

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pomalidomidă Stada 1 mg capsule
Pomalidomidă Stada 2 mg capsule
Pomalidomidă Stada 3 mg capsule
Pomalidomidă Stada 4 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Pomalidomidă Stada 1 mg capsule

Fiecare capsulă conține pomalidomidă 1 mg.

Pomalidomidă Stada 2 mg capsule

Fiecare capsulă conține pomalidomidă 2 mg.

Pomalidomidă Stada 3 mg capsule

Fiecare capsulă conține pomalidomidă 3 mg.

Pomalidomidă Stada 4 mg capsule

Fiecare capsulă conține pomalidomidă 4 mg.

Excipient(i) cu efect cunoscut

Fiecare capsulă de Pomalidomidă Stada 1 mg conține 25,1 mg izomalt.

Fiecare capsulă de Pomalidomidă Stada 2 mg conține 50,2 mg izomalt.

Fiecare capsulă de Pomalidomidă Stada 3 mg conține 75,3 mg izomalt.

Fiecare capsulă de Pomalidomidă Stada 4 mg conține 100,4 mg izomalt.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Pomalidomidă Stada 1 mg capsule

Capsulă cu capac galben opac și corp galben opac, de mărimea 4 (aproximativ 14 mm x 5 mm) imprimată cu cerneală neagră cu „LP” pe capac și „664” pe corp și conținând pulbere granulară galbenă.

Pomalidomidă Stada 2 mg capsule

Capsulă cu capac portocaliu opac și corp portocaliu opac, de mărimea 3 (aproximativ 16 mm x 6 mm) imprimată cu cerneală neagră cu „LP” pe capac și „665” pe corp și conținând pulbere granulară galbenă.

Pomalidomidă Stada 3 mg capsule

Capsulă cu capac opac albastru pudrat și corp opac albastru pudrat, de mărimea 2 (aproximativ 18 mm x 6 mm) imprimată cu cerneală neagră cu „LP” pe capac și „690” pe corp și conținând pulbere granulară galbenă.

Pomalidomidă Stada 4 mg capsule

Capsulă cu capac albastru opac și corp albastru opac, de mărimea 2 (aproximativ 18 mm x 6 mm) imprimată cu cerneală neagră cu „LP” pe capac și „667” pe corp și conținând pulbere granulară galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

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

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

Doze

Pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Doza inițială recomandată de pomalidomidă este de 4 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în Zilele 1 până la 14 ale fiecărui ciclu repetat de tratament de 21 zile.

Pomalidomida este administrată în asociere cu bortezomib și dexametazonă, așa cum este prezentat în Tabelul 1.

Doza inițială recomandată de bortezomib este de 1,3 mg/m², administrată o dată pe zi pe cale intravenoasă sau subcutanată, în zilele prezentate în Tabelul 1. Doza recomandată de dexametazonă este de 20 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele prezentate în Tabelul 1.

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

Tabelul 1. Schema terapeutică recomandată pentru pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

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

(4 mg)																				
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	•			•				•			•									
Dexametazonă (20 mg)*	•	•		•	•			•	•		•	•								

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

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

Modificarea sau întreruperea dozei de pomalidomidă

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

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

Tabelul 2. Instrucțiuni privind modificarea dozei de pomalidomidă[∞]

Toxicitate	Modificarea dozei
<u>Neutropenie*</u> NAN** < $0,5 \times 10^9/l$ sau neutropenie febrilă (febră $\geq 38,5^\circ C$ și NAN < $1 \times 10^9/l$)	Întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru restul ciclului. Monitorizarea săptămânală a HLG***.
NAN revine la $\geq 1 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Pentru fiecare scădere ulterioară < $0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
NAN revine la $\geq 1 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară..
<u>Trombocitopenie</u> <u>Număr de trombocite < $25 \times 10^9/l$</u>	Întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului. Monitorizarea săptămânală a HLG***.
Numărul de trombocite revine la $\geq 50 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară
Pentru fiecare scădere ulterioară < $25 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu pomalidomidă..
Numărul de trombocite revine la $\geq 50 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară..
<u>Erupție cutanată tranzitorie</u> <u>Erupție cutanată tranzitorie = gradul 2-3</u>	Se va lua în considerare întreruperea sau încetarea administrării tratamentului cu pomalidomidă.
Erupție cutanată tranzitorie = gradul 4 sau apariția veziculelor (inclusiv angioedem, reacție anafilactică, erupție cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspicionează sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET) sau reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome	Se va înceta definitiv tratamentul (vezi pct. 4.4).

