- Falta de energía.
- Dificultad para conciliar o mantener el sueño.

- Mareo, temblor.
- Espasmos musculares, debilidad muscular.
- Dolor de huesos, dolor de espalda.
- Entumecimiento, hormigueo o sensación de escozor en la piel, dolor de manos o pies (neuropatía sensitiva periférica).
- Hinchazón generalizada que incluye hinchazón de brazos y piernas.

Ocasionales: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Caída.
- Sangrado en el interior del cráneo.
- Menor capacidad para mover o sentir (sensibilidad) en las manos, pies y piernas debido a un daño neurológico (neuropatía sensitivo-motora periférica).
- Entumecimiento, picazón u hormigueo en la piel (parestesia).
- Sensación de que la cabeza le da vueltas, lo que le dificulta estar de pie y moverse con normalidad.
- Hinchazón causada por retención de líquidos.
- Ronchas (urticaria).
- Erupciones cutáneas.
- Picazón en la piel.
- Herpes zóster.
- Latido cardíaco rápido e irregular (fibrilación auricular).
- Ataque al corazón (dolor de pecho que se extiende a los brazos, el cuello y la mandíbula, sensación de sudoración y dificultad respiratoria, sensación de náuseas o vómitos).
- Dolor torácico, infección en el pecho.
- Aumento de la presión arterial.
- Reducción del número de glóbulos rojos y blancos y de las plaquetas al mismo tiempo (pancitopenia). Será más propenso a las hemorragias y a los moretones. Podría sentirse

cansado y débil, así como tener dificultades para respirar. Tendrá también una mayor predisposición a sufrir infecciones.

- Disminución del número de linfocitos (un tipo de glóbulos blancos) causada a menudo por una infección (linfopenia).
- Niveles bajos de magnesio en sangre (hipomagnesemia), que pueden producir cansancio, debilidad generalizada, calambres musculares e irritabilidad y que pueden producir niveles bajos de calcio en sangre (hipocalcemia), lo que puede causar entumecimiento u hormigueo en las manos, pies o labios, calambres musculares, debilidad muscular, aturdimiento, confusión.
- Niveles bajos de fosfato en sangre (hipofosfatemia), que pueden producir debilidad muscular, irritabilidad o confusión.
- Niveles altos de calcio en sangre (hipercalcemia), que pueden ralentizar los reflejos y producir debilidad de los músculos esqueléticos.
- Niveles altos de potasio en sangre que pueden producir un ritmo cardíaco anormal.
- Niveles bajos de sodio en sangre que pueden producir cansancio y confusión, contracciones musculares, ataques (convulsiones) o coma.
- Niveles altos de ácido úrico en la sangre, que pueden producir un tipo de artritis llamado gota.
- Presión arterial baja, que puede causar mareo o desmayo.
- Síntomas pseudogripales.
- Dolor o sequedad en la boca.
- Cambios en el sabor de las cosas.
- Dolor abdominal, abdomen hinchado.
- Confusión.
- Sentirse decaído (ánimo depresivo).
- Pérdida de conciencia, desmayo.
- Opacidad en el ojo (catarata).

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

Raras: pueden afectar menos de 1 de cada 100 personas

- Ataque cerebral (que puede manifestarse como torpeza o debilidad súbita, especialmente en una mitad del cuerpo, dolor de cabeza importante o confusión, o alteraciones en la visión, el habla o el equilibrio).
- Inflamación del hígado (hepatitis) que puede producir picazón en la piel, coloración amarillenta de la piel y la parte blanca de los ojos (ictericia), deposiciones de color claro, orina de color oscuro y dolor abdominal.
- Síndrome de lisis tumoral, ocasionado por la degradación de las células tumorales y posterior liberación de compuestos tóxicos en el torrente sanguíneo. Puede derivar en problemas renales.
- Glándula tiroidea poco activa, lo que puede causar síntomas tales como cansancio, letargo, debilidad muscular, frecuencia cardíaca lenta y aumento de peso.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto no deseado, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia GADOR S.A, a los teléfonos +54 (11) 4858-9000 o 0800-220-2273(CARE) o a farmacovigilancia@gador.com.

“Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes>, o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”

Mediante la comunicación de efectos no deseados usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5- Recordatorio

“Este medicamento le ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”.

6- Conservación de POMALID®

Conservar esta medicación a temperatura ambiente no mayor a 30°C, en su envase original para protegerlo de la luz.

7- Contenido del envase e información adicional

Composición de POMALID®

El principio activo es pomalidomida.

Los demás componentes son: almidón parcialmente pregelatinizado, manitol, dióxido de silicio coloidal y sodio estearilfumarato

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Al final del tratamiento, debe devolver al médico o farmacéutico todas las cápsulas sin usar.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

“MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Gador S.A. Darwin 429- C1414CUI-Buenos Aires. Tel: 4858-9000

Elaborado en Ruta 8, KM 60, Calle 10, Parque Industrial Pilar, Bs. As., Argentina.

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°58.003

Fecha de última revisión: __/__/__



HILAL Rosana Maria
CUIL 27213100233



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-42730699- GADOR - Inf pacientes - Certificado N58.003.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.03 08:49:30 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.03 08:49:31 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

POMALID® POMALIDOMIDA 1-2-3-4 mg Cápsula dura

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **POMALID® 1** contiene:

Pomalidomida.....	1 mg
Almidón pregelatinizado	118 mg
Manitol	90 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,4 mg
Estearil fumarato de sodio	0,6 mg
Componentes de la capsula: Dióxido de titanio 0,837 mg; Gelatina 60,87 mg	
Colorante amarillo de quinolina (DY C N° 10)(CI 47005) 0,187 mg; Colorante	
F&C amarillo N°6 0,0037 mg; Colorante FD &C Azul N° 1 0,09 mg	

Cada cápsula dura de **POMALID® 2** contiene:

Pomalidomida.....	2 mg
Almidón pregelatinizado	118 mg
Manitol	89 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,4mg
Estearil fumarato de sodio	0,6 mg
Componentes de la capsula: Dióxido de titanio 1,02 mg; Gelatina 60,68 mg	
Colorante Rojo N°40 0,0012 mg; Colorante FD&C amarillo N°6 0,199 mg;	
Colorante FD&C Azul N° 1 0,09 mg	

Cada cápsula dura de **POMALID® 3** contiene:

Pomalidomida.....	3 mg
Almidón pregelatinizado	118 mg
Manitol	88 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,4 mg
Estearil fumarato de sodio	0,6 mg
Componentes de la capsula: Dióxido de titanio 0,886 mg; Gelatina 61,03 mg	
Colorante Rojo N°40 0,00027 mg; Colorante FD&C amarillo N°6 0,008 mg;	
Colorante FD&C Azul N° 1 0,09 mg	

Cada cápsula dura de **POMALID® 4** contiene:

Pomalidomida.....	4 mg
Almidón pregelatinizado	118 mg
Manitol	87 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,4 mg
Estearil fumarato de sodio	0,6 mg
Componentes de la capsula: Dióxido de titanio 1,15 mg; Gelatina 60,75 mg	
Colorante FD&C Azul N° 1 0,10 mg	

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, otros inmunosupresores.

Código ATC: L04AX06

INDICACIONES

POMALID® en combinación con bortezomib y dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida.

POMALID® en combinación con dexametasona está indicado para pacientes adultos con mieloma múltiple resistente 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.

ACCION FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

La pomalidomida, un análogo de la talidomida, es un agente inmunomodulador con actividad antineoplásica. La pomalidomida es un medicamento con actividad tumoricida directa contra el mieloma, actividad inmonomoduladora y con capacidad de inhibir el apoyo de las células del estroma para el crecimiento de las células cancerosas del

mieloma múltiple. En concreto, la pomalidomida inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células hematopoyéticas tumorales. Además, la pomalidomida inhibe la proliferación de las líneas celulares de mieloma múltiple resistentes a la lenalidomida y presenta un efecto sinérgico con dexametasona tanto en las líneas celulares de mieloma múltiple resistentes a la lenalidomida como en las sensibles a la lenalidomida para inducir la apoptosis de las células tumorales. La pomalidomida potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos *natural killer* (NK) e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF- α e IL-6) por los monocitos. La pomalidomida también inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales.

Pomalidomida se une directamente a la proteína cereblon (CRBN), que forma parte de un complejo de ligasa E3 que incluye las proteínas reparadoras 1 (DDB1) de ácido desoxirribonucleico (ADN), culina 4 (CUL4) y regulador de culinas-1 (Roc1), y puede inhibir la autoubiquitinación de CRBN dentro del complejo. Las ubiquitina-ligasas E3 son responsables de la poliubiquitinación de una variedad de proteínas sustrato y pueden explicar parcialmente los efectos celulares pleiotrópicos observados en el tratamiento con pomalidomida.

En presencia de pomalidomida *in vitro*, las proteínas sustrato Aiolos e Ikaros son objeto de ubiquitinación y posteriormente de degradación, lo que produce efectos citotóxicos e inmunomoduladores. *In vivo*, el tratamiento con pomalidomida conllevó la reducción de los niveles de Ikaros en pacientes con mieloma múltiple recidivante refractario a lenalidomida.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

La 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 (ABC) de la pomalidomida aumenta, aproximadamente, lineal y proporcionalmente con los incrementos de la dosis. Tras la administración de múltiples dosis, la pomalidomida tiene una tasa de acumulación del 27 al 31% en el ABC.

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 27%, pero con un efecto mínimo sobre la extensión de la absorción global con una disminución del 8% en el ABC media. Por tanto, la pomalidomida puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

La pomalidomida tiene un volumen de distribución aparente medio de entre 62 y 138 litros en estado estable. En el semen de sujetos sanos la 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 la pomalidomida a las proteínas plasmáticas en humanos oscila entre el 12% y el 44% y no es dependiente de la concentración.

Metabolismo

En sujetos sanos que han recibido una dosis única por vía oral de [^{14}C]-pomalidomida (2 mg), la pomalidomida es la mayor sustancia circulante (aproximadamente el 70% de la radioactividad del plasma) *in vivo*. No se hallaron metabolitos a >10% relativos a 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 la pomalidomida mediada por CYP, con contribuciones menores adicionales del CYP2C19 y CYP2D6. La pomalidomida es también un sustrato de la glicoproteína-P (Gp-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 la 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 (por ejemplo, ciprofloxacina, enoxacina y fluvoxamina) de forma concomitante con pomalidomida, se debe reducir la dosis de pomalidomida en un 50 %. Se debe monitorizar estrechamente la aparición de efectos adversos en pacientes si se administran de forma concomitante potentes inhibidores del CYP1A2 (por ejemplo, ciprofloxacina, enoxacina y fluvoxamina) con pomalidomida. 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*, la pomalidomida no es un inhibidor o inductor de las isoenzimas del citocromo P-450 y no inhibió ninguno de los transportadores de fármacos que fueron estudiados. No se espera que la pomalidomida pueda causar interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando se administra de forma concomitante con sustratos de estas rutas.

Dexametasona: La coadministración de dosis múltiples de 4 mg de pomalidomida con 20 a 40 mg de dexametasona (un inductor débil a moderado de CYP3A4) a pacientes con mieloma múltiple no ejerció efecto alguno sobre la farmacocinética de la pomalidomida en comparación con la pomalidomida administrada en monoterapia.

Eliminación

En sujetos sanos, la 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. La pomalidomida tiene una media de aclaramiento corporal total 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.

La 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).

Poblaciones especiales

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

Pacientes 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 efectuados con pomalidomida, los pacientes de edad avanzada (>65 años) expuestos a dicha medicación no requirieron ningún ajuste de dosis.

Población pediátrica

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

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 aclaramiento de la creatinina o el filtrado glomerular estimado [FGe]) en comparación con los pacientes con la función renal normal (CICr ≥ 60 ml/minuto). La exposición media a pomalidomida normalizada según el ABC 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 ABC 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 (CICr < 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 ABC 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 (CICr < 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.

(Ver *Posología - Modo de administración – Advertencias y precauciones especiales de empleo/Poblaciones especiales*)

Insuficiencia hepática

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

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Las mujeres en edad fértil deberán tener pruebas de embarazo negativas y emplear métodos anticonceptivos antes de iniciar el tratamiento con POMALID® (ver *Advertencias y precauciones*).

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 o toxicidad inaceptable.

• Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

La dosis inicial recomendada de POMALID® es de 4 mg una vez al día por vía oral, en los días del 1 al 14 de ciclos repetidos de 21 días.

POMALID® se administra en combinación con bortezomib y dexametasona, como se muestra en la Tabla 1.

La dosis inicial recomendada de bortezomib es de 1,3 mg/m² una vez al día por vía intravenosa o subcutánea en los días que se muestran en la Tabla 1.

La dosis recomendada de dexametasona es de 20 mg una vez al día por vía oral en los días que se muestran en la Tabla 1.

El tratamiento con pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona se debe administrar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tabla 1. Pauta posológica recomendada para POMALID® en combinación con bortezomib y dexametasona

Ciclos 1-8	Día (de un ciclo de 21 días)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomida (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	•			•				•				•									
Dexametasona (20 mg) *	•	•		•	•			•	•			•	•								

Ciclos 9 en adelante	Día (de un ciclo de 21 días)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomida (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							

Bortezomib (1,3 mg/m ²)	.																			
Dexametason a (20 mg) *											

* Para pacientes mayores de 75 años, ver el apartado "Poblaciones especiales".

Modificación o interrupción de la dosis de pomalidomida

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 $\geq 50 \times 10^9/l$.

Las instrucciones para la interrupción y la reducción de la dosis de pomalidomida relacionadas con reacciones adversas se indican en la Tabla 2 y los niveles de dosis se definen en la Tabla 3 a continuación:

Tabla 2: Instrucciones para la modificación de la dosis de pomalidomida[∞]

Toxicidad	Modificación de la dosis
<u>Neutropenia*</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • RAN** < 0,5 x 10⁹/l o neutropenia febril (fiebre $\geq 38,5^{\circ}C$ y RAN < 1 x 10⁹/l) • RAN vuelve a $\geq 1 \times 10^9/l$ 	<p>Interrumpir el tratamiento con POMALID[®] durante el resto del ciclo. Control semanal del hemograma completo.</p> <p>Reanudar el tratamiento con 1 mg menos de POMALID[®] que la dosis previa.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Con cada disminución posterior a < 0,5 x 10⁹/l • RAN vuelve a $\geq 1 \times 10^9/l$ 	<p>Interrumpir el tratamiento con POMALID[®].</p> <p>Reanudar el tratamiento con 1 mg menos de POMALID[®] que la dosis previa.</p>
<u>Trombocitopenia</u>	

<ul style="list-style-type: none"> • Recuento de plaquetas < 25 x 10⁹/l • Recuento de plaquetas vuelve a ≥ 50 x 10⁹/l 	<p>Interrumpir el tratamiento con POMALID® durante el resto del ciclo. Control semanal del hemograma completo.</p> <p>Reanudar el tratamiento con POMALID® a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Con cada disminución posterior a < 25 x 10⁹/l • Recuento de plaquetas vuelve a ≥ 50 x 10⁹/l 	<p>Interrumpir el tratamiento con POMALID®.</p> <p>Reanudar el tratamiento con 1 mg menos de POMALID® que la dosis previa.</p>
Exantema	
<ul style="list-style-type: none"> • Grado 2-3 	<p>Considerar la interrupción o la suspensión del tratamiento con POMALID®.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Grado 4 o formación de ampollas (incluyendo angioedema, reacción anafiláctica, erupción ampollosa o exfoliativa o si se sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos [síndrome de DRESS]) 	<p>Suspender definitivamente el tratamiento.</p>
Otros	

<p>• Otras reacciones adversas relacionadas con pomalidomida \geq grado 3</p>	<p><i>Interrumpir el tratamiento con POMALID[®] durante el resto del ciclo. Reanudar el tratamiento a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior en el siguiente ciclo (la reacción adversa debe desaparecer o mejorar a grado \leq 2 antes de reanudar el tratamiento).</i></p>
---	--

∞Las instrucciones para la modificación de la dosis de esta tabla son aplicables a pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona y a pomalidomida en combinación con dexametasona.

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

**RAN: Recuento absoluto de neutrófilos

Tabla 3. Reducción de la dosis de pomalidomida[∞]

Nivel de dosis	Dosis oral de pomalidomida
Dosis inicial	4 mg
Nivel de dosis -1	3 mg
Nivel de dosis -2	2 mg
Nivel de dosis -3	1 mg

∞La reducción de la dosis de esta tabla es aplicable a pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona y a pomalidomida en combinación con dexametasona.

Si la reacción adversa ocurre tras disminuciones de la dosis a 1 mg, entonces debe suspenderse el tratamiento con POMALID[®].

Ajuste de la dosis si se coadministran inhibidores potentes de CYP1A2

Evitar la coadministración de inhibidores potentes de CYP1A2 (por ejemplo, ciprofloxacina, enoxacina y fluvoxamina) con POMALID[®]. Considerar tratamientos alternativos. Si fuera necesario coadministrar inhibidores potentes de CYP1A2, reducir

la dosis de POMALID® a la mitad. (Ver *Farmacocinética - Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Interrupción o modificación de la dosis de bortezomib

Para las instrucciones de la interrupción o reducción de las dosis por reacciones adversas relacionadas con bortezomib, los médicos deben consultar el prospecto vigente aprobado de bortezomib.

Modificación o interrupción de la dosis de dexametasona

Las instrucciones sobre interrupciones o reducciones de las dosis para reacciones adversas relacionadas con dosis bajas de dexametasona se indican en las Tablas 4 y 5 a continuación. Sin embargo, será cada médico quien decida si se debe interrumpir la dosis, de acuerdo con el prospecto vigente aprobado del producto.

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

Toxicidad	Modificación de la dosis
Dispepsia = grado 1-2	Mantener la dosis y tratar con antihistamínicos H2 o equivalentes. Reducir la dosis en un nivel de dosis si los síntomas persisten.
Dispepsia \geq grado 3	Interrumpir la administración hasta que se controlen los síntomas. Añadir antihistamínicos H2 o equivalentes y reducir la dosis en un nivel cuando se reanude su administración.
Edema \geq grado 3	Usar diuréticos según sea necesario y reducir la dosis en un nivel de dosis.

Confusión o cambios en el estado de ánimo \geq grado 2	Interrumpir la administración hasta que desaparezcan los síntomas. Cuando se reanude su administración reducir la dosis en un nivel de dosis.
Debilidad muscular \geq grado 2	Interrumpir la administración hasta que la debilidad muscular sea \leq grado 1. Reiniciar la dosis con una reducción de un nivel.
Hiperglucemia \geq grado 3	Reducir la dosis en un nivel de dosis. Tratar con insulina o hipoglucemiantes orales según sea necesario.
Pancreatitis aguda	Suspensión de dexametasona del régimen de tratamiento del paciente.
Otros efectos adversos relacionados con dexametasona \geq grado 3	Interrumpir la administración de dexametasona hasta que los efectos adversos sean de grado \leq 2. Reanudar su administración con una reducción de un nivel de la dosis.

Si la recuperación de las toxicidades tarda más de 14 días, la dosis de dexametasona se reanuda a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.

Tabla 5. Niveles de reducción de la dosis de dexametasona:

	\leq 75 años	> 75 años
Nivel de dosis	Dosis (ciclos 1-8: días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 de un ciclo de 21 días; ciclos \geq 9: días 1, 2, 8, 9 de un ciclo de 21 días)	Dosis (ciclos 1-8: días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 de un ciclo de 21 días; ciclos \geq 9: días 1, 2, 8, 9 de un ciclo de 21 días)
Dosis inicial	20 mg	10 mg
Nivel de dosis -1	12 mg	6 mg
Nivel de dosis -2	8 mg	4 mg

La dexametasona se debe suspender si el paciente es incapaz de tolerar 8 mg si es \leq 75 años o 4 mg si es $>$ 75 años.

En caso de suspensión definitiva de cualquier componente del régimen de tratamiento, el médico debe considerar la continuación del resto de medicamentos.

- **Pomalidomida en combinación con dexametasona**

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

POMALID® debe administrarse en combinación con dexametasona. 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.

POMALID® en combinación con dexametasona se debe administrar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Interrupción o modificación de la dosis de pomalidomida

Las instrucciones sobre interrupciones o reducciones de la dosis por reacciones adversas relacionadas con pomalidomida se indican en las Tablas 2 y 3.

Interrupción o modificación de dexametasona

Las instrucciones sobre la modificación de la dosis por reacciones adversas relacionadas con la dexametasona se indican en la Tabla 4. Las instrucciones sobre la reducción de la dosis por reacciones adversas relacionadas con dexametasona se indican en la Tabla 6 a continuación. Sin embargo, será cada médico quien decida si se debe interrumpir o reanudar la dosis, de acuerdo con el prospecto vigente aprobado del producto.

Tabla 6. Niveles de reducción de la dosis de dexametasona:

	≤ 75 años	> 75 años
Nivel de dosis	Dosis días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días	Dosis días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días
Dosis inicial	40 mg	20 mg
Nivel de dosis -1	20 mg	12 mg
Nivel de dosis -2	10 mg	8 mg

La dexametasona se debe suspender si el paciente es incapaz de tolerar 10 mg si es ≤ 75 años u 8 mg si es > 75 años.

Poblaciones especiales (ver *Farmacocinética y Advertencias y precauciones especiales de empleo/Poblaciones especiales*)

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

- **Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona**

No se requiere ningún ajuste de dosis de POMALID®.

Para información sobre bortezomib administrado en combinación con pomalidomida, consultar el prospecto vigente aprobado del producto.

En pacientes de > 75 años, la dosis inicial de dexametasona es de:

- Para los ciclos 1 al 8: 10 mg una vez al día en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de cada ciclo de 21 días.
- Para los ciclos 9 en adelante: 10 mg una vez al día en los días 1, 2, 8 y 9 de cada ciclo de 21 días.

- **Pomalidomida en combinación con dexametasona**

No se requiere ningún ajuste de dosis de POMALID®.

En pacientes de más de 75 años, la dosis inicial de dexametasona es de 20 mg una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Los pacientes con una concentración sérica de bilirrubina total $>1,5 \times$ LSN (límite superior de la normalidad) se excluyeron de los estudios clínicos con pomalidomida. La insuficiencia hepática tiene un efecto modesto sobre la farmacocinética de pomalidomida. No se requiere ajustar la dosis inicial de pomalidomida en pacientes con insuficiencia hepática según definen los criterios de Child-Pugh. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitorizados cuidadosamente por si presentan reacciones adversas y se debe reducir la dosis o suspender la administración de pomalidomida según sea necesario.

Modo de administración

POMALID® se administra por vía oral. Debe tomarse a la misma hora cada día. Las cápsulas no deben abrirse, romperse ni masticarse (ver *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*). Este medicamento debe tomarse entero, preferiblemente con agua, con o sin alimentos.

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.

Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con POMALID®, consultar su correspondiente prospecto vigente aprobado.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida tomar una dosis de POMALID® 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.

CONTRAINDICACIONES

POMALID® está contraindicado en caso de:

- Embarazo (*ver Advertencias y precauciones especiales de empleo*).
- Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo (*ver Advertencias y precauciones especiales de empleo*).
- Pacientes varones incapaces de seguir o cumplir las medidas anticonceptivas requeridas (*ver Advertencias y precauciones especiales de empleo*).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes.

Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con POMALID®, consultar su correspondiente prospecto vigente aprobado.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Teratogenicidad

POMALID® está contraindicado durante el embarazo ya que es esperable un efecto teratogénico. La pomalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un teratógeno comprobado en seres humanos, con una alta frecuencia de defectos congénitos graves con riesgo de vida, tales como amelia (ausencia de miembros), focomelia (miembros cortos), hipoplasia ósea, ausencia de huesos, alteraciones del oído externo (incluidos anotia, microtia, canales auditivos externos pequeños o ausentes), parálisis facial, anomalías oculares (anoftalmos, microftalmos) y cardiopatías congénitas. También se documentaron malformaciones del aparato digestivo, urinario y genital, y se informó de mortalidad al momento o poco después del nacimiento en alrededor del 40% de los neonatos. La pomalidomida fue

teratogénica tanto en ratas como en conejos cuando se administró durante el período de organogénesis. (ver *Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad y de la reproducción, Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en varones y mujeres, y Embarazo*)
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 ≥ 1 año (la amenorrea que pueda aparecer después de un tratamiento oncológico o durante la lactancia no descarta la capacidad de gestación).
- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

Asesoramiento

En el caso de mujeres con capacidad de gestación, las pacientes deben cumplir con todas las condiciones que se indican a continuación para recibir tratamiento con POMALID®:

- Comprensión del riesgo teratogénico esperado para el feto.
- Comprensión de la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces del modo que se especifica luego (al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la duración completa del mismo y durante, al menos, 4 semanas después de finalizarlo), aun cuando tiene amenorrea.
- Capacidad para cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
- Comprensión de las potenciales consecuencias del embarazo, y la necesidad de consultar rápidamente a un especialista si hay riesgo de embarazo.

- Comprensión de la necesidad de comenzar el tratamiento tan pronto como se le dispense la medicación y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.
- Comprensión de la necesidad de realizar pruebas de embarazo y aceptación de hacerlas con la frecuencia que se establece a continuación, excepto en el caso de que se haya sometido previamente a una ligadura de trompas de eficacia confirmada.
- Confirmación de que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de la pomalidomida.

El médico que prescribe POMALID® 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 la pomalidomida está presente en el semen humano. Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación

potencialmente prolongado, como la insuficiencia hepática, todos los pacientes varones que tomen POMALID® deben cumplir los siguientes requisitos:

- Comprensión del riesgo teratogénico esperado si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación.
- Comprensión de 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 todo el tratamiento, durante la interrupción de la administración y durante los 28 días posteriores a la interrupción de la dosis y/o el cese del tratamiento. Esto incluye a los varones vasectomizados, que deben utilizar

preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación ya que la pomalidomida puede estar presente en el semen aún en ausencia de espermatozoides.

- Comprensión de que si su pareja se queda embarazada mientras él está tomando pomalidomida o durante los 28 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.

- Mujeres con capacidad de gestación

Las mujeres con capacidad de gestación deben evitar el embarazo si reciben POMALID[®], debiendo usar dos métodos anticonceptivos eficaces desde al menos 4 semanas antes del tratamiento, durante la terapia y hasta 4 semanas después de la discontinuación del tratamiento con POMALID[®], e incluso en el caso de interrupción de la administración, a menos que la paciente se comprometa a mantener una abstinencia sexual heterosexual absoluta y continua, que será confirmada mensualmente. Si la paciente no utiliza métodos anticonceptivos eficaces, debe ser derivada a un profesional sanitario debidamente capacitado con el objeto de que reciba asesoramiento para empezar a utilizar métodos anticonceptivos.

Los siguientes pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos de alta efectividad y adecuados:

- Implante hormonal
- Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel
- Sistemas “depot” de liberación de acetato de medroxiprogesterona
- Ligadura de trompas de eficacia confirmada
- 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 (por ejemplo, desogestrel)

Adicionalmente al método anticonceptivo de alta efectividad, debe emplearse otro método efectivo, como preservativos, diafragma o capuchón cervical.

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 (ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*). 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 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.

Deben efectuarse dos pruebas de embarazo bajo supervisión médica antes de iniciar el tratamiento con POMALID®. La primera prueba debe realizarse dentro de los 10-14 días y la segunda dentro de las 24 horas previas a la prescripción, y luego semanalmente durante el primer mes, y de allí en más mensualmente en mujeres con ciclos menstruales regulares, o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales

irregulares. Estas pruebas deben garantizar que la paciente no esté embarazada cuando inicie el tratamiento con POMALID® ni haya quedado embarazada durante la terapia.

Debe realizarse otra prueba de embarazo al menos 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.

Las 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.

Se recomienda que POMALID® sea dispensado a las mujeres con capacidad de gestación en un plazo de siete días tras la prescripción.

Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día.

- Varones

La 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, todos los pacientes varones que tomen POMALID®, incluyendo a aquellos que se hayan sometido a una vasectomía, deben usar preservativos en cualquier tipo de contacto sexual heterosexual durante todo el tratamiento, durante la interrupción de la administración y hasta 28 días después del final de la terapia, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo.

Precauciones adicionales – Donación de sangre, semen o esperma

Se debe indicar a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan las cápsulas sin usar al farmacéutico o al médico 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 28 días después de la suspensión del tratamiento con POMALID®.

Los profesionales sanitarios y cuidadores se deben poner guantes desechables cuando manipulen el blíster o la cápsula.

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

Plan de Gestión de Riesgos de POMALID®

En concordancia con los programas estratégicos de seguridad implementados internacionalmente, tendientes a minimizar los riesgos potenciales de un medicamento preservando sus beneficios terapéuticos, GADOR S.A. ha desarrollado un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) para POMALID® (pomalidomida).

Las prescripciones a mujeres con capacidad de gestación pueden tener una duración máxima de tratamiento de 4 semanas, de acuerdo con las pautas posológicas de las indicaciones aprobadas, y las prescripciones para el resto de los pacientes pueden tener una duración máxima de 12 semanas

Toxicidad hematológica

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 al inicio del tratamiento, semanalmente durante las primeras 8 semanas, y después en forma mensual. Puede ser necesaria una modificación de la dosis o la interrupción de la terapia con POMALID® (ver *Posología - 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 bortezomib y dexametasona o en combinación con dexametasona. La profilaxis con ácido acetilsalicílico (y otros anticoagulantes en pacientes de alto riesgo) fue obligatoria para todos los pacientes que participaron en estudios clínicos con pomalidomida.

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 (por ejemplo, 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 pro-trombóticos adicionales. Después de una cuidadosa evaluación de los factores de riesgo subyacentes en cada paciente considerado en forma individual, se debe tomar una decisión respecto al uso de medidas profilácticas.

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

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.

Trastornos tiroideos

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

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 con POMALID® en pacientes con neuropatía periférica en curso de Grado mayor o igual a 2. En estudios clínicos con pomalidomida se ha reportado la ocurrencia de neuropatía periférica (Grado 2 o menor).

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

Síndrome de lisis tumoral

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

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han notificado segundas neoplasias malignas primarias en pacientes que recibían pomalidomida, incluyendo casos de leucemia mieloide aguda en pacientes que no padecían mieloma múltiple y cáncer de piel no melanoma. 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 y de hipersensibilidad

Se han notificado angioedema, reacción anafiláctica y reacciones dermatológicas graves, tales como SSJ, NET y síndrome de DRESS, con el uso de pomalidomida. Los médicos deben informar a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y deben indicarles que busquen atención médica inmediata si desarrollan estos síntomas. Se debe interrumpir el tratamiento con POMALID® en el caso de erupción ampollosa o exfoliativa, o si se sospecha de SSJ, NET o síndrome de DRESS, y no se debe reanudar una vez suspendido por estas reacciones. Se debe considerar la interrupción o suspensión de POMALID® si se presenta exantema de Grado 2 o 3. Se debe suspender definitivamente el tratamiento con POMALID® si se presenta angioedema y reacción anafiláctica. L 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 utilizar POMALID®.

Mareos y confusión

Se ha notificado mareos y estados de confusión con el empleo de pomalidomida. Los pacientes deben evitar las situaciones en las que el mareo o la confusión puedan representar un problema y no deben 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 POMALID® 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. 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 POMALID®. 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 POMALID® en combinación con dexametasona en pacientes previamente infectados por el VHB, incluidos los pacientes anti-Bc positivos pero con HBsAg negativos. Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes para detectar signos y síntomas de infección activa por el VHB durante todo el tratamiento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), algunos de ellos mortales, con la lenalidomida. La LMP se notificó entre varios meses y varios años después de empezar el tratamiento con lenalidomida. En general, los casos se han notificado en pacientes que recibían dexametasona concomitante o que habían recibido tratamiento previo con otra quimioterapia inmunosupresora. Los médicos deben supervisar a los pacientes a intervalos regulares y deben considerar la LMP en el

diagnóstico diferencial en pacientes con síntomas neurológicos nuevos o que hayan empeorado y con signos o síntomas cognitivos o conductuales. Además, se debe indicar a los pacientes que informen a su pareja o a sus cuidadores sobre su tratamiento, ya que pueden notar síntomas de los que el propio el paciente no sea consciente.

La evaluación de la LMP se debe basar en una exploración neurológica, una resonancia magnética del cerebro y un análisis de líquido cefalorraquídeo en busca de ADN del virus JC (VJC) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o una biopsia cerebral con análisis de VJC. Una PCR negativa del VJC no descarta la LMP. Se puede justificar un seguimiento y evaluación adicionales si no se puede establecer un diagnóstico alternativo.

Si se sospecha una LMP, se debe suspender el tratamiento hasta que se haya descartado LMP. Si se confirma la LMP, la administración de pomalidomida se interrumpirá de forma definitiva.

Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con POMALID®, consultar su correspondiente prospecto vigente aprobado.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La pomalidomida es metabolizada en forma primaria por CYP1A2 y CYP3A4/5. La pomalidomida es también un sustrato de la glicoproteína-P (Gp-P).

Efecto de POMALID® sobre otros medicamentos

No se espera que la 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 la pomalidomida en la farmacocinética de los anticonceptivos orales combinados (*ver Advertencias y precauciones especiales de empleo – Teratogenicidad*).

Efecto de otros medicamentos sobre POMALID®

- *Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de pomalidomida*

Inhibidores de CYP1A2: La exposición a la pomalidomida se ve aumentada cuando se coadministra con un potente inhibidor de CYP1A2 (fluvoxamina) en presencia de un potente inhibidor de CYP3A4/5 y gp-P (ketoconazol). En ausencia de un inhibidor de CYP1A2, el ketoconazol no aumenta la exposición a la pomalidomida. Debe evitarse la coadministración de inhibidores potentes de CYP1A2 (por ejemplo, ciprofloxacina, enoxacino y fluvoxamina) (ver *Farmacocinética y Posología - Modo de Administración*). Si fuera necesario coadministrar inhibidores potentes de CYP1A2, la dosis de POMALID® deberá reducirse a la mitad.

- *Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de pomalidomida*

Inductores potentes de la CYP1A2: No se ha estudiado la coadministración de pomalidomida con fármacos que sean inductores de CYP1A2; éstos pueden reducir la exposición a la pomalidomida.

Inductores potentes de la CYP3A4: La coadministración de carbamazepina a sujetos sanos redujo la exposición a la pomalidomida en un 21% en comparación con la pomalidomida administrada sola, sin demostrar ningún efecto clínicamente relevante a la exposición a 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.

Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con POMALID®, consultar su correspondiente prospecto vigente aprobado.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad y de la reproducción

No se han llevado a cabo estudios que evalúen el potencial carcinogénico de la pomalidomida. En estudios toxicológicos de pomalidomida en animales (monos) se observó la ocurrencia de un caso de leucemia mieloide aguda.

La pomalidomida no resultó mutagénica ni clastogénica en una serie de estudios, incluidos los ensayos de mutación inversa en bacterias (test de Ames), el ensayo *in vitro* con linfocitos de sangre periférica humanos, y en la prueba de micronúcleos en ratas.

La pomalidomida es un análogo de la talidomida. La talidomida es un teratógeno conocido en humanos, que causa defectos congénitos graves o muerte embrio-fetal. Se sabe que la pomalidomida tiene un efecto negativo sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano, y que es teratogénica en los animales. Tras su administración a conejas embarazadas, pomalidomida atravesó la placenta y se detectó en la sangre fetal.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en varones y mujeres

Las mujeres con capacidad de gestación deben evitar el embarazo si reciben POMALID[®], debiendo usar dos métodos anticonceptivos eficaces desde al menos 4 semanas antes del tratamiento, durante el tratamiento y hasta 4 semanas después de la discontinuación del tratamiento con POMALID[®], e incluso en el caso de interrupción de la administración, a menos que la paciente se comprometa a mantener una abstinencia sexual heterosexual absoluta y continua, que será confirmada mensualmente (ver *Teratogenicidad*). Si una mujer tratada con POMALID[®] 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 POMALID[®] 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. La pomalidomida está presente en el semen de los varones que toman POMALID[®]. Como medida de precaución, todos los pacientes varones que

tomen POMALID® deben usar preservativos en los contactos sexuales heterosexuales durante todo el tratamiento, durante la interrupción de la administración y hasta 28 días después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo, y aun cuando ellos se hayan sometido a una vasectomía exitosa.

Deben efectuarse dos pruebas de embarazo bajo supervisión médica antes de iniciar el tratamiento con POMALID®. La primera prueba debe realizarse dentro de los 10-14 días y la segunda dentro de las 24 horas previas a la prescripción, y luego semanalmente durante el primer mes, y de allí en más mensualmente en mujeres con ciclos menstruales regulares, o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares. Deben realizarse pruebas de embarazo y asesoramiento correspondiente si la paciente tiene un retraso en su período menstrual o si el sangrado menstrual es anormal; POMALID® debe interrumpirse durante esta evaluación.

(Ver Contraindicaciones y Teratogenicidad)

Embarazo

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

Si POMALID® se empleara durante el embarazo, o si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento con POMALID®, la paciente deberá ser informada sobre el daño que puede provocarle al feto. Si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento con POMALID®, debe suspenderse inmediatamente el fármaco. Bajo estas circunstancias, remitir a la paciente a un obstetra/ginecólogo con experiencia en toxicidad reproductiva para una mayor evaluación y asesoramiento.

Toda presunta exposición fetal a POMALID® debe ser comunicada a las autoridades sanitarias o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A., a los teléfonos +54 11 4858 9000 (interno 229)/ 0800-220-2273(CARE) o por correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com.

(Ver *Contraindicaciones y Teratogenicidad*).

Lactancia

Se desconoce si la pomalidomida se excreta en la leche humana. Se detectó la presencia de pomalidomida en la leche de ratas que amamantaban a sus crías. Debido a las posibles reacciones adversas en lactantes asociadas a pomalidomida, se debe decidir entre suspender la lactancia o el tratamiento con POMALID[®], tras considerar la importancia de la terapia para la madre.

Poblaciones especiales

Empleo en población pediátrica

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la pomalidomida en pacientes de menos de 18 años de edad (ver *Farmacocinética y Posología - Modo de administración*).

Empleo en pacientes de edad avanzada

No se necesita ajustar la dosis de POMALID[®] en base a la edad. En estudios clínicos con pomalidomida, no se observaron diferencias globales en la eficacia entre los pacientes añosos y los más jóvenes; sin embargo, los pacientes de 65 años o más fueron más propensos a desarrollar neumonía que los pacientes de menos de 65 años. (Ver *Farmacocinética y Posología - Modo de administración*)

Insuficiencia renal

La pomalidomida y sus metabolitos son excretados principalmente por los riñones (ver *Farmacocinética y Posología - Modo de administración*). 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 en comparación con los pacientes con la función renal normal. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de reacciones adversas. No se requiere ningún ajuste de dosis de pomalidomida en los pacientes con insuficiencia renal. Los días de hemodiálisis, los pacientes deben tomar la dosis de pomalidomida después de la hemodiálisis. (Ver *Farmacocinética y Posología - Modo de administración*)

Insuficiencia hepática

La pomalidomida es metabolizada en el hígado. La insuficiencia hepática tiene un efecto modesto sobre la farmacocinética de pomalidomida. No se requiere ajustar la dosis inicial de pomalidomida en pacientes con insuficiencia hepática según definen los criterios de Child-Pugh. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitorizados cuidadosamente por si presentan reacciones adversas y se debe reducir la dosis o suspender la administración de pomalidomida según sea necesario. (Ver *Farmacocinética y Posología - Modo de administración*)

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la 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 mareos relacionados con el uso de la 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 POMALID®.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Los profesionales sanitarios y cuidadores se deben poner guantes desechables cuando manipulen el blíster o la cápsula. Posteriormente, se deben quitar los guantes con cuidado para evitar la exposición cutánea, introducirlos en una bolsa de plástico de polietileno sellable y eliminarlos de acuerdo con los requisitos locales. A continuación, se deben lavar bien las manos con agua y jabón. Las mujeres embarazadas o que sospechen que puedan estarlo no deben manipular el blíster ni la cápsula.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. El medicamento no utilizado debe devolverse al farmacéutico o al médico al final del tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con pomalidomida han sido los trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo anemia, neutropenia y trombocitopenia; trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración, incluyendo fatiga, pirexia y edema periférico; e infecciones e infestaciones incluyendo neumonía. Se han reportado reacciones adversas relacionadas con neuropatía periférica -siendo la neuropatía sensitiva periférica la reacción adversa notificada con mayor frecuencia en los estudios en combinación con bortezomib y dexametasona- y embolismo o tromboembolismo venoso. Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes estaban relacionadas con trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo neutropenia, anemia y trombocitopenia; infecciones e infestaciones, incluyendo neumonía; y trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración, incluyendo fatiga, pirexia y edema periférico. La reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia fue la neumonía. Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, tromboembolismo venoso y lesión renal aguda (esta última en los estudios de pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona).

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

La teratogenicidad de la pomalidomida se ha descrito en *Advertencias y precauciones especiales de empleo*.

A continuación se incluyen las reacciones adversas ordenadas según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia, y consideradas tanto en general como por separado las de Grado 3 o 4. Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

frecuentes (mayor del 10%); ocasionales (1% al 10%); raras (menor del 1%). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Se presentan por separado las reacciones adversas medicamentosas notificadas en pacientes tratados con pomalidomida en combinación con bortezomib y dexamesona, y con pomalidomida en combinación con dexametasona.

Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

Infecciones e infestaciones

- Todas las reacciones adversas. *Frecuentes*: neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior. *Ocasionales*: sepsis, shock séptico, colitis por *Clostridium difficile*, infección del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, gripe, bronquiolitis, infección de las vías urinarias.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Frecuentes*: Neumonía. *Ocasionales*: sepsis, shock séptico, colitis por *Clostridium difficile*, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, gripe, bronquiolitis, infección de las vías urinarias.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

- Todas las reacciones adversas. *Frecuentes*: *Ocasionales*: carcinoma de piel de células basales.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

- Todas las reacciones adversas. *Frecuentes*: neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia. *Ocasionales*: neutropenia febril, linfopenia.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Frecuentes*: neutropenia, trombocitopenia, anemia. *Ocasionales*: neutropenia febril, leucopenia, linfopenia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

- Todas las reacciones adversas. *Frecuentes*: hipopotasemia, hiperglucemia. *Ocasionales*: hipomagnesemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperpotasemia, hipercalcemia.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: hipopotasemia, hiperglucemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperpotasemia, hipercalcemia.

Trastornos psiquiátricos

- Todas las reacciones adversas. *Frecuentes*: insomnio. *Ocasionales*: depresión.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: depresión, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso

- Todas las reacciones adversas. *Frecuentes*: neuropatía sensitiva periférica, mareo, temblor. *Ocasionales*: síncope, neuropatía sensitivo-motora periférica, parestesia, disgeusia.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: síncope, neuropatía sensitiva periférica, neuropatía sensitivo-motora periférica. *Raras*: mareo, temblor.

Trastornos oculares

- Todas las reacciones adversas. *Ocasionales*: catarata.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: catarata.

Trastornos cardíacos

- Todas las reacciones adversas. *Ocasionales*: fibrilación auricular.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: fibrilación auricular.

Trastornos vasculares

- Todas las reacciones adversas. *Ocasionales*: trombosis venosa profunda, hipotensión, hipertensión.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: hipotensión, hipertensión. *Raras*: trombosis venosa profunda.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Todas las reacciones adversas. *Frecuentes*: disnea, tos. *Ocasionales*: embolia pulmonar.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: embolia pulmonar, disnea.

Trastornos gastrointestinales

- Todas las reacciones adversas. *Frecuentes*: diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento. *Ocasionales*: dolor abdominal, dolor abdominal superior, estomatitis, xerostomía, distensión abdominal.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: diarrea, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento. *Raras*: dolor abdominal superior, estomatitis, náuseas, distensión abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Todas las reacciones adversas. *Ocasionales*: exantema.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: exantema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

- Todas las reacciones adversas. *Frecuentes*: debilidad muscular, lumbalgia. *Ocasionales*: dolor óseo, espasmos musculares.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: debilidad muscular, lumbalgia. *Raras*: dolor óseo.

Trastornos renales y urinarios

- Todas las reacciones adversas. *Ocasionales*: lesión renal aguda, lesión renal crónica, retención urinaria.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: lesión renal aguda, lesión renal crónica, retención urinaria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

- Todas las reacciones adversas. *Frecuentes*: fatiga, pirexia, edema periférico. *Ocasionales*: dolor torácico no cardiogénico, edema.

- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: fatiga, pirexia, dolor torácico no cardiogénico, edema periférico, edema.

Exploraciones complementarias

- Todas las reacciones adversas. *Ocasionales*: aumento de la alanina aminotransferasa, disminución de peso.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: disminución de peso. *Raras*: aumento de la alanina aminotransferasa.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

- Todas las reacciones adversas. *Ocasionales*: caída.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Frecuencia no conocida*: caída.

Pomalidomida en combinación con dexametasona

Infecciones e infestaciones

- Todas las reacciones adversas. *Frecuentes*: neumonía (infecciones bacterianas, virales y fúngicas, incluidas las infecciones oportunistas). *Ocasionales*: sepsis neutropénica, bronconeumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, herpes zóster.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: sepsis neutropénica, neumonía (infecciones bacterianas, virales y fúngicas, incluidas las infecciones oportunistas), bronconeumonía, infección del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio superior. *Raras*: bronquitis, herpes zóster.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

- Todas las reacciones adversas. *Raras*: carcinoma de piel de células basales, carcinoma de piel de células escamosas.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Raras*: carcinoma de piel de células basales, carcinoma de piel de células escamosas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

- Todas las reacciones adversas. *Frecuentes*: neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia. *Ocasionales*: neutropenia febril, pancitopenia.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Frecuentes*: neutropenia, trombocitopenia, anemia. *Ocasionales*: neutropenia febril, leucopenia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

- Todas las reacciones adversas. *Frecuentes*: disminución del apetito. *Ocasionales*: hiperpotasemia, hiponatremia
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: hiperpotasemia, hiponatremia. *Raras*: disminución del apetito.

Trastornos psiquiátricos

- Todas las reacciones adversas. *Ocasionales*: estado de confusión.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: estado de confusión.

Trastornos del sistema nervioso

- Todas las reacciones adversas. *Ocasionales*: disminución del nivel de conciencia, neuropatía sensitiva periférica, mareo, temblor.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: disminución del nivel de conciencia. *Raras*: neuropatía sensitiva periférica, mareo, temblor.

Trastornos del oído y del laberinto

- Todas las reacciones adversas. *Ocasionales*: vértigo.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: vértigo.

Trastornos vasculares

- Todas las reacciones adversas. *Ocasionales*: trombosis venosa profunda.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Raras*: trombosis venosa profunda.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Todas las reacciones adversas. *Frecuentes*: disnea, tos. *Ocasionales*: embolia pulmonar.

- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: disnea. *Raras*: embolia pulmonar, tos.

Trastornos gastrointestinales

- Todas las reacciones adversas. *Frecuentes*: diarrea, náuseas, estreñimiento. *Ocasionales*: vómitos, hemorragia gastrointestinal.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: diarrea, vómitos, estreñimiento. *Raras*: náuseas, hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares

- Todas las reacciones adversas. *Raras*: hiperbilirrubinemia.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Raras*: hiperbilirrubinemia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Todas las reacciones adversas. *Ocasionales*: erupción, prurito.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: erupción.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

- Todas las reacciones adversas. *Frecuentes*: dolor óseo, espasmos musculares.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: dolor óseo. *Raras*: espasmos musculares.

Trastornos renales y urinarios

- Todas las reacciones adversas. *Ocasionales*: insuficiencia renal, retención urinaria.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: insuficiencia renal. *Raras*: retención urinaria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

- Todas las reacciones adversas. *Ocasionales*: dolor pélvico.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: dolor pélvico.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

- Todas las reacciones adversas. *Frecuentes*: fatiga, pirexia, edema periférico.

- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: fatiga, pirexia, edema periférico.

Exploraciones complementarias

- Todas las reacciones adversas. *Ocasionales*: disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de leucocitos, disminución del recuento de plaquetas, aumento de la alanina aminotransferasa
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de leucocitos, disminución del recuento de plaquetas, aumento de la alanina aminotransferasa.

Además de las reacciones adversas anteriores identificadas en los estudios clínicos pivotaes, se presentan a continuación los datos reunidos a partir de la supervisión posterior a la comercialización de la pomalidomida.

Infecciones e infestaciones

- Todas las reacciones adversas. *Frecuencia no conocida*: reactivación de la hepatitis B.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Frecuencia no conocida*: reactivación de la hepatitis B.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

- Todas las reacciones adversas. *Ocasionales*: pancitopenia.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: pancitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

- Todas las reacciones adversas. *Ocasionales*: angioedema, urticaria. *Frecuencia no conocida*: reacción anafiláctica.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: angioedema, urticaria. *Frecuencia no conocida*: reacción anafiláctica.

Trastornos endocrinos

- Todas las reacciones adversas. *Raras*: hipotiroidismo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

- Todas las reacciones adversas. *Ocasionales*: hiperuricemia. *Raras*: síndrome de lisis tumoral.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: hiperuricemia. *Raras*: síndrome de lisis tumoral.

Trastornos del sistema nervioso

- Todas las reacciones adversas. *Ocasionales*: hemorragia intracraneal. *Raras*: accidente cerebrovascular.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Raras*: accidente cerebrovascular, hemorragia intracraneal.

Trastornos cardíacos

- Todas las reacciones adversas. *Ocasionales*: insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, infarto de miocardio.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Ocasionales*: insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular. *Raras*: infarto de miocardio.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Todas las reacciones adversas. *Ocasionales*: epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Raras*: epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos hepatobiliares

- Todas las reacciones adversas. *Raras*: hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Todas las reacciones adversas. *Frecuencia no conocida*: reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson.

- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Frecuencia no conocida*: reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson.

Exploraciones complementarias

- Todas las reacciones adversas. *Ocasionales*: aumento del ácido úrico en sangre.
- Reacciones adversas de Grado 3-4. *Raras*: aumento del ácido úrico en sangre.

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

Hasta un 46,8 % de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida en los estudios clínicos experimentó neutropenia (41,7 % de grado 3 o 4). La neutropenia no tuvo como consecuencia la suspensión del tratamiento en ninguno de los pacientes y fue grave en una minoría.

Se notificó neutropenia febril (NF) en el 3,2-6,7 % de los pacientes y fue grave en el 1,8-4,0 % de los pacientes.

Entre un 27 % y un 36,7 % de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida en los estudios clínicos experimentó trombocitopenia. La trombocitopenia fue de grado 3 o 4 en el 20,7-27,3 % de los pacientes, conllevó la suspensión de pomalidomida en un 0,7 % de los pacientes y fue grave en el 0,4-1,7 % de los pacientes.

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

Infección

La infección fue la toxicidad no hematológica más frecuente.

Entre un 55 % y un 80,2 % de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida en los estudios clínicos experimentó infección (entre el 24,0 % y el 30,9 % fueron de grado 3 o 4).

Las infecciones notificadas con mayor frecuencia fueron la neumonía y la infección del tracto respiratorio superior. Entre un 2,7 % y un 4 % de los pacientes fallecieron (grado 5).

Las infecciones conllevaron la suspensión de pomalidomida en el 2-2,9 % de los pacientes.

Eventos tromboembólicos

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).

Entre un 3,3 % y un 11,5 % de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida en los estudios clínicos experimentó tromboembolismo venoso (TEV) (entre el 1,3 % y el 5,4 % fue de grado 3 o 4). El TEV se notificó como grave en el 1,7-4,3 % de los pacientes, no se notificó ninguna reacción adversa mortal, y se asoció con la suspensión de pomalidomida hasta en un 1,8 % de los pacientes.

Neuropatía periférica

• Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con neuropatía periférica en curso de grado ≥ 2 con dolor en los 14 días previos a la aleatorización. Un 55,4 % de los pacientes experimentó neuropatía periférica (un 10,8 % de grado 3; un 0,7 % de grado 4). Las tasas ajustadas a la exposición fueron comparables entre los grupos de tratamiento. Aproximadamente un 30 % de los pacientes que experimentaban neuropatía periférica presentó antecedentes de neuropatía al inicio. La neuropatía periférica conllevó la suspensión de bortezomib en aproximadamente un 12,9 % de los

pacientes, de pomalidomida en un 1,8 % y de dexametasona en el 2,2-8,9 % de los pacientes, respectivamente.

Consultar también el prospecto vigente aprobado de bortezomib.

• *Pomalidomida en combinación con dexametasona*

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con neuropatía periférica en curso de grado ≥ 2 . El 12,3 % de los pacientes experimentó neuropatía periférica (un 1 % de grado 3 o 4). Ninguna de las neuropatías periféricas se notificó como grave y la neuropatía periférica condujo a la suspensión de la dosis en un 0,3 % de los pacientes.

Hemorragia

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

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

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

Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas

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

Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273(CARE).

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. Pomalidomida se eliminó mediante hemodiálisis. En caso de sobredosis, se recomienda terapia de soporte.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicología”.

PRESENTACIONES

POMALID® 1, 2, 3 y 4 se presenta en envases conteniendo 21, 42, 84 y 420 cápsulas duras, siendo este último para Uso Exclusivo Hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

Este medicamento se encuentra dentro del plan de farmacovigilancia activa y posee un plan de gestión de riesgos

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Gador S.A. Darwin 429- C1414CUI- C.A.B.A. Tel: 4858-9000

Elaborado en Ruta 8, KM 60, Calle 10, Parque Industrial Pilar, Bs. As., Argentina.

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.003

Fecha de última revisión: __/__/__



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-42730699- GADOR - Prospectos - Certificado N58.003

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 48 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.05 07:43:04 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.05 07:43:06 -03:00