

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pomalidomidă Sandoz 1 mg capsule

Pomalidomidă Sandoz 2 mg capsule

Pomalidomidă Sandoz 3 mg capsule

Pomalidomidă Sandoz 4 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Pomalidomidă Sandoz 1 mg capsule

Fiecare capsulă conține pomalidomidă 1 mg.

Pomalidomidă Sandoz 2 mg capsule

Fiecare capsulă conține pomalidomidă 2 mg.

Pomalidomidă Sandoz 3 mg capsule

Fiecare capsulă conține pomalidomidă 3 mg.

Pomalidomidă Sandoz 4 mg capsule

Fiecare capsulă conține pomalidomidă 4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă (capsule)

Pomalidomidă Sandoz 1 mg capsule

Capsulă din gelatină cu un corp de culoare galbenă și un capac de culoare roșie, inscripționată axial cu culoare albă pe corp cu „PLM 1”. Dimensiunea capsulei 4 (aproximativ 14,3 mm lungime).

Pomalidomidă Sandoz 2 mg capsule

Capsulă din gelatină cu un corp de culoare portocalie și un capac de culoare roșie, inscripționată axial cu culoare albă pe corp cu „PLM 2”. Dimensiunea capsulei 2 (aproximativ 18 mm lungime).

Pomalidomidă Sandoz 3 mg capsule

Capsulă din gelatină cu un corp de culoare turcoaz și un capac de culoare roșie, inscripționată axial cu culoare albă pe corp cu „PLM 3”. Dimensiunea capsulei 2 (aproximativ 18 mm lungime).

Pomalidomidă Sandoz 4 mg capsule

Capsulă din gelatină cu un corp de culoare albastru închis și un capac de culoare roșie, inscripționată axial cu culoare albă, pe corp cu „PLM 4”. Dimensiunea capsulei 2 (aproximativ 18 mm lungime).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pomalidomidă Sandoz în asociere cu bortezomib și dexametazonă este indicat în tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o schemă de tratament anterioară, inclusiv lenalidomidă.

Pomalidomidă Sandoz este indicat, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li s-au administrat cel puțin două regimuri terapeutice anterioare, incluzând lenalidomidă și bortezomib, și care au prezentat progresia bolii la ultimul tratament.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unor medici cu experiență în tratamentul mielomului multiplu.

Această schemă de tratament va fi menținută sau modificată, în funcție de datele clinice și de laborator (vezi pct. 4.4).

Doze

Pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Doza inițială recomandată de pomalidomidă este de 4 mg, administrată oral, o dată pe zi, în Zilele 1 până la 14, în cicluri repetate de 21 de zile.

Pomalidomida se administrează în asociere cu bortezomib și dexametazonă, după cum se arată în Tabelul 1.

Doza inițială recomandată de bortezomib este de 1,3 mg/m² administrată intravenos sau subcutanat o dată pe zi, în zilele prezentate în Tabelul 1. Doza recomandată de dexametazonă este de 20 mg, administrată oral, o dată pe zi, în zilele prezentate în Tabelul 1.

Tratamentul cu pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă trebuie administrat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Tabelul 1: Schemă terapeutică recomandată pentru pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Ciclul 1-8	Ziua (dintr-un ciclu de 21 zile)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomidă (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	•			•				•			•										
Dexametazonă (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•									

Ciclul 9 și ulterior	Ziua (dintr-un ciclu de 21 zile)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomidă (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	•							•													
Dexametazonă (20 mg) *	•	•						•	•												

* Pentru pacienți cu vârsta > 75 ani, vezi „Grupe speciale de pacienți”.

Modificarea sau întreruperea dozei de pomalidomidă

Pentru a iniția un nou ciclu de tratament cu pomalidomidă, numărul de neutrofile trebuie să fie $\geq 1 \times 10^9/l$ și numărul de trombocite trebuie să fie $\geq 50 \times 10^9/l$.

Instrucțiunile privind întreruperea administrării sau scăderea dozei în cazul reacțiilor adverse asociate pomalidomidei sunt prezentate în Tabelul 2, iar nivelurile dozei sunt definite în Tabelul 3 de mai jos:

Tabelul 2: Instrucțiuni privind modificarea dozei de pomalidomidă^o

Toxicitate	Modificarea dozei
Neutropenie* NAN** < $0,5 \times 10^9/l$ sau neutropenie febrilă (febră $\geq 38,5^\circ C$ și NAN < $1 \times 10^9/l$)	Întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru restul ciclului. Monitorizarea săptămânală a HLG***.
Revenirea NAN la $\geq 1 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Pentru fiecare scădere ulterioară < $0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
Revenirea NAN la $\geq 1 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu treaptă sub doza anterioară.
Trombocitopenie Număr de trombocite < $25 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru restul ciclului. Monitorizarea săptămânală a HLG***.
Revenirea numărului de trombocite la $\geq 50 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu treaptă sub doza anterioară.
Pentru fiecare scădere ulterioară < $25 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
Revenirea numărului de trombocite la $\geq 50 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Erupție cutanată tranzitorie Erupție cutanată tranzitorie = Gradul 2-3	Se va lua în considerare întreruperea sau oprirea administrării tratamentului cu pomalidomidă.
Erupție cutanată tranzitorie = Gradul 4 sau apariția veziculelor (care include angioedem, reacție anafilactică, erupție cutanată tranzitorie exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspicionează sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) sau reacție la medicament însoțită de eozinofilie și	Întreruperea definitivă a tratamentului (vezi pct. 4.4).

Toxicitate	Modificarea dozei
simptome sistemice (DRESS))	
Altele Alte reacții adverse mediate $\geq$ Gradul 3 asociate pomalidomidei	Întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru restul ciclului. Se va relua tratamentul la un nivel de doză cu treaptă sub doza anterioară, în următorul ciclu (reacția adversă trebuie să fie remisă sau ameliorată la $\leq$ Gradul 2 înaintea reluării dozelor).

∞ Instrucțiunile pentru modificarea dozei din acest tabel sunt aplicabile pomalidomidei în asociere cu bortezomib și dexametazonă și pomalidomidei în asociere cu dexametazonă.

*În cazul neutropeniei, medicul trebuie să ia în considerare utilizarea factorilor de creștere.

**NAN – Număr Absolut de Neutrofile;

***HLG – hemoleucogramă completă cu formulă.

Tabelul 3: Reducerea dozei de pomalidomidă[∞]

Nivel de doză	Doza orală de pomalidomidă
Doza inițială	4 mg
Nivel de doză -1	3 mg
Nivel de doză -2	2 mg
Nivel de doză -3	1 mg

∞Reducerea dozei din acest tabel este aplicabilă pomalidomidei în asociere cu bortezomib și dexametazonă și pomalidomidei în asociere cu dexametazonă.

Dacă reacțiile adverse apar după scăderi ale dozelor de până la 1 mg, administrarea tratamentului trebuie oprită.

Inhibitori puternici ai CYP1A2

Dacă se administrează concomitent inhibitori puternici ai CYP1A2 (de exemplu, ciprofloxacina, enoxacina și fluvoxamină) cu pomalidomidă, doza de pomalidomidă trebuie redusă cu 50% (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Modificarea sau întreruperea dozei de bortezomib

Pentru instrucțiuni privind întreruperea sau scăderea dozei pentru bortezomib, în cazul reacțiilor adverse asociate, medicii trebuie să consulte Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) al bortezomib.

Modificarea sau întreruperea dozei de dexametazonă

Instrucțiunile privind întreruperea sau scăderea dozei pentru dexametazonă cu doză scăzută în cazul reacțiilor adverse asociate, sunt prezentate în Tabelele 4 și 5 de mai jos. Cu toate acestea, deciziile de întrerupere a administrării sau de reluare a tratamentului sunt responsabilitatea medicului conform Rezumatului Caracteristicilor Produsului (RCP).

Tabelul 4: Instrucțiuni privind modificarea dozei de dexametazonă

Toxicitate	Modificarea dozei
Dispepsie = Grad 1-2	Se menține doza și se tratează cu blocați ai receptorilor histaminergici (H ₂) sau medicamente echivalente. Se va scădea cu un nivel de doză dacă simptomele persistă.
Dispepsie ≥ Grad 3	Se întrerupe doza până când simptomele sunt controlate. Se adaugă un blocant H ₂ sau un medicament echivalent și se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Edem ≥ Grad 3	Se utilizează diuretice după cum este necesar și se scade doza cu un nivel de doză.
Confuzie sau modificări ale dispoziției ≥ Grad 2	Se întrerupe doza până la dispariția simptomelor. Se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Slăbiciune musculară ≥ Grad 2	Se întrerupe doza până la slăbiciune musculară ≤ gradul 1. Se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Hiperglicemie ≥ Grad 3	Se scade doza cu un nivel de dozaj. Se tratează cu insulină sau antidiabetice orale, după cum este necesar.
Pancreatită acută	Se oprește dexametazona din cadrul regimului terapeutic.
Alte reacții adverse ≥ Grade 3 asociate dexametazonei	Se oprește administrarea dozelor de dexametazonă până la rezolvarea reacțiilor adverse la ≤ gradul 2. Se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.

Dacă recuperarea din reacțiile toxice se prelungește peste 14 zile, atunci se reia doza de dexametazonă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.

Tabelul 5: Scăderea dozei de dexametazonă

Nivel de doză	≤ 75 ani	> 75 ani
	Doză (Ciclul 1-8: Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 dintr-un ciclu de 21 zile Ciclul ≥ 9: Zilele 1, 2, 8, 9 din ciclul de 21 zile)	Doză (Ciclul 1-8: Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 dintr-un ciclu de 21 zile Ciclul ≥ 9: Zilele 1, 2, 8, 9 din ciclul de 21 zile)
Doza inițială	20 mg	10 mg
Nivel de doză -1	12 mg	6 mg
Nivel de doză -2	8 mg	4 mg

Administrarea dexametazonei trebuie întreruptă dacă pacientul nu poate tolera doza de 8 mg dacă are vârsta ≤ 75 ani sau nu poate tolera doza de 4 mg dacă are vârsta > 75 ani.

În cazul întreruperii definitive a oricărei componente a schemei de tratament, continuarea administrării medicamentelor rămase este decizia medicului.

Pomalidomidă în asociere cu dexametazonă

Doza inițială recomandată de pomalidomidă este de 4 mg, administrată oral, o dată pe zi, din Zilele 1 până la 21 ale fiecărui ciclu de 28 de zile.

Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg administrată oral o dată pe zi în Zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 de zile.

Tratamentul cu pomalidomidă în asociere cu dexametazonă trebuie administrat până la apariția progresiei bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Modificarea dozei de pomalidomidă sau întreruperea administrării

Instrucțiunile privind întreruperea sau scăderea dozei de pomalidomidă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 2 și 3.

Modificarea sau întreruperea dozei de dexametazonă

Instrucțiunile privind modificarea dozei de dexametazonă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 4. Instrucțiunile pentru reducerea dozei de dexametazonă pentru reacțiile adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 6 de mai jos. Cu toate acestea, întreruperea dozei/reluarea tratamentului sunt supuse deciziei medicului pe baza Rezumatului Caracteristicilor Produsului (RCP) actual.

Tabelul 6: Scăderea dozei de dexametazonă

Nivel de doză	≤ 75 ani Zilele 1, 8, 15 și 22 din fiecare ciclu de 28 zile	> 75 ani Zilele 1, 8, 15 și 22 din fiecare ciclu de 28 zile
Doza inițială	40 mg	20 mg
Nivel de doză -1	20 mg	12 mg
Nivel de doză -2	10 mg	8 mg

Tratamentul cu dexametazonă trebuie întrerupt dacă pacientul nu poate tolera doza de 10 mg dacă are vârsta ≤ 75 ani sau nu poate tolera doza de 8 mg dacă are vârsta > 75 ani.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pomalidomidă.

Pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Pentru pacienții cu vârsta >75 ani, doza inițială de dexametazonă este:

- Pentru ciclurile 1 - 8: 10 mg o dată pe zi, în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 ale fiecărui ciclu de 21 zile
- Pentru ciclurile 9 și următoarele: 10 mg o dată pe zi, în zilele 1, 2, 8 și 9 ale fiecărui ciclu de 21 zile.

Pomalidomidă în asociere cu dexametazonă

Pentru pacienții cu vârsta > 75 ani, doza inițială de dexametazonă este de:

- 20 mg o dată pe zi, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 zile.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu bilirubinemie totală $> 1,5 \times$ LSN (limita superioară a valorilor normale) au fost excluși din studiile clinice. Insuficiența hepatică are un efect modest asupra farmacocineticii pomalidomidei (vezi pct. 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de pomalidomidă pentru pacienții cu insuficiență

hepatică definită conform criteriilor Child-Pugh. Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență hepatică trebuie monitorizați cu atenție în vederea reacțiilor adverse, iar reducerea dozei sau întreruperea administrării pomalidomidei trebuie utilizate după cum este necesar.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de pomalidomidă la pacienții cu insuficiență renală. În zilele în care se efectuează ședințe de hemodializă, pacienții trebuie să își administreze doza de pomalidomidă după efectuarea hemodializei.

Copii și adolescenți

Pomalidomida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani în indicația de mielom multiplu.

În afara indicațiilor pentru care este aprobată, pomalidomida a fost studiată la copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 18 ani cu tumori cerebrale recurente sau progresive, însă rezultatele studiilor nu au permis să se concluzioneze că beneficiile unei astfel de administrări ar depăși riscurile. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2.

Mod de administrare

Administrare orală.

Pomalidomidă Sandoz trebuie administrat oral, la aceeași oră în fiecare zi. Capsulele nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate (vezi pct. 6.6). Capsulele trebuie înghițite întregi, de preferință cu apă, cu sau fără alimente. Dacă pacientul uită să administreze o doză de Pomalidomidă Sandoz într-o zi, atunci acesta trebuie să utilizeze doza prescrisă în mod normal în ziua următoare. Pacienții nu trebuie să ajusteze doza pentru a compensa doza omisă în zilele anterioare.

Se recomandă să apăsați pe un singur capăt al capsulei pentru scoaterea acesteia din blister, reducând astfel riscul deformării sau ruperii capsulei.

4.3 Contraindicații

- Sarcină
- Femei aflate în perioada fertilă, dacă nu sunt îndeplinite toate condițiile Programului de prevenire a sarcinii (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Pacienți de sex masculin care nu pot urma sau respecta măsurile contraceptive necesare (vezi pct. 4.4)
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Teratogenitate

Pomalidomida nu trebuie utilizată în timpul sarcinii deoarece se prevede un efect teratogen. Pomalidomida este asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida. Talidomida este o substanță cu efecte teratogene cunoscute la om, care determină malformații congenitale severe, cu risc vital. S-a demonstrat că pomalidomida este teratogenă la șoareci și iepuri când se administrează în perioada de organogeneză majoră (vezi pct. 5.3).

Condițiile Programului de prevenire a sarcinii trebuie îndeplinite în cazul tuturor pacientelor, cu excepția cazurilor în care există dovezi sigure privind faptul că pacientele respective nu se mai află în perioada fertilă.

Criterii pentru femeile care nu se mai află la vârsta fertilă

Se consideră că o pacientă sau partenera unui pacient de sex masculin nu se află la vârsta fertilă dacă îndeplinește cel puțin unul dintre următoarele criterii:

- vârsta ≥ 50 ani și amenoree instalată în mod natural de ≥ 1 an (amenoreea instalată în urma

tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să fie la vârsta fertilă.)

- insuficiență ovariană prematură confirmată de către un medic specialist ginecolog
- salpingo-ovarectomie bilaterală sau histerectomie în antecedente
- genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină.

Recomandări

Pomalidomida este contraindicată femeilor aflate în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt îndeplinite toate condițiile următoare:

- pacienta înțelege riscul teratogenic anticipat la copilul nenăscut
- pacienta înțelege nevoia utilizării unor măsuri contraceptive eficace, în mod continuu, începând cu cel puțin 4 săptămâni înaintea inițierii tratamentului, pe toată durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului
- pacienta aflată la vârsta fertilă trebuie să urmeze toate recomandările privind măsurile contraceptive eficace, chiar dacă prezintă amenoree
- pacienta trebuie să fie capabilă să aplice măsurile contraceptive eficace
- pacienta este informată și înțelege posibilele consecințe ale unei sarcini, precum și necesitatea de a se prezenta imediat la medic dacă există riscul de a fi gravidă
- pacienta înțelege nevoia începerii tratamentului cât mai curând după ce i se eliberează pomalidomidă, în urma obținerii unui rezultat negativ la testul de sarcină
- pacienta înțelege necesitatea de a efectua teste de sarcină și acceptă efectuarea acestora la intervale de cel puțin 4 săptămâni, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată
- pacienta confirmă că înțelege riscurile și precauțiile necesare asociate cu utilizarea pomalidomidei.

Pentru femeile aflate în perioada fertilă, medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure că:

- pacienta îndeplinește condițiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii, precum și confirmarea faptului că pacienta are o capacitate adecvată de înțelegere
- pacienta este de acord cu condițiile menționate mai sus.

Pentru pacienții de sex masculin cărora li se administrează pomalidomidă, datele farmacocinetice au demonstrat că pomalidomida este prezentă în sperma umană în timpul tratamentului. Ca măsură de precauție, și luând în considerare categoriile speciale de pacienți cu timp de eliminare posibil prelungit, cum este cazul în insuficiența hepatică, toți pacienții de sex masculin cărora li se administrează pomalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- Pacientul înțelege riscul teratogen anticipat dacă întreține relații sexuale cu o femeie gravidă sau aflată la vârsta fertilă.
- Pacientul înțelege necesitatea utilizării prezervativelor dacă întreține relații sexuale cu o femeie gravidă sau aflată la vârsta fertilă, care nu utilizează metode contraceptive eficace pe toată durata tratamentului, pe parcursul întreruperii administrării și timp de 7 zile după întreruperea administrării dozei și/sau oprirea tratamentului. Aici sunt incluși și pacienții de sex masculin vasectomizați, care trebuie să utilizeze prezervativul dacă întrețin relații sexuale cu o femeie gravidă sau aflată la vârsta fertilă, întrucât lichidul seminal poate conține pomalidomidă chiar și în absența spermatozoidelor.
- Pacientul înțelege că, dacă partenera sa de sex feminin rămâne gravidă în timp ce el ia pomalidomidă sau în următoarele 7 zile după ce a oprit pomalidomida, el trebuie să anunțe imediat medicul care îl îngrijește, iar partenera sa este recomandabil să se adreseze unui medic specialist sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări.

Contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficace timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament, pe durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului cu pomalidomidă, inclusiv pe durata întreruperii temporare a

tratamentului, cu excepția cazului în care pacienta se angajează să mențină o abstenență totală și continuă, confirmată lunar. Dacă nu utilizează o metodă contraceptivă eficace, pacienta trebuie să se adreseze personalului medical calificat, pentru recomandări privind inițierea contracepției.

Următoarele exemple pot fi considerate metode contraceptive adecvate:

- implantul
- dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel
- acetatul de medroxiprogesteron preparat depot (cu eliminare lentă)
- sterilizarea tubară
- rapoarte sexuale numai cu un partener cu vasectomie; vasectomia trebuie confirmată prin două analize ale spermei cu rezultate negative
- anticoncepționale care inhibă ovulația care conțin numai progesteron (desogestrel)

Din cauza faptului că pacientele cu mielom multiplu, cărora li se administrează pomalidomidă și dexametazonă, prezintă un risc crescut de tromboembolism venos, nu se recomandă administrarea de contraceptive orale combinate acestor paciente (vezi de asemenea pct. 4.5). Dacă o pacientă utilizează în mod obișnuit un contraceptiv oral combinat, acesta trebuie înlocuit cu una dintre metodele contraceptive eficace enumerate mai sus. Riscul tromboemboliei venoase se menține timp de 4-6 săptămâni după întreruperea administrării unui contraceptiv oral combinat. Eficacitatea contraceptivelor steroidiene poate fi scăzută în timpul tratamentului concomitent cu dexametazonă (vezi pct. 4.5).

Implanturile și dispozitivele intrauterine cu eliberare de levonorgestrel prezintă un risc crescut de infecție în momentul inserției și de apariție a hemoragiilor vaginale neregulate. Trebuie evaluată necesitatea instituirii unui tratament profilactic cu antibiotice, în special la pacientele cu neutropenie.

Montarea dispozitivelor intrauterine cu eliberare de cupru nu este, în general, recomandată, datorită riscului potențial de infecție în momentul inserției și apariție a unor pierderi de sânge semnificative la menstruație, care pot determina complicații la pacientele cu neutropenie severă sau trombocitopenie severă.

Teste de sarcină

Conform prevederilor locale, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să efectueze, sub supraveghere medicală, teste de sarcină având o sensibilitate de cel puțin 25 mUI/ml, așa cum este descris în continuare. Această cerință include femeile aflate la vârsta fertilă, care practică o abstenență totală și continuă. În mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripției medicale și eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeași zi. La femeile aflate la vârsta fertilă, pomalidomida trebuie eliberată într-un interval de 7 zile de la data emiterii prescripției medicale.

Înainte de inițierea tratamentului

Testul de sarcină trebuie efectuat, sub supraveghere medicală, în timpul consultației medicale în care se prescrie pomalidomidă sau într-un interval de 3 zile înaintea consultației, în condițiile în care pacienta a utilizat o metodă contraceptivă eficace timp de cel puțin 4 săptămâni. Testul trebuie să confirme faptul că pacienta nu este gravidă în momentul inițierii tratamentului cu pomalidomidă.

Monitorizarea pacientelor și oprirea tratamentului

Testul de sarcină trebuie repetat, sub supraveghere medicală, cel puțin la fiecare 4 săptămâni, inclusiv după cel puțin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată. Aceste teste de sarcină trebuie efectuate în ziua consultației medicale în care se prescrie medicamentul sau în interval de 3 zile înaintea acestei consultații.

Precauții suplimentare

Pacienții trebuie instruiți să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârșitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate.

Pacienții nu trebuie să doneze sânge sau spermă în timpul tratamentului (inclusiv în cursul întreruperilor administrării dozei) și timp de 7 zile după întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.

Profesioniștii din domeniul sănătății și persoanele care au grijă de pacienți trebuie să poarte mănuși de protecție de unică folosință la manipularea blisterului sau capsulei. Femeile gravide sau care ar putea fi gravide nu trebuie să manipuleze blisterul sau capsula (vezi pct. 6.6)

Materiale educative și restricții privind prescrierea și distribuirea

Pentru a ajuta pacienții să evite expunerea fătului la pomalidomidă, deținătorul autorizației de punere pe piață va furniza personalului medical materiale educaționale care să accentueze atenționările privind efectul teratogen prevăzut al pomalidomidei și să ofere recomandări cu privire la utilizarea metodelor contraceptive înaintea începerii tratamentului, precum și la necesitatea efectuării testelor de sarcină. Medicul care prescrie tratamentul trebuie să informeze pacienții despre riscul teratogen prevăzut și măsurile stricte de prevenire a sarcinii, specificate în Programul de prevenire a sarcinii și să pună la dispoziția pacienților, broșura corespunzătoare privind educarea pacienților, cardul pentru pacient și/sau un instrument echivalent, după cum s-a convenit de comun acord cu autoritatea națională competentă. În colaborare cu fiecare autoritate națională competentă, s-a implementat un program de acces controlat care include utilizarea unui card pentru pacient și/sau un instrument echivalent pentru controlul prescripției și/sau distribuției și colectarea informațiilor legate de indicația terapeutică, pentru a monitoriza utilizarea în afara indicațiilor aprobate în cadrul teritoriului național. În mod ideal, testul de sarcină, eliberarea prescripției și distribuția trebuie efectuate în aceeași zi. Eliberarea pomalidomidei către femeile aflate la vârsta fertilă trebuie efectuată în decurs de 7 zile de la prescriere și în urma unui rezultat negativ al testului de sarcină, supravegheat medical. Prescrierile la femeile aflate la vârsta fertilă pot fi pentru o durată maximă a tratamentului de 4 săptămâni conform schemelor aprobate de dozare pentru diversele indicații (vezi pct. 4.2), iar prescrierile pentru toți ceilalți pacienți pot fi pentru o durată maximă a tratamentului de 12 săptămâni.

Evenimente hematologice

Neutropenia a fost reacția adversă hematologică de gradul 3 sau 4 cel mai frecvent raportată la pacienți cu mielom multiplu recidivant/refractor, urmată de anemie și trombocitopenie. Pacienții trebuie monitorizați în vederea identificării reacțiilor adverse hematologice, în special neutropenie. Pacienților trebuie să li se recomande să raporteze episoadele febrile prompt. Medicii trebuie să observe pacienții în vederea identificării semnelor de hemoragie, incluzând epistaxis, în cazul în care administrarea se face concomitent cu alte medicamente cunoscute prin faptul că măresc riscul de hemoragie (vezi pct. 4.8). Hemograma completă trebuie monitorizată la momentul inițial, săptămânal în primele 8 săptămâni și apoi lunar. Poate fi necesară modificarea dozei (vezi pct. 4.2). Poate fi necesar ca pacienților să li se administreze substituție cu produse de sânge și/sau factori de creștere.

Evenimente tromboembolice

Pacienții cărora li s-a administrat pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă sau în asociere cu dexametazona au prezentat evenimente tromboembolice (predominant tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară) și evenimente trombotice arteriale (infarct miocardic și accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.8). Pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru tromboembolie – incluzând tromboză precedentă – trebuie monitorizați strict. Trebuie întreprinse măsuri pentru a încerca scăderea la minim a tuturor factorilor de risc care pot fi modificați (de exemplu fumat, hipertensiune arterială și hiperlipidemie). Se recomandă ca pacienții și medicii să urmărească prezența semnelor și simptomelor de tromboembolie. Pacienții trebuie instruiți să se adreseze medicului dacă prezintă simptome cum sunt dispnee, durere toracică, tumefacție la nivelul brațului sau piciorului. Se recomandă tratamentul anticoagulant (cu excepția cazului în care acesta este contraindicat) (cum sunt acidul acetilsalicilic, warfarina, heparina sau clopidogrel), în special la pacienții cu factori de risc trombotic suplimentari. Decizia administrării măsurilor profilactice trebuie luată după evaluarea atentă a factorilor de risc preexistenți ai pacientului. În studiile clinice, pacienților li s-a administrat profilactic acid acetilsalicilic sau terapie antitrombotică alternativă. Administrarea medicamentelor eritropoietice determină un risc de evenimente trombotice, incluzând tromboembolie. Prin urmare,

medicamentele eritropoietice, ca și medicamentele care pot crește riscul de evenimente tromboembolice, trebuie utilizate cu precauție.

Tulburări tiroidiene

Au fost raportate cazuri de hipotiroidism. Se recomandă controlul optim al comorbidităților care influențează funcția tiroidiană înainte de începerea tratamentului. Se recomandă monitorizarea inițială și continuă a funcției tiroidiene.

Neuropatie periferică

Pacienții cu neuropatie periferică manifestă $\geq$ gradul 2 trebuie excluși din studiile clinice cu pomalidomidă. Se impune precauție când se ia în considerare tratamentul cu pomalidomidă la acești pacienți.

Disfuncție cardiacă semnificativă

Pacienții cu disfuncție cardiacă semnificativă (insuficiență cardiacă congestivă [clasa III sau IV clasificarea NYHA, (New York Heart Association)]; infarct miocardic în decurs de 12 luni de la începutul studiului sau angină pectorală slab controlată) au fost excluși din studiile clinice cu pomalidomidă. S-au raportat evenimente cardiace, care includ insuficiență cardiacă congestivă, edem pulmonar și fibrilație atrială (vezi pct. 4.8), în principal la pacienți cu boală cardiacă preexistentă sau factori de risc cardiac. Se impune precauție adecvată când se ia în considerare tratamentul cu pomalidomidă la acești pacienți, inclusiv monitorizare periodică pentru depistarea semnelor sau simptomelor insuficienței cardiace.

Sindromul de liză tumorală

Pacienții cu cel mai ridicat risc de sindrom de liză tumorală sunt cei cu masă tumorală mare înainte de tratament. Acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie întreprinse măsuri de precauție adecvate.

Tumori primare suplimentare

Tumorile primare suplimentare, cum este cancerul cutanat nemelanomatos, au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat pomalidomidă (vezi pct. 4.8). Medicii trebuie să evalueze cu atenție pacienții înaintea și în timpul tratamentului, utilizând măsurile standard de screening al neoplaziilor în vederea identificării tumorilor maligne primare și să înceapă tratamentul conform indicațiilor.

Reacții alergice și reacții cutanate severe

După administrarea pomalidomidei s-au raportat cazuri de angioedem, reacție anafilactică și reacții dermatologice severe, care includ SSJ, TEN și DRESS (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie avertizați cu privire la semnele și simptomele acestor reacții de către medicii prescriptori și trebuie să solicite imediat asistență medicală dacă dezvoltă aceste simptome. Administrarea pomalidomidei trebuie întreruptă în caz de erupții cutanate exfoliative sau buloase sau dacă se suspectează SSJ, TEN sau DRESS, și nu trebuie reluată după încetarea acestor reacții. Pacienții cu antecedente de reacții alergice grave asociate cu talidomidă sau lenalidomidă au fost excluși din studiile clinice. Acești pacienți pot prezenta un risc mai mare de reacții de hipersensibilitate și nu trebuie să li se administreze pomalidomidă. În caz de erupție cutanată tranzitorie de gradele 2-3, trebuie luată în considerare întreruperea sau încetarea administrării de pomalidomidă. În caz de angioedem și reacție anafilactică, administrarea de pomalidomidă trebuie oprită definitiv.

Amețeală și stare de confuzie

În asociere cu pomalidomida s-au raportat amețeală și stare de confuzie. Pacienții trebuie să evite situațiile în care amețeala și starea de confuzie pot reprezenta o problemă și nu trebuie să ia alte

medicamente care să poată provoca amețeală sau stare de confuzie fără să solicite mai întâi recomandări medicale.

Boală pulmonară interstițială (BPI)

În asociere cu pomalidomida s-au observat cazuri de BPI și evenimente asociate, inclusiv pneumonită. Trebuie efectuată o evaluare precaută a pacienților cu debut acut sau cu o agravare inexplicabilă a simptomelor pulmonare, în vederea excluderii BPI. Tratamentul cu pomalidomidă trebuie întrerupt pe durata investigării acestor simptome și, în cazul confirmării BPI, trebuie inițiat tratamentul adecvat. Administrarea pomalidomidei trebuie reluată numai după o evaluare completă a beneficiilor și riscurilor.

Tulburări hepatice

S-au observat concentrații considerabil crescute ale alanin aminotransferazei și bilirubinei la pacienții tratați cu pomalidomidă (vezi pct. 4.8). Au existat, de asemenea, cazuri de hepatită care au condus la încetarea administrării de pomalidomidă. Se recomandă monitorizarea regulată a funcției hepatice pe durata primelor 6 luni de tratament cu pomalidomidă și, ulterior, conform indicațiilor clinice.

Infecții

Reactivarea hepatitei B a fost raportată în cazuri rare la pacienții cu antecedente de infecție cu virusul hepatitei B (VHB) cărora li s-a administrat pomalidomidă în asociere cu dexametazonă. Unele dintre aceste cazuri au progresat în insuficiență hepatică acută, determinând încetarea administrării pomalidomidei. Trebuie să se stabilească statutul viral al hepatitei B înainte de inițierea tratamentului cu pomalidomidă. Pentru pacienții cu rezultat pozitiv la testul pentru infecția cu VHB, se recomandă adresarea către un medic specialist în tratamentul hepatitei B. Trebuie procedat cu prudență la utilizarea pomalidomidei în asociere cu dexametazonă la pacienții cu antecedente de infecție cu VHB, inclusiv pacienții care au status pozitiv pentru anticorpi anti-HBc, dar negativ pentru AgHBs. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB pe parcursul tratamentului.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

Au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă, inclusiv cazuri letale, în cazul administrării pomalidomidei. LMP a fost raportată la câteva luni până la câțiva ani după începerea tratamentului cu pomalidomidă. În general, au fost raportate cazuri la pacienții care au luat concomitent dexametazonă sau au urmat anterior tratament cu alte chimioterapice imunosupresoare. Medicii trebuie să monitorizeze pacienții la intervale regulate și trebuie să ia în considerare LMP în diagnosticul diferențial la pacienții cu simptome neurologice noi apărute sau agravate, cu semne sau simptome cognitive sau comportamentale. Pacienții trebuie, de asemenea, sfătuiți să își informeze partenerul sau persoanele care îi îngrijesc despre tratamentul lor, deoarece pot observa simptome pe care pacientul nu le observă singur.

Evaluarea pentru LMP trebuie să se bazeze pe examinarea neurologică, imagistica prin rezonanță magnetică a creierului, și analiza lichidului cefalorahidian pentru depistarea ADN-ului virusului JC (JCV) prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) sau o biopsie cerebrală cu testarea pentru JCV. Un PCR negativ pentru JCV nu exclude LMP. Pot fi necesare monitorizarea și evaluarea suplimentară, dacă nu se poate stabili un diagnostic alternativ.

În cazul în care se suspectează prezența LMP, se va întrerupe administrarea altor doze până la excluderea prezenței LMP. În cazul în care se confirmă prezența LMP, administrarea de pomalidomidă trebuie definitiv oprită.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul pomalidomidei asupra altor medicamente

Nu se anticipează ca pomalidomida să provoace interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic, din cauza inhibiției sau inducției izoenzimei P450 sau inhibiției transportorilor, atunci când se administrează cu substraturi ale acestor enzime sau transportori. Nu s-a evaluat din punct de vedere clinic posibilitatea apariției acestor interacțiuni, incluzând impactul posibil al pomalidomidei asupra farmacocineticii contraceptivelor orale combinate (vezi Teratogenitate de la pct. 4.4).

Efectele altor medicamente asupra pomalidomidei

Pomalidomida este metabolizată parțial de către CYP1A2 și CYP3A4/5. Este, de asemenea, un substrat pentru glicoproteina P. Administrarea concomitentă a pomalidomidei cu ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4/5 și al gp-P, sau cu carbamazepină, un inductor puternic al CYP3A4/5, nu are efect clinic relevant asupra expunerii la pomalidomidă. Administrarea concomitentă a fluvoxaminei, un inhibitor puternic al CYP1A2, cu pomalidomidă în prezența ketoconazolului a crescut expunerea medie la pomalidomidă cu 107%, cu un interval de încredere 90% [91% - 124%] comparativ cu pomalidomidă și ketoconazol. În cadrul unui al doilea studiu, de evaluare a contribuției monoterapiei cu un inhibitor al CYP1A2 la modificările de metabolism, administrarea concomitentă a monoterapiei cu fluvoxamină cu pomalidomidă a crescut expunerea medie la pomalidomidă cu 125%, cu un interval de încredere de 90% [98% - 157%] comparativ cu pomalidomidă în monoterapie. Dacă se administrează inhibitori puternici ai CYP1A2 (de exemplu, ciprofloxacina, enoxacină și fluvoxamină) concomitent cu pomalidomidă, doza de pomalidomidă se va reduce cu 50%.

Dexametazonă

Administrarea concomitentă de pomalidomidă în doze multiple de până la 4 mg și dexametazonă (un inductor slab până la moderat al mai multor enzime CYP, incluzând CYP3A) în doză de 20 mg până la 40 mg la pacienți cu mielom multiplu nu a avut efect asupra farmacocineticii pomalidomidei, comparativ cu pomalidomida administrată în monoterapie.

Nu se cunoaște efectul dexametazonei asupra warfarinei. În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea strictă a concentrațiilor de warfarină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă. Dacă o femeie căreia i s-a administrat tratament cu pomalidomidă rămâne gravidă, tratamentul trebuie oprit, iar pacienta trebuie îndrumată către un medic specialist sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări. Dacă rămâne gravidă partenera unui pacient căruia i se administrează pomalidomidă, se recomandă ca femeia respectivă să fie îndrumată către un medic specialist sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări. Pomalidomida este prezentă în spermă la om. Ca măsură de precauție, toți pacienții de sex masculin cărora li se administrează pomalidomidă trebuie să utilizeze prezervative pe toată durata tratamentului, în timpul întreruperii dozei și timp de 7 zile după oprirea tratamentului, dacă partenera lor este gravidă sau se află la vârsta fertilă și nu utilizează măsuri contraceptive (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Sarcina

Se anticipează efectul teratogen al pomalidomidei la om. Pomalidomida este contraindicată în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite toate condițiile

de prevenire a sarcinii (vezi pct. 4.3 și pct. 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pomalidomida se excretă în laptele uman. După administrare, pomalidomida a fost detectată în lapte la femelele de șobolan care alăptau. Din cauza reacțiilor adverse posibile ale pomalidomidei la copii alăptați, trebuie luată decizia de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe administrarea medicamentului, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul administrării medicamentului pentru mamă.

Fertilitatea

S-a descoperit că pomalidomida are un impact negativ asupra fertilității și este teratogenă la animale. Pomalidomida a traversat bariera feto-placentară și a fost detectată în sângele fetal în urma administrării la femele gravide de iepure (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pomalidomidă Sandoz are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Au fost raportate oboseală, scăderea nivelului stării de conștiență, confuzie și amețală după utilizarea pomalidomidei. Dacă sunt afectați, pacienții trebuie să fie instruiți să nu conducă vehicule, să nu folosească utilaje și să nu efectueze sarcini periculoase în timp ce urmează tratament cu pomalidomidă.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Tulburările hematologice și limfatice cel mai frecvent raportate au fost neutropenia (54,0%), trombocitopenia (39,9%) și anemia (32,0%). Alte reacții adverse raportate cel mai frecvent au inclus neuropatie senzorială periferică (48,2%), fatigabilitate (38,8%), diaree (38,1%), constipație (38,1%) și edem periferic (36,3%). Reacțiile adverse de gradul 3 sau 4 raportate cel mai frecvent au fost tulburări hematologice și limfatice, inclusiv neutropenie (47,1%), trombocitopenie (28,1%) și anemie (15,1%). Cel mai frecvent raportată reacție adversă gravă a fost pneumonia (12,2%). Alte reacții adverse grave raportate au inclus pirexie (4,3%), infecții ale căilor respiratorii inferioare (3,6%), gripă (3,6%), embolie pulmonară (3,2%), fibrilație atrială (3,2%), și leziuni renale acute (2,9%).

Pomalidomidă în asociere cu dexametazonă

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în studiile clinice au fost tulburări hematologice și limfatice, inclusiv anemie (45,7%), neutropenie (45,3%) și trombocitopenie (27%); tulburări generale și la nivelul locului de administrare, inclusiv fatigabilitate (28,3%), febră (21%) și edem periferic (13%); infecții și infestări, inclusiv pneumonie (10,7%). Reacțiile adverse de neuropatie periferică au fost raportate la 12,3% dintre pacienți, iar reacțiile adverse embolice venoase sau trombotice (TEV) au fost raportate la 3,3% dintre pacienți. Reacțiile adverse de gradul 3 sau 4 raportate cel mai frecvent raportate au fost în tulburările hematologice și limfatice, inclusiv neutropenie (41,7%), anemie (27%) și trombocitopenie (20,7%); infecții și infestări, inclusiv pneumonie (9%); și în tulburări generale și la nivelul locului de administrare, inclusiv fatigabilitate (4,7%), febră (3%) și edem periferic (1,3%). Cea mai frecvent raportată reacție adversă gravă a fost pneumonia (9,3%). Alte reacții adverse grave raportate au inclus neutropenie febrilă (4,0%), neutropenie (2,0%), trombocitopenie (1,7%) și reacții adverse TEV (1,7%).

Reacțiile adverse au avut tendința de a apărea mai frecvent în cursul primelor 2 cicluri de tratament cu pomalidomidă.

Reacțiile adverse prezentate sub formă tabelară

Reacțiile adverse observate la pacienții tratați cu pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă, pomalidomidă în asociere cu dexametazonă și observate în cadrul monitorizării după punerea pe piață sunt prezentate în Tabelul 7 în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO) și de frecvență pentru toate reacțiile adverse și pentru reacțiile adverse de gradul 3 sau 4.

Frecvențele sunt definite în conformitate cu ghidurile actuale, astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 7: Reacții adverse raportate în studiile clinice și în după punerea pe piață

Asociere medicamentoasă	Pomalidomidă/ bortezomib/dexametazonă		Pomalidomidă/ dexametazonă	
Clasificare pe aparate, sisteme și organ/Termen preferat	Toate reacțiile adverse	Reacții adverse grad 3-4	Toate reacțiile adverse	Reacții adverse grad 3-4
Infecții și infestări				
Pneumonie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	-	-
Pneumonie (infecții bacteriene, virale și fungice, inclusiv infecții oportuniste)	-	-	Foarte frecvente	Frecvente
Bronșită	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții ale tractului respirator superior	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Infecții virale ale tractului respirator superior	Foarte frecvente	-	-	-
Sepsis	Frecvente	Frecvente	-	-
Șoc septic	Frecvente	Frecvente	-	-
Sepsis neutropenic	-	-	Frecvente	Frecvente
Colită cu <i>Clostridium difficile</i>	Frecvente	Frecvente	-	-
Bronhopneumonie	-	-	Frecvente	Frecvente
Infecții ale tractului respirator	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Infecții ale tractului respirator inferior	Frecvente	Frecvente	-	-
Infecție pulmonară	Frecvente	Mai puțin frecvente	-	-
Gripă	Foarte frecvente	Frecvente	-	-
Bronșiolită	Frecvente	Frecvente	-	-
Infecții ale tractului urinar	Foarte frecvente	Frecvente	-	-
Rinofaringită	-	-	Frecvente	-
Herpes zoster	-	-	Frecvente	Mai puțin frecvente
Reactivarea hepatitei B	-	-	Cu frecvență necunoscută*	Cu frecvență necunoscută*
Tumori benigne, maligne și nespecificate (care includ chisturi și polipi)				
Carcinom bazocelular	Frecvente	Mai puțin frecvente	-	-
Carcinom cutanat bazocelular	-	-	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

Asociere medicamentoasă	Pomalidomidă/ bortezomib/dexametazonă		Pomalidomidă/ dexametazonă	
Clasificare pe aparate, sisteme și organ/Termen preferat	Toate reacțiile adverse	Reacții adverse grad 3-4	Toate reacțiile adverse	Reacții adverse grad 3-4
Carcinom cutanat cu celule scuamoase	-	-	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice				
Neutropenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Trombocitopenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Leucopenie	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Anemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Neutropenie febrilă	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Limfopenie	Frecvente	Frecvente	-	-
Pancitopenie	-	-	Frecvente*	Frecvente*
Tulburări ale sistemului imunitar				
Angioedem	-	-	Frecvente*	Mai puțin frecvente*
Urticarie	-	-	Frecvente*	Mai puțin frecvente*
Reacție anafilactică	Cu frecvență necunoscută*	Cu frecvență necunoscută*	-	-
Rejetul transplantului de organ solid	Cu frecvență necunoscută*	-	-	-
Tulburări endocrine				
Hipotiroidism	Mai puțin frecvente*	-	-	-
Tulburări metabolice și de nutriție				
Hipokaliemie	Foarte frecvente	Frecvente	-	-
Hiperglicemie	Foarte frecvente	Frecvente	-	-
Hipomagneziemie	Frecvente	Frecvente	-	-
Hipocalcemie	Frecvente	Frecvente	-	-
Hipofosfatemie	Frecvente	Frecvente	-	-
Hiperkaliemie	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hipercalcemie	Frecvente	Frecvente	-	-
Hiponatremie	-	-	Frecvente	Frecvente
Apetit alimentar scăzut	-	-	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Hiperuricemie	-	-	Frecvente*	Frecvente*
Sindromul lizei tumorale	-	-	Mai puțin frecvente*	Mai puțin frecvente*
Tulburări psihice				
Insomnie	Foarte frecvente	Frecvente	-	-
Depresie	Frecvente	Frecvente	-	-
Stare de confuzie	-	-	Frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos				
Neuropatie senzorială periferică	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Amețeli	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tremor	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Sincopă	Frecvente	Frecvente	-	-
Neuropatie periferică	Frecvente	Frecvente	-	-

Asociere medicamentoasă	Pomalidomidă/ bortezomib/dexametazonă		Pomalidomidă/ dexametazonă	
Clasificare pe aparate, sisteme și organ/Termen preferat	Toate reacțiile adverse	Reacții adverse grad 3-4	Toate reacțiile adverse	Reacții adverse grad 3-4
senzitivo-motorie				
Parestezii	Frecvente	-	-	-
Disgeuzie	Frecvente	-	-	-
Reducerea stării de conștiență	-	-	Frecvente	Frecvente
Hemoragie intracraniană	-	-	Frecvente*	Mai puțin frecvente*
Accident vascular cerebral	-	-	Mai puțin frecvente*	Mai puțin frecvente*
Tulburări oculare				
Cataractă	Frecvente	Frecvente	-	-
Tulburări acustice și vestibulare				
Vertij	-	-	Frecvente	Frecvente
Tulburări cardiace				
Fibrilație atrială	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente*	Frecvente*
Insuficiență cardiacă	-	-	Frecvente*	Frecvente*
Infarct miocardic	-	-	Frecvente*	Mai puțin frecvente*
Tulburări vasculare				
Tromboză venoasă profundă	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Hipotensiune	Frecvente	Frecvente	-	-
Hipertensiune	Frecvente	Frecvente	-	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				
Dispnee	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Tuse	Foarte frecvente	-	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Embolie pulmonară	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Epistaxis	-	-	Frecvente*	Mai puțin frecvente*
Boală pulmonară interstițială	-	-	Frecvente*	Mai puțin frecvente*
Tulburări gastro-intestinale				
Diaree	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Vărsături	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Greață	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Constipație	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Durere abdominală	Foarte frecvente	Frecvente	-	-
Durere în partea superioară a abdomenului	Frecvente	Mai puțin frecvente	-	-
Stomatită	Frecvente	Mai puțin frecvente	-	-
Xerostomie	Frecvente	-	-	-
Distensie abdominală	Frecvente	Mai puțin frecvente	-	-
Hemoragie gastrointestinală	-	-	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări hepatobiliare				

Asociere medicamentoasă	Pomalidomidă/ bortezomib/dexametazonă		Pomalidomidă/ dexametazonă	
Clasificare pe aparate, sisteme și organ/Termen preferat	Toate reacțiile adverse	Reacții adverse grad 3-4	Toate reacțiile adverse	Reacții adverse grad 3-4
Hiperbilirubinemie	-	-	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Hepatită	-	-	Mai puțin frecvente*	-
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				
Erupție cutanată tranzitorie	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Prurit	-	-	Frecvente	-
Reacție la medicament, cu eozinofilie și simptome sistemice	-	-	Cu frecvență necunoscută*	Cu frecvență necunoscută*
Necroliză epidermică toxică	-	-	Cu frecvență necunoscută*	Cu frecvență necunoscută*
Sindrom Stevens-Johnson	-	-	Cu frecvență necunoscută*	Cu frecvență necunoscută*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				
Slăbiciune musculară	Foarte frecvente	Frecvente	-	-
Dorsalgie	Foarte frecvente	Frecvente	-	-
Durere la nivelul oaselor	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Spasme musculare	Foarte frecvente	-	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare				
Leziuni renale acute	Frecvente	Frecvente	-	-
Leziuni renale cronice	Frecvente	Frecvente	-	-
Retenție urinară	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Insuficiență renală	-	-	Frecvente	Frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânului				
Durere la nivel pelvin	-	-	Frecvente	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
Oboseală	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Febră	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Edem periferic	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Durere toracică non-cardiacă	Frecvente	Frecvente	-	-
Edem	Frecvente	Frecvente	-	-
Investigații diagnostice				
Valori crescute ale alanin aminotransferazei	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Scădere în greutate	Frecvente	Frecvente	-	-
Valori scăzute ale neutrofilelor	-	-	Frecvente	Frecvente
Valori scăzute ale leucocitelor	-	-	Frecvente	Frecvente
Valori scăzute ale trombocitelor	-	-	Frecvente	Frecvente
Valori crescute ale acidului uric în sânge	-	-	Frecvente*	Mai puțin frecvente*
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate				
Cădere	Frecvente	Frecvente	-	-

* Raportate cu privire la utilizarea după punerea pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Frecvențele din această secțiune provin din studii clinice la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu pomalidomidă în asociere fie cu bortezomib și dexametazonă (Pom+Btz+Dex), fie cu dexametazonă (Pom+Dex).

Teratogenitatea

Pomalidomida este asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida. Talidomida este o substanță cu efecte teratogene cunoscute la om, care determină malformații congenitale severe, cu risc vital. S-a demonstrat că pomalidomida este teratogenă la șoareci și iepuri când se administrează în perioada de organogeneză majoră (vezi pct. 4.6. și 5.3). Dacă pomalidomida este utilizată în timpul sarcinii, se anticipează un efect teratogen al pomalidomidei la om (vezi pct. 4.4).

Neutropenie și trombocitopenie

Neutropenia a apărut la până la 54,0% dintre pacienți (Pom+Btz+Dex) (la 47,1% (Pom+Btz+Dex) Grad 3 sau 4). Neutropenia a dus la oprirea tratamentului cu pomalidomidă la 0,7% dintre pacienți și a fost rareori gravă.

Neutropenia febrilă (NF) a fost raportată la 3,2% (Pom+Btz+Dex) dintre pacienți și 6,7% (Pom+Dex) dintre pacienți și a fost gravă la 1,8% (Pom+Btz+Dex) dintre pacienți și 4,0% (Pom+Dex) dintre pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Trombocitopenia a apărut la 39,9% (Pom+Btz+Dex) dintre pacienți și la 27,0% (Pom+Dex) dintre pacienți. Trombocitopenia a fost de gradul 3 sau 4 la 28,1% (Pom+Btz+Dex) dintre pacienți și 20,7% (Pom+Dex) dintre pacienți, a dus la oprirea tratamentului cu pomalidomidă la 0,7% (Pom+Btz+Dex) dintre pacienți și 0,7% (Pom+Dex) dintre pacienți și a fost raportată ca fiind gravă la 0,7% (Pom+Btz+Dex) dintre pacienți și 1,7% (Pom+Dex) dintre pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Neutropenia și trombocitopenia au avut tendința să apară mai frecvent în primele 2 cicluri de tratament cu pomalidomidă în asociere fie cu bortezomib și dexametazonă, fie cu dexametazonă.

Infecție

Infecția a fost cea mai frecventă reacție toxică nehematologică.

Infecția a apărut la 83,1% (Pom+Btz+Dex) dintre pacienți și 55,0% (Pom+Dex) dintre pacienți (la 34,9% (Pom+Btz+Dex) și 24,0% (Pom+Dex) de Grad 3 sau 4). Infecțiile tractului respirator superior și pneumonia au fost cele mai frecvente infecții. Infecțiile letale (Gradul 5) au apărut la 4,0% (Pom+Btz+Dex) dintre pacienți și la 2,7% (Pom+Dex) dintre pacienți. Infecțiile au dus la oprirea tratamentului cu pomalidomidă la 3,6% (Pom+Btz+Dex) dintre pacienți și 2,0% (Pom+Dex) dintre pacienți.

Evenimente tromboembolice

Profilaxia cu acid acetilsalicilic (și alte anticoagulante la pacienții cu risc crescut) a fost obligatorie pentru toți pacienții participanți în studiile clinice. Se recomandă terapie anticoagulantă (cu excepția cazurilor în care există contraindicații) (vezi pct. 4.4).

Evenimentele tromboembolice venoase (ETV) au apărut la 12,2% (Pom+Btz+Dex) și la 3,3% (Pom+Dex) dintre pacienți (la 5,8% (Pom+Btz+Dex) și 1,3% (Pom+Dex) de Grad 3 sau 4). ETV au fost raportate ca fiind grave la 4,7% (Pom+Btz+Dex) și 1,7% (Pom+Dex) dintre pacienți, nu au fost raportate reacții letale, iar ETV au fost asociate cu oprirea administrării pomalidomidei la până la 2,2% (Pom+Btz+Dex) dintre pacienți.

Neuropatie periferică - Pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Pacienții cu neuropatie periferică activă $\geq$ Grad 2, însoțită de durere, în decurs de 14 zile înainte de randomizare au fost excluși din studiile clinice. Neuropatia periferică a apărut la 55,4% dintre pacienți (10,8% Grad 3; 0,7% Grad 4). Ratele ajustate la expunere au fost comparabile între grupurile de

tratament.

Aproximativ 30% dintre pacienții care au prezentat neuropatie periferică au avut antecedente de neuropatie la momentul inițial. Neuropatia periferică a dus la încetarea tratamentului cu bortezomib la aproximativ 14,4% dintre pacienți, cu pomalidomidă la 1,8% și respectiv cu dexametazonă la 1,8% dintre pacienții din brațul de tratament cu Pom+Btz+Dex și la 8,9% dintre pacienții din brațul de tratament cu Btz+Dex.

Neuropatie periferică – Pomalidomidă în asociere cu dexametazonă

Pacienții cu neuropatie periferică curentă de grad ≥ 2 au fost excluși din studiile clinice. Neuropatia periferică a apărut la 12,3% dintre pacienții (1,0% pentru Gradul 3 sau 4). Nu s-au raportat reacții de neuropatie periferică care să fi fost grave în cadrul studiilor clinice, iar neuropatia periferică a dus la oprirea administrării dozei la 0,3% dintre pacienți (vezi pct. 4.4).

Hemoragie

Au fost raportate tulburări hemoragice în asociere cu pomalidomida, în special la pacienții cu factori de risc cum sunt medicamentele concomitente care cresc susceptibilitatea la sângerare. Evenimentele hemoragice au inclus epistaxis, hemoragie intracraniană și hemoragie gastro-intestinală.

Reacții alergice și reacții cutanate severe

Au fost raportate angioedem, reacții anafilactice și reacții cutanate severe, inclusiv SSJ, TEN și DRESS, în cazul utilizării pomalidomidei. Pacienților cu antecedente de erupție cutanată severă asociată cu administrarea de lenalidomidă sau talidomidă nu trebuie să li se administreze pomalidomidă (vezi pct.4.4).

Copii și adolescenți

Reacțiile adverse raportate la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 4 și 18 ani) cu tumori cerebrale recurente sau progresive au fost consecvente cu profilul de siguranță cunoscut al pomalidomidei la pacienții adulți (vezi pct.5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Au fost evaluate doze de pomalidomidă de până la 50 mg sub formă de doză unică la voluntarii sănătoși fără raportarea reacțiilor adverse grave legate de supradozaj. S-au studiat doze de până la 10 mg sub formă de doze multiple, o dată pe zi, la pacienții cu mielom multiplu, fără raportarea reacțiilor adverse grave legate de supradozaj. Toxicitatea care a limitat doza a fost mielosupresia. În studiile efectuate, s-a descoperit că pomalidomida se elimină prin hemodializă.

În eventualitatea unui supradozaj este recomandat tratamentul de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, Alte imunosupresoare, codul ATC: L04AX06.

Mecanism de acțiune

Pomalidomida prezintă activitate antitumorală și antimielomatoasă directă, activități imunomodulatoare și inhibă suportul celulelor stromale de creștere a celulelor tumorale în mielomul multiplu. În mod specific, pomalidomida inhibă proliferarea și induce apoptoza celulelor tumorale hematopoietice. În plus, pomalidomida inhibă proliferarea liniilor celulare în mielomul multiplu rezistent la lenalidomidă și are acțiune sinergică cu dexametazona în inducerea apoptozei celulelor tumorale, atât în liniile celulare sensibile la lenalidomidă, cât și în cele rezistente la lenalidomidă. Pomalidomida amplifică răspunsul imun mediat celular al limfocitelor T și al celulelor natural killer (NK) și inhibă producerea citochinelor proinflamatorii (de exemplu, FNT- α și IL-6) de către monocite. De asemenea, pomalidomida inhibă angiogeneza prin blocarea migrării și a adeziunii celulelor endoteliale.

Pomalidomida se leagă direct de proteina cereblon (CRBN), care face parte din complexul E3 ligază, care include proteina 1 de reparare a acidului dezoxiribonucleic (ADN) deteriorat (DDB1), proteina cullin 4 (CUL4) și reglatorul proteinelor cullin 1 (Roc1) și poate inhiba auto-ubiquitarea CRBN în cadrul complexului. Ligazele ubiquitinei E3 sunt responsabile de poli-ubiquitarea unei varietăți de proteine de substrat și pot explica parțial efectele pleiotropice celulare observate în cazul tratamentului cu pomalidomidă.

În prezența pomalidomidei *in vitro*, proteinele de substrat Aiolos și Ikaros sunt vizate pentru ubiquitare și degradare consecutivă, ceea ce duce la efecte citotoxice și imunomodulatoare directe.

In vivo, tratamentul cu pomalidomidă a dus la scăderea concentrațiilor de Ikaros la pacienții cu mielom multiplu recidivant, refractar la lenalidomidă.

Eficacitate și siguranță clinică

Pomalidomidă în asociere cu bortezomib and dexametazonă

Eficacitatea și siguranța pomalidomidei în asociere cu bortezomib și dexametazonă în doză mică (Pom+Btz+Dex-DS) au fost comparate cu bortezomib și dexametazonă în doză mică (Btz+Dex-DS) într-un studiu multicentric, randomizat, deschis, de fază 3 (CC-4047-MM-007), la pacienți adulți cu mielom multiplu tratați anterior, cărora li s-a administrat cel puțin o schemă de tratament anterioară, ce a inclus lenalidomidă, și au demonstrat progresia bolii în timpul sau după ultimul tratament. Un total de 559 pacienți au fost înrolați și randomizați în studiu: 281 în grupul de tratament cu Pom+Btz+Dex-DS și 278 în grupul de tratament cu Btz+Dex-DS. 54% dintre pacienți au fost bărbați cu vârstă mediană pentru populația generală de 68 ani (min, max: 27, 89 ani). Aproximativ 70% dintre pacienți au fost refractari la lenalidomidă (71,2% în Pom+Btz+Dex-DS, 68,7% în Btz+Dex-DS). Aproximativ 40% dintre pacienți au prezentat prima recidivă și aproximativ 73% dintre pacienți au primit bortezomib ca tratament anterior.

Pacienților din grupul de tratament cu Pom+Btz+Dex-DS li s-a administrat pomalidomidă 4 mg pe cale orală în zilele 1 până la 14 ale fiecărui ciclu de 21 de zile. Bortezomib (1,3 mg/m²/doză) a fost administrat pacienților din ambele grupuri de studiu în Zilele 1, 4, 8 și 11 ale unui ciclu de 21 de zile pentru ciclurile 1 până la 8; și în zilele 1 și 8 ale unui ciclu de 21 de zile pentru ciclurile 9 și ulterior. Doza mică de dexametazonă (20 mg/zi [$\leq$ 75 ani] sau 10 mg/zi [$>$ 75 ani]) a fost administrată pacienților din ambele grupuri de studiu în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 ale unui ciclu de 21 de zile pentru ciclurile 1 până la 8; și în zilele 1, 2, și, 8 și 9 din fiecare ciclu ulterior de 21 de zile, începând cu ciclul 9. Dozele au fost reduse, iar tratamentul a fost întrerupt temporar sau oprit după cum a fost necesar pentru a gestiona toxicitatea (vezi pct. 4.2).

Criteriul principal de eficacitate primară a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB), conform evaluării de către Comisia Independentă de Adjudecare a Răspunsului (Independent Response Adjudication Committee – IRAC) pe baza criteriilor IMWG, utilizând populația cu intenție de tratament (IdT). După o perioadă mediană de urmărire de 15,9 luni, timpul median de SFPB a fost 11,20 luni (ÎI 95%: 9,66; 13,73) pentru grupul Pom+Btz+Dex-DS. Pentru grupul Btz+Dex-DS, timpul median de SFPB a fost 7,1 luni (ÎI 95%: 5,88; 8,48).

Rezumatul datelor generale privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 8, utilizând ca dată de

referință 26 oct 2017.

Curba Kaplan-Meier pentru SFPB pentru populația IdT este prezentată în Figura 1.

Tabelul 8: Rezumatul datelor generale privind eficacitatea

	Pom+Btz+Dex-DS (N = 281)	Btz+Dex-DS (N = 278)
SFPB (luni)		
Timp median ^a (Î95%) ^b	11,20 (9,66, 13,73)	7,10 (5,88, 8,48)
RR ^c (Î95%), valoare p ^d	0,61 (0,49, 0,77), <0,0001	
RGR, n (%)	82,2%	50,0%
RCs	9 (3,2)	2 (0,7)
RC	35 (12,5)	9 (3,2)
RPFB	104 (37,0)	40 (14,4)
RP	83 (29,5)	88 (31,7)
Rct (Î 95%) ^e , valoare p ^f	5,02 (3,35, 7,52), <0,001	
DR (luni)		
Timp median ^a (Î95%) ^b	13,7 (10,94, 18,10)	10,94 (8,11, 14,78)
RR ^c (Î 95%)	0,76 (0,56, 1,02)	

Btz = bortezomib; Î = Interval de încredere; RC = Răspuns complet; DR = Durata răspunsului; RR = Raport de risc
Dex-DS = dexametazonă în doză mică; Rct = Risc cotelor; RGR = Rata generală de răspuns; SFPB = Supraviețuire fără progresia bolii; POM = pomalidomidă; RP = Răspuns parțial; RCs = Răspuns complet stringent RPFB = Răspuns parțial foarte bun.

^a Mediana se bazează pe estimarea Kaplan-Meier.

^b Î 95% despre mediană.

^c Pe baza modelului Cox de risc proporțional.

^d Valoarea p se bazează pe un test log-rank stratificat.

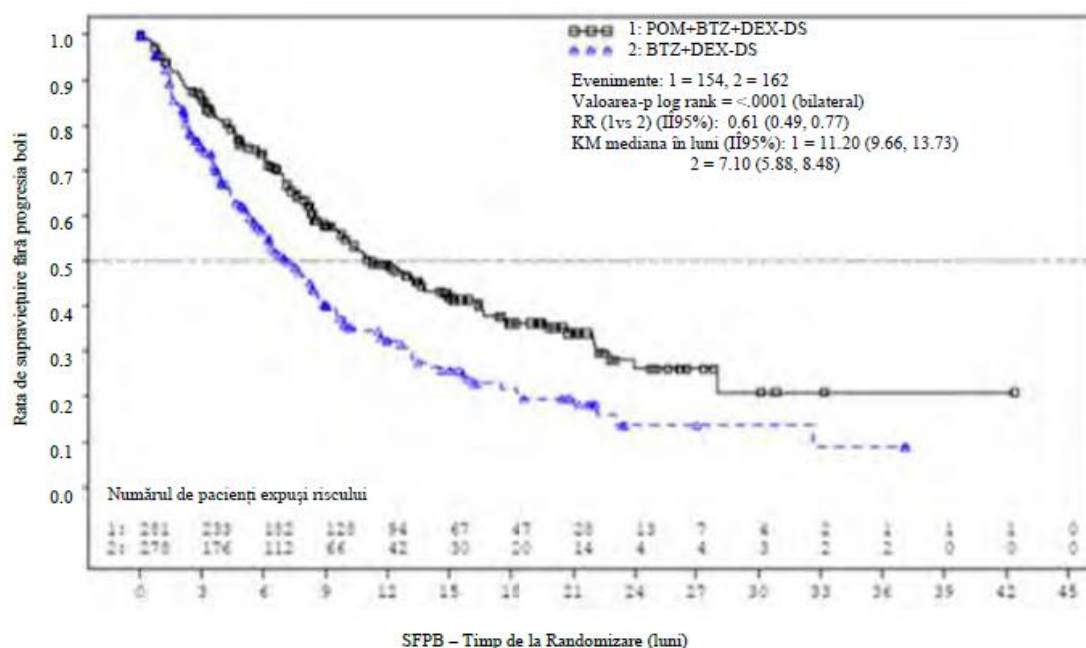
^e Raportul cotelor este pentru Pom+Btz+Dex-DS:Btz+Dex-DS.

^f Valoarea p se bazează pe un test CMH, stratificat în funcție de vârstă (<=75 vs >75), numărul anterior de regimuri antimielom (1 vs >1) și microglobulină Beta-2 la screening (< 3,5 mg/l față de ≥ 3,5 mg/l — ≤ 5,5 mg/l față de > 5,5 mg/l).

Durata mediană a tratamentului a fost de 8,8 luni (12 cicluri de tratament) în grupul de tratament Pom+Btz+Dex-DS și de 4,9 luni (7 cicluri de tratament) în brațul de tratament Btz+Dex-DS.

Avantajul SFPB a fost mai pronunțat la pacienții cărora li s-a administrat doar o singură linie anterioară de tratament. La pacienții cărora li s-a administrat anterior 1 linie a terapeutică anti-mielom, timpul median SFPB a fost de 20,73 luni (Î 95%: 15,11, 27,99) pentru grupul de tratament cu Pom + Btz + Dex-DS și de 11,63 luni (Î 95%: 7,52, 15,74) pentru grupul Btz + Dex-DS. O reducere a riscului de 46% a fost observată în cazul tratamentului cu Pom + Btz + Dex-DS (RR = 0,54, Î 95%: 0,36, 0,82).

Figura 1: Supraviețuire fără progresia bolii pe baza Revizuirii IRAC a răspunsului conform criteriilor IMWG (Test Log Rank stratificat) (Populație IdT).



Data de referință: 26 Oct 2017

Analiza finală pentru Supraviețuirea Globală (SG), utilizând ca dată de referință a încetării colectării datelor, 13 mai 2022 (perioada mediană de urmărire de 64,5 luni), timpul median SG conform estimărilor Kaplan-Meier a fost de 35,6 luni pentru brațul Pom + Btz + Dex-DS și de 31,6 luni pentru grupul Btz + Dex-DS; RR = 0,94, ÎI 95%: - 0,77, 1,15, cu o rată globală a evenimentelor de 70,0%. Analiza SG nu a fost ajustată pentru a ține cont de terapiile ulterioare primite.

Pomalidomidă în asociere cu dexametazonă

Eficacitatea și siguranța pomalidomidei în asociere cu dexametazona au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic de fază III, multicentric, randomizat, deschis (CC-4047-MM-003), în care tratamentul cu pomalidomidă și dexametazonă în doză scăzută (POM+Dex-DS) a fost comparat cu dexametazona în doză crescută (Dex-DC), în monoterapie, la pacienți adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, tratați anterior, cărora li s-au administrat cel puțin două regimuri terapeutice anterioare, incluzând lenalidomidă și bortezomib, și la care s-a demonstrat progresia bolii la ultimul tratament. În studiu au fost înrolați în total 455 pacienți: 302 în grupul de tratament cu POM+Dex-DS și 153 în brațul de tratament cu Dex-DC. Majoritatea pacienților au fost de sex masculin (59%) și aparțineau rasei albe (79%); vârsta mediană pentru populația generală a fost de 64 ani (min, max: 35, 87 ani).

Pacienților din grupul cu POM+Dex-DS li s-a administrat pomalidomidă 4 mg pe cale orală, în zilele 1 - 21 ale fiecărui ciclu de 28 zile. Dex-DS (40 mg) a fost administrată o dată pe zi, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 zile. Pentru grupul Dex-DC, dexametazona (40 mg) a fost administrată o dată pe zi în zilele 1- 4, 9 - 12 și 17- 20 ale unui ciclu de 28 zile. Pacienții cu vârsta > 75 ani au început tratamentul cu dexametazonă 20 mg. Tratamentul a continuat până când pacienții au prezentat progresia bolii.

Criteriul principal de eficacitate primară a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) conform criteriilor Grupului internațional de lucru pentru mielomul multiplu (*International Myeloma Working Group* (IMWG)). Pentru populația cu intenție de tratament (Idt), timpul median de SFPB, verificat de Comitetul independent de decizie și revizie (Independent Review Adjudication Committee – IRAC) pe baza criteriilor IMWG, a fost de 15,7 săptămâni (ÎI95%: 13,0; 20,1) în grupul POM + Dex-DS; rata estimată de supraviețuire în absența evenimentelor la 26 săptămâni a fost de 35,99% ($\pm 3,46$). Dex-DC, timpul median de SFPB a fost de 8,0 săptămâni (ÎI95%: 7,0; 9,0); rata estimată de supraviețuire în absența evenimentelor la 26 săptămâni a fost de 12,15% ($\pm 3,63$ %).

Supraviețuirea fără progresia bolii a fost evaluată la mai multe subgrupuri relevante: sex, rasă, status

de performanță ECOG, factori de stratificare (vârstă, populația cu boală, tratamente anterioare împotriva mielomului [2, > 2]), parametrii selectați de semnificație prognostică (concentrația inițială de beta-2 microglobulină, concentrația inițială de albumină, insuficiența renală inițială și riscul citogenetic) și expunerea și răspunsul refractar la alte tratamente anterioare împotriva mielomului. Indiferent de subgrupul evaluat, SFPB a fost în general compatibilă cu cea observată la populația IdT pentru ambele grupe de tratament.

Supraviețuirea fără progresia bolii este prezentată pe scurt în Tabelul 9 pentru populația IdT. Curba Kaplan-Meier pentru SFPB pentru populația IdT este prezentată în Figura 2.

Tabelul 9: Timpul de supraviețuire fără progresia bolii conform reviziei IRAC pe baza criteriilor IMWG (testul Log Rank stratificat) (populația IdT)

	Pom+Dex-DS (N=302)	HD-Dex (N=153)
Supraviețuire fără progresia bolii (SFPB), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Cenzurați, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Cu progresie a bolii/Deces, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Timp supraviețuire fără progresia bolii (săptămâni)		
Mediană ^a	15,7	8,0
Bilateral ÎI95% ^b	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Raport de risc (Pom+Dex-DS:HD-Dex) ÎI 95% bilateral ^c	0,45 [0,35;0,59]	
Valoarea-p a testului Log-Rank bilateral ^d	<0,001	

Observație: ÎI=Interval de încredere; IRAC=Independent Review Adjudication Committee (Comitet independent de decizie și revizie); NE = Nu poate fi estimat.

^a Mediană bazată pe estimarea Kaplan-Meier.

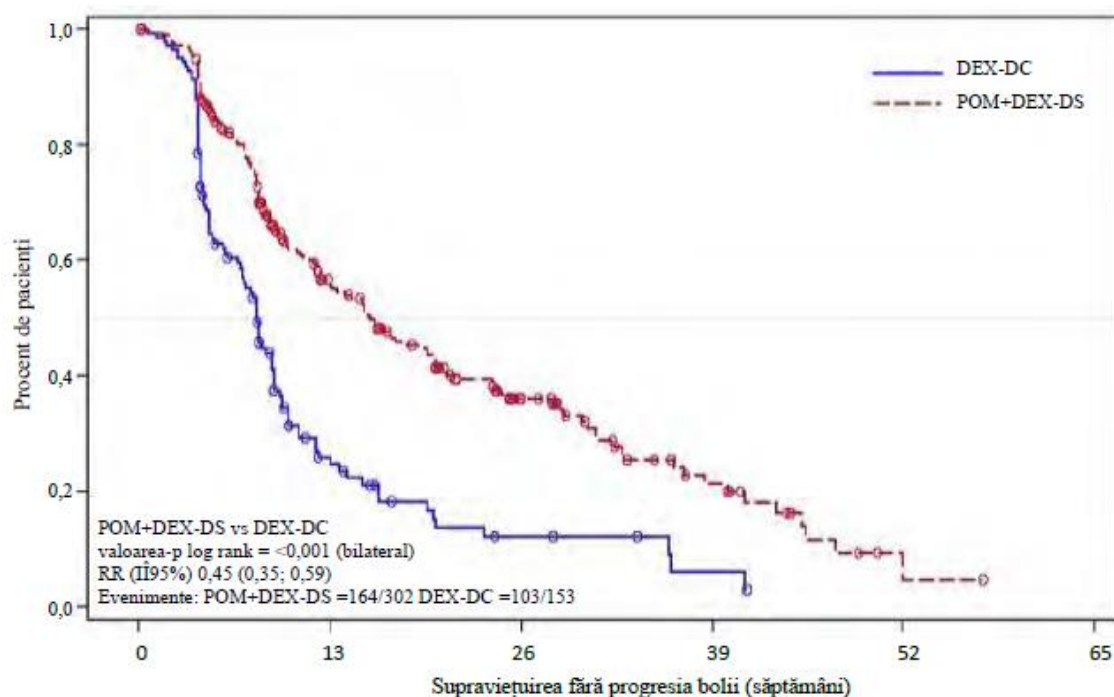
^b interval de încredere 95% privind timpul median de supraviețuire fără progresia bolii.

^c Pe baza modelului Cox de risc proporțional, prin compararea funcțiilor de risc asociate cu grupele de tratament, stratificate în funcție de vârstă (≤ 75 față de > 75), populația cu boală (refractară atât la Lenalidomidă, cât și la Bortezomib față de nerefractară la ambele medicamente) și numărul anterior al tratamentelor împotriva mielomului ($= 2$ față de > 2).

^d Valoarea p se bazează pe testul log-rank stratificat, cu aceeași factori de stratificare ca și modelul Cox de mai sus.

Data de referință: 07 Sep 2012

Figura 2: Supraviețuire fără progresia bolii conform reviziei IRAC pe baza criteriilor IMWG (testul Log Rank stratificat) (populația IdT)



Data de referință: 07 Sep 2012

Supraviețuirea globală a reprezentat criteriul final secundar fundamental al studiului. Un număr total de 226 (74,8%) pacienți cu Pom + Dex-DS și 95 (62,1%) pacienți cu Dex-DC erau în viață la data de referință (07 Sep 2012). Timpul median de supraviețuire globală (SG) conform estimărilor Kaplan-Meier nu a fost atins pentru grupul cu Pom + Dex-DS, dar se anticipează că este de cel puțin 48 săptămâni, adică limita inferioară a ÎI95%. Timpul median de supraviețuire globală (SG) pentru grupul cu Dex-DC a fost de 34 săptămâni (ÎI95%: 23,4; 39,9). Rata fără evenimente la 1 an a fost de 52,6% ($\pm$ 5,72%) pentru grupul cu Pom + Dex-DS și de 28,4% ($\pm$ 7,51%) pentru grupul cu Dex-DC. Diferența privind SG între cele două grupe de tratament a fost semnificativă statistic ($p < 0,001$).

Supraviețuirea globală este prezentată pe scurt în Tabelul 10 pentru populația IdT. Curba Kaplan-Meier pentru SG pentru populația IdT este prezentată în Figura 3.

Pe baza rezultatelor criteriilor finale SFPB și SG Comitetul de monitorizare a datelor, stabilit pentru acest studiu, a recomandat ca studiul să fie finalizat și ca pacienții din grupul Dex-DC să fie transferați în grupul Pom + Dex-DS.

Tabelul 10: Supraviețuirea globală: Populația IdT

	Statistică	Pom+Dex-DS (N=302)	Dex -DC (N=153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Cenzurați	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Decedați	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Timp de supraviețuire (săptămâni)	Median ^a	NE	34,0
	ÎI 95% bilateral ^b	[48,1, NE]	[23,4; 39,9]
Raport de risc (Pom+Dex-DS:HD-Dex) [Bilateral ÎI 95% ^c]		0,53[0,37; 0,74]	
Valoarea-p a testului Log-Rank bilateral ^d		<0,001	

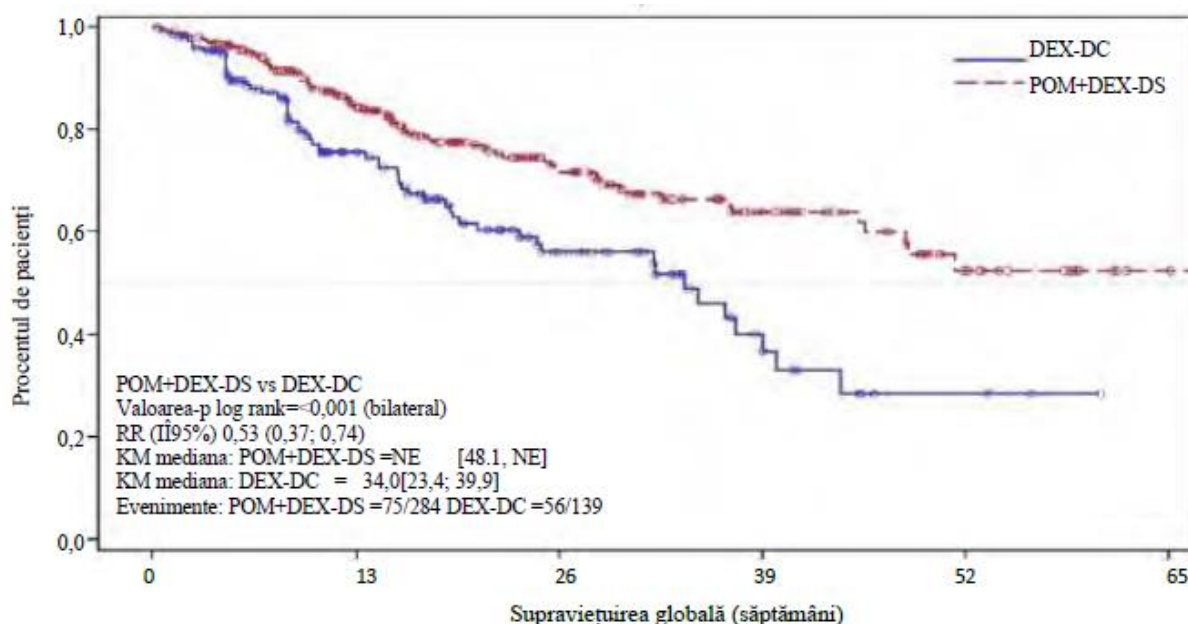
Observație: ÎI=Interval de încredere. NE = Nu poate fi estimat.

^a Mediana se bazează pe estimarea Kaplan-Meier.

^b Interval de încredere 95% privind timpul median de supraviețuire generală.

^c Pe baza modelului Cox de risc proporțional, prin compararea funcțiilor de risc asociate cu grupele de tratament. ^d Valoarea -p se bazează pe

Figura 3: Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală (Populația IdT)



Data de referință: 07 Sep 2012

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu de fază 1, în regim deschis, cu un singur braț și cu creșterea dozei, doza maximă tolerată (DMT) și/sau doza recomandată în fază 2 (DRF2) de pomalidomidă la pacienții copii și adolescenți au fost stabilite la 2,6 mg/m²/zi, pe cale orală, în Ziua 1 până în Ziua 21 a unui ciclu repetat de 28 de zile.

Eficacitatea nu a fost demonstrată într-un studiu de fază 2, multicentric, deschis, cu grupuri paralele, efectuat la 52 de pacienți copii și adolescenți tratați cu pomalidomidă, cu vârsta cuprinsă între 4 și 18 ani, cu gliom, meduloblastom, ependimom sau gliom pontin intrinsec difuz (DIPG) de grad înalt, recurente sau progresive, a căror localizare primară era în sistemul nervos central (SNC).

În studiul de fază 2, doi pacienți din grupul cu gliom de grad înalt (N=19) au obținut un răspuns conform definiției din protocol; unul dintre acești pacienți a obținut un răspuns parțial (RP), iar celălalt pacient a obținut stabilizarea bolii pe termen lung (SB), care a determinat un răspuns obiectiv (RO) și o rată SB pe termen lung de 10,5% (ÎI 95%: 1,3, 33,1). Un pacient din grupul tratat cu ependimom (N=9) a obținut SB pe termen lung care a determinat RO și o rată a SB pe termen lung de 11,1% (ÎI 95%: 0,3, 48,2). Nu s-au constatat RO sau SB pe termen lung confirmate la niciunul dintre pacienții evaluabili din grupul cu gliom pontin intrinsec difuz (DIPG) (N=9) sau din grupul cu meduloblastom (N=9).

Niciunul dintre cele 4 grupuri paralele evaluate în acest studiu de fază 2 nu a îndeplinit criteriul final de evaluare primar de răspuns obiectiv sau rată a stabilizării bolii pe termen lung.

Profilul general de siguranță al pomalidomidei la copii și adolescenți a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut la adulți. Parametrii farmacocinetici (FC) au fost evaluați în cadrul unei Analize de farmacocinetica integrate din studiile de fază 1 și fază 2 și s-a constatat că nu au nicio diferență semnificativă față de cei observați la pacienții adulți (vezi pct 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Pomalidomida este absorbită atingând concentrația plasmatică maximă (C_{max}) într-un interval cuprins între 2 și 3 ore, iar absorbția este de cel puțin 73% după administrarea unei doze unice orale. Expunerea sistemică (ASC) a pomalidomidei crește aproximativ linear și proporțional cu creșterea dozei. În urma administrării unor doze repetate, pomalidomida are o rată de acumulare cuprinsă între 27 și 31% pe ASC.

Administrarea concomitentă cu o masă bogată în grăsimi și cu un conținut caloric ridicat încetinește rata absorbției, scăzând C_{max} plasmatică medie cu aproximativ 27%, dar are efect minim asupra gradului de absorbție globală, rezultând o diminuare de 8% a ASC medii. Prin urmare, pomalidomida poate fi administrată cu sau fără alimente.

Distribuție

La starea de echilibru, pomalidomida are un volum mediu aparent de distribuție (V_d/F) cuprins între 62 și 138 l. La subiecții sănătoși, pomalidomida se distribuie în spermă cu o concentrație de aproximativ 67% din concentrația plasmatică la 4 ore de la administrarea dozei (T_{max} aproximativ) după 4 zile de la administrarea unei doze de 2 mg o dată pe zi. *In vitro*, legarea enantiomerilor pomalidomidei de proteine în plasma umană este cuprinsă între 12% și 44% și nu depinde de concentrație.

Metabolizare

In vivo, pomalidomida este componenta circulantă majoră (aproximativ 70% din radioactivitatea în plasmă) la subiecții sănătoși cărora li s-a administrat o doză orală unică de pomalidomidă- $[^{14}C]$ (2 mg). Nu au existat metaboliți la >10% față de componenta de origine sau radioactivitatea totală în plasmă.

Căile metabolice principale ale radioactivității excretate sunt hidroxilarea urmată de glucuronidare sau hidroliza. *In vitro*, CYP1A2 și CYP3A4 au fost identificate ca fiind enzimele principale implicate în hidroxilarea pomalidomidei mediată de CYP, cu CYP2C19 și CYP2D6 având contribuții minore suplimentare. *In vitro*, pomalidomida este și un substrat al glicoproteinei P. Administrarea concomitentă a pomalidomidei cu ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4/5 și gp-P, sau cu carbamazepină, un inductor puternic al CYP3A4/5, nu a avut un efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la pomalidomidă. Administrarea concomitentă a fluvoxaminei, un inhibitor puternic al CYP1A2, cu pomalidomidă în prezența ketoconazolului a crescut expunerea medie la pomalidomidă cu 107%, cu un interval de încredere 90% [91% - 124%] comparativ cu administrarea de pomalidomidă și ketoconazol. În cadrul unui al doilea studiu, de evaluare a contribuției monoterapiei cu un inhibitor al CYP1A2 la modificările de metabolism, administrarea concomitentă a monoterapiei cu fluvoxamină cu pomalidomidă a crescut expunerea medie la pomalidomidă cu 125%, cu un interval de încredere de 90% [98% - 157%] comparativ cu pomalidomidă în monoterapie. Dacă se administrează inhibitori puternici ai CYP1A2 (de exemplu, ciprofloxacina, enoxacina și fluvoxamină) concomitent cu pomalidomidă, doza de pomalidomidă se va reduce cu 50%. Administrarea pomalidomidei la fumători, fiind cunoscut că fumatul de tutun induce izoforma CYP1A2, nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la pomalidomidă, comparativ cu expunerea la pomalidomidă observată la nefumători.

Pe baza datelor *in vitro*, pomalidomida nu este inhibitor sau inductor al izoenzimelor sistemului citocrom P-450 și nu inhibă niciunul dintre transportorii de medicamente care au fost studiați. Nu se preconizează interacțiuni relevante din punct de vedere clinic atunci când pomalidomida este administrată concomitent cu substraturi ale acestor căi metabolice.

Eliminare

Pomalidomida se elimină cu un timp median de înjumătățire plasmatică de aproximativ 9,5 ore la subiecții sănătoși și de aproximativ 7,5 ore la pacienții cu mielom multiplu. Pomalidomida are un clearance mediu total în organism (Cl/F) de aproximativ 7-10 l/oră.

În urma unei administrări unice orale de pomalidomidă marcată cu izotopul radioactiv al carbonului $[^{14}C]$ (2 mg) la subiecți sănătoși, aproximativ 73% și 15% din doza radioactivă se elimină prin urină și,

respectiv, materii fecale, cu aproximativ 2% și 8% din carbonul radioactiv dozat eliminat sub formă de pomalidomidă în urină și materii fecale.

Pomalidomida este metabolizată extensiv înaintea excreției, metaboliții rezultanți fiind eliminați, în principal, prin urină. Cei 3 metaboliți principali în urină (formați prin hidroliză sau hidroxilare cu glucuronidare succesivă) reprezintă aproximativ 23%, 17%, și, respectiv, 12%, din doza în urină.

Metaboliții dependenți de CYP reprezintă aproximativ 43% din radioactivitatea totală eliminată, în timp ce metaboliții hidrolitici independenți de CYP reprezintă aproximativ 25%, iar excreția pomalidomidei sub formă nemodificată reprezintă aproximativ 10% (2% în urină și 8% în materii fecale).

Farmacocinetica populațională (FC)

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale utilizând un model bicompartimentat, subiecții sănătoși și pacienții cu mielom multiplu au prezentat valori comparabile ale clearance-ului aparent (Cl/F) și ale volumului central aparent de distribuție (V_2/F). În țesuturile periferice, pomalidomida a fost captată în mod preferențial de tumori, cu valori ale clearance-ului pentru distribuție periferic aparent (Q/F) și ale volumului periferic aparent de distribuție (V_3/F) de 3,7 ori și, respectiv, de 8 ori mai mari decât cele ale subiecților sănătoși.

Copii și adolescenți

După administrarea orală a unei doze unice de pomalidomidă la copii și adulți tineri cu tumori cerebrale primare recurente sau progresive, valoarea mediană a T_{max} a fost de 2 până la 4 ore după administrarea dozei și a corespuns valorilor medii geometrice ale C_{max} ($CV\%$) de 74,8 (59,4%), 79,2 (51,7%) și 104 (18,3%) ng/ml la doze de 1,9, 2,6 și, respectiv, 3,4 mg/m². ASC_{0-24} și ASC_{0-inf} au urmat tendințe similare, expunerea totală fiind cuprinsă între aproximativ 700 și 800 ore·ng/ml la 2 doze mai mici și aproximativ 1200 ore·ng/ml la doză mare. Estimările timpului de înjumătățire plasmatică au fost cuprinse între aproximativ 5 și 7 ore. Nu au existat tendințe clare atribuite stratificării în funcție de vârstă și utilizarea steroizilor la DMT.

În general, datele sugerează că ASC a crescut aproape proporțional cu creșterea dozei de pomalidomidă, în timp ce creșterea C_{max} a fost, în general, mai mică decât proporțională.

Farmacocinetica pomalidomidei după administrarea orală a unor doze de 1,9 mg/m²/zi până la 3,4 mg/m²/zi/ziua a fost determinată la 70 de pacienți cu vârste cuprinse între 4 și 20 de ani într-o analiză integrată a unui studiu de fază 1 și fază 2 privind tumorile cerebrale recurente sau progresive la copii și adolescenți. Profilurile curbei concentrației plasmatice în timp a pomalidomidei au fost descrise în mod adecvat cu un model farmacocinetic compartimentat, cu absorbție și eliminare de gradul unu. Pomalidomida a prezentat o farmacocinetică liniară și independentă în timp, cu variabilitate moderată. Valorile tipice ale Cl/F , V_c/F , K_a , timpul de întârziere al pomalidomidei au fost de 3,94 l/oră, 43,0 l, 1,45 oră⁻¹ și, respectiv, 0,454 oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al pomalidomidei a fost de 7,33 ore. Cu excepția suprafeței corporale (SC), niciuna dintre covariabilele testate, care includ vârsta și sexul, nu a avut efect asupra farmacocineticii pomalidomidei. Deși SC a fost identificată ca o covariabilă semnificativă statistic a Cl/F și V_c/F ale pomalidomidei, impactul SC asupra parametrilor de expunere nu a fost considerat relevant din punct de vedere clinic.

În general, nu există nicio diferență semnificativă între farmacocinetica pomalidomidei la pacienți copii și pacienți adulți.

Pacienți vârstnici

Pe baza analizelor farmacocinetice populaționale la subiecți sănătoși și la pacienți cu mielom multiplu, nu s-a observat nicio influență semnificativă a vârstei (19-83 ani) asupra clearance-ului oral al pomalidomidei. În studiile clinice, nicio ajustare a dozei nu a fost necesară la pacienții vârstnici (> 65 ani) expuși la pomalidomidă. Vezi pct. 4.2.

Insuficiență renală

Analizele farmacocinetice populaționale au evidențiat că parametrii farmacocinetici ai pomalidomidei nu au fost afectați în mod remarcabil la pacienții cu insuficiență renală (definit în funcție de clearance-ul creatininei sau rata de filtrare glomerulară estimată [RFGe]), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală ($\text{ClCr} \geq 60 \text{ ml/minut}$). Expunerea la pomalidomidă conform ASC normalizată medie a fost de 98,2%, cu un interval de încredere de 90% [77,4% până la 120,6%], la pacienții cu insuficiență renală moderată ($\text{RFGe} \geq 30$ până la $\leq 45 \text{ ml/minut/1,73 m}^2$), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Expunerea la pomalidomidă conform ASC normalizată medie a fost de 100,2%, cu un interval de încredere de 90% [79,7% până la 127,0%], la pacienții cu insuficiență renală severă care nu necesită dializă ($\text{ClCr} < 30$ sau $\text{RFGe} < 30 \text{ ml/minut/1,73 m}^2$), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Expunerea la pomalidomidă conform ASC normalizată medie a crescut cu 35,8%, cu un ÎI 90% [7,5% până la 70,0%], la pacienții cu insuficiență renală severă care necesită dializă ($\text{ClCr} < 30$ care necesită dializă), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Modificările medii ale expunerii la pomalidomidă în fiecare dintre aceste grupuri cu insuficiență renală nu sunt de o magnitudine care necesită ajustări ale dozei.

Insuficiență hepatică

Parametrii farmacocinetici au înregistrat modificări modeste la pacienții cu insuficiență hepatică (definită conform criteriilor din clasificarea Child-Pugh) comparativ cu subiecții sănătoși. Expunerea medie la pomalidomidă a crescut cu 51%, cu un interval de încredere de 90% [9% - 110%] la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, comparativ cu subiecții sănătoși. Expunerea medie la pomalidomidă a crescut cu 58%, cu un interval de încredere de 90% [13% - 119%] la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, comparativ cu subiecții sănătoși. Expunerea medie la pomalidomidă a crescut cu 72%, cu un interval de încredere de 90% [24% - 138%] la pacienții cu insuficiență hepatică severă, comparativ cu subiecții sănătoși. Creșterile medii ale expunerii la pomalidomidă în fiecare dintre aceste grupuri cu insuficiență hepatică nu au o magnitudine care să necesite ajustări ale schemei de administrare sau ale dozei (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii de toxicologie la administrarea de doze repetate

La șobolani, administrarea de lungă durată a pomalidomidei în doze de 50 mg/kg și zi, 250 mg/kg și zi și 1000 mg/kg și zi timp de 6 luni a fost bine tolerată. Nu s-au observat efecte adverse până la doza de 1000 mg/kg și zi (un raport de expunere de 175 ori mai mare față de doza clinică de 4 mg).

La maimuțe, pomalidomida a fost evaluată în studii cu doze repetate cu durată de până la 9 luni. În aceste studii, maimuțele au prezentat o sensibilitate mai mare la efectele pomalidomidei comparativ cu șobolanii. Efectele toxice primare observate la maimuțe au fost asociate cu sistemele hematopoietic/limforeticar. Într-un studiu cu durată de 9 luni efectuat la maimuțe cu doze de 0,05 mg/kg și zi, 0,1 mg/kg și zi și 1 mg/kg și zi, s-a observat morbiditate și s-a practicat eutanasiere precoce la 6 animale, la doza de 1 mg/kg și zi, acestea fiind atribuite efectelor imunosupresoare (infecție stafilococică, număr scăzut de limfocite în sângele periferic, inflamația cronică a intestinului gros, depleție limfoidă histologică și hipocelularitate a măduvei osoase) la expuneri crescute la pomalidomidă (raport de expunere de 15 ori mai mare față de doza clinică de 4 mg). Aceste efecte imunosupresoare au dus la eutanasierea precoce a 4 maimuțe datorită stării de sănătate deficitare (scaune apoase, scăderea apetenței față de alimente și scădere ponderală); evaluarea histopatologică a acestor animale a evidențiat inflamația cronică a intestinului gros și atrofia viloză a intestinului subțire. Infecția stafilococică a fost observată la 4 maimuțe; 3 dintre aceste animale au răspuns la tratamentul antibiotic și 1 animal a murit în absența tratamentului. În plus, date compatibile cu leucemia mieloidă acută au dus la aplicarea eutanasierii la 1 maimuță; observațiile clinice, patologia clinică și/sau alterările măduvei osoase observate la aceste animale au confirmat imunosupresia.

Proliferarea minimă sau ușoară a ductului biliar asociată cu creșteri ale FAL și GGT au fost de asemenea observate la doze de 1 mg/kg și zi. Evaluarea recuperării animalelor a indicat că toate datele

legate de tratament au fost reversibile după 8 săptămâni de la oprirea tratamentului, cu excepția proliferării ductelor biliare intrahepatice, observată la 1 animal în grupul cu doză de 1 mg/kg și zi. Doza la care nu s-a observat nicio reacție adversă (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) a fost de 0,1 mg/kg și zi (raport de expunere de 0,5 mai mare comparativ cu doza clinică de 4 mg).

Genotoxicitate/carcinogenicitate

Pomalidomida nu a fost mutagenă în testele privind mutațiile la bacterii și mamifere și nu a determinat aberații cromozomiale în limfocitele din sângele uman periferic sau formare de micronuclei în eritrocitele policromatice în măduva osoasă la șobolani cărora li s-au administrat doze de până la 2000 mg/kg și zi.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate.

Fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce

Într-un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce la șobolani, pomalidomida a fost administrată la masculi și femele în doze de 25 mg/kg și zi, 250 mg/kg și zi și 1000 mg/kg și zi. Examinarea intrauterină în ziua 13 de gestație a demonstrat o scădere a numărului de embrioni viabili și o creștere a numărului de avorturi post-implantare la toate nivelurile de dozaj. Prin urmare, doza NOAEL pentru aceste efecte observate a fost <25 mg/kg și zi (ASC_{24ore} a fost de 39960 ngxoră/ml (nanogramxoră/mililitru) la doza minimă testată și raportul de expunere a fost de 99 de ori mai mare față de doza clinică de 4 mg). Când masculii cărora li s-a administrat tratament în acest studiu au fost împerecheați cu femele la care nu s-a administrat tratament, toți parametrii uterini au fost comparabili cu cei din grupul de control. Pe baza acestor rezultate, efectele observate au fost atribuite tratamentului la femele.

Dezvoltarea embriofetală

Pomalidomida s-a dovedit a fi teratogenă atât la șobolani, cât și la iepuri, când s-a administrat în perioada de organogeneză majoră. În studiul privind toxicitatea asupra dezvoltării embriofetale, malformațiile legate de absența vezicii urinare, absența glandei tiroide și fuziunea sau deviațiile corpilor vertebrale la nivel lombar și toracic (arcuri centrale și/sau neurale) au fost observate la toate nivelurile de dozaj (25 mg/kg și zi, 250 mg/kg și zi și 1000 mg/kg și zi).

În acest studiu nu s-a observat toxicitate maternă. Prin urmare NOAEL matern a fost de 1000 mg/kg și zi, iar NOAEL în ceea ce privește toxicitatea asupra dezvoltării a fost <25 mg/kg și zi (ASC_{24h} a fost de 34340 ng•oră/ml în ziua 17 de gestație la doza minimă testată, iar raportul de expunere a fost de 85 de ori mai mare față de doza clinică de 4 mg). La șobolani, pomalidomida în doze cuprinse între 10 mg/kg și 250 mg/kg a determinat malformații ale dezvoltării embriofetale. Creșterea anomaliei cardiace a fost observată la toate dozele, cu creșteri semnificative la 250 mg/kg și zi. La 100 mg/kg și zi și 250 mg/kg și zi au existat creșteri ușoare ale numărului avorturilor post-implantare și scăderi ușoare ale greutateii corporale fetale. La 250 mg/kg și zi, malformațiile fetale au inclus anomalii ale membrilor (labe anterioare și/sau posterioare flectate și/sau rotate, deget detașat sau absent) și malformații ale scheletului asociate (metacarp neosificat, falange și metacarp nealiniat, deget absent, falange neosificate și tibie neosificată sau încurbată); dilatarea moderată a ventriculului lateral cerebral; poziționarea anormală a arterei subclaviculare drepte; lob pulmonar intermediar absent; rinichi în poziție joasă, morfologie hepatică modificată; pelvis incomplet osificat sau neosificat; medie crescută a coastelor toracice supranumerare și medie redusă a oaselor tarsiene osificate. La doze de 100 mg/kg și zi și 250 mg/kg/zi s-au observat scăderea ușoară a creșterii ponderale materne, scăderea semnificativă a valorilor trigliceridelor și scăderea semnificativă a greutateii absolute și relative a splinei. NOAEL matern a fost de 10 mg/kg/ zi, iar NOAEL privind dezvoltarea a fost de <10 mg/kg și zi (ASC_{24ore} a fost de 418 ng oră/ml în ziua 19 de gestație la doza minimă testată, similară cu cea obținută la doza clinică de 4 mg).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină (E460)
Maltodextrină
Stearil fumarat de sodiu

Învelișul capsulei

Pomalidomidă Sandoz 1 mg capsule
Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)

Pomalidomidă Sandoz 2 mg capsule
Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

Pomalidomidă Sandoz 3 mg capsule
Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Lac de aluminiu indigo carmin (E132)

Pomalidomidă Sandoz 4 mg capsule
Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Lac de aluminiu indigo carmin (E132)
Eritrozină (E127)

Capacul capsulei

Pomalidomidă Sandoz 1 mg capsule
Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

Pomalidomidă Sandoz 2 mg capsule
Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

Pomalidomidă Sandoz 3 mg capsule
Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

Pomalidomidă Sandoz 4 mg capsule
Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

Cerneală pentru inscripționare

Lac Shellac ~45% (20% esterificat)

Dioxid de titan (E171)

Propilen glicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Capsulele sunt ambalate în blistere din OPA/Aluminiu/PVC-Aluminiu sau în blistere cu doze unitare din OPA/Aluminiu/PVC- Aluminiu.

Mărimea ambalajului este cutie cu 14 capsule, 21 capsule, 56 capsule, 63 capsule sau cutie cu 14x1capsule, 21x1 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Capsulele nu trebuie deschise sau zdrobite. Dacă pielea vine în contact cu pulberea de pomalidomidă, pielea trebuie spălată imediat și insistent cu apă și săpun. Dacă membranele mucoase vin în contact cu pomalidomida, membranele mucoase trebuie clătite insistent cu apă.

Profesioniștii din domeniul sănătății și persoanele care au grijă de pacienți trebuie să poarte mănuși de protecție de unică folosință atunci când manipulează blisterul sau capsula. Mănușile trebuie apoi îndepărtate cu atenție pentru a preveni expunerea pielii, introduse într-o pungă de plastic sigilabilă din polietilenă, și eliminate conform reglementărilor locale. Apoi, mâinile trebuie spălate insistent cu apă și săpun. Femeile gravide sau care ar putea fi gravide nu trebuie să manipuleze blisterul sau capsula (vezi punctul 4.4).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Medicamentele neutilizate trebuie returnate farmacistului la sfârșitul tratamentului.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.
Calea Floreasca, nr. 169A
Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459,
București,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15641/2024/01-06
15642/2024/01-06
15643/2024/01-06
15644/2024/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Octombrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2025