Toxicitate	Modificarea dozei
sistemică (RMESS)).	
Altele <u>Alte reacții adverse mediate $\geq$ gradul 3 asociate pomalidomidei</u>	Întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru restul ciclului. Se va relua la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară, în următorul ciclu (reacția adversă trebuie să fie remisă sau ameliorată la $\leq$ gradul 2 înainte reluării dozelor).

[∞] Instrucțiunile privind modificarea dozei din acest tabel se aplică pomalidomidei în asociere cu bortezomib și dexametazonă și pomalidomidei în asociere cu dexametazonă.

*În caz de neutropenie, medicul trebuie să ia în considerare utilizarea factorilor de creștere.

**NAN – Număr absolut de neutrofile,

***HLG – Hemoleucograma cu formulă leucocitară.

Tabelul 3. Reducerea dozei de pomalidomidă[∞]

Nivel de doză	Doză de pomalidomidă pe cale orală
Doză inițială	4 mg
Nivel de doză -1	3 mg
Nivel de doză -2	2 mg
Nivel de doză -3	1 mg

[∞]Reducerea dozei din acest tabel se aplică pomalidomidei în asociere cu bortezomib și dexametazonă și pomalidomidei în asociere cu dexametazonă.

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

Inhibitori puternici ai CYP1A2

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

Modificarea sau întreruperea dozei de bortezomib

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

Modificarea sau întreruperea dozei de dexametazonă

Instrucțiunile privind întreruperea sau scăderea dozei pentru dexametazonă cu doză scăzută în cazul reacțiilor adverse asociate, sunt prezentate în Tabelele 4 și 5 de mai jos. Cu toate acestea, deciziile privind întreruperea sau reluarea dozei sunt la latitudinea medicului, conform Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP).

Tabelul 4. Instrucțiuni privind modificarea dozei de dexametazonă

Toxicitate	Modificarea dozei
Dispepsie = gradul 1-2	Se menține doza și se tratează cu blocați ai receptorilor histaminergici (H_2) sau medicamente echivalente. Se va scădea cu un nivel de doză dacă simptomele persistă.

Toxicitate	Modificarea dozei
Dispepsie $\geq$ gradul 3	Se întrerupe doza până când simptomele sunt controlate. Se adaugă un blocant H2 sau un medicament echivalent și se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Edem $\geq$ gradul 3	Se utilizează diuretice după cum este necesar și se scade doza cu un nivel de doză.
Confuzie sau modificări ale dispoziției $\geq$ gradul 2	Se întrerupe doza până la dispariția simptomelor. Se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Slăbiciune musculară $\geq$ gradul 2	Se întrerupe doza până la slăbiciune musculară $\leq$ gradul 1. Se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Hiperglicemie $\geq$ gradul 3	Se scade doza cu un nivel de dozaj. Se tratează cu insulină sau medicamente antidiabetice orale, după cum este necesar.
Pancreatită acută	Se oprește dexametazona din cadrul regimului terapeutic
Alte reacții adverse legate de dexametazonă $\geq$ gradul 3	Se oprește administrarea dozelor de dexametazonă până la rezolvarea reacțiilor adverse la $\leq$ gradul 2. Se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.

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

Tabelul 5. Scăderea dozei de dexametazonă

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

Dexametazona trebuie oprită dacă pacientul nu poate tolera doza de 8 mg în cazul celor cu vârsta ≤ 75 ani, sau doza de 4 mg în cazul celor cu vârsta > 75 ani.

În cazul întreruperii definitive a oricărui component al schemei de tratament, continuarea administrării medicamentelor rămase este la decizia medicului.

Pomalidomidă în asociere cu dexametazonă

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

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

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

Modificarea sau întreruperea dozei de pomalidomidă

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

Modificarea sau întreruperea dozei de dexametazonă

Instrucțiunile privind modificarea dozei de dexametazonă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 4. Instrucțiunile privind scăderea dozei de dexametazonă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 6 de mai jos. Cu toate acestea, deciziile privind întreruperea/reluarea dozei sunt la latitudinea medicului, conform versiunii actuale a Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP).

Tabelul 6. Scăderea dozei de dexametazonă

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

Dexametazona trebuie oprită dacă pacientul nu poate tolera doza de 10 mg în cazul celor cu vârstă ≤ 75 ani, sau doza de 8 mg în cazul celor cu vârstă > 75 ani.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pomalidomidă.

- *Pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă*

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

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

- *Pomalidomidă în asociere cu dexametazonă*

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

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

Insuficiență hepatică

Pacienții cu bilirubinemie totală $> 1,5 \times$ LSVN (limita superioară a valorilor normale) au fost excluși din studiile clinice. Insuficiența hepatică are un efect modest asupra farmacocineticii pomalidomidei (vezi pct. 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de pomalidomidă pentru pacienții cu insuficiență hepatică definită conform criteriilor Child-Pugh. Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență hepatică trebuie monitorizați cu atenție în vederea reacțiilor adverse, iar reducerea dozei sau întreruperea administrării pomalidomidei trebuie utilizate după cum este necesar.

Insuficiență renală

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

Copii și adolescenți

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

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

Mod de administrare

Administrare orală.

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

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

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Teratogenitate

Pomalidomida nu trebuie utilizată în timpul sarcinii deoarece se prevede un efect teratogen.

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

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

Criterii pentru femeile care nu se mai află în perioada fertilă

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

- Vârsta ≥ 50 ani și amenoree instalată în mod natural de > 1 an (amenoreea instalată în urma tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să fie în perioada fertilă)
- Insuficiență ovariană prematură confirmată de către un medic specialist ginecolog
- Salpingo-ovarectomie bilaterală sau histerectomie în antecedente
- Genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină.

Recomandări

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

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

Pentru femeile aflate la vârsta fertilă, medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure că:

- Pacienta îndeplinește condițiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii, incluzând confirmarea faptului că pacienta are o capacitate adecvată de înțelegere
- Pacienta a luat cunoștință de condițiile menționate mai sus.

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

- Pacientul înțelege riscul teratogen prevăzut, în cazul în care întreține relații sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă.
- Pacientul înțelege necesitatea utilizării prezervativelor dacă întreține relații sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă, care nu utilizează metode contraceptive eficiente pe toată durata tratamentului, pe parcursul întreruperii administrării și timp de 7 zile după întreruperea administrării dozei și/sau oprirea tratamentului. Aici sunt incluși și pacienții de sex masculin vasectomizați, care trebuie să utilizeze prezervativul dacă întrețin relații sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă, întrucât lichidul seminal poate conține pomalidomidă chiar și în absența spermatozoidelor.
- Pacientul înțelege că, dacă partenera sa de sex feminin rămâne gravidă în timp ce lui i se administrează pomalidomidă sau în decurs de 7 zile după ce acesta a încetat administrarea pomalidomidei, pacientul trebuie să își informeze imediat medicul curant, iar partenerii sale i se recomandă să se adreseze unui medic specialist sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări.

Contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficientă timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament, pe durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului cu pomalidomidă, inclusiv pe durata întreruperii temporare a tratamentului, cu excepția cazului în care pacienta se angajează să mențină o abținere totală și continuă, confirmată lunar. Dacă nu utilizează o metodă contraceptivă eficientă, pacienta trebuie să se adreseze personalului medical calificat, pentru recomandări privind inