CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO`

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pomalidomid SaneXcel, 2 mg, kapsułki, twarde
Pomalidomid SaneXcel, 3 mg, kapsułki, twarde
Pomalidomid SaneXcel, 4 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pomalidomid SaneXcel, 2 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 2 mg pomalidomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda kapsułka twarda zawiera 234,60 mg laktozy (patrz punkt 4.4).
Każda kapsułka twarda zawiera 0,30 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E 110) (patrz punkt 4.4).

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda kapsułka twarda zawiera 233,60 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda kapsułka twarda zawiera 232,60 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Pomalidomid SaneXcel, 2 mg, kapsułki, twarde
Kapsułki żelatynowe twarde w rozmiarze nr 2 (15-18 mm), z pomarańczowym, nieprzezroczystym korpusem i niebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem.

Pomalidomid SaneXcel, 3 mg, kapsułki, twarde
Kapsułki żelatynowe twarde w rozmiarze nr 2 (15-18 mm), z zielonym, nieprzezroczystym korpusem i niebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem.

Pomalidomid SaneXcel, 4 mg, kapsułki, twarde
Kapsułki żelatynowe twarde w rozmiarze nr 2 (15-18 mm), z niebieskim, nieprzezroczystym korpusem i niebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Dawkowanie

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem
Zalecana dawka początkowa pomalidomidu to 4 mg, podanie doustne raz na dobę w dniach od 1 do 14, w powtarzanych 21-dniowych cyklach.

Pomalidomid podaje się w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, w sposób przedstawiony w Tabeli 1.
Zalecana dawka początkowa bortezomibu to 1,3 mg/m^2 powierzchni ciała (pc.) raz na dobę, dożylnie lub podskórnie, w dniach wskazanych w Tabeli 1. Zalecana dawka deksametazonu to 20 mg, podanie doustne raz na dobę, w dniach wskazanych w Tabeli 1.

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

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

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

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

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

Dostosowanie dawki pomalidomidu lub przerwanie leczenia
Warunkiem rozpoczęcia nowego cyklu leczenia pomalidomidem jest liczba neutrofili ≥ 1 x 10^9/L oraz liczba płytek krwi ≥ 50 x 10^9/L.

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

Tabela 2. Wytyczne dotyczące dostosowania dawki pomalidomidu[∞]

Toksyczność	**Dostosowanie dawki**
Neutropenia* ANC** < 0,5 x 10^9/L lub gorączka neutropeniczna (gorączka ≥ 38,5°C i ANC < 1 x 10^9/L)	Przerwać leczenie pomalidomidem na resztę cyklu. Wykonywać CBC*** raz w tygodniu.
ANC powróci do ≥ 1 x 10^9/L	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Ponownie zmniejszy się do < 0,5 x 10^9/L	Przerwać leczenie pomalidomidem.
ANC powróci do ≥ 1 x 10^9/L	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Trombocytopenia Liczba płytek krwi < 25 x 10^9/L	Przerwać leczenie pomalidomidem na resztę cyklu. Wykonywać CBC*** raz w tygodniu.
Liczba płytek krwi powróci do ≥ 50 x 10^9/L	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Ponownie zmniejszy się do < 25 x 10^9/L	Przerwać leczenie pomalidomidem.
Liczba płytek krwi powróci do ≥ 50 x 10^9/L	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Wysypka Wysypka = 2-3. stopnia	Rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia pomalidomidem.
Wysypka = 4. stopnia lub wysypka z powstawaniem pęcherzy (w tym obrzęk naczynioruchowy, reakcja anafilaktyczna, wysypka złuszczająca lub pęcherzowa bądź podejrzenie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksycznej rozpływnej martwicy naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN) lub wysypki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)).	Trwale zakończyć leczenie (patrz punkt 4.4).
Inne Inne działania niepożądane stopnia ≥ 3. związane z pomalidomidem	Przerwać leczenie pomalidomidem na resztę cyklu. Wznowić leczenie w następnym cyklu w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki (by móc wznowić leczenie, konieczne jest ustąpienie działania niepożądanego lub zmniejszenie się jego nasilenia do ≤ 2. stopnia).

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

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

** ANC - bezwzględna liczba neutrofili (ang. absolute neutrophil count);

*** CBC - morfologia krwi z rozmazem (ang. complete blood count).

Tabela 3. Zmniejszanie dawki pomalidomidu[∞]

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

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

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

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

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

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

Tabela 4. Wytyczne dotyczące dostosowania dawki deksametazonu

Toksyczność	Dostosowanie dawki
Dyspepsja = 1-2. stopnia	Utrzymać dawkę i zastosować leczenie antagonistami receptorów histaminowych (H_2) lub odpowiednikiem. Jeśli objawy nie ustępują, obniżyć dawkę o jeden poziom.
Dyspepsja ≥ 3. stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu uzyskania kontroli nad objawami. Dodać antagonistę receptora H_2 lub odpowiednik i wznowić leczenie w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Obrzęk ≥ 3. stopnia	W razie potrzeby zastosować leki diuretyczne i obniżyć dawkę o jeden poziom.
Splątanie lub wahania nastroju ≥ 2. stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu ustąpienia objawów. Wznowić leczenie w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Osłabienie mięśni ≥ 2. stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu osłabienia mięśni ≤ 1. stopnia. Wznowić leczenie w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Hiperglikemia ≥ 3. stopnia	Obniżyć dawkę o jeden poziom. W razie konieczności zastosować insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące.
Ostre zapalenie trzustki	Usunąć deksametazon ze schematu leczenia.
Inne działania niepożądane ≥ 3. stopnia związane z deksametazonem	Zaprzestać podawania deksametazonu do momentu złagodzenia działań niepożądanych do ≤ 2. stopnia. Wznowić leczenie w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.

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

Tabela 5. Zmniejszanie dawki deksametazonu

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

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

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

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem
Zalecana dawka początkowa to 4 mg pomalidomidu, podanie doustne raz na dobę w dniach od 1 do 21, w każdym 28-dniowym cyklu.

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

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

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

Dostosowanie dawki deksametazonu lub przerwanie leczenia
Wytyczne dotyczące dostosowywania dawki deksametazonu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 4. Wytyczne dotyczące zmniejszania dawki deksametazonu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 6 poniżej. Jednak decyzje na temat przerywania lub wznawiania leczenia powinien podejmować lekarz zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

Tabela 6. Zmniejszanie dawki deksametazonu

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Nie jest konieczne dostosowanie dawki pomalidomidu.

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem
U osób w wieku > 75 lat dawka początkowa deksametazonu wynosi:
- W cyklach od 1 do 8: 10 mg raz na dobę w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 każdego 21-dniowego cyklu;
- W cyklu 9 i kolejnych: 10 mg raz na dobę w dniach 1, 2, 8 i 9 każdego 21-dniowego cyklu.

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem
U osób w wieku > 75 lat dawka początkowa deksametazonu wynosi:
- 20 mg raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu.

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

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

Dzieci i młodzież
Brak wskazań do stosowania pomalidomidu u dzieci w wieku 0-17 lat w szpiczaku mnogim. Oprócz dopuszczonych wskazań badano zastosowanie pomalidomidu u dzieci w wieku od 4 do 18 lat, u których doszło do nawrotu albo progresji guza mózgu, jednak wyniki tych badań nie pozwoliły stwierdzić, że korzyści takiego zastosowania przeważają nad zagrożeniami. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Podanie doustne.
Kapsułki twarde produktu leczniczego Pomalidomid SaneXcel należy przyjmować doustnie o tej samej porze każdego dnia. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać (patrz punkt 6.6). Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą, razem z pokarmem lub bez pokarmu. Jeśli pacjent zapomniał przyjąć dawkę pomalidomidu w dniu, kiedy powinna zostać przyjęta, powinien przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

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

4.3 Przeciwwskazania

- Ciąża.
- Kobiety w wieku rozrodczym, chyba, że spełnione są wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Pacjenci płci męskiej niezdolni do przestrzegania metod antykoncepcji lub postępowania zgodnie z ich wymaganiami (patrz punkt 4.4).
- Nawrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Teratogenność

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

Wszystkie pacjentki muszą spełniać warunki programu zapobiegania ciąży, chyba że istnieją wiarygodne dowody, że pacjentka nie może zajść w ciążę.

Kryteria określające, że kobieta jest niezdolna do zajścia w ciążę

Pacjentka lub partnerka pacjenta jest uznawana za niezdolną do zajścia w ciążę, jeśli spełnia co najmniej jedno z poniższych kryteriów:
- Wiek ≥ 50 lat i naturalny brak menstruacji przez ≥ 1 rok (brak menstruacji po leczeniu przeciwnowotworowym lub w czasie karmienia piersią nie wyklucza możliwości zajścia w ciążę).
- Przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa.
- Uprzednia obustronna resekcja jajników z jajowodami lub histerektomia.
- Genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

Poradnictwo

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

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym lekarz przepisujący produkt leczniczy musi upewnić się, że:
- Pacjentka przestrzega zasad programu zapobiegania ciąży, w tym uzyskać potwierdzenie odpowiedniego stopnia ich zrozumienia.
- Pacjentka wyraziła zgodę na wspomniane powyżej warunki.

W przypadku mężczyzn zażywających pomalidomid, dane dotyczące farmakokinetyki wykazały, że pomalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w trakcie leczenia. W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególne grupy pacjentów z potencjalnie wydłużonym czasem usuwania, jak w przypadku zaburzenia czynności wątroby, mężczyźni zażywający pomalidomid muszą spełniać następujące warunki:
- Zrozumieć spodziewane ryzyko teratogenności pomalidomidu w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą w wieku rozrodczym.

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

Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować co najmniej jedną właściwą metodę antykoncepcji przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia, przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia pomalidomidem i nawet w przypadku przerwy w jego stosowaniu, jeśli pacjentka nie zobowiąże się do bezwzględnej i ciągłej abstynencji seksualnej potwierdzanej co miesiąc. Jeśli pacjentka nie stosowała skutecznej antykoncepcji, musi zostać skierowana do właściwie przeszkolonego pracownika opieki zdrowotnej w celu uzyskania porady dotyczącej zapobiegania ciąży, by można było rozpocząć stosowanie antykoncepcji.

Odpowiednie metody zapobiegania ciąży mogą obejmować następujące przykłady:
- Implant
- Wewnątrzmaciczny system hormonalny uwalniający lewonorgestrel
- Octan medroksyprogesteronu w postaci depot (o przedłużonym uwalnianiu)
- Sterylizacja przez podwiązanie jajowodów
- Pożycie seksualne tylko z mężczyzną po wazektomii; wazektomia musi zostać potwierdzona dwoma ujemnymi badaniami spermy
- Pigułki hamujące owulację, zawierające tylko progesteron (tzn. dezogestrel)

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

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

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

Testy ciążowe

U kobiet w wieku rozrodczym jest konieczne wykonanie pod nadzorem lekarza testów ciążowych o minimalnej czułości 25 mIU/mL zgodnie z miejscową praktyką, jak opisano poniżej. Jest to konieczne również u kobiet w wieku rozrodczym, które bezwzględnie i nieprzerwanie zachowują abstynencję seksualną. W idealnym przypadku test ciążowy, wypisanie recepty i wydanie produktu leczniczego powinny odbyć się tego samego dnia. Kobietom w wieku rozrodczym, pomalidomid powinien zostać wydany w ciągu 7 dni od jego przepisania.

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

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

Dodatkowe środki ostrożności

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

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

Osoby należące do fachowego personelu medycznego i opiekunowie powinni nosić rękawiczki jednorazowe podczas dotykania blistra lub kapsułki. Kobiety w ciąży lub przypuszczające, że mogą być w ciąży, nie powinny dotykać blistra ani kapsułki (patrz punkt 6.6).

Materiały edukacyjne, ograniczenia w zakresie przepisywania oraz wydawania leku

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dostarczy pracownikom opieki zdrowotnej materiały edukacyjne, aby ułatwić pacjentom uniknięcie ekspozycji płodu na pomalidomid i podkreślić ostrzeżenia dotyczące teratogenności pomalidomidu, oraz dostarczyć porady na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i wskazówki o konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarz przepisujący lek musi poinformować pacjenta o znanym zagrożeniu związanym z działaniem teratogennym leku oraz o ścisłych zasadach postępowania dotyczących zapobiegania ciąży określonych w programie zapobiegania ciąży, a także musi przekazać odpowiednią broszurę edukacyjną dla pacjenta, kartę pacjenta i (lub) narzędzie równoważne według ustaleń z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi. W porozumieniu z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi wdrożono program kontrolowanego dostępu obejmujący wykorzystanie kart pacjenta i (lub) równoważnego narzędzia do kontrolowania przepisywania i (lub) wydawania leku oraz zbierania informacji związanych ze wskazaniem, mający na celu monitorowanie wykorzystania produktu leczniczego poza wskazaniami na terenie danego kraju. W sytuacji idealnej, przeprowadzenie testu ciążowego, wystawienie recepty oraz wydanie leku powinno mieć miejsce tego samego dnia. Wydanie pomalidomidu kobietom w wieku rozrodczym powinno nastąpić w ciągu 7 dni po wystawieniu recepty, po przeprowadzeniu nadzorowanego przez pracownika opieki zdrowotnej testu ciążowego z wynikiem negatywnym. Kobietom w wieku rozrodczym można przepisać produkt leczniczy maksymalnie na 4 tygodnie leczenia, zgodnie ze schematami dawkowania stosowanymi w zarejestrowanych wskazaniach (patrz punkt 4.2), natomiast wszystkim pozostałym pacjentom maksymalnie na 12 tygodni leczenia.

Hematologiczne zdarzenia niepożądane

Neutropenia była, przed niedokrwistością i trombocytopenią, najczęściej zgłaszanym hematologicznym działaniem niepożądanym 3. lub 4. stopnia u pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim. Pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich hematologiczne reakcje niepożądane, szczególnie neutropenia. Należy pouczyć pacjentów, aby bezzwłocznie zgłaszali epizody gorączki. Lekarze powinni obserwować, czy nie występują u pacjentów objawy krwawienia,

w tym krwawienia z nosa, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że zwiększają ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.8). Morfologia krwi z rozmazem powinna być monitorowana na początku leczenia, raz w tygodniu przez 8 pierwszych tygodni leczenia, a następnie raz w miesiącu. Konieczne może być dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2). U pacjentów może być konieczne zastosowanie produktów krwiopochodnych i (lub) czynników wzrostu.

Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe

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

Zaburzenia czynności tarczycy

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

Neuropatia obwodowa

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

Istotne zaburzenia czynności serca

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

Zespół rozpadu guza

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

Drugie pierwotne nowotwory

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

Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne

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

Zawroty głowy i splątanie

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

Śródmiąższowa choroba płuc

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów leczonych pomalidomidem obserwowano znacząco podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej oraz stężenie bilirubiny (patrz punkt 4.8). Odnotowano również przypadki zapalenia wątroby skutkujące zakończeniem leczenia pomalidomidem. Przez pierwsze 6 miesięcy leczenia pomalidomidem zaleca się regularne monitorowanie czynności wątroby, a później zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zakażenia

U pacjentów przyjmujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, którzy byli w przeszłości zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), rzadko zgłaszano reaktywację zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach prowadziło to do ostrej niewydolności wątroby, co skutkowało zakończeniem leczenia pomalidomidem. Przed rozpoczęciem leczenia pomalidomidem należy wykonać badanie w kierunku nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B. W przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem zakażenia HBV zaleca się konsultację z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Należy zachować środki ostrożności, jeśli pomalidomid

w skojarzeniu z deksametazonem jest stosowany u pacjentów zakażonych w przeszłości HBV, w tym u pacjentów HBc dodatnich, ale HBsAg negatywnych. Tacy pacjenci powinni być poddani dokładnej obserwacji w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia HBV przez cały okres leczenia.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PWL)

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

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

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

Zawartość sodu

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

Zawartość laktozy
Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Zawartość barwników azowych
Ten produkt leczniczy zawiera żółcień pomarańczową FCF (E 110). Może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ pomalidomidu na inne produkty lecznicze

Nie przewiduje się, aby pomalidomid podawany jednocześnie z substratami izoenzymów cytochromu P450 lub transporterów powodował istotne klinicznie interakcje farmakokinetyczne spowodowane hamowaniem bądź indukowaniem tych izoenzymów lub hamowaniem transporterów. Prawdopodobieństwo wystąpienia takich interakcji, w tym możliwy wpływ pomalidomidu na farmakokinetykę złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie zostało ocenione klinicznie (patrz punkt 4.4 Teratogenność).

Wpływ innych produktów leczniczych na pomalidomid

Pomalidomid jest częściowo metabolizowany przez CYP1A2 i CYP3A4/5. Jest on również substratem dla glikoproteiny P. Jednoczesne podawanie pomalidomidu z ketokonazolem - silnym inhibitorem CYP3A4/5 i glikoproteiny P, lub karbamazepiną - silnym induktorem CYP3A4/5, nie miało istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na pomalidomid. Jednoczesne stosowanie fluwoksaminy – silnego

inhibitora CYP1A2 z pomalidomidem w obecności ketokonazolu, zwiększało średnią ekspozycję na pomalidomid o 107% z 90% przedziałem ufności [91% do 124%] w porównaniu do stosowania pomalidomidu z ketokonazolem. W drugim badaniu, oceniającym wyłącznie wpływ inhibitora CYP1A2 na metabolizm, jednoczesne podawanie samej fluwoksaminy z pomalidomidem, zwiększało średnią ekspozycję na pomalidomid o 125% z 90% przedziałem ufności [98% do 157%] w porównaniu do podawania samego pomalidomidu. Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), należy zmniejszyć dawkę pomalidomidu o 50%.

Deksametazon

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

Ciąża

Należy spodziewać się działania teratogennego pomalidomidu u ludzi. Produkt leczniczy Pomalidomide Eugia jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że są spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

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

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem
Najczęściej zgłaszanymi w badaniach klinicznych działaniami niepożądanymi były zaburzenia krwi oraz układu chłonnego, w tym niedokrwistość (45,7%), neutropenia (45,3%) oraz trombocytopenia (27%); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym zmęczenie (28,3%), gorączka (21%), obrzęk obwodowy (13%); zakażenia i zarażenia pasożytnicze, w tym zapalenie płuc (10,7%). Działania niepożądane dotyczące neuropatii obwodowej zgłoszono u 12,3% pacjentów, natomiast żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej - u 3,3% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym neutropenia (41,7%), niedokrwistość (27%) i trombocytopenia (20,7%); zakażenia i zarażenia pasożytnicze, w tym zapalenie płuc (9%); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym zmęczenie (4,7%), gorączka (3%) oraz obrzęk obwodowy (1,3%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było zapalenie płuc (9.3%). Inne zgłaszane ciężkie działania niepożądane obejmowały gorączkę neutropeniczną (4%), neutropenię (2,0%), trombocytopenię (1,7%) oraz zdarzenia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (1,7%).

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Częstości działań niepożądanych zdefiniowano zgodnie z aktualnymi wytycznymi i są one następujące: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Skojarzone leczenie	**Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem**		**Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem**	
Klasyfikacja układów i narządów/ Zalecana terminologia	**Wszystkie działania niepożądane**	**Działania niepożądane 3.-4. stopnia**	**Wszystkie działania niepożądane**	**Działania niepożądane 3.-4. stopnia**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Zapalenie płuc	Bardzo często	Bardzo często	-	-
Zapalenie płuc (zakażenia bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze, w tym zakażenia oportunistyczne)	-	-	Bardzo często	Często
Zapalenie oskrzeli	Bardzo często	Często	Często	Niezbyt często
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często	Często	Często	Często
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często	-	-	-
Posocznica	Często	Często	-	-
Wstrząs septyczny	Często	Często	-	-
Posocznica neutropeniczna	-	-	Często	Często
Zapalenie jelita grubego wywołane przez *Clostridium difficile*	Często	Często	-	-
Bronchopneumonia	-	-	Często	Często
Zakażenie dróg oddechowych	Często	Często	Często	Często
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	Często	Często	-	-
Zakażenie płuc	Często	Niezbyt często	-	-
Grypa	Bardzo często	Często	-	-
Zapalenie oskrzelików	Często	Często	-	-
Zakażenie dróg moczowych	Bardzo często	Często	-	-
Zapalenie nosogardzieli	-	-	Często	-
Półpasiec	-	-	Często	Niezbyt często
Reaktywacja zapalenia wątroby typu B	-	-	Częstość nieznana*	Częstość nieznana*
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
Rak podstawnokomórkowy	Często	Niezbyt często	-	-
Rak podstawnokomórkowy skóry	-	-	Niezbyt często	Niezbyt często
Rak płaskonabłonkowy skóry	-	-	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Neutropenia	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Trombocytopenia	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Leukopenia	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Niedokrwistość	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Gorączka neutropeniczna	Często	Często	Często	Często
Limfopenia	Często	Często	-	-
Pancytopenia	-	-	Często*	Często*
Zaburzenia układu immunologicznego				
Obrzęk naczynioruchowy	-	-	Często*	Niezbyt często*
Pokrzywka	-	-	Często*	Niezbyt często*
Reakcja anafilaktyczna	Częstość nieznana*	Częstość nieznana*	-	-

Odrzucenie przeszczepu narządu miąższowego	Częstość nieznana*	-	-	-
Zaburzenia endokrynologiczne				
Niedoczynność tarczycy	Niezbyt często*	-	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Hipokaliemia	Bardzo często	Często	-	-
Hiperglikemia	Bardzo często	Często	-	-
Hipomagnezemia	Często	Często	-	-
Hipokalcemia	Często	Często	-	-
Hipofosfatemia	Często	Często	-	-
Hiperkaliemia	Często	Często	Często	Często
Hiperkalcemia	Często	Często	-	-
Hiponatremia	-	-	Często	Często
Zmniejszony apetyt	-	-	Bardzo często	Niezbyt często
Hiperurykemia	-	-	Często*	Często*
Zespół rozpadu guza	-	-	Niezbyt często*	Niezbyt często*
Zaburzenia psychiczne				
Bezsenność	Bardzo często	Często	-	-
Depresja	Często	Często	-	-
Splątanie	-	-	Często	Często
Zaburzenia układu nerwowego				
Neuropatia obwodowa czuciowa	Bardzo często	Często	Często	Niezbyt często
Zawroty głowy	Bardzo często	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Drżenie	Bardzo często	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Omdlenie	Często	Często	-	-
Neuropatia obwodowa czuciowo-ruchowa	Często	Często	-	-
Parestezje	Często	-	-	-
Zaburzenia smaku	Często	-	-	-
Zmniejszony poziom świadomości	-	-	Często	Często
Krwotok wewnątrzczaszkowy	-	-	Często*	Niezbyt często*
Udar mózgu	-	-	Niezbyt często*	Niezbyt często*
Zaburzenia oka				
Zaćma	Często	Często	-	-
Zaburzenia ucha i błędnika				
Zawroty głowy	-	-	Często	Często
Zaburzenia serca				
Migotanie przedsionków	Bardzo często	Często	Często*	Często*
Niewydolność serca	-	-	Często*	Często*
Zawał mięśnia sercowego	-	-	Często*	Niezbyt często*
Zaburzenia naczyniowe				
Zakrzepica żył głębokich	Często	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Niedociśnienie tętnicze	Często	Często	-	-
Nadciśnienie tętnicze	Często	Często	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Duszność	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Kaszel	Bardzo często	-	Bardzo często	Niezbyt często
Zatorowość płucna	Często	Często	Często	Niezbyt często
Krwawienie z nosa	-	-	Często*	Niezbyt często*
Śródmiąższowa choroba płuc	-	-	Często*	Niezbyt często*
Zaburzenia żołądka i jelit				

Biegunka	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Wymioty	Bardzo często	Często	Często	Często
Nudności	Bardzo często	Niezbyt często	Bardzo często	Niezbyt często
Zaparcia	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Ból brzucha	Bardzo często	Często	-	-
Ból nadbrzusza	Często	Niezbyt często	-	-
Zapalenie jamy ustnej	Często	Niezbyt często	-	-
Suchość w jamie ustnej	Często	-	-	-
Rozdęcie jamy brzusznej	Często	Niezbyt często	-	-
Krwawienie z przewodu pokarmowego	-	-	Często	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Hiperbilirubinemia	-	-	Niezbyt często	Niezbyt często
Zapalenie wątroby	-	-	Niezbyt często*	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Wysypka	Bardzo często	Często	Często	Często
Świąd	-	-	Często	-
Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi	-	-	Częstość nieznana*	Częstość nieznana*
Toksyczna rozpływna martwica naskórka	-	-	Częstość nieznana*	Częstość nieznana*
Zespół Stevensa-Johnsona	-	-	Częstość nieznana*	Częstość nieznana*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Osłabienie mięśni	Bardzo często	Często	-	-
Ból pleców	Bardzo często	Często	-	-
Ból kości	Często	Niezbyt często	Bardzo często	Często
Kurcze mięśni	Bardzo często	-	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Ostre uszkodzenie nerek	Często	Często	-	-
Przewlekłe uszkodzenie nerek	Często	Często	-	-
Zatrzymanie moczu	Często	Często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia czynności nerek	-	-	Często	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
Ból w obrębie miednicy	-	-	Często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Zmęczenie	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Gorączka	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Obrzęk obwodowy	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego	Często	Często	-	-
Obrzęk	Często	Często	-	-
Badania diagnostyczne				
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Często	Często	Często	Często
Zmniejszenie masy ciała	Często	Często	-	-
Zmniejszona liczba neutrofili	-	-	Często	Często
Zmniejszona liczba białych krwinek	-	-	Często	Często
Zmniejszona liczba płytek krwi	-	-	Często	Często

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	-	-	Często*	Niezbyt często*
Urazy, zatrucia i powikłania zabiegowe				
Wywracanie się	Często	Często	-	-

* Zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

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

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

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

Zakażenie
Zakażenie było najczęstszym niehematologicznym objawem toksyczności.

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

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe
Wszystkim pacjentom uczestniczącym w badaniach klinicznych obowiązkowo podawano zapobiegawczo kwas acetylosalicylowy (oraz u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka inne leki przeciwzakrzepowe). Zaleca się leczenie przeciwzakrzepowe, o ile nie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inne leki immunosupresyjne,
kod ATC: L04AX06

Mechanizm działania

Pomalidomid wykazuje bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe na szpiczaka, działanie immunomodulujące oraz hamuje wzrost szpiczaka mnogiego poprzez zahamowanie wzrostu guza. Pomalidomid hamuje w szczególności proliferację i indukuje apoptozę nowotworowych komórek hematopoetycznych. Ponadto, pomalidomid hamuje proliferację linii komórkowych szpiczaka mnogiego opornych na lenalidomid i wykazuje działanie synergistyczne z deksametazonem w indukowaniu apoptozy komórek guza, zarówno na linie komórkowe wrażliwe na lenalidomid, jak i na linie komórkowe oporne na lenalidomid. Pomalidomid zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek NK (ang. natural killer) oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF-α i IL-6) przez monocyty.
Pomalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonka.

Pomalidomid wiąże się bezpośrednio z białkiem o nazwie cereblon (CRBN), stanowiącym część kompleksu ligazy E3, w skład którego wchodzą białko wiążące uszkodzony kwas dezoksyrybonukleinowy (DNA) 1 (ang. deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1, DDB1), kulina 4 (ang. cullin 4, CUL4) oraz regulator kulin-1 (Roc1), i może hamować autoubikwitynację białka CRBN w kompleksie. Ligazy ubikwitynowe E3 odpowiadają za poliubikwitynację różnorodnych białek substratowych, co może częściowo wyjaśniać plejotropowe efekty komórkowe obserwowane w przypadku leczenia pomalidomidem.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

Podsumowanie ogólnych danych dotyczących skuteczności przedstawiono w Tabeli 8 dla 26 października 2017 r. jako daty zakończenia zbierania danych. Krzywą Kaplana-Meiera dla PFS w populacji ITT przedstawiono na Rysunku 1.

Tabela 8. Podsumowanie ogólnych danych dotyczących skuteczności

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

Btz = bortezomib; CI = przedział ufności (ang. confidence interval); CR = odpowiedź całkowita (ang. complete response); DoR = czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response); HR = współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio); LD-Dex = deksametazon w małej dawce (ang. low-dose dexamethasone); OR = iloraz szans (ang. odds ratio); ORR = ogólny odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate); PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. progression free survival); POM = pomalidomid; PR = odpowiedź częściowa (ang. partial response); sCR = rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. stringent complete response); VGPR = bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. very good partial response).

[a] Mediana w oparciu o estymację Kaplana-Meiera.

[b] 95% CI dla mediany.

[c] W oparciu o model proporcjonalnego ryzyka Coxa.

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

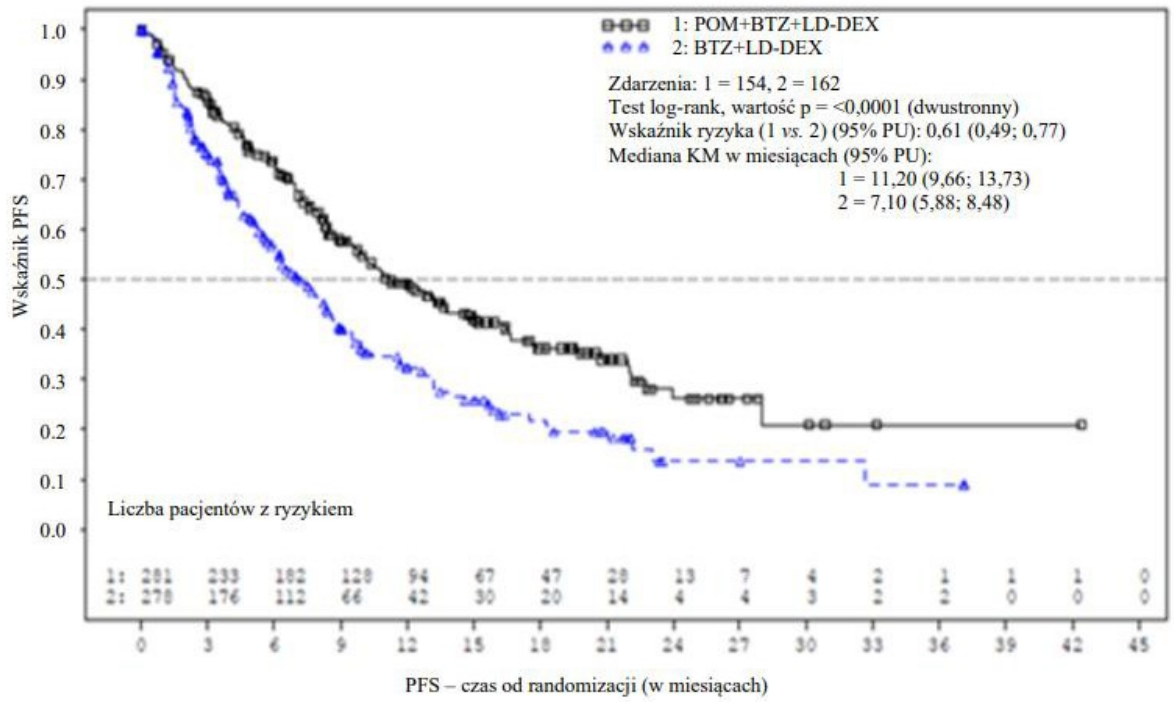
[e] Iloraz szans dotyczy stosunku Pom + Btz + LD-Dex:Btz + LD-Dex.

[f] Wartość p w oparciu o test CMH, stratyfikowany według wieku (≤ 75 w porównaniu do > 75 lat), liczby uprzednio stosowanych schematów leczenia przeciwszpiczakowego (1 w porównaniu do > 1) oraz stężenia beta-2-mikroglubuliny w czasie badań przesiewowych (< 3,5 mg/L w porównaniu do ≥ 3,5 mg/L; ≤ 5,5 mg/L w porównaniu do > 5,5 mg/L).

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

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

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



Zakończenie zbierania danych: 26 października 2017 r.

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

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem oceniono w wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym fazy III (badanie CC-4047-MM-003), w którym porównywano leczenie pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w małej dawce (Pom+LD-Dex) do leczenia dużymi dawkami samego deksametazonu (HD-Dex) u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, leczonych uprzednio co najmniej dwoma schematami leczenia obejmującymi lenalidomid i bortezomib, z progresją choroby w ostatnim leczeniu. Do badania włączono w sumie 455 pacjentów: 302 do grupy Pom+LD-Dex i 153 do grupy HD-Dex. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (59%) rasy kaukaskiej (79%); mediana wieku dla całkowitej populacji wynosiła 64 lata (min; max: 35; 87 lat).

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

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia wolny od progresji choroby według kryteriów IMWG. W populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT), mediana czasu PFS określana przez niezależną komisję oceniającą odpowiedź na leczenie (IRAC) na podstawie kryteriów IMWG wynosiła 15,7 tygodnia (95% CI: 13,0; 20,1) w grupie Pom + LD-Dex; szacunkowy 26-tygodniowy współczynnik czasu wolnego od zdarzenia wyniósł 35,99% (±3,46%).

W grupie HD-Dex mediana czasu PFS wyniosła 8 tygodni (95% CI: 7,0; 9,0); szacunkowy 26-tygodniowy wskaźnik czasu przeżycia wolnego od zdarzenia wynosił 12,15% (±3,63%).

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

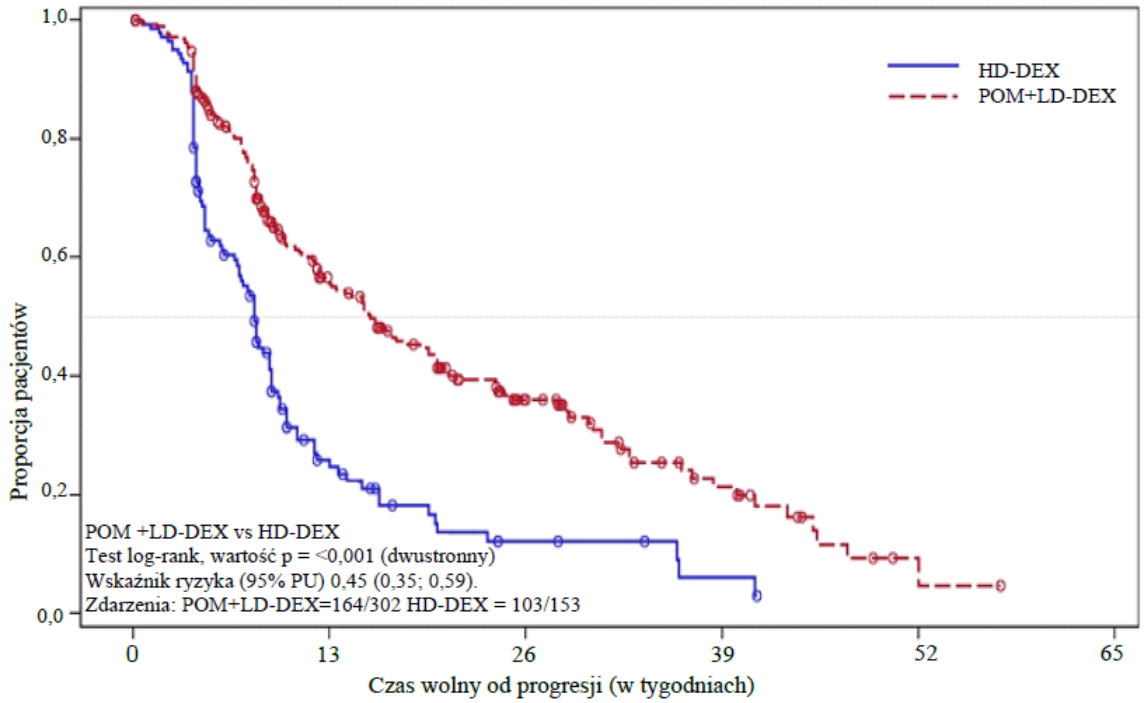
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w populacji ITT jest podsumowany w Tabeli 9. Krzywą Kaplana-Meiera dla PFS w populacji ITT przedstawiono na Rysunku 2.

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

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

Uwaga: CI = przedział ufności; IRAC = niezależna komisja oceniająca odpowiedź na leczenie; NE = niepodlegające estymacji (ang. not estimable).
[a] Mediana w oparciu o estymację Kaplana-Meiera.
[b] 95% przedział ufności dla mediany czasu przeżycia wolnego od progresji.
[c] W oparciu o model proporcjonalnego ryzyka Coxa porównujący funkcje ryzyka związane z grupami leczenia, stratyfikowanymi ze względu na wiek (≤ 75 w porównaniu do > 75), chorej populacji (oporni na lenalidomid i bortezomib w porównaniu do nieoporni na obie substancje czynne), liczby uprzednich terapii przeciw szpiczakowi (= 2 w porównaniu do > 2).
[d] Wartość p w oparciu o stratyfikowany test log-rank z tymi samymi stratyfikującymi czynnikami, jak w modelu Coxa powyżej.
Zakończenie zbierania danych: 7 września 2012 r.

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



Zakończenie zbierania danych: 7 września 2012 r.

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

Przeżywalność ogółem (OS) populacji ITT jest podsumowana w Tabeli 10. Krzywą Kaplana-Meiera dla OS w populacji ITT przedstawiono na Rysunku 3.

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

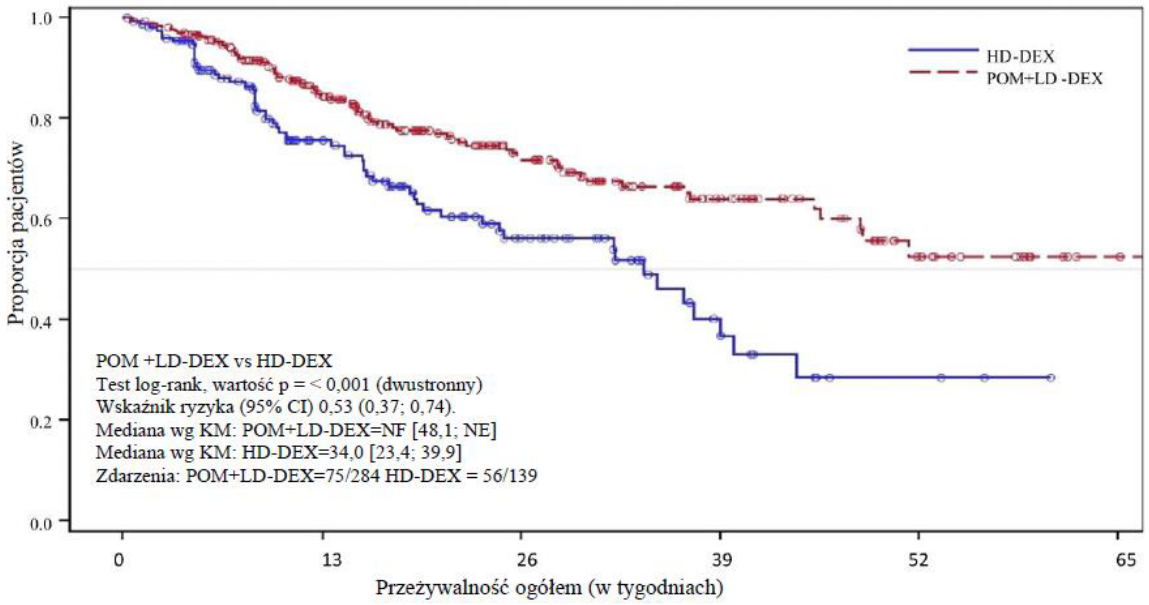
Tabela 10. Przeżywalność ogółem (OS): Populacja ITT

	Dane statystyczne	**Pom+LD-Dex (N=302)**	**HD-Dex (N=153)**
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Ucięty	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Zakończony zgonem	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Czas przeżycia (tygodnie)	Mediana[a]	NE	34,0
	Dwustronny 95% CI[b]	[48,1; NE]	[23,4; 39,9]
Współczynnik ryzyka (Pom+LD-DEX:HD-Dex) [Dwustronny 95% CI[c]]		0,53 [0,37; 0,74]	
Test log-rank dwustronny, wartość p[d]		<0,001	

Uwaga: CI = przedział ufności; NE = niepodlegające estymacji.
[a] Mediana w oparciu o estymację Kaplana-Meiera.
[b] 95% przedział ufności dla mediany przeżywalności ogółem.
[c] W oparciu o model proporcjonalnego ryzyka Coxa porównujący funkcje ryzyk związane z grupami

leczenia.
[d] Wartość p w oparciu o niestratyfikowany test log-rank.
Zakończenie zbierania danych: 7 września 2012 r.

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



Zakończenie zbierania danych: 7 września 2012 r.

Dzieci i młodzież

W prowadzonym metodą otwartej próby w jednej grupie badaniu fazy I, obejmującym zwiększanie dawki, ustalono, że maksymalna dawka tolerowana (ang. maximum tolerated dose, MTD) lub zalecana dawka do stosowania w fazie II (ang. recommended phase2 dose, RP2D) pomalidomidu u dzieci i młodzieży wynosi 2,6 mg/m^2 pc. na dobę w podaniu doustnym od Dnia 1. do Dnia 21. w ramach powtarzającego się 28-dniowego cyklu.
Nie wykazano skuteczności w wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby, w grupach równoległych, badaniu fazy II, obejmującym 52 z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 18 lat leczonych z zastosowaniem pomalidomidu, u których doszło do nawrotu albo progresji glejaka o wysokim stopniu złośliwości, rdzeniaka zarodkowego, wyściółczaka albo rozlanego glejaka pnia mózgu (ang. diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG) pierwotnie zlokalizowanego w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).
W badaniu fazy II, u dwóch pacjentów z grupy uczestników z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (N=19) wystąpiła odpowiedź zgodna z definicją w protokole; u jednego z tych pacjentów wystąpiła odpowiedź częściowa (PR), a u drugiego doszło do długotrwałej stabilizacji choroby (ang. stable disease, SD), czego rezultatem był wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. objective response, OR) i długoterminowej stabilizacji choroby wynoszący 10,5% (95% przedział ufności: 1,3; 33,1). U jednego pacjenta z grupy z wyściółczakiem (N=9) doszło do długotrwałej stabilizacji choroby, czego rezultatem był wskaźnik obiektywnej odpowiedzi i długoterminowej stabilizacji choroby wynoszący 11,1% (95% przedział ufności: 0,3; 48,2). U żadnego z pacjentów należących do grup uczestników z rozlanym glejakiem pnia mózgu (DIPG) (N=9) albo rdzeniakiem zarodkowym (N=9) kwalifikujących się do oceny, nie zaobserwowano potwierdzonej odpowiedzi obiektywnej ani długotrwałej stabilizacji choroby. W żadnej z czterech grup równoległych ocenianych w tym badaniu fazy II nie osiągnięto głównego punktu końcowego dotyczącego wskaźnika odpowiedzi obiektywnej ani długoterminowej stabilizacji choroby.
Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu u dzieci i młodzieży był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa u osób dorosłych. Parametry farmakokinetyczne (PK) oceniono w ramach zintegrowanej analizy farmakokinetycznej badań fazy I i II i stwierdzono, że nie występują istotne różnice względem tych zaobserwowanych u pacjentów dorosłych (patrz punkt 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Dominującymi szlakami metabolicznymi wydalanej radioaktywności są hydroksylacja z następującą glukuronidacją lub hydroliza. W badaniach *in vitro*, zidentyfikowano CYP1A2 i CYP3A4 jako podstawowe izoenzymy biorące udział w hydroksylacji pomalidomidu za pośrednictwem cytochromu P450 (CYP), dodatkowo z niewielkim udziałem CYP2C19 i CYP2D6. Pomalidomid *in vitro* jest również substratem glikoproteiny P (P-gp). Jednoczesne podawanie pomalidomidu z ketokonazolem - silnym inhibitorem CYP3A4/5 i glikoproteiny P, lub karbamazepiną - silnym induktorem CYP3A4/5, nie miało istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na pomalidomid. Jednoczesne stosowanie fluwoksaminy - silnego inhibitora CYP1A2 z pomalidomidem w obecności ketokonazolu, zwiększało średnią ekspozycję na pomalidomid o 107% z 90% przedziałem ufności [91% do 124%], w porównaniu do stosowania pomalidomidu z ketokonazolem. W drugim badaniu, oceniającym wyłącznie wpływ inhibitora CYP1A2 na metabolizm, jednoczesne podawanie samej fluwoksaminy z pomalidomidem, zwiększało średnią ekspozycję na pomalidomid o 125% z 90% przedziałem ufności [98% do 157%] w porównaniu do podawania samego pomalidomidu. Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), należy zmniejszyć dawkę pomalidomidu o 50%. Podawanie pomalidomidu palaczom tytoniu, o którym wiadomo, że indukuje izoformę CYP1A2, nie miało istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na pomalidomid w porównaniu do ekspozycji na pomalidomid obserwowanej u osób niepalących.

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

Eliminacja

U zdrowych osób mediana okresu półtrwania pomalidomidu w fazie eliminacji, wynosi około 9,5

godziny i około 7,5 godziny u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Średni całkowity klirens (CL/F) pomalidomidu wynosi około 7-10 L/h.

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

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

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

Farmakokinetyka populacyjna

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

Dzieci i młodzież

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej pomalidomidu u dzieci i młodych osób dorosłych, u których doszło do nawrotu albo progresji pierwotnego guza mózgu, mediana T_{max} wynosiła od dwóch do czterech godzin po podaniu dawki i odpowiadała wartościom średnich geometrycznych C_{max} (CV%) wynoszącym 74,8 (59,4%), 79,2 (51,7%) i 104 (18,3%) ng/mL odpowiednio dla dawek 1,9, 2,6 i 3,4 mg/m^2 pc. Tendencja w przypadku AUC_{0-24} i AUC_{0-inf} była podobna: dla dwóch mniejszych dawek łączna ekspozycja wahała się w zakresie od około 700 do 800 h·ng/mL, a dla większej dawki wynosiła około 1200 h·ng/mL. Dane szacunkowe dotyczące okresu półtrwania wahały się w zakresie od około 5 do 7 godzin. W przypadku maksymalnej dawki tolerowanej nie występowały wyraźne tendencje, które można by powiązać ze stratyfikacją według wieku i stosowaniem steroidów.
Z danych wynika, że wartość AUC zwiększyła się w sposób niemal proporcjonalny do zwiększenia dawki pomalidomidu, a zwiększenie C_{max} było zasadniczo mniejsze niż proporcjonalne.

Farmakokinetykę pomalidomidu po podaniu doustnym w dawce od 1,9 mg/m^2 pc. na dobę do 3,4 mg/m^2 pc. na dobę zbadano u 70 pacjentów w wieku od 4 do 20 lat w ramach zintegrowanej analizy badań fazy I i II dotyczącej wznowy albo progresji guzów mózgu u dzieci i młodzieży. Profile zależności stężenia pomalidomidu od czasu zostały odpowiednio opisane z zastosowaniem jednokompartmentowego modelu farmakokinetycznego wchłaniania i eliminacji pierwszego rzędu. Farmakokinetyka pomalidomidu miała charakterystykę liniową i niezależną od czasu oraz umiarkowaną zmienność. Typowe wartości CL/F, Vc/F, Ka i czasu opóźnienia wchłaniania pomalidomidu wynosiły odpowiednio 3,94 L/h, 43,0 L, 1,45 h^{-1} oraz 0,454 h. Okres półtrwania pomalidomidu w końcowej fazie eliminacji wynosił 7,33 godziny. Z wyjątkiem wartości powierzchni ciała (pc.) żadna z badanych zmiennych towarzyszących, w tym wiek i płeć, nie miała wpływu na farmakokinetykę pomalidomidu. Chociaż pc. została określona jako statystycznie istotna zmienna towarzysząca CL/F i Vc/F pomalidomidu, wpływ pc. na parametry ekspozycji nie został uznany za klinicznie istotny.
Zasadniczo, między dziećmi a pacjentami dorosłymi nie występują istotne różnice w zakresie farmakokinetyki pomalidomidu.

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym

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

Pomalidomid oceniano u małp w trwających do 9 miesięcy badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym. W badaniach tych małpy wykazywały większą od szczurów wrażliwość na działanie pomalidomidu. Główne objawy toksyczności obserwowane u małp dotyczyły układu krwiotwórczego/siateczkowo-śródbłonkowego. U małp, w 9-miesięcznym badaniu z zastosowaniem dawek 0,05 mg/kg mc. na dobę, 0,1 mg/kg mc. na dobę i 1 mg/kg mc. na dobę, w przypadku dawki 1 mg/kg mc. na dobę obserwowano zachorowalność i wczesną eutanazję u 6 zwierząt, które przypisywano wynikom działania immunosupresyjnego (zakażeniom gronkowcowym, zmniejszeniu liczby limfocytów we krwi obwodowej, przewlekłemu zapaleniu jelita grubego, zmniejszeniu masy tkanki limfoidalnej oraz małej liczbie komórek szpiku kostnego) występującego w przypadku dużych

ekspozycji na pomalidomid (15-krotny współczynnik ekspozycji względem dawki klinicznej 4 mg dawki). Te wyniki działania immunosupresyjnego zakończyły się eutanazją 4 małp z powodu złego stanu zdrowia (wodniste stolce, brak apetytu, zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu i utrata masy ciała); ocena histopatologiczna tych zwierząt wykazała, przewlekłe zapalenie jelita grubego i atrofię kosmków jelita cienkiego. Zakażenie gronkowcem obserwowano u 4 małp; u 3 z tych zwierząt uzyskano pozytywną odpowiedź na leczenie antybiotykami, 1 zwierzę zmarło bez leczenia. Ponadto, u 1 z małp objawy odpowiadające ostrej białaczce szpikowej doprowadziły do eutanazji; obserwacje kliniczne oraz zmiany patologiczne pod względem klinicznym i (lub) zmiany w obrębie szpiku kostnego obserwowane u tego zwierzęcia były zgodne z objawami immunosupresji. Dla dawki 1 mg/kg mc. na dobę obserwowano również minimalną lub łagodną proliferację przewodów żółciowych związaną ze wzrostem aktywności fosfatazy zasadowej i GGTP. Ocena zwierząt, które powróciły do zdrowia wskazywała, że wszystkie związane z leczeniem objawy ustępowały po 8 tygodniach po zaprzestaniu leczenia. Nie dotyczyło to proliferacji wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych obserwowanej u jednego zwierzęcia z grupy otrzymującej dawkę 1 mg/kg mc. na dobę. Dawki, po których nie obserwuje się działań niepożądanych (ang. no observed adverse effect level, NOAEL) wynosiły 0,1 mg/kg mc. na dobę (0,5-krotny współczynnik ekspozycji względem dawki klinicznej 4 mg dawki).

Genotoksyczność/rakotwórczość

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

Płodność i wczesny rozwój zarodkowy

W badaniach dotyczących płodności i wczesnego rozwoju zarodkowego u szczurów, pomalidomid podawano samcom i samicom w dawkach 25 mg/kg mc. na dobę, 250 mg/kg mc. na dobę i 1000 mg/kg mc. na dobę. Badanie macicy w 13. dniu ciąży wykazało zmniejszenie liczby ruchliwych zarodków oraz zwiększenie liczby zarodków utraconych po implantacji przy wszystkich dawkach. W związku z tym, dawki, po których nie obserwuje się działań niepożądanych (NOAEL) w odniesieniu do obserwowanych zdarzeń, były mniejsze niż 25 mg/kg mc. na dobę [AUC_{24h} wynosiło 39960 ng•h/mL (nanogram•godzina/mililitr) dla tej najmniejszej badanej dawki, a współczynnik ekspozycji wyniósł 99 względem dawki klinicznej 4 mg]. W przypadku, gdy leczone samce sparowano z nieleczonymi samicami, wszystkie parametry maciczne były porównywalne do parametrów w grupie kontrolnej. Na podstawie tych wyników, obserwowane skutki przypisano leczeniu samic.

Rozwój zarodkowo-płodowy

Zarówno u szczurów jak i u królików stwierdzono teratogenne działanie pomalidomidu w okresie głównej organogenezy. W badaniu dotyczącym rozwoju zarodkowo-płodowego u szczura po wszystkich wielkościach dawek (25 mg/kg mc. na dobę, 250 mg/kg mc. na dobę i 1000 mg/kg mc. na dobę) obserwowano wady wrodzone, jak brak pęcherza moczowego, brak gruczołu tarczycowego, unieruchomienie i pozaosiowe ustawienie elementów odcinka lędźwiowego i piersiowego kręgosłupa [łuki centralne i (lub) nerwowe].

W badaniu tym nie obserwowano toksycznego działania na matkę. Z tego względu dawki NOAEL dla matki wynosiły 1000 mg/kg mc. na dobę, natomiast dawki NOAEL dla toksycznego wpływu na rozwój były mniejsze niż 25 mg/kg mc. na dobę (AUC_{24h} wynosiło 34340 ng•h/mL w 17. dniu ciąży dla najmniejszej badanej dawki, a współczynnik ekspozycji wyniósł 85 względem dawki klinicznej 4 mg). U królików, w zakresie dawek od 10 mg/kg mc. do 250 mg/kg mc., pomalidomid powodował wady rozwoju zarodkowo-płodowego. Większa liczba nieprawidłowości serca była obserwowana po wszystkich dawkach, a znacznie większa po dawce 250 mg/kg mc. na dobę. Po dawkach 100 mg/kg mc. na dobę i 250 mg/kg mc. na dobę występował nieznaczny wzrost utraty zarodków po

implantacji i nieznaczne zmniejszenie masy płodu. Po dawce 250 mg/kg mc. na dobę, wady wrodzone płodu obejmowały anomalie kończyn [zgięte i (lub) zrotowane kończyny przednie i (lub) tylne, nieprzyłączony palec lub brak palca], anomalie związane ze szkieletem (brak skostnienia śródręcza, nierówne ustawienie paliczka i śródręcza, brak palca, brak skostnienia paliczka oraz krótka, bez cech kostnienia lub wygięta kość piszczelowa); nieznaczne rozszerzenie komory bocznej w mózgu; nienaturalne położenie prawej tętnicy podobojczykowej; brak środkowego płata płuc; niskie ułożenie nerki; zaburzenia morfologiczne wątroby; częściowo lub całkowicie nieskostniała miednica; zwiększona średnia częstość występowania dodatkowych żeber oraz zmniejszona średnia częstość występowania skostnienia kości stępu. Po dawkach 100 mg/kg mc. na dobę oraz 250 mg/kg mc. na dobę obserwowano niewielkie zmniejszenie przyrostu masy ciała samic, znaczące zmniejszenie stężenia trójglicerydów oraz znaczące zmniejszenia całkowitej i względnej masy śledziony. Dawki NOAEL dla matki wynosiły 10 mg/kg mc. na dobę, natomiast dawki NOAEL dla toksycznego wpływu na rozwój były mniejsze niż 10 mg/kg mc. na dobę (AUC_{24h} wynosiło 418 ng•h/mL w 19. dniu ciąży dla najmniejszej badanej dawki, podobnie do tego uzyskanego dla dawki klinicznej 4 mg).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza bezwodna
Hypromeloza 2910 5 mPas
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Osłonka kapsułki

Pomalidomid SaneXcel, 2 mg, kapsułki, twarde
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Błękit brylantowy FCF (E 133)
Żółcień pomarańczowa FCF (E 110)

Pomalidomid SaneXcel, 3 mg, kapsułki, twarde
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Błękit brylantowy FCF (E 133)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Pomalidomid SaneXcel, 4 mg, kapsułki, twarde
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Błękit brylantowy FCF (E 133)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30ºC.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki pakowane są w nieprzezroczyste blistry z folii z polichlorku winylu (PVC)/ polichlorotrifluoroetylenu (PCTFE)/ polichlorku winylu (PVC)/ uszczelnione aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania 21 kapsułek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

J.J. Bishop Health a.s.
Rybná 682/14, Staré Město
110 00 Praga 1
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2 mg, pozwolenie nr:
3 mg, pozwolenie nr:
4 mg, pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO