

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pomalidomid Reig Jofre, 3 mg, kapsułki, twarde
Pomalidomid Reig Jofre, 4 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pomalidomid Reig Jofre, 3 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka, twarda zawiera 3 mg pomalidomidu.

Pomalidomid Reig Jofre, 4 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka, twarda zawiera 4 mg pomalidomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda kapsułka, twarda produktu leczniczego Pomalidomid Reig Jofre o mocy 3 mg zawiera 75,3 mg izomaltu.

Każda kapsułka, twarda produktu leczniczego Pomalidomid Reig Jofre o mocy 4 mg zawiera 100,4 mg izomaltu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Pomalidomid Reig Jofre, 3 mg, kapsułki, twarde
Kapsułka o rozmiarze 2 (wymiary około 18 mm x 6 mm), z jasnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i jasnoniebieskim nieprzezroczystym korpusem, z nadrukowanym czarnym tuszem napisem „LP” na wieczku i „690” na korpusie, zawierająca żółty, ziarnisty proszek.

Pomalidomid Reig Jofre, 4 mg, kapsułki, twarde
Kapsułka o rozmiarze 2 (wymiary około 18 mm x 6 mm), z niebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i niebieskim nieprzezroczystym korpusem, z nadrukowanym czarnym tuszem napisem „LP” na wieczku i „667” na korpusie, zawierająca żółty, ziarnisty proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Pomalidomid Reig Jofre w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid.

Produkt leczniczy Pomalidomid Reig Jofre w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia zawierające zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczęte i prowadzone pod nadzorem lekarzy, którzy mają doświadczenie w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie obserwacji klinicznych i wyników badań laboratoryjnych (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Pomalidomid Reig Jofre to 4 mg, podawane doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 14., w powtarzanych 21-dniowych cyklach.

Pomalidomid podaje się w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, w sposób przedstawiony w Tabeli 1.

Zalecana dawka początkowa bortezomibu to 1,3 mg/m² powierzchni ciała (pc.) raz na dobę, dożylnie lub podskórnie, w dniach wskazanych w Tabeli 1. Zalecana dawka deksametazonu to 20 mg, podawane doustnie raz na dobę, w dniach wskazanych w Tabeli 1.

Leczenie z zastosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Tabela 1. Zalecany schemat dawkowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

Cykle 1-8.	Dzień (21-dniowego cyklu)																				
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.
Pomalidomid (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	•			•				•			•										
Deksametazon (20 mg)*	•	•		•	•			•	•		•	•									
Cykl 9. i kolejne	Dzień (21-dniowego cyklu)																				
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.
Pomalidomid (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	•							•													
Deksametazon (20 mg)*	•	•						•	•												

* W przypadku pacjentów w wieku > 75 lat, patrz punkt „Szczególne grupy pacjentów”.

Dostosowanie dawki pomalidomidu lub przerwanie leczenia

Warunkiem rozpoczęcia nowego cyklu leczenia pomalidomidem jest liczba neutrofilii $\geq 1 \times 10^9/L$ oraz liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/L$.

Wytyczne dotyczące przerywania leczenia lub zmniejszania dawki pomalidomidu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 2, natomiast poziomy dawek określono w Tabeli 3 poniżej:

Tabela 2. Wytyczne dotyczące dostosowania dawki pomalidomidu[∞]

Toksyczność	Dostosowanie dawki
<u>Neutropenia*</u> ANC** < 0,5 x 10 ⁹ /L lub gorączka neutropeniczna (gorączka ≥ 38,5°C i ANC < 1 x 10 ⁹ /L)	Przerwać leczenie pomalidomidem na resztę cyklu. Wykonywać CBC*** co tydzień.
ANC powrót do ≥ 1 x 10 ⁹ /L	Wznović leczenie pomalidomidem w dawce zmniejszonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Każde ponowne zmniejszenie do < 0,5 x 10 ⁹ /L	Przerwać leczenie pomalidomidem.
ANC powrót do ≥ 1 x 10 ⁹ /L	Wznović leczenie pomalidomidem w dawce zmniejszonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
<u>Trombocytopenia</u> Liczba płytek krwi < 25 x 10 ⁹ /L	Przerwać leczenie pomalidomidem na resztę cyklu. Wykonywać CBC*** co tydzień.
Liczba płytek krwi powrót do ≥ 50 x 10 ⁹ /L	Wznović leczenie pomalidomidem w dawce zmniejszonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Każde ponowne zmniejszenie do < 25 x 10 ⁹ /L	Przerwać leczenie pomalidomidem.
Liczba płytek krwi powrót do ≥ 50 x 10 ⁹ /L	Wznović leczenie pomalidomidem w dawce zmniejszonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
<u>Wysypka</u> Wysypka = 2-3. stopnia	Rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia pomalidomidem.
Wysypka = 4. stopnia lub wysypka z powstawaniem pęcherzy (w tym obrzęk naczyńnioruchowy, reakcja anafilaktyczna, wysypka złuszcząca lub pęcherzowa bądź podejrzenie zespołu Stevensa- Johnsona (ang. <i>Stevens-Johnson Syndrome</i> , SJS), toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. <i>Toxic Epidermal Necrolysis</i> , TEN) lub wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (ang. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> , DRESS).	Trwale zakończyć leczenie (patrz punkt 4.4).
<u>Inne</u> Inne działania niepożądane stopnia ≥ 3. związane z pomalidomidem	Przerwać leczenie pomalidomidem na resztę cyklu. Wznović leczenie w następnym cyklu w dawce zmniejszonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki (aby móc wznowić leczenie, konieczne jest ustąpienie działania niepożądanego lub zmniejszenie się jego nasilenia do ≤ 2. stopnia).

[∞] Wytyczne dotyczące dostosowania dawki przedstawione w tej tabeli odnoszą się do pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem.

* W przypadku wystąpienia neutropenii lekarz powinien rozważyć zastosowanie czynników wzrostu.

** ANC – bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *Absolute Neutrophil Count*).

***CBC – morfologia krwi z rozmazem (ang. *Complete Blood Count*).

Tabela 3. Zmniejszanie dawki pomalidomidu[∞]

Poziom dawki	Doustna dawka pomalidomidu
Dawka początkowa	4 mg
Poziom dawki -1	3 mg
Poziom dawki -2	2 mg
Poziom dawki -3	1 mg

[∞] Zmniejszanie dawki przedstawione w tej tabeli odnosi się do pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem.

Jeśli działania niepożądane występują po zmniejszeniu dawki do 1 mg, należy zakończyć leczenie.

Silne inhibitory CYP1A2

Jeśli jednocześnie z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), należy zmniejszyć dawkę pomalidomidu o 50% (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Dostosowanie dawki bortezomibu lub przerwanie leczenia

Wytyczne dotyczące przerywania leczenia i zmniejszania dawki bortezomibu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych lekarze mogą znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) zawierającego bortezomib.

Dostosowanie dawki deksametazonu lub przerwanie leczenia

Wytyczne dotyczące przerywania leczenia i zmniejszania dawki deksametazonu stosowanego w małej dawce w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabelach 4 i 5 poniżej. Jednak, decyzje dotyczące przerywania lub wznowienia leczenia lekarz powinien podejmować zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

Tabela 4. Wytyczne dotyczące dostosowania dawki deksametazonu

Toksyczność	Dostosowanie dawki
Dyspepsja = 1-2. stopnia	Utrzymać dawkę i zastosować leczenie antagonistami receptorów histaminowych (H ₂) lub lekami równoważnymi. Jeśli objawy nie ustępują, zmniejszyć dawkę o jeden poziom.
Dyspepsja ≥ 3. stopnia	Przerwać podawanie produktu leczniczego do momentu uzyskania kontroli objawów. Dodać antagonistę receptora H ₂ lub lek równoważny i wznowić leczenie w dawce zmniejszonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Obrzęk ≥ 3. stopnia	W razie potrzeby zastosować leki diuretyczne i zmniejszyć dawkę o jeden poziom.
Splątanie lub wahania nastroju ≥ 2. stopnia	Przerwać podawanie produktu leczniczego do momentu ustąpienia objawów. Wznowić leczenie w dawce zmniejszonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Oslabienie mięśni ≥ 2. stopnia	Przerwać podawanie produktu leczniczego do momentu osłabienia mięśni ≤ 1. stopnia. Wznowić leczenie w dawce zmniejszonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Hiperglikemia ≥ 3. stopnia	Zmniejszyć dawkę o jeden poziom. W razie konieczności zastosować insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące.
Ostre zapalenie trzustki	Przerwać stosowanie deksametazonu w schemacie leczenia.
Inne działania niepożądane związane z deksametazonem ≥ 3. stopnia	Zaprzestać podawania deksametazonu do momentu złagodzenia działań niepożądanych do ≤ 2. stopnia. Wznowić leczenie w dawce zmniejszonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.

Jeśli objawy toksyczności nie ustąpią w ciągu 14 dni, leczenie deksametazonem należy wznowić w dawce zmniejszonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.

Tabela 5. Zmniejszanie dawki deksametazonu

Poziom dawki	Wiek ≤ 75 lat Dawka (cykle 1–8.: dni 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. z 21-dniowego cyklu; cykl ≥ 9 .: dni 1., 2., 8., 9. z 21-dniowego cyklu)	Wiek > 75 lat Dawka (cykle 1–8.: dni 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. z 21-dniowego cyklu; cykl ≥ 9 .: dni 1., 2., 8., 9. z 21-dniowego cyklu)
Dawka początkowa	20 mg	10 mg
Poziom dawki -1	12 mg	6 mg
Poziom dawki -2	8 mg	4 mg

Należy zakończyć leczenie deksametazonem, jeśli pacjent w wieku ≤ 75 lat nie toleruje dawki 8 mg lub jeśli pacjent w wieku > 75 lat nie toleruje dawki 4 mg.

W przypadku trwałego zakończenia podawania dowolnego produktu leczniczego wchodzącego w skład schematu leczenia, dalsze podawanie pozostałych produktów leczniczych zależy od decyzji lekarza.

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Pomalidomid Reig Jofre to 4 mg, podawana doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 21., w każdym 28-dniowym cyklu.

Zalecana dawka deksametazonu to 40 mg, podawana doustnie raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego 28-dniowego cyklu.

Leczenie z zastosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Dostosowanie dawki pomalidomidu lub przerwanie leczenia

Wytyczne dotyczące przerywania leczenia lub zmniejszania dawki pomalidomidu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabelach 2. i 3.

Dostosowanie dawki deksametazonu lub przerwanie leczenia

Wytyczne dotyczące dostosowania dawki deksametazonu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 4. Wytyczne dotyczące zmniejszania dawki deksametazonu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 6 poniżej. Jednak, decyzje dotyczące przerywania lub wznowiania leczenia lekarz powinien podejmować zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

Tabela 6. Zmniejszanie dawki deksametazonu

Poziom dawki	Wiek ≤ 75 lat Dni 1., 8., 15. i 22. każdego 28-dniowego cyklu	Wiek > 75 lat Dni 1., 8., 15. i 22. każdego 28-dniowego cyklu
Dawka początkowa	40 mg	20 mg
Poziom dawki -1	20 mg	12 mg
Poziom dawki -2	10 mg	8 mg

Należy zakończyć leczenie deksametazonem, jeśli pacjent w wieku ≤ 75 lat nie toleruje dawki 10 mg lub jeśli pacjent w wieku > 75 lat nie toleruje dawki 8 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki pomalidomidu.

- *Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem*

U osób w wieku > 75 lat dawka początkowa deksametazonu wynosi:

- W cyklach od 1. do 8.: 10 mg raz na dobę w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego 21-dniowego cyklu
- W cyklu 9. i kolejnych: 10 mg raz na dobę w dniach 1., 2., 8. i 9. każdego 21-dniowego cyklu.

- *Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem*

U osób w wieku > 75 lat dawka początkowa deksametazonu wynosi:

- 20 mg raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego 28-dniowego cyklu.

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci, u których całkowite stężenie bilirubiny w osoczu krwi wynosiło $> 1,5 \times$ GGN (górną granicę normy) byli wyłączeni z badań klinicznych. Zaburzenia czynności wątroby mają nieznaczny wpływ na farmakokinetykę pomalidomidu (patrz punkt 5.2). U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (zgodnie z klasyfikacją Childa-Pugha), nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej pomalidomidu. Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy jednak starannie monitorować pod kątem występowania działań niepożądanych, a w razie potrzeby należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie pomalidomidem.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki pomalidomidu. W dniu, w którym pacjent jest poddawany hemodializie, pomalidomid należy przyjąć po hemodializie.

Dzieci i młodzież

Brak wskazań do stosowania pomalidomidu u dzieci w wieku 0-17 lat w szpiczaku mnogim.

Oprócz dopuszczonych wskazań, badano zastosowanie pomalidomidu u dzieci w wieku od 4 do 18 lat, u których doszło do nawrotu albo progresji guza mózgu, jednak wyniki tych badań nie pozwoliły stwierdzić, że korzyści takiego zastosowania przeważają nad ryzykiem. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki twarde produktu leczniczego Pomalidomid Reig Jofre należy przyjmować doustnie o tej samej porze każdego dnia. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać (patrz punkt 6.6).

Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą, razem z pokarmem lub bez pokarmu.

Jeśli pacjent zapomniał przyjąć dawkę pomalidomidu w dniu, w którym powinna zostać przyjęta, należy przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W celu wyjęcia kapsułki z blistra, kapsułkę należy nacisnąć wyłącznie na jednym z jej końców, zmniejszając w ten sposób ryzyko jej zniekształcenia lub uszkodzenia.

Jeśli konieczne jest zastosowanie mocy, których nie można osiągnąć w przypadku produktu Pomalidomid Reig Jofre 3 mg i Pomalidomid Reig Jofre 4 mg w postaci kapsułek, należy zastosować inny dostępny produkt leczniczy zawierający pomalidomid jako substancję czynną o odpowiedniej mocy i postaci.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża.
- Kobiety mogące zajść w ciążę, chyba że spełnione są wszystkie warunki Programu Zapobiegania Ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Pacjenci płci męskiej, niezdolni do przestrzegania metod antykoncepcji lub postępowania zgodnie z ich wymaganiami (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Teratogenność

Stosowanie pomalidomidu jest przeciwwskazane w okresie ciąży, ponieważ można spodziewać się działania teratogennego pomalidomidu. Pomalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Stwierdzono, że pomalidomid stosowany w okresie głównej organogenezy wykazuje działanie teratogenne u szczurów i królików (patrz punkt 5.3).

Wszystkie pacjentki muszą spełniać warunki Programu Zapobiegania Ciąży, chyba że istnieją wiarygodne dowody, że pacjentka nie może zajść w ciążę.

Kryteria określające, że kobieta jest niezdolna do zajścia w ciążę

Pacjentka lub partnerka pacjenta jest uznawana za niezdolną do zajścia w ciążę, jeśli spełnia co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

- Wiek ≥ 50 lat i naturalny brak menstruacji przez ≥ 1 rok (brak menstruacji po leczeniu przeciwnowotworowym lub w czasie karmienia piersią nie wyklucza możliwości zajścia w ciążę)
- Przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa
- Przeprowadzona wcześniej obustronna resekcja jajników z jajowodami lub histerektomia
- Genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

Poradnictwo

Pomalidomid jest przeciwwskazany u kobiet mogących zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie z poniższych warunków.

- Pacjentka rozumie spodziewane ryzyko teratogenności produktu leczniczego dla płodu
- Pacjentka rozumie konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji bez przerwy przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, przez cały okres trwania leczenia i przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia
- Nawet, jeśli kobieta mogąca zajść w ciążę nie ma miesiączek (amenorrhoea), musi przestrzegać wszystkich zaleceń dotyczących skutecznej antykoncepcji
- Pacjentka jest w stanie stosować i przestrzegać skutecznych metod antykoncepcji
- Pacjentka została poinformowana i rozumie potencjalne następstwa ciąży oraz konieczność natychmiastowego skonsultowania się z lekarzem w przypadku podejrzenia zajścia w ciążę
- Pacjentka rozumie konieczność rozpoczęcia leczenia zaraz po wydaniu jej pomalidomidu, poprzedzonego uzyskaniem ujemnego wyniku testu ciążowego
- Pacjentka rozumie konieczność wykonywania testów ciążowych i zgadza się na ich wykonywanie nie rzadziej niż co 4 tygodnie, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów
- Pacjentka potwierdza, że rozumie zagrożenia i niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem pomalidomidu.

W przypadku kobiet mogących zajść w ciążę, lekarz przepisujący produkt leczniczy musi upewnić się, że:

- Pacjentka przestrzega zasad Programu Zapobiegania Ciąży, w tym uzyskać potwierdzenie odpowiedniego stopnia ich zrozumienia
- Pacjentka wyraziła zgodę na wymienione powyżej warunki.

W przypadku mężczyzn zażywających pomalidomid, dane dotyczące farmakokinetyki wykazały, że w trakcie leczenia pomalidomid jest obecny w spermie ludzkiej. W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególne populacje z potencjalnie wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności wątroby, mężczyźni zażywający pomalidomid muszą spełniać następujące warunki:

- Rozumieć spodziewane ryzyko teratogenności produktu leczniczego w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą mogącą zajść w ciążę.
- Rozumieć konieczność używania prezerwatyw w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą mogącą zajść w ciążę, niestosującą skutecznej antykoncepcji przez cały okres leczenia, podczas przerwy w podawaniu produktu leczniczego i 7 dni po przerwaniu i (lub) zakończeniu leczenia. Dotyczy to także pacjentów płci męskiej po zabiegu wazektomii, którzy powinni używać prezerwatyw w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą mogącą zajść w ciążę, ponieważ płyn nasienny, pomimo nieobecności plemników, może w dalszym ciągu zawierać pomalidomid.
- Rozumieć, że jeśli partnerka zajdzie w ciążę podczas gdy mężczyzna jest w trakcie leczenia pomalidomidem lub 7 dni po zakończeniu leczenia, powinien on natychmiast poinformować o tym lekarza oraz że zaleca się, aby partnerka skontaktowała się z lekarzem specjalizującym się lub mającym doświadczenie w teratologii, w celu oceny i uzyskania porady.

Antykoncepcja

Kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia pomalidomidem, a także nawet w przypadku przerwy w stosowaniu produktu leczniczego, chyba że pacjentka zobowiąże się do bezwzględnej i ciągłej abstynencji seksualnej potwierdzanej co miesiąc. Jeśli pacjentka nie stosowała skutecznej antykoncepcji, musi zostać skierowana do właściwie przeszkolonego pracownika opieki zdrowotnej w celu uzyskania porady dotyczącej zapobiegania ciąży, aby można było rozpocząć stosowanie antykoncepcji.

Odpowiednie metody zapobiegania ciąży mogą obejmować następujące przykłady:

- Implant
- System terapeutyczny domaciczny uwalniający lewonorgestrel
- Octan medroksyprogesteronu w postaci depot (o przedłużonym uwalnianiu)
- Sterylizacja przez podwiązanie jajowodów
- Pożycie seksualne tylko z mężczyzną po wazektomii; wazektomia musi zostać potwierdzona dwoma ujemnymi badaniami spermy
- Tabletki hamujące owulację, zawierające tylko progesteron (tzn. dezogestrel).

Ze względu na zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim przyjmujących pomalidomid i deksametazon, nie zaleca się stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz także punkt 4.5). Jeśli pacjentka aktualnie stosuje złożone doustne środki antykoncepcyjne, powinna zmienić stosowaną metodę antykoncepcyjną na jedną ze skutecznych metod wymienionych powyżej. Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej utrzymuje się przez 4-6 tygodni po zakończeniu stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednoczesne stosowanie deksametazonu może zmniejszać skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5).

Implanty i systemy terapeutyczne domaciczne uwalniające lewonorgestrel zwiększają ryzyko zakażenia w trakcie ich umieszczania oraz nieregularnego krwawienia z pochwy. Należy rozważyć podanie zapobiegawczo antybiotyków, szczególnie u pacjentek z neutropenią.

Nie zaleca się stosowania wewnątrzmacicznych wkładek uwalniających miedź, ze względu na potencjalne ryzyko zakażenia w trakcie ich umieszczania i utratę krwi menstruacyjnej, co może pogorszyć stan pacjentek z ostrą neutropenią lub ostrą trombocytopenią.

Testy ciążowe

U kobiet mogących zajść w ciążę konieczne jest wykonanie, pod nadzorem lekarza, testów ciążowych o minimalnej czułości 25 mIU/mL, zgodnie z lokalną praktyką, jak opisano poniżej. Wymóg ten obejmuje kobiety mogące zajść w ciążę, które bezwzględnie i nieprzerwanie zachowują abstynencję seksualną. W idealnym przypadku, test ciążowy, wypisanie recepty i wydanie produktu leczniczego powinny odbyć się tego samego dnia. Kobietom mogącym zajść w ciążę, pomalidomid powinien zostać wydany w ciągu 7 dni od jego przepisania.

Przed rozpoczęciem leczenia

Konieczne jest wykonanie testu ciążowego pod nadzorem lekarza w trakcie wizyty, podczas której został przepisany pomalidomid lub w ciągu 3 dni poprzedzających wizytę u lekarza przepisującego produkt leczniczy, jeśli pacjentka stosowała skuteczną antykoncepcję przez co najmniej ostatnie 4 tygodnie. Test musi potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży w trakcie rozpoczynania leczenia pomalidomidem.

Obserwacja kontrolna i zakończenie leczenia

Test ciążowy wykonywany pod nadzorem lekarza musi być powtarzany nie rzadziej niż co 4 tygodnie, w tym co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów. Testy ciążowe powinny być wykonywane w dniu wizyty, podczas której przepisywany jest produkt leczniczy lub w ciągu 3 dni poprzedzających wizytę u lekarza przepisującego produkt leczniczy.

Dodatkowe środki ostrożności

Należy poinformować pacjentów, aby nigdy nie przekazywali tego produktu leczniczego innej osobie oraz aby zwrócili wszelkie niewykorzystane kapsułki do apteki po zakończeniu leczenia.

Podczas leczenia pomalidomidem (włącznie z przerwami w podawaniu produktu leczniczego) oraz przez co najmniej 7 dni po zakończeniu przyjmowania pomalidomidu, pacjent nie może oddawać krwi, nasienia lub spermy.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego i opiekunowie podczas pracy z blistrem lub kapsułką powinni używać rękawiczek jednorazowych. Kobiety w ciąży lub podejrzewające, że mogą być w ciąży, nie powinny dotykać blistra ani kapsułki (patrz punkt 6.6).

Materiały edukacyjne, ograniczenia w zakresie przepisywania oraz wydawania produktu leczniczego

W celu ułatwienia pacjentom uniknięcia ekspozycji płodu na pomalidomid, podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, dostarczy pracownikom ochrony zdrowia materiały edukacyjne, aby podkreślić ostrzeżenia dotyczące spodziewanej teratogenności pomalidomidu, dostarczyć porady na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i dostarczyć wskazówek na temat konieczności wykonywania testów ciążowych. Osoba przepisująca produkt leczniczy musi poinformować pacjenta o znanym zagrożeniu związanym z działaniem teratogennym oraz o ścisłych zasadach dotyczących zapobiegania ciąży określonych w Programie Zapobiegania Cięży, a także przekazać odpowiednią ulotkę edukacyjną dla pacjenta, wypełnić kartę pacjenta i (lub) narzędzie równoważne, zgodnie z ustaleniami z krajowymi władzami rejestracyjnymi.

W porozumieniu z krajowymi władzami rejestracyjnymi, wdrożono system kontrolowanej dystrybucji, obejmujący wykorzystanie kart pacjenta i (lub) równoważnego narzędzia do kontrolowania przepisywania i (lub) wydawania produktu leczniczego oraz zbierania informacji związanych ze

wskazaniem, mający na celu kontrolę wykorzystania produktu leczniczego poza zarejestrowanymi wskazaniami na terenie danego kraju. W sytuacji idealnej, test ciążowy, wystawienie recepty oraz wydanie produktu leczniczego powinno mieć miejsce tego samego dnia. Wydanie pomalidomidu kobietom mogącym zajść w ciążę powinno nastąpić w czasie 7 dni od wystawienia recepty, po przeprowadzeniu nadzorowanego przez pracownika ochrony zdrowia testu ciążowego z wynikiem negatywnym. Kobietom mogącym zajść w ciążę można przepisać produkt leczniczy maksymalnie na 4 tygodnie leczenia, zgodnie ze schematami dawkowania stosowanymi w zarejestrowanych wskazaniach (patrz punkt 4.2), natomiast wszystkim pozostałym pacjentom maksymalnie na 12 tygodni leczenia.

Hematologiczne zdarzenia niepożądane

Najczęściej zgłaszanym hematologicznym działaniem niepożądanym 3. lub 4. stopnia u pacjentów z nawrotowym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem mnogim była neutropenia, a następnie niedokrwistość i trombocytopenia. Pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich hematologiczne działania niepożądane, szczególnie neutropenia. Należy pouczyć pacjentów, aby bezzwłocznie zgłaszali epizody gorączki. Lekarze powinni obserwować, czy nie występują u pacjentów objawy krwawienia, w tym krwawienia z nosa, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że zwiększają ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.8). Morfologię krwi z rozmazem należy monitorować na początku leczenia, raz w tygodniu przez 8 pierwszych tygodni leczenia, a następnie raz w miesiącu. Konieczne może być dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2). U pacjentów może być konieczne zastosowanie produktów krwiopochodnych i (lub) czynników wzrostu.

Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe

U pacjentów przyjmujących pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub w skojarzeniu z deksametazonem występowały żylne zdarzenia zatorowo-zakrzepowe (głównie zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowe (zawał mięśnia sercowego oraz udar mózgu) (patrz punkt 4.8). Pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej - w tym z wcześniejszymi epizodami zakrzepicy - powinni być poddani dokładnej obserwacji. Należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich modyfikowalnych czynników ryzyka (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia). Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali się po pomoc lekarską, jeśli zaobserwują następujące objawy: duszność, ból w klatce piersiowej, obrzęk ramienia lub nogi. Zaleca się (jeśli nie jest to przeciwwskazane) leczenie przeciwzakrzepowe (np. kwasem acetylosalicylowym, warfaryną, heparyną lub kłopidogrelem), zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Decyzję dotyczącą zastosowania działań profilaktycznych należy podjąć po dokładnej ocenie czynników ryzyka dla określonego pacjenta. Pacjenci w badaniach klinicznych otrzymywali zapobiegawczo kwas acetylosalicylowy lub inne leczenie przeciwzakrzepowe. Stosowanie czynników wpływających na erytropoezę niesie ryzyko zdarzeń zakrzepowych, w tym zakrzepowo-zatorowych. Z tego względu, czynniki wpływające na erytropoezę lub inne leki mogące zwiększać ryzyko zdarzeń zatorowo-zakrzepowych, powinny być stosowane ostrożnie.

Zaburzenia czynności tarczycy

Opisano przypadki niedoczynności tarczycy. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się optymalną kontrolę współistniejących chorób, mających wpływ na czynność tarczycy. Zaleca się kontrolowanie czynności tarczycy na początku i podczas leczenia.

Neuropatia obwodowa

Pacjentów z obecną neuropatią obwodową ≥ 2 . stopnia wykluczono z badań klinicznych pomalidomidu. W przypadku, gdy rozważa się leczenie pomalidomidem takich pacjentów, należy zachować właściwe środki ostrożności.

Istotne zaburzenia czynności serca

Pacjentów z zaburzeniami czynności serca (zastoinową niewydolnością serca [klasa III lub IV według NYHA]; przebyłym w ciągu 12 miesięcy po rozpoczęciu badania, niestabilną lub słabo kontrolowaną dławicą piersiową) wyłączono z badań klinicznych pomalidomidu. Zgłaszano zdarzenia kardiologiczne, w tym przypadki zastoinowej niewydolności serca, obrzęku płuc oraz migotania przedsionków (patrz punkt 4.8), głównie u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą serca lub czynnikami ryzyka dotyczącymi serca. W przypadku, gdy rozważa się leczenie pomalidomidem takich pacjentów, należy zachować właściwe środki ostrożności, w tym okresowe monitorowanie objawów przedmiotowych i podmiotowych zdarzeń sercowych.

Zespół rozpadu guza

Największe ryzyko zespołu rozpadu guza dotyczy pacjentów z dużą masą guza przed zastosowaniem leczenia. Tacy pacjenci powinni być dokładnie kontrolowani i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.

Drugie pierwotne nowotwory

U pacjentów otrzymujących pomalidomid zgłaszano występowanie drugich pierwotnych nowotworów, takich jak rak skóry niebędący czerniakiem (patrz punkt 4.8). Lekarze powinni dokładnie zbadać pacjentów przed leczeniem oraz w trakcie leczenia, czy nie wystąpiły u nich drugie pierwotne nowotwory, stosując standardowe metody przesiewowe właściwe dla nowotworów i wdrożyć leczenie zgodnie z zaleceniami.

Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne

W związku ze stosowaniem pomalidomidu zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej oraz ciężkich reakcji dermatologicznych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (TEN) oraz wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy udzielić porady w zakresie przedmiotowych i podmiotowych objawów tych reakcji oraz poinformować ich o konieczności natychmiastowego zwrócenia się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia tych objawów. Należy zakończyć stosowanie pomalidomidu w przypadku wystąpienia wysypki złuszczonej lub pęcherzowej lub w przypadku podejrzenia SJS, TEN lub DRESS. Nie należy wznowiać leczenia po ustąpieniu tych reakcji. Pacjentów z ciężkimi reakcjami alergicznymi związanymi ze stosowaniem talidomidu lub lenalidomidu w wywiadzie wykluczono z badań klinicznych. U pacjentów tych może występować zwiększone ryzyko reakcji nadwrażliwości i nie powinni oni przyjmować pomalidomidu. Należy rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia pomalidomidem w przypadku wystąpienia wysypki skórnej stopnia 2.-3. Należy trwale zakończyć leczenie pomalidomidem w przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego i reakcji anafilaktycznej.

Zawroty głowy i splątanie

Zgłaszano występowanie zawrotów głowy i splątania u pacjentów stosujących pomalidomid. Pacjenci muszą unikać sytuacji, w których problemem mogą być zawroty głowy lub splątanie. Pacjenci nie powinni przyjmować, bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, innych produktów leczniczych, które mogą powodować zawroty głowy lub splątanie.

Śródmiąższowa choroba płuc

Podczas leczenia pomalidomidem obserwowano przypadki śródmiąższowej choroby płuc oraz chorób pokrewnych, w tym zapalenia płuc. Pacjentów, u których wystąpi ostry atak lub niewyjaśnione pogorszenie objawów ze strony płuc, należy starannie zdiagnozować w celu wykluczenia śródmiąższowej choroby płuc. Leczenie pomalidomidem należy przerwać do czasu zbadania tych objawów. W przypadku potwierdzenia śródmiąższowej choroby płuc należy rozpocząć odpowiednie leczenie. Leczenie pomalidomidem można wznowić wyłącznie po starannej ocenie korzyści i ryzyka.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów leczonych pomalidomidem obserwowano znacząco zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej oraz stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.8). Odnotowano również

przypadki zapalenia wątroby skutkujące zakończeniem leczenia pomalidomidem. Przez pierwsze 6 miesięcy leczenia pomalidomidem zaleca się regularne monitorowanie czynności wątroby, a później zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zakażenia

U pacjentów przyjmujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, którzy byli w przeszłości zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), rzadko zgłaszano reaktywację zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach prowadziło to do ostrej niewydolności wątroby, co skutkowało zakończeniem leczenia pomalidomidem. Przed rozpoczęciem leczenia pomalidomidem należy wykonać badanie w kierunku nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B. W przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem zakażenia HBV zaleca się konsultację z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Należy zachować środki ostrożności, jeśli pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest stosowany u pacjentów zakażonych w przeszłości HBV, w tym u pacjentów HBc dodatnich, ale HBsAg negatywnych. Tacy pacjenci powinni być poddani dokładnej obserwacji w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia HBV przez cały okres leczenia.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PWL)

W związku ze stosowaniem pomalidomidu zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, w tym również przypadki śmiertelne. PWL była zgłaszana od kilku miesięcy do kilku lat po rozpoczęciu leczenia pomalidomidem. Przypadki te zwykle zgłaszano u pacjentów przyjmujących jednocześnie deksametazon lub wcześniej leczonych inną chemioterapią immunosupresyjną. Lekarze powinni monitorować pacjentów w regularnych odstępach czasu, a także uwzględnić PWL w diagnostyce różnicowej u osób z nowymi lub nasilającymi się objawami neurologicznymi oraz objawami zaburzeń poznawczych i zachowania. Lekarze powinni również doradzić pacjentom, aby poinformowali oni swoich partnerów lub opiekunów o tym, że są w trakcie leczenia, ponieważ osoby trzecie mogą zauważyć objawy, których pacjent nie jest świadomy.

Ocena PWL powinna opierać się na badaniu neurologicznym, obrazowaniu mózgu metodą rezonansu magnetycznego i analizie płynu mózgowo-rdzeniowego pod kątem DNA wirusa JC (JCV) za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) lub biopsji mózgu z badaniem w kierunku JCV. Ujemny wynik badania PCR w kierunku JCV nie wyklucza PWL. Jeśli nie będzie możliwe postawienie innej diagnozy, mogą być uzasadnione dodatkowe badania kontrolne i oceny.

Jeśli zachodzi podejrzenie PWL, należy wstrzymać dalsze podawanie produktu leczniczego do momentu jej wykluczenia. Jeśli badanie potwierdza PWL, podawanie pomalidomidu musi zostać natychmiast zakończone.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Zawartość izomaltu

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ pomalidomidu na inne produkty lecznicze

Nie przewiduje się, aby pomalidomid podawany jednocześnie z substratami izoenzymów cytochromu P450 lub transporterów, powodował istotne klinicznie interakcje farmakokinetyczne spowodowane hamowaniem bądź indukowaniem tych izoenzymów lub hamowaniem transporterów.

Prawdopodobieństwo wystąpienia takich interakcji, w tym możliwy wpływ pomalidomidu na farmakokinetykę złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie zostało ocenione klinicznie (patrz punkt 4.4 „Teratogenność”).

Wpływ innych produktów leczniczych na pomalidomid

Pomalidomid jest częściowo metabolizowany przez CYP1A2 i CYP3A4/5. Jest on również substratem dla glikoproteiny P. Jednoczesne podawanie pomalidomidu z ketokonazolem - silnym inhibitorem CYP3A4/5 i glikoproteiny P lub karbamazepiną - silnym induktorem CYP3A4/5, nie miało istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na pomalidomid. Jednoczesne stosowanie fluwoksaminy - silnego inhibitora CYP1A2 z pomalidomidem w obecności ketokonazolu, zwiększało średnią ekspozycję na pomalidomid o 107% z 90% przedziałem ufności [91% do 124%] w porównaniu do stosowania pomalidomidu z ketokonazolem. W drugim badaniu, oceniającym wyłącznie wpływ inhibitora CYP1A2 na metabolizm, jednoczesne podawanie samej fluwoksaminy z pomalidomidem, zwiększało średnią ekspozycję na pomalidomid o 125% z 90% przedziałem ufności [98% do 157%] w porównaniu do podawania samego pomalidomidu. Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), należy zmniejszyć dawkę pomalidomidu o 50%.

Deksametazon

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim podawanie wielokrotnie pomalidomidu w dawce do 4 mg jednocześnie z 20 mg do 40 mg deksametazonu (słabego do umiarkowanego induktora kilku izoenzymów CYP, w tym CYP3A), nie miało - w porównaniu do pomalidomidu w monoterapii - wpływu na farmakokinetykę pomalidomidu.

Wpływ deksametazonu na warfarynę nie jest znany. W trakcie leczenia zalecane jest ściśle monitorowanie stężenia warfaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety mogące zajść w ciążę/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Jeśli w trakcie leczenia pomalidomidem kobieta zajdzie w ciążę, leczenie musi zostać zakończone, a pacjentkę należy skierować do specjalisty doświadczonego w teratologii, w celu przeprowadzenia oceny i uzyskania odpowiedniej porady. Jeśli partnerka mężczyzny leczonego pomalidomidem zajdzie w ciążę, zaleca się skierowanie jej do lekarza specjalizującego się lub mającego doświadczenie w teratologii, w celu przeprowadzenia oceny i uzyskania porady. Pomalidomid jest obecny w spermie ludzkiej. W ramach środków ostrożności wszyscy pacjenci płci męskiej stosujący pomalidomid muszą używać prezerwatyw podczas całego okresu leczenia, podczas przerwy w podawaniu leku i przez 7 dni po zakończeniu leczenia, jeśli partnerka jest w ciąży lub może zajść w ciążę i nie stosuje antykoncepcji (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Ciąża

Należy spodziewać się działania teratogennego pomalidomidu u ludzi. Stosowanie pomalidomidu w okresie ciąży oraz u kobiet mogących zajść w ciążę jest przeciwwskazane, chyba że są spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy pomalidomid przenika do mleka ludzkiego. Pomalidomid wykryto w mleku karmiących samic szczura, którym wcześniej go podano. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych pomalidomidu u karmionego piersią niemowlęcia, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy podawanie produktu leczniczego, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Stwierdzono, że pomalidomid ma negatywny wpływ na płodność, jak również wykazuje działanie teratogenne u zwierząt. Pomalidomid podany ciężarnym samicom królika przenikał przez łożysko i był obecny w krwi płodu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pomalidomid wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas stosowania pomalidomidu zgłaszano zmęczenie, zmniejszony poziom świadomości, splątanie i zawroty głowy. Należy pouczyć pacjentów, aby w przypadku wystąpienia tych objawów w trakcie leczenia pomalidomidem, nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn lub nie wykonywali żadnych niebezpiecznych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

Najczęściej zgłaszanymi zaburzeniami krwi i układu chłonnego były neutropenia (54,0%), trombocytopenia (39,9%) i niedokrwistość (32,0%). Do innych najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: neuropatia obwodowa czuciowa (48,2%), zmęczenie (38,8%), biegunka (38,1%), zaparcia (38,1%) i obrzęk obwodowy (36,3%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym neutropenia (47,1%), trombocytopenia (28,1%) i niedokrwistość (15,1%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było zapalenie płuc (12,2%). Do innych zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych należały: gorączka (4,3%), zakażenie dolnych dróg oddechowych (3,6%), grypa (3,6%), zatorowość płucna (3,2%), migotanie przedsionków (3,2%) i ostre uszkodzenie nerek (2,9%).

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

Najczęściej zgłaszanymi w badaniach klinicznych działaniami niepożądanymi były zaburzenia krwi oraz układu chłonnego, w tym niedokrwistość (45,7%), neutropenia (45,3%) oraz trombocytopenia (27%); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym zmęczenie (28,3%), gorączka (21%), obrzęk obwodowy (13%); zakażenia i zarażenia pasożytnicze, w tym zapalenie płuc (10,7%). Działania niepożądane dotyczące neuropatii obwodowej zgłoszono u 12,3% pacjentów, natomiast przypadki żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u 3,3% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym neutropenia (41,7%), niedokrwistość (27%) i trombocytopenia (20,7%); zakażenia i zarażenia pasożytnicze, w tym zapalenie płuc (9%); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym zmęczenie (4,7%), gorączka (3%) oraz obrzęk obwodowy (1,3%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było zapalenie płuc (9,3%). Inne zgłaszane ciężkie działania niepożądane obejmowały gorączkę neutropeniczną (4%), neutropenię (2,0%), trombocytopenię (1,7%) oraz zdarzenia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (1,7%).

Działania niepożądane występowały częściej w trakcie pierwszych 2 cykli leczenia pomalidomidem.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem oraz na podstawie obserwacji po wprowadzeniu do obrotu wymieniono w Tabeli 7., według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania wszystkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia.

Częstości działań niepożądanych zdefiniowano zgodnie z aktualnymi wytycznymi jako następujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 7. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Leczenie skojarzone	Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem		Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem	
Klasyfikacja układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane	Działania niepożądane 3-4. stopnia	Wszystkie działania niepożądane	Działania niepożądane 3-4. stopnia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Zapalenie płuc	Bardzo często	Bardzo często	-	-
Zapalenie płuc (zakażenia bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze, w tym zakażenia oportunistyczne)	-	-	Bardzo często	Często
Zapalenie oskrzeli	Bardzo często	Często	Często	Niezbyt często
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często	Często	Często	Często
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często	-	-	-
Posocznica	Często	Często	-	-
Wstrząs septyczny	Często	Często	-	-
Posocznica neutropeniczna	-	-	Często	Często
Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i>	Często	Często	-	-
Bronchopneumonia	-	-	Często	Często
Zakażenie dróg oddechowych	Często	Często	Często	Często
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	Często	Często	-	-
Zakażenie płuc	Często	Niezbyt często	-	-
Grypa	Bardzo często	Często	-	-
Zapalenie oskrzelików	Często	Często	-	-
Zakażenie dróg moczowych	Bardzo często	Często	-	-
Zapalenie nosogardzieli	-	-	Często	-
Półpasiec	-	-	Często	Niezbyt często
Reaktywacja zapalenia wątroby typu B	-	-	Częstość nieznana*	Częstość nieznana*
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
Rak podstawnokomórkowy	Często	Niezbyt często	-	-
Rak podstawnokomórkowy skóry	-	-	Niezbyt często	Niezbyt często

Leczenie skojarzone	Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem		Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem	
Klasyfikacja układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane	Działania niepożądane 3-4. stopnia	Wszystkie działania niepożądane	Działania niepożądane 3-4. stopnia
Rak płaskonabłonkowy skóry	-	-	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Neutropenia	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Trombocytopenia	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Leukopenia	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Niedokrwistość	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Gorączka neutropeniczna	Często	Często	Często	Często
Limfopenia	Często	Często	-	-
Pancytopenia	-	-	Często*	Często*
Zaburzenia układu immunologicznego				
Obrzęk naczynioruchowy	-	-	Często*	Niezbyt często*
Pokrzywka	-	-	Często*	Niezbyt często*
Reakcja anafilaktyczna	Częstość nieznana*	Częstość nieznana*	-	-
Odrzucenie przeszczepu narządu mięszonego	Częstość nieznana*	-	-	-
Zaburzenia endokrynologiczne				
Niedoczynność tarczycy	Niezbyt często*	-	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Hipokaliemia	Bardzo często	Często	-	-
Hiperglikemia	Bardzo często	Często	-	-
Hipomagnezemia	Często	Często	-	-
Hipokalcemia	Często	Często	-	-
Hipofosfatemia	Często	Często	-	-
Hiperkaliemia	Często	Często	Często	Często
Hiperkalcemia	Często	Często	-	-
Hiponatremia	-	-	Często	Często
Zmniejszony apetyt	-	-	Bardzo często	Niezbyt często
Hiperurykemia	-	-	Często*	Często*
Zespół rozpadu guza	-	-	Niezbyt często*	Niezbyt często*

Leczenie skojarzone	Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem		Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem	
Klasyfikacja układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane	Działania niepożądane 3-4. stopnia	Wszystkie działania niepożądane	Działania niepożądane 3-4. stopnia
Zaburzenia psychiczne				
Bezsenność	Bardzo często	Często	-	-
Depresja	Często	Często	-	-
Splątanie	-	-	Często	Często
Zaburzenia układu nerwowego				
Neuropatia obwodowa czuciowa	Bardzo często	Często	Często	Niezbyt często
Zawroty głowy	Bardzo często	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Drżenie	Bardzo często	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Omdlenie	Często	Często	-	-
Neuropatia obwodowa czuciowo-ruchowa	Często	Często	-	-
Parestezje	Często	-	-	-
Zaburzenia smaku	Często	-	-	-
Zmniejszony poziom świadomości	-	-	Często	Często
Krwotok wewnątrzczaszkowy	-	-	Często*	Niezbyt często*
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe	-	-	Niezbyt często*	Niezbyt często*
Zaburzenia oka				
Zaćma	Często	Często	-	-
Zaburzenia ucha i błędnika				
Zawroty głowy	-	-	Często	Często
Zaburzenia serca				
Migotanie przedsionków	Bardzo często	Często	Często*	Często*
Niewydolność serca	-	-	Często*	Często*
Zawał mięśnia sercowego	-	-	Często*	Niezbyt często*
Zaburzenia naczyniowe				
Zakrzepica żył głębokich	Często	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Niedociśnienie tętnicze	Często	Często	-	-
Nadciśnienie tętnicze	Często	Często	-	-

Leczenie skojarzone	Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem		Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem	
Klasyfikacja układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane	Działania niepożądane 3-4. stopnia	Wszystkie działania niepożądane	Działania niepożądane 3-4. stopnia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Duszność	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Kaszel	Bardzo często	-	Bardzo często	Niezbyt często
Zatorowość płucna	Często	Często	Często	Niezbyt często
Krwawienie z nosa	-	-	Często*	Niezbyt często*
Śródmiąższowa choroba płuc	-	-	Często*	Niezbyt często*
Zaburzenia żołądka i jelit				
Biegunka	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Wymioty	Bardzo często	Często	Często	Często
Nudności	Bardzo często	Niezbyt często	Bardzo często	Niezbyt często
Zaparcie	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Ból brzucha	Bardzo często	Często	-	-
Ból nadbrzusza	Często	Niezbyt często	-	-
Zapalenie jamy ustnej	Często	Niezbyt często	-	-
Suchość w jamie ustnej	Często	-	-	-
Wzdęcie jamy brzusznej	Często	Niezbyt często	-	-
Krwawienie z przewodu pokarmowego	-	-	Często	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Hiperbilirubinemia	-	-	Niezbyt często	Niezbyt często
Zapalenie wątroby	-	-	Niezbyt często*	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Wysypka	Bardzo często	Często	Często	Często
Świąd	-	-	Często	-
Wysypka pękowa z eozynofilią i objawami układowymi	-	-	Częstość nieznana*	Częstość nieznana*
Toksyczna rozplywna martwica naskórka	-	-	Częstość nieznana*	Częstość nieznana*
Zespół Stevensa-Johnsona	-	-	Częstość nieznana*	Częstość nieznana*

Leczenie skojarzone	Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem		Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem	
Klasyfikacja układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane	Działania niepożądane 3-4. stopnia	Wszystkie działania niepożądane	Działania niepożądane 3-4. stopnia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Oslabienie mięśni	Bardzo często	Często	-	-
Ból pleców	Bardzo często	Często	-	-
Ból kości	Często	Niezbyt często	Bardzo często	Często
Skurcze mięśni	Bardzo często	-	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Ostre uszkodzenie nerek	Często	Często	-	-
Przewlekłe uszkodzenie nerek	Często	Często	-	-
Zatrzymanie moczu	Często	Często	Często	Niezbyt często
Niewydolność nerek	-	-	Często	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
Ból w obrębie miednicy			Często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Zmęczenie	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Gorączka	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Obrzęk obwodowy	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego	Często	Często	-	-
Obrzęk	Często	Często	-	-
Badania diagnostyczne				
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Często	Często	Często	Często
Zmniejszenie masy ciała	Często	Często	-	-
Zmniejszona liczba neutrofilii	-	-	Często	Często
Zmniejszona liczba białych krwinek	-	-	Często	Często
Zmniejszona liczba płytek krwi	-	-	Często	Często
Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi	-	-	Często*	Niezbyt często*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Upadek	Często	Często	-	-

* Zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Dane dotyczące częstości występowania pochodzą z badań klinicznych z udziałem pacjentów leczonych pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Pom + Btz + Dex) lub z deksametazonem (Pom + Dex).

Teratogenność

Pomalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Stwierdzono, że pomalidomid po podaniu w okresie głównej organogenezy działa teratogenicznie zarówno u szczurów jak i u królików (patrz punkty 4.6 i 5.3). W przypadku stosowania pomalidomidu w okresie ciąży można spodziewać się wystąpienia działania teratogenicznego pomalidomidu u ludzi (patrz punkt 4.4).

Neutropenia i trombocytopenia

Neutropenia występowała u maksymalnie 54,0% pacjentów (Pom + Btz + Dex) (stopnia 3. lub 4. u 47,1% (Pom + Btz + Dex)). Neutropenia prowadziła do zakończenia leczenia pomalidomidem u 0,7% pacjentów i rzadko była ciężka.

Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 3,2% (Pom + Btz + Dex) i 6,7% (Pom + Dex) pacjentów i miała ona ciężkie nasilenie u 1,8% (Pom + Btz + Dex) i 4,0% (Pom + Dex) pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Trombocytopenia występowała u 27,0% (Pom + Dex) i 39,9% (Pom + Btz + Dex) pacjentów. Trombocytopenia 3. lub 4. stopnia wystąpiła u 20,7% (Pom + Dex) i 28,1% (Pom + Btz + Dex) pacjentów, prowadziła do zakończenia leczenia pomalidomidem u 0,7% (Pom + Btz + Dex) i 0,7% (Pom + Dex) pacjentów i była ciężka u 0,7% (Pom + Btz + Dex) i 1,7% (Pom + Dex) pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Neutropenia i trombocytopenia występowały częściej w trakcie pierwszych 2 cykli leczenia pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub z deksametazonem.

Zakażenia

Zakażenia były najczęstszymi niehematologicznymi objawami toksyczności.

Zakażenie wystąpiło u 83,1% (Pom + Btz + Dex) i 55,0% (Pom + Dex) pacjentów (stopnia 3. lub 4. u 34,9% (Pom + Btz + Dex) i 24,0% (Pom + Dex)). Zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie płuc były najczęściej występującymi zakażeniami. Zakażenia ze skutkiem śmiertelnym (5. stopnia) wystąpiły u 2,7% (Pom + Dex) i 4,0% (Pom + Btz + Dex) pacjentów. Zakażenia prowadziły do zakończenia leczenia pomalidomidem u 2,0% (Pom + Dex) i 3,6% (Pom + Btz + Dex) pacjentów.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Wszystkim pacjentom uczestniczącym w badaniach klinicznych obowiązkowo podawano zapobiegawczo kwas acetylosalicylowy (oraz inne przeciwzakrzepowe produkty lecznicze u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka). Zaleca się leczenie przeciwzakrzepowe, o ile nie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.4).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) wystąpiła u 3,3% (Pom + Dex) i 12,2% (Pom + Btz + Dex) pacjentów (stopnia 3. lub 4. u 1,3% (Pom + Dex) i 5,8% (Pom + Btz + Dex) pacjentów). ŻChZZ określono jako ciężką u 1,7% (Pom + Dex) i 4,7% (Pom + Btz + Dex) pacjentów. Nie zgłoszono żadnych działań ze skutkiem śmiertelnym, a wystąpienie ŻChZZ wiązało się z zakończeniem leczenia pomalidomidem u maksymalnie 2,2% (Pom + Btz + Dex) pacjentów.

Neuropatia obwodowa

- *Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem*

Pacjentów z aktualnie występującą neuropatią obwodową ≥ 2 . stopnia z występowaniem bólu w ciągu 14 dni poprzedzających randomizację wykluczono z badań klinicznych. Neuropatia obwodowa wystąpiła u 55,4% pacjentów (stopnia 3. u 10,8%; stopnia 4. u 0,7%). Częstość występowania skorygowana względem ekspozycji była porównywalna we wszystkich leczonych grupach. W przybliżeniu u 30% pacjentów doświadczających neuropatii obwodowej stwierdzono na początku badania występowanie neuropatii w wywiadzie. Neuropatia obwodowa prowadziła do zakończenia leczenia bortezomibem u około 14,4%, pomalidomidem u 1,8% i deksametazonem u 1,8% w grupie pacjentów otrzymujących Pom + Btz + Dex i 8,9% w grupie pacjentów otrzymujących Btz + Dex.

- *Neuropatia obwodowa - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem*

Pacjentów z aktualnie występującą neuropatią obwodową ≥ 2 . stopnia wykluczono z badań klinicznych. Neuropatia obwodowa wystąpiła u 12,3% pacjentów (stopnia 3. lub 4. u 1,0%). Żaden z przypadków neuropatii obwodowej nie został uznany za ciężki, a neuropatia obwodowa prowadziła do zakończenia leczenia u 0,3% pacjentów (patrz punkt 4.4).

Krwawienia

Zgłaszano występowanie zaburzeń krwotocznych u pacjentów stosujących pomalidomid, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zwiększających skłonność do krwawień. Zdarzenia krwotoczne obejmowały krwawienie z nosa, krwotok wewnątrzczaszkowy oraz krwawienie z przewodu pokarmowego.

Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne

W związku ze stosowaniem pomalidomidu zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej oraz ciężkich reakcji skórnych, w tym SJS, TEN oraz DRESS. U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka związana z lenalidomidem lub talidomidem, nie należy stosować pomalidomidu (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów pediatrycznych (w wieku od 4 do 18 lat), u których doszło do nawrotu albo progresji guza mózgu, były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu u pacjentów dorosłych (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach, w których pomalidomid podawano w dawce pojedynczej 50 mg zdrowym ochotnikom, nie zgłaszano ciężkich działań niepożądanych w związku z przedawkowaniem. W badaniach, w których pacjentom ze szpiczakiem mnogim podawano dawki do 10 mg na dobę w dawkach wielokrotnych, nie zgłaszano ciężkich działań niepożądanych w związku z przedawkowaniem. Toksycznością ograniczającą dawkę była mielosupresja. Badania wykazały, że pomalidomid był usuwany przez hemodializę.

W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX06

Mechanizm działania

Pomalidomid wykazuje bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe na szpiczaka, działanie immunomodulujące oraz hamuje wzrost komórek szpiczaka mnogiego poprzez zahamowanie wspomagającej roli komórek zrębu. Pomalidomid hamuje w szczególności proliferację i indukuje apoptozę nowotworowych komórek hematopoetycznych. Ponadto, pomalidomid hamuje proliferację linii komórkowych szpiczaka mnogiego opornych na lenalidomid i wykazuje działanie synergistyczne z deksametazonem w indukowaniu apoptozy komórek guza, zarówno na linii komórkowej wrażliwej na lenalidomid, jak i na linii komórkowej odpornej na lenalidomid. Pomalidomid zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek NK (ang. *Natural Killer*) oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty. Pomalidomid hamuje również angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna.

Pomalidomid wiąże się bezpośrednio z białkiem o nazwie cereblon (CRBN), stanowiącym część kompleksu ligazy E3, w skład którego wchodzi białko wiążące uszkodzony kwas dezoksyrybonukleinowy (DNA) 1 (ang. *Deoxyribonucleic acid Damage-Binding protein 1*, DDB1), kulina 4 (ang. *Cullin 4*, CUL4) oraz regulator kulin-1 (Roc1) i może hamować autoubikwitinację białka CRBN w kompleksie. Ligazy ubikwitinowe E3 odpowiadają za poliubikwitinację różnorodnych białek substratowych, co może częściowo wyjaśniać pleiotropowe efekty komórkowe obserwowane w przypadku leczenia pomalidomidem.

W obecności pomalidomidu w warunkach *in vitro* białka substratowe Aiolos i Ikaros są przeznaczone do ubikwitinacji i w konsekwencji degradacji, co prowadzi do bezpośrednich działań cytotoksycznych i immunomodulacyjnych. W warunkach *in vivo* leczenie pomalidomidem prowadziło do zmniejszenia stężenia białka Ikaros u pacjentów z nawrotowym, opornym na lenalidomid szpiczakiem mnogim.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w małej dawce (Pom + Btz + LD-Dex) porównywano z bortezomibem i deksametazonem w małej dawce (Btz + LD-Dex) w wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym III fazy (badanie CC-4047-MM-007) u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, leczonych uprzednio co najmniej jednym schematem leczenia obejmującym lenalidomid, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu ostatniego leczenia. Do badania zostało włączonych 559 pacjentów i poddanych randomizacji: 281 w grupie Pom + Btz + LD-Dex i 278 w grupie Btz + LD-Dex. Mężczyźni stanowili 54% pacjentów, a mediana wieku całej populacji wynosiła 68 lat (min, max: 27; 89 lat). W przybliżeniu 70% pacjentów było opornych na lenalidomid (71,2% w grupie Pom + Btz + LD-Dex, 68,7% w grupie Btz + LD-Dex). W przybliżeniu u 40% pacjentów występował pierwszy nawrót, a około 73% pacjentów otrzymywało bortezomib jako uprzednie leczenie.

Pacjentom w grupie Pom + Btz + LD-Dex podawano doustnie 4 mg pomalidomidu od 1. do 14. dnia każdego 21-dniowego cyklu. Bortezomib (1,3 mg/m² pc./dawkę) podawano pacjentom w obu grupach badanych w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego 21-dniowego cyklu w cyklach od 1. do 8. oraz w dniach 1. i 8. każdego 21-dniowego cyklu począwszy od cyklu 9. Deksametazon w małej dawce (20 mg/dobę [osoby w wieku $\leq$ 75 lat] lub 10 mg/dobę [osoby w wieku $>$ 75 lat]) podawano pacjentom w obu grupach badanych w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego 21-dniowego cyklu w cyklach od 1. do 8. oraz w dniach 1., 2., 8. i 9. każdego 21-dniowego cyklu począwszy od cyklu 9. Zależnie od

potrzeb, zmniejszano dawkę i czasowo przerywano lub zatrzymywano leczenie w celu opanowania objawów toksyczności (patrz punkt 4.2).

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia wolny od progresji (ang. *Progression Free Survival*, PFS) według kryteriów IMWG (ang. *International Myeloma Working Group*) określany przez niezależną komisję oceniającą odpowiedź na leczenie (ang. *Independent Response Adjudication Committee*, IRAC) w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention to Treat*, ITT). Po medianie okresy obserwacji 15,9 miesiąca mediana czasu PFS wynosiła 11,20 miesiąca (95% CI: 9,66; 13,73) w grupie Pom + Btz + LD-Dex. W grupie Btz + LD-Dex mediana czasu PFS wynosiła 7,1 miesiąca (95% CI: 5,88; 8,48).

Podsumowanie ogólnych danych dotyczących skuteczności przedstawiono w Tabeli 8 na dzień 26 października 2017 r. jako daty zakończenia zbierania danych.

Krzywą Kaplana-Meiera dla PFS w populacji ITT przedstawiono na Rysunku 1.

Tabela 8. Podsumowanie ogólnych danych dotyczących skuteczności

	Pom + Btz + LD-Dex (n=281)	Btz + LD-Dex (n=278)
PFS (miesiące)		
Mediana ^a czasu (95% CI) ^b	11,20 (9,66; 13,73)	7,10 (5,88; 8,48)
HR ^c (95% CI), wartość p ^d	0,61 (0,49; 0,77), <0,0001	
ORR, n (%)	82,2%	50,0%
sCR	9 (3,2)	2 (0,7)
CR	35 (12,5)	9 (3,2)
VGPR	104 (37,0)	40 (14,4)
PR	83 (29,5)	88 (31,7)
OR (95% CI) ^e , wartość p ^f	5,02 (3,35; 7,52), <0,001	
DoR (miesiące)		
Mediana ^a czasu (95% CI) ^b	13,7 (10,94; 18,10)	10,94 (8,11; 14,78)
HR ^c (95% CI)	0,76 (0,56; 1,02)	

Btz = bortezomib; CI = przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); CR = odpowiedź całkowita (ang. *Complete Response*); DoR = czas trwania odpowiedzi (ang. *Duration of Response*);

HR = współczynnik ryzyka (ang. *Hazard Ratio*);

LD-Dex = deksametazon w małej dawce (ang. *Low-Dose Dexamethasone*); OR = iloraz szans (ang. *Odds Ratio*); ORR = ogólny odsetek odpowiedzi (ang. *Overall Response Rate*); PFS = przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *Progression Free Survival*); POM = pomalidomid; PR = odpowiedź częściowa (ang. *Partial Response*); sCR = rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. *stringent Complete Response*); VGPR = bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *Very Good Partial Response*).

^a Mediana w oparciu o estymację Kaplana-Meiera.

^b 95% CI dla mediany.

^c W oparciu o model proporcjonalnego ryzyka Coxa.

^d Wartość p w oparciu o stratyfikowany test log-rank.

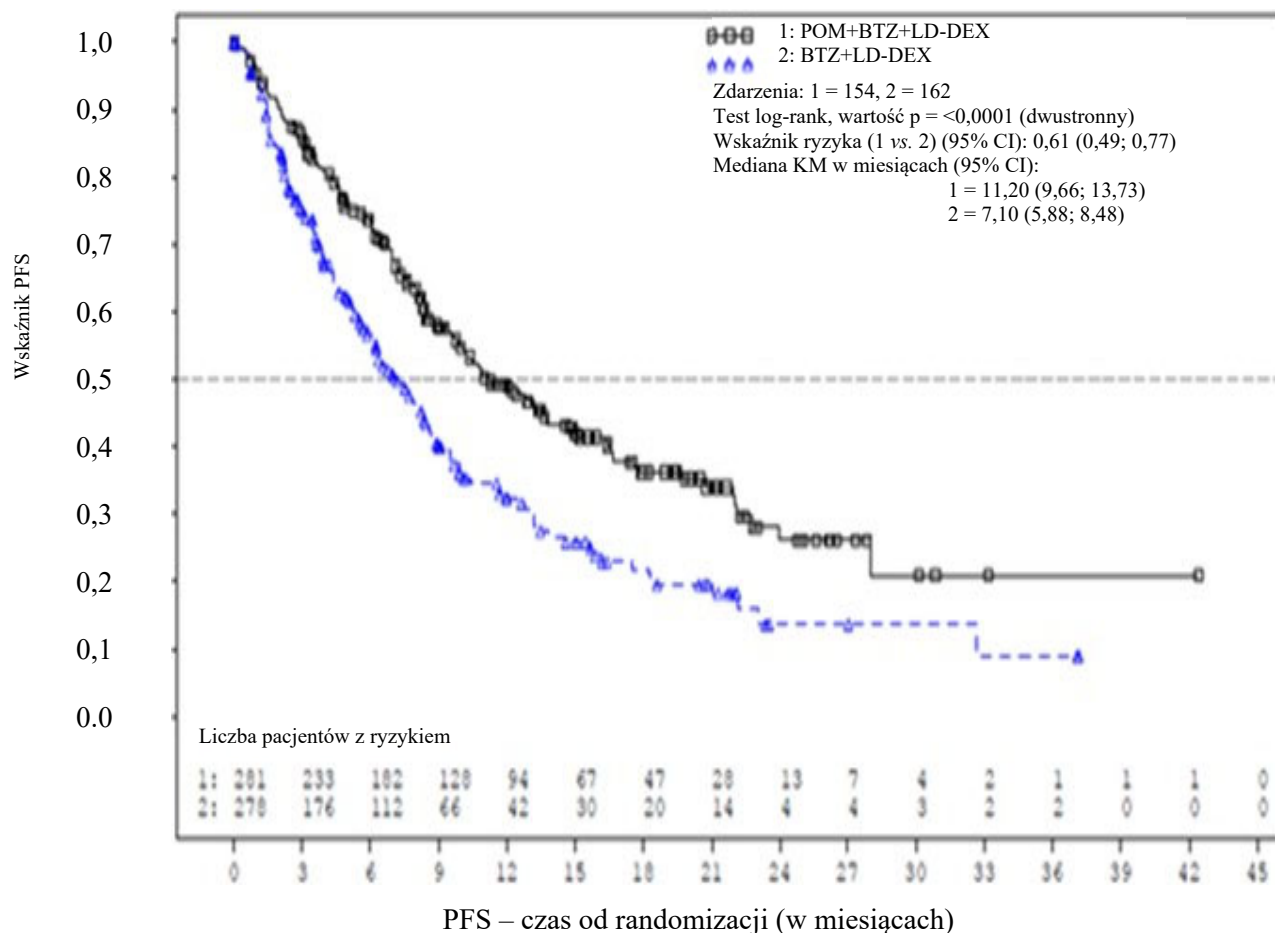
^e Iloraz szans dotyczy stosunku Pom + Btz + LD-Dex:Btz + LD-Dex.

^f Wartość p w oparciu o test CMH, stratyfikowany według wieku (≤ 75 w porównaniu z > 75 lat), liczby uprzednio stosowanych schematów leczenia przeciwszpczakowego (1 w porównaniu z > 1) oraz stężenia beta-2-mikroglobuliny w czasie badań przesiewowych ($< 3,5$ mg/L w porównaniu z $\geq 3,5$ mg/L; $\leq 5,5$ mg/L w porównaniu z $> 5,5$ mg/L).

Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 8,8 miesiąca (12 cykli leczenia) w grupie Pom + Btz + LD-Dex i 4,9 miesiąca (7 cykli leczenia) w grupie Btz + LD-Dex.

Przewaga w zakresie PFS była wyraźniejsza u pacjentów, którzy uprzednio otrzymywali tylko jeden rzut leczenia. U pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio 1 rzut leczenia przeciwszpiczakowego mediana czasu PFS wynosiła 20,73 miesiąca (95% CI: 15,11; 27,99) w grupie Pom + Btz + LD-Dex oraz 11,63 miesiąca (95% CI: 7,52; 15,74) w grupie Btz + LD-Dex. Zaobserwowano zmniejszenie ryzyka o 46% w przypadku schematu leczenia Pom + Btz + LD-Dex (HR = 0,54, 95% CI: 0,36; 0,82).

Rysunek 1. Czas wolny od progresji na podstawie oceny odpowiedzi na leczenie przeprowadzonej przez IRAC w oparciu o kryteria IMWG (stratyfikowany test log-rank) (populacja ITT)



Zakończenie zbierania danych: 26 października 2017 r.

Na podstawie wyników analizy końcowej przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*, OS), z datą zakończenia zbierania danych 13 maja 2022 (mediana czasu obserwacji 64,5 miesiąca), mediana czasu OS estymowana metodą Kaplana-Meiera wyniosła 35,6 miesiąca w grupie Pom + Btz + LD- Dex i 31,6 miesiąca w grupie Btz + LD-Dex (HR = 0,94, 95% CI: -0,77; 1,15) przy ogólnej częstości występowania zdarzeń 70,0%. Analiza końcowa OS nie była skorygowana pod względem kolejnych otrzymywanych terapii.

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem oceniono w wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym fazy III (badanie CC-4047-MM-003), w którym porównywano leczenie pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w małej dawce (Pom+LD-Dex) z leczeniem dużymi dawkami samego deksametazonu (HD-Dex) u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, leczonych uprzednio co najmniej dwoma schematami leczenia obejmującymi lenalidomid i bortezomib, z progresją choroby na ostatnim leczeniu. Do badania włączono w sumie 455 pacjentów:

302 do grupy Pom+LD-Dex i 153 do grupy HD-Dex. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (59%) rasy kaukaskiej (79%); mediana wieku dla całkowitej populacji wynosiła 64 lata (min; max: 35; 87 lat).

Pacjentom w grupie Pom+LD-Dex podawano doustnie 4 mg pomalidomidu w dniach 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu. Deksametazon w małej dawce (LD-Dex) (40 mg) podawano raz na dobę w dniach 1., 8., i 22. każdego 28-dniowego cyklu. W przypadku grupy HD-Dex, deksametazon (40 mg) podawano raz na dobę w dniach 1. do 4., 9. do 12. i od 17. do 20. dnia 28-dniowego cyklu. Pacjenci w wieku > 75 lat rozpoczynali leczenie od dawki deksametazonu 20 mg. Leczenie kontynuowano do wystąpienia u pacjentów progresji choroby.

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności był przeżycie wolne od progresji choroby według kryteriów IMWG (ang. *International Myeloma Working Group*). W populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention to Treat*, ITT), mediana czasu PFS określana przez niezależną komisję oceniającą odpowiedź na leczenie (ang. *Independent Response Adjudication Committee*, IRAC) na podstawie kryteriów IMWG wynosiła 15,7 tygodnia (95% CI: 13,0; 20,1) w grupie Pom + LD-Dex; szacunkowy 26-tygodniowy wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzenia wyniósł 35,99% ($\pm 3,46\%$). W grupie HD-Dex mediana czasu PFS wyniosła 8 tygodni (95% CI: 7,0; 9,0); szacunkowy 26-tygodniowy wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzenia wyniósł 12,15% ($\pm 3,63\%$).

Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniano w kilku odpowiednich podgrupach wg: płci, rasy, sprawności według skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), czynników stratyfikacji (wieku, chorób w populacji, uprzednich terapii przeciw szpiczakowi [2, >2]), wybranych parametrów o znaczeniu prognostycznym (początkowego stężenia beta-2-mikroglobuliny, początkowych stężeń albuminy, początkowego zaburzenia czynności nerek oraz ryzyka cytogenetycznego) oraz ekspozycji i oporności na wcześniejsze terapie przeciw szpiczakowi. Niezależnie od ocenianej w podgrupach, PFS był zasadniczo spójny z PFS obserwowanym w populacji ITT, w obu leczonych grupach.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ITT jest podsumowane w Tabeli 9. Krzywą Kaplana-Meiera dla PFS w populacji ITT przedstawiono na Rysunku 2.

Tabela 9. Czas przeżycia wolny od progresji na podstawie przeglądu przez IRAC w oparciu o kryteria IMWG (stratyfikowany test log-rank) (populacja ITT)

	Pom+LD-Dex (n=302)	HD-Dex (n=153)
Przeżycie wolne od progresji (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Ucięty, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Progresja/zgon, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Czas przeżycia wolny od progresji (tygodnie)		
Mediana ^a	15,7	8,0
Dwustronny 95% CI ^b	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Współczynnik ryzyka (Pom+LD-Dex:HD-Dex) dwustronny 95% CI ^c	0,45 [0,35; 0,59]	
Test log-rank dwustronny, wartość p ^d	<0,001	

Uwaga: CI = przedział ufności (ang. *Confidence interval*); IRAC = niezależna komisja oceniająca odpowiedź na leczenie (ang. *Independent Review Adjudication Committee*); NE = niepodlegające estymacji (ang. *Not Estimable*).

^a Mediana w oparciu o estymację Kaplana-Meiera

^b 95% przedział ufności dla mediany czasu przeżycia wolnego od progresji.

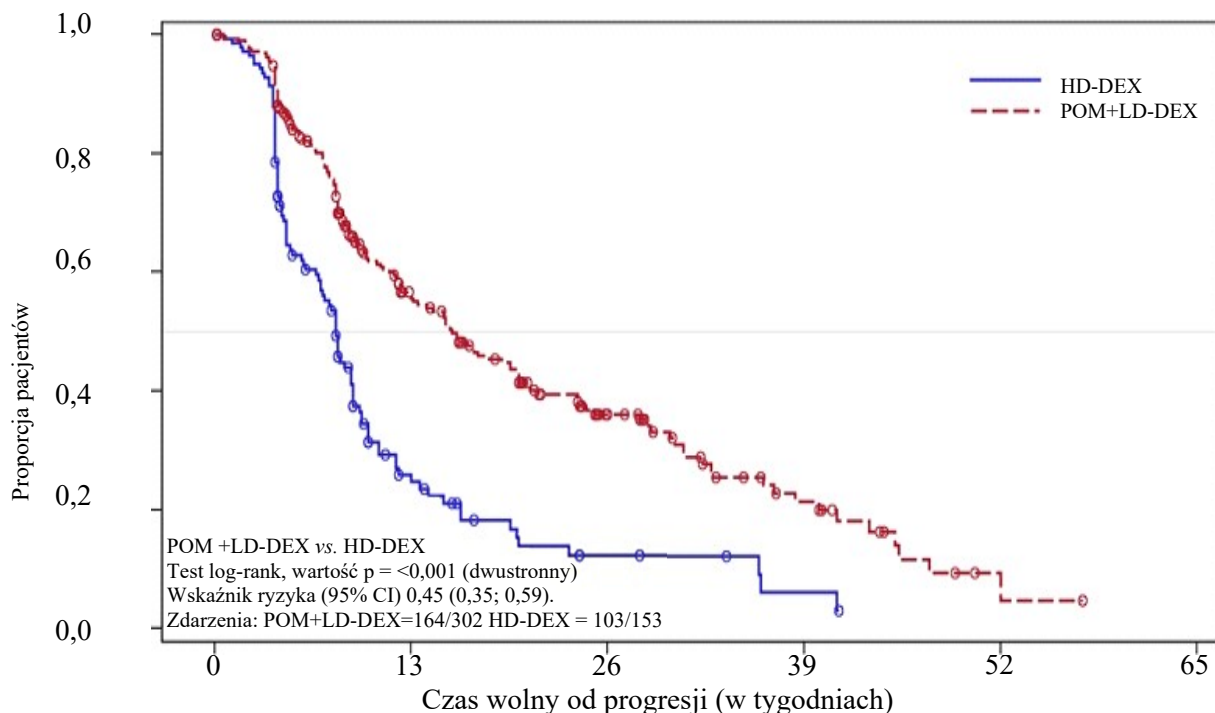
^c W oparciu o model proporcjonalnego ryzyka Coxa porównujący funkcje ryzyka związane z grupami leczenia, stratyfikowanymi ze względu na wiek (≤ 75 vs. > 75), populacji chorych (oporni na

lenalidomid i bortezomib vs. nieoporni na obie substancje czynne), liczby uprzednich terapii przeciw szpiczakowi (=2 vs. > 2).

^dp - wartość w oparciu o stratyfikowany test log-rank z tymi samymi stratyfikującymi czynnikami, jak w modelu Coxa powyżej.

Zakończenie zbierania danych: 7 września 2012

Rysunek 2. Czas wolny od progresji na podstawie przeglądu przez IRAC odpowiedzi na leczenie w oparciu o kryteria IMWG (stratyfikowany test log-rank) (populacja ITT)



Zakończenie zbierania danych: 7 września 2012

Przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*, OS) było podstawowym drugorzędowym punktem końcowym. Całkowita liczba 226 (74,8%) pacjentów w grupie Pom + LD-Dex i 95 (62,1%) pacjentów w grupie HD-Dex pozostawała przy życiu w chwili zakończenia zbierania danych (7 września 2012). Mediana czasu OS na podstawie estymacji Kaplana-Meiera nie została osiągnięta dla Pom + LD-Dex, ale oczekuje się, że powinna wynieść co najmniej 48 tygodni, co mieści się w dolnej granicy 95% CI. Mediana czasu OS w grupie HD-Dex wyniosła 34 tygodnie (95% CI: 23,4; 39,9). Roczny wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń wyniósł 52,6% ($\pm 5,72\%$) w grupie Pom + LD-Dex i 28,4 ($\pm 7,51\%$) w grupie HD-Dex. Różnica pomiędzy OS w obu leczonych grupach była istotna statystycznie ($p < 0,001$).

Przeżycie całkowite (OS) w populacji ITT jest podsumowane w Tabeli 10. Krzywą Kaplana-Meiera dla OS w populacji ITT przedstawiono na Rysunku 3.

Na podstawie wyników punktów końcowych PFS i OS, ustanowiony dla tego badania Komitet Monitorowania Danych zalecił, aby po zakończeniu badania pacjenci z grupy HD-Dex przeszli do grupy Pom + LD-Dex.

Tabela 10. Przeżycie całkowite (OS): populacja ITT

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

Zakończony zgonem	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Czas przeżycia (tygodnie)	Mediana ^a	NE	34,0
	Dwustronny 95% CI ^b	[48,1; NE]	[23,4; 39,9]
Współczynnik ryzyka (Pom+LD-DEX:HD-Dex) [Dwustronny 95% CI ^c]		0,53[0,37; 0,74]	
Test log-rank dwustronny, wartość p ^d		<0,001	

Uwaga: CI = przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); NE = niepodlegające estymacji (ang. *Not Estimable*).

^a Mediana w oparciu o estymację Kaplana-Meiera

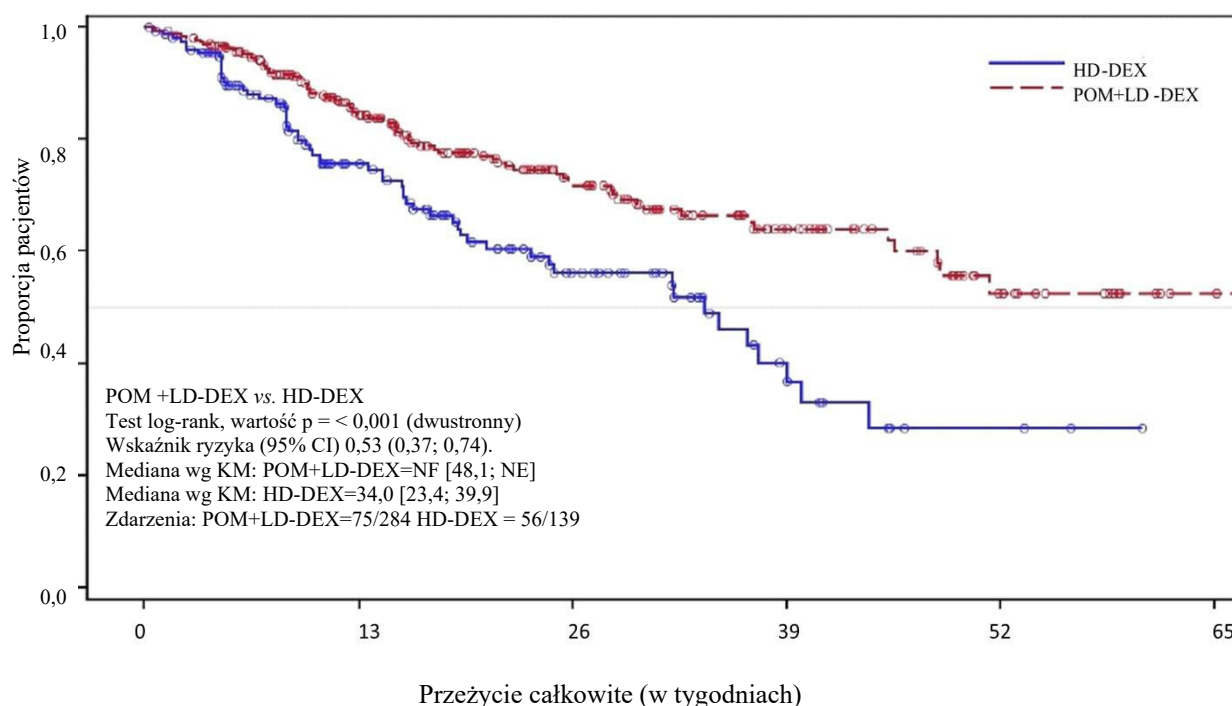
^b 95% przedział ufności dla mediany czasu przeżycia całkowitego.

^c W oparciu o model proporcjonalnego ryzyka Coxa porównujący funkcje ryzyk związane z grupami leczenia

^d p - wartość w oparciu o niestratyfikowany test log-rank.

Zakończenie zbierania danych: 7 września 2012

Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżywalności ogółem (populacja ITT)



Dzieci i młodzież

W prowadzonym metodą otwartej próby w jednej grupie badania fazy I, oceniającego zwiększanie dawki ustalono, że maksymalna dawka tolerowana (ang. *maximum tolerated dose*, MTD) lub zalecana dawka do stosowania w fazie II (ang. *Recommended Phase2 Dose*, RP2D) pomalidomidu u pacjentów pediatrycznych wynosi 2,6 mg/m² pc./dobę podawana doustnie od dnia 1. do dnia 21. w ramach powtarzającego się 28-dniowego cyklu.

Nie wykazano skuteczności w wielośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby, w grupach równoległych, badaniu fazy II, obejmującym 52 pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 do 18 lat leczonych z zastosowaniem pomalidomidu, u których doszło do nawrotu albo progresji glejaka o wysokim stopniu złośliwości, rdzeniaka zarodkowego, wyściółczaka lub rozlanego glejaka pnia mózgu (ang. *diffuse intrinsic pontine glioma*, DIPG) pierwotnie zlokalizowanego w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

W badaniu fazy II, u dwóch pacjentów z grupy z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (n=19) wystąpiła odpowiedź zgodna z definicją w protokole; u jednego z tych pacjentów wystąpiła odpowiedź częściowa (ang. *Partial Response*. PR), a u drugiego doszło do długotrwałej stabilizacji

choroby (ang. *Stable Disease*, SD), czego rezultatem był wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. *Objective Response*, OR) i długoterminowej stabilizacji choroby wynoszący 10,5% (95% przedział ufności: 1,3; 33,1). U jednego pacjenta z grupy z wyściółczakiem (n=9) doszło do długotrwałej stabilizacji choroby, czego rezultatem był wskaźnik obiektywnej odpowiedzi i długoterminowej stabilizacji choroby wynoszący 11,1% (95% przedział ufności: 0,3; 48,2). U żadnego z pacjentów z grupy z rozlanym glejakiem pnia mózgu (DIPG) (n=9) lub rdzeniakiem zarodkowym (n=9) kwalifikujących się do oceny, nie zaobserwowano potwierdzonej odpowiedzi obiektywnej ani długotrwałej stabilizacji choroby. W żadnej z czterech grup równoległych, ocenianych w tym badaniu fazy II, nie osiągnięto głównego punktu końcowego, dotyczącego wskaźnika odpowiedzi obiektywnej ani długoterminowej stabilizacji choroby.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu u pacjentów pediatrycznych był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa u osób dorosłych. Parametry farmakokinetyczne (PK) oceniono w ramach zintegrowanej analizy farmakokinetycznej badań I i II fazy i stwierdzono, że nie występują istotne różnice w porównaniu do zaobserwowanych u pacjentów dorosłych (patrz punkt 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Pomalidomid po doustnym podaniu pojedynczej dawki wchłania się co najmniej w 73%, osiągając maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) po 2 do 3 godzinach. Ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) na pomalidomid zwiększa się w przybliżeniu liniowo i proporcjonalnie do dawki. Po podaniu pomalidomidu w dawkach wielokrotnych, współczynnik kumulacji pomalidomidu wynosi 27 do 31% dla AUC.

Posiłki o dużej zawartości tłuszczu lub posiłki wysokokaloryczne, podawane jednocześnie z pomalidomidem, zmniejszają jego wchłanianie, co powoduje zmniejszenie średniej wartości C_{max} produktu leczniczego w osoczu o około 27%, mają jednak minimalny wpływ na całkowite wchłanianie, dla którego średnia wartość pola powierzchni pod krzywą (AUC) ulega zmniejszeniu o 8%. W związku z tym, pomalidomid może być podawany z jedzeniem lub bez jedzenia.

Dystrybucja

Średnia pozorna objętość dystrybucji (V_d/F) pomalidomidu w stanie stacjonarnym wynosi od 62 do 138 L. Po 4 dniach podawania pomalidomidu w dawce 2 mg raz na dobę jest on dystrybuowany do nasienia zdrowych osób, osiągając po 4 godzinach od podania dawki (przybliżone T_{max}) stężenie stanowiące około 67% jego stężenia w osoczu. *In vitro*, enancjomery pomalidomidu wiążą się z białkami osocza ludzkiego w zakresie od 12% do 44%, niezależnie od stężenia.

Metabolizm

W warunkach *in vivo*, pomalidomid jest głównym składnikiem w krążeniu (około 70% radioaktywności w osoczu) u zdrowych osób, które otrzymały pojedynczą dawkę doustną [^{14}C]-pomalidomidu (2 mg). W osoczu nie występowały metabolity, których radioaktywność byłaby > 10% w stosunku do cząsteczki wyjściowej lub całkowitej radioaktywności osocza.

Dominującymi szlakami metabolicznymi wydalanej radioaktywności są hydroksylacja z następującą glukuronidacją lub hydroliza. W badaniach *in vitro*, zidentyfikowano CYP1A2 i CYP3A4 jako podstawowe izoenzymy biorące udział w hydroksylacji pomalidomidu za pośrednictwem cytochromu P450 (CYP), dodatkowo z niewielkim udziałem CYP2C19 i CYP2D6. *In vitro*, pomalidomid jest również substratem glikoproteiny P (P-gp). Jednoczesne podawanie pomalidomidu z ketokonazolem - silnym inhibitorem CYP3A4/5 i glikoproteiny P lub karbamazepiną - silnym induktorem CYP3A4/5, nie miało istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na pomalidomid. Jednoczesne stosowanie fluwoksaminy - silnego inhibitora CYP1A2 z pomalidomidem w obecności ketokonazolu, zwiększało średnią ekspozycję na pomalidomid o 107% z 90% przedziałem ufności [91% do 124%] w porównaniu do stosowania pomalidomidu z ketokonazolem. W drugim badaniu, oceniającym wyłącznie wpływ inhibitora CYP1A2 na metabolizm, jednoczesne podawanie samej

fluwoksaminy z pomalidomidem, zwiększało średnią ekspozycję na pomalidomid o 125% z 90% przedziałem ufności [98% do 157%] w porównaniu do podawania samego pomalidomidu. Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), należy zmniejszyć dawkę pomalidomidu o 50%. Podawanie pomalidomidu palaczom tytoniu, o którym wiadomo, że indukuje izoenzym CYP1A2, nie miało istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na pomalidomid w porównaniu z ekspozycją na pomalidomid obserwowaną u osób niepalących.

Na podstawie danych z badań *in vitro*, pomalidomid nie jest induktorem ani inhibitorem izoenzymów cytochromu P-450 oraz nie hamuje żadnego z transporterów leków, które badano. Nie przewiduje się klinicznie istotnych interakcji w przypadku jednoczesnego podawania pomalidomidu z substratami tych szlaków metabolicznych.

Eliminacja

U zdrowych osób mediana okresu półtrwania pomalidomidu w fazie eliminacji wynosi około 9,5 godziny i około 7,5 godziny u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Średni całkowity klirens (CL/F) pomalidomidu wynosi około 7-10 L/godz.

Po jednorazowym podaniu doustnym [^{14}C]-pomalidomidu (2 mg) zdrowym osobom, około 73% i 15% radioaktywnej dawki było wydalone odpowiednio z moczem i kałem, a około 2% i 8% podanego radioaktywnego węgla zostało wydalone jako pomalidomid odpowiednio z moczem i kałem.

Pomalidomid jest intensywnie metabolizowany przed wydalaniem, a powstałe metabolity są wydalone głównie z moczem. Trzy dominujące metabolity w moczu (powstałe w wyniku hydrolizy lub hydroksylacji z następującą glukuronidacją) stanowią odpowiednio około 23%, 17% i 12% dawki wydalonej z moczem.

Zależne od CYP metabolity stanowią około 43% całkowitej wydalonej radioaktywności, podczas gdy niezależne od CYP metabolity hydrolityczne - 25%. Wydalony pomalidomid stanowił 10% całkowitej wydalonej radioaktywności (2% w moczu i 8% w kale).

Farmakokinetyka populacyjna

W oparciu o analizę populacyjną parametrów farmakokinetycznych z wykorzystaniem modelu dwukompartamentowego stwierdzono, że klirens pozorny (CL/F) oraz pozorna centralna objętość dystrybucji (V_2/F) były podobne u osób zdrowych oraz pacjentów ze szpiczakiem mnogim. W tkankach obwodowych pomalidomid był preferencyjnie wychwytywany przez komórki nowotworowe z pozornym klirensiem związanym z dystrybucją do tkanek obwodowych (Q/F) oraz pozorną obwodową objętością dystrybucji (V_3/F) wynoszącymi u osób ze szpiczakiem mnogim odpowiednio 3,7 i 8 razy więcej niż u osób zdrowych.

Dzieci i młodzież

Po podaniu doustnie pojedynczej dawki pomalidomidu dzieciom i młodym dorosłym, u których doszło do nawrotu albo progresji pierwotnego guza mózgu, mediana $T_{\max}$ wynosiła od 2 do 4 godzin po podaniu dawki i odpowiadała wartościom średnich geometrycznych $C_{\max}$ (CV%) wynoszącym 74,8 (59,4%), 79,2 (51,7%) i 104 (18,3%) ng/mL odpowiednio dla dawek 1,9; 2,6 i 3,4 mg/m² pc. Tendencja w przypadku AUC_{0-24} i $AUC_{0-\infty}$ była podobna: dla dwóch mniejszych dawek łączna ekspozycja wahała się w zakresie od około 700 do 800 h•ng/mL, a dla większej dawki wynosiła około 1 200 h•ng/mL. Dane szacunkowe dotyczące okresu półtrwania wahały się w zakresie od około 5 do 7 godzin. W przypadku maksymalnej dawki tolerowanej nie występowały wyraźne tendencje, które można by powiązać ze stratyfikacją według wieku i stosowaniem steroidów. Z danych wynika, że wartość AUC zwiększyła się w sposób niemal proporcjonalny do zwiększenia dawki pomalidomidu, a zwiększenie $C_{\max}$ było zasadniczo mniejsze niż proporcjonalne.

Farmakokinetykę pomalidomidu po podaniu doustnym w dawce od 1,9 mg/m² pc./dobę do 3,4 mg/m² pc./dobę zbadano u 70 pacjentów w wieku od 4 do 20 lat w ramach zintegrowanej analizy

badan I i II fazy dotyczącej wznowy albo progresji guzów mózgu u dzieci i młodzieży. Profile zależności stężenia pomalidomidu od czasu zostały odpowiednio opisane z zastosowaniem jednokompartimentowego modelu farmakokinetycznego wchłaniania i eliminacji pierwszego rzędu. Farmakokinetyka pomalidomidu miała charakterystykę liniową i niezależną od czasu oraz umiarkowaną zmienność. Typowe wartości CL/F, Vc/F, Ka i czasu opóźnienia wchłaniania pomalidomidu wynosiły odpowiednio 3,94 L/h, 43,0 L, 1,45 h⁻¹ oraz 0,454 h. Okres półtrwania pomalidomidu w końcowej fazie eliminacji wynosił 7,33 godziny. Z wyjątkiem wartości powierzchni ciała (pc.), żadna z badanych zmiennych towarzyszących, w tym wiek i płeć, nie miała wpływu na farmakokinetykę pomalidomidu. Chociaż pc. została określona jako statystycznie istotna zmienna towarzysząca CL/F i Vc/F pomalidomidu, wpływ pc. na parametry ekspozycji nie został uznany za klinicznie istotny.

Zasadniczo, między dziećmi a pacjentami dorosłymi nie występują istotne różnice w zakresie farmakokinetyki pomalidomidu.

Osoby w podeszłym wieku

Analiza farmakokinetyki populacyjnej u zdrowych osób oraz u pacjentów ze szpiczakiem mnogim nie wykazała istotnego wpływu wieku (19 do 83 lat) na klirens pomalidomidu po podaniu doustnym. W badaniach klinicznych u pacjentów w podeszłym wieku (> 65 lat) narażonych na pomalidomid nie było potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że parametry farmakokinetyczne pomalidomidu nie są istotnie zmienione u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (określanym za pomocą klirensu kreatyniny lub szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej [ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR]) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 60 mL/min.). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (eGFR ≥ 30 do ≤ 45 mL/min./1,73 m² pc.), średnia normalizowana ekspozycja (AUC) na pomalidomid wynosiła 98,2% z 90% przedziałem ufności [77,4% do 120,6%] w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, niewymagających dializy (klirens kreatyniny < 30 lub eGFR < 30 mL/min./1,73 m² pc.), średnia normalizowana ekspozycja (AUC) na pomalidomid wynosiła 100,2% z 90% przedziałem ufności [79,7% do 127,0%], w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, wymagających dializy (klirens kreatyniny < 30 mL/min., wymagana dializa), średnia normalizowana ekspozycja (AUC) na pomalidomid wzrosła o 35,8% z 90% przedziałem ufności [79,7% do 127,0%] w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Średnie zmiany ekspozycji na pomalidomid w każdej z grup pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie są na tyle istotne, aby konieczna była zmiana dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (zgodnie z klasyfikacją Childa-Pugha) parametry farmakokinetyczne były nieznacznie zmienione w porównaniu z osobami zdrowymi. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby średnia ekspozycja na pomalidomid w porównaniu ze zdrowymi osobami zwiększyła się o 51% z 90% przedziałem ufności [9% do 110%]. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby średnia ekspozycja na pomalidomid w porównaniu ze zdrowymi osobami zwiększyła się o 58% z 90% przedziałem ufności [13% do 119%]. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby średnia ekspozycja na pomalidomid zwiększyła się w porównaniu ze zdrowymi osobami o 72% z 90% przedziałem ufności [24% do 138%]. Średnie zwiększenie ekspozycji na pomalidomid obserwowane w poszczególnych grupach pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany schematu dawkowania ani dawki (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym

U szczurów, przewlekłe podawanie pomalidomidu w dawkach 50 mg/kg mc./dobę, 250 mg/kg mc./dobę i 1000 mg/kg mc./dobę przez 6 miesięcy było dobrze tolerowane. Nie stwierdzono występowania działań niepożądanych po dawce do 1000 mg/kg mc./dobę (175-krotny współczynnik ekspozycji względem dawki klinicznej 4 mg).

Pomalidomid oceniano u małp w trwających do 9 miesięcy badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym. W badaniach tych małpy wykazywały większą od szczurów wrażliwość na działanie pomalidomidu. Główne objawy toksyczności obserwowane u małp dotyczyły układu krwiotwórczego/siateczkowo-śródbłonkowego. W 9-miesięcznym badaniu stosowano u małp dawki 0,05 mg/kg mc./dobę; 0,1 mg/kg mc./dobę i 1 mg/kg mc./dobę. W przypadku dawki 1 mg/kg mc./dobę obserwowano zachorowalność i wczesną eutanazję u 6 zwierząt, co przypisywano wynikom działania immunosupresyjnego (zakażeniom gronkowcowym, zmniejszeniu liczby limfocytów we krwi obwodowej, przewlekłemu zapaleniu jelita grubego, zmniejszeniu masy tkanki limfoidalnej oraz malej liczbie komórek szpiku kostnego) występującego w przypadku dużych ekspozycji na pomalidomid (15-krotny współczynnik ekspozycji względem dawki klinicznej 4 mg dawki). Te wyniki działania immunosupresyjnego zakończyły się eutanazją 4 małp z powodu złego stanu zdrowia (wodniste stolce, brak apetytu, zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu i utrata masy ciała); ocena histopatologiczna tych zwierząt wykazała przewlekłe zapalenie jelita grubego i atrofię kosmków jelita cienkiego. Zakażenie gronkowcem obserwowano u 4 małp; u 3 z tych zwierząt uzyskano pozytywną odpowiedź na leczenie antybiotykami, 1 zwierzę zmarło bez leczenia. Ponadto, u 1 z małp objawy odpowiadające ostrej białaczce szpikowej doprowadziły do eutanazji; obserwacje kliniczne oraz zmiany patologiczne pod względem klinicznym i (lub) zmiany w obrębie szpiku kostnego obserwowane u tego zwierzęcia były zgodne z objawami immunosupresji. Dla dawki 1 mg/kg mc./dobę obserwowano również minimalną lub łagodną proliferację przewodów żółciowych związaną ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej i GGTP. Ocena zwierząt, które powróciły do zdrowia wskazywała, że wszystkie związane z leczeniem objawy ustępowały po 8 tygodniach od zaprzestania leczenia. Nie dotyczyło to proliferacji wewnątrzwartrobowych przewodów żółciowych obserwowanej u jednego zwierzęcia z grupy otrzymującej dawkę 1 mg/kg mc./dobę. Dawka, po której nie obserwowano działań niepożądanych (ang. *No observed adverse effect level*, NOAEL) wynosiła 0,1 mg/kg mc./dobę (0,5-krotny współczynnik ekspozycji względem dawki klinicznej 4 mg dawki).

Genotoksyczność/rakotwórczość

Pomalidomid podawany w dawkach do 2000 mg/kg mc./dobę nie wykazywał działania mutagennego w badaniach mutagenności prowadzonych na komórkach bakteryjnych i komórkach ssaków, oraz nie wywoływał aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach krwi obwodowej lub powstawania mikrojąder w polichromatycznych erytrocytach szpiku kostnego szczura. Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości.

Płodność i wczesny rozwój zarodkowy

W badaniach nad płodnością i wczesnym rozwojem zarodkowym u szczurów, pomalidomid podawano samcom i samicom w dawkach 25 mg/kg mc./dobę, 250 mg/kg mc./dobę i 1000 mg/kg mc./dobę. Badanie macicy w 13. dniu ciąży wykazało zmniejszenie liczby ruchliwych zarodków oraz zwiększenie liczby zarodków utraconych po implantacji przy wszystkich dawkach. W związku z tym, dawki, po których nie obserwuje się działań niepożądanych (NOAEL) w odniesieniu do obserwowanych zdarzeń, były mniejsze niż 25 mg/kg mc./dobę [AUC_{24h} wynosiło 39 960 ng•godz./mL (nanogram•godzina/mililitr) dla tej najmniejszej badanej dawki i 99-krotny współczynnik ekspozycji względem dawki klinicznej 4 mg]. W przypadku, gdy leczone samce sparowano z nieleczonymi samicami, wszystkie parametry maciczne były porównywalne do parametrów w grupie kontrolnej. Na podstawie tych wyników, obserwowane skutki przypisano leczeniu samic.

Rozwój zarodkowo-płodowy

Zarówno u szczurów jak i u królików stwierdzono teratogenne działanie pomalidomidu w okresie głównej organogenezy. W badaniu nad rozwojem zarodkowo-płodowym u szczurów ze wszystkimi wielkościami dawek (25 mg/kg mc./dobę, 250 mg/kg mc./dobę i 1000 mg/kg mc./dobę) obserwowano wady wrodzone, jak brak pęcherza moczowego, brak gruczołu tarczycowego, unieruchomienie i pozaosiowe ustawienie elementów odcinka lędźwiowego i piersiowego kręgosłupa [łuki centralne i (lub) nerwowe].

W badaniu tym nie obserwowano toksycznego działania na samice. Z tego względu, dawki NOAEL dla samic wynosiły 1000 mg/kg mc./dobę, natomiast dawki NOAEL dla toksyczności rozwojowej były mniejsze niż 25 mg/kg mc./dobę (AUC_{24h} wynosiło 34 340 ng•godz./mL w 17. dniu ciąży dla najmniejszej badanej dawki i 85-krotny współczynnik ekspozycji względem dawki klinicznej 4 mg). U królików, w zakresie dawek od 10 mg/kg mc./dobę do 250 mg/kg mc./dobę, pomalidomid powodował wady rozwoju zarodkowo-płodowego. Większa liczba nieprawidłowości serca była widoczna po wszystkich dawkach, a znacznie większa po dawce 250 mg/kg mc./dobę. Po dawkach 100 mg/kg mc./dobę i 250 mg/kg mc./dobę występował nieznaczny wzrost utraty zarodków po implantacji i nieznaczne zmniejszenie masy płodu. Po dawce 250 mg/kg mc./dobę, wady wrodzone płodu obejmowały anomalie kończyn [zgięte i (lub) zrotowane kończyny przednie i (lub) tylne, nieprzyłączony palec lub brak palca], anomalie związane ze szkieletem (brak skostnienia śródreżcza, nierówne ustawienie paliczka i śródreżcza, brak palca, brak skostnienia paliczka oraz krótka, bez cech kostnienia lub wygięta kość piszczelowa); nieznaczne rozszerzenie komory bocznej w mózgu; nienaturalne położenie prawej tętnicy podobojczykowej; brak środkowego płata płuc; niskie ułożenie nerki; zaburzenia morfologiczne wątroby; częściowo lub całkowicie nieskostniała miednica; zwiększona średnia częstość występowania dodatkowych żeber oraz zmniejszona średnia częstość występowania skostnienia kości stępu. Po dawkach 100 mg/kg mc./dobę oraz 250 mg/kg mc./dobę obserwowano niewielkie zmniejszenie przyrostu masy ciała samic, znaczące zmniejszenie stężenia trójglicerydów oraz znaczące zmniejszenia całkowitej i względnej masy śledziony. Dawki NOAEL dla samic wynosiły 10 mg/kg mc./dobę, natomiast dawki NOAEL dla toksyczności rozwojowej były mniejsze niż 10 mg/kg mc./dobę (AUC_{24h} wynosiło 418 ng•godz./mL w 19. dniu ciąży dla najmniejszej badanej dawki, podobnie do tego uzyskanego dla dawki klinicznej 4 mg).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Izomalt (E 953)

Skrobia kukurydziana, żelowana

Sodu stearylofumarany

Osłonka kapsułki

Pomalidomid Reig Jofre 3 mg kapsułki, twarde

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Błękit brylantowy FCF (E 133)

Czarny tusz nadruku

Pomalidomid Reig Jofre 4 mg kapsułki, twarde

Żelatyna

Błękit brylantowy FCF (E 133)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Erytrozyna (E 127)

Czarny tusz nadruku

Tusz nadruku

Szelak

Amonowy wodorotlenek stężony

Potasu wodorotlenek

Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki pakowane są w blistry z folii PVC/PCTFE/ACLAR/Aluminium lub blistry jednodawkowe z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

Blistry z folii PVC/ PCTFE/ACLAR/Aluminium lub z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku:

14 kapsułek, twardych (blistry)

14 x 1 kapsułka, twarda (blistry jednodawkowe)

21 kapsułek, twardych (blistry)

21 x 1 kapsułka, twarda (blistry jednodawkowe)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Kapsułek nie wolno otwierać ani łamać. W razie kontaktu proszku z kapsułek z pomalidomidem ze skórą, należy natychmiast dokładnie umyć ją mydłem i wodą. W razie kontaktu pomalidomidu z błonami śluzowymi, należy dokładnie przepłukać je wodą.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego i opiekunowie podczas pracy z blistrem lub kapsułką powinni używać rękawiczek jednorazowych. Rękawiczki należy następnie ostrożnie zdjąć, aby uniknąć narażenia skóry, umieścić w zamkniętej polietylenowej torebce plastikowej i usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Następnie, należy dokładnie umyć ręce mydłem i wodą. Kobiety w ciąży lub podejrzewające, że mogą być w ciąży, nie powinny dotykać blistra ani kapsułki (patrz punkt 4.4).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Po zakończeniu leczenia niewykorzystany produkt leczniczy musi zostać zwrócony do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Reig Jofre Sp. z o.o.
ul. Ostródzka 74N
03-289 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pomalidomid Reig Jofre, 3 mg:
Pomalidomid Reig Jofre, 4 mg:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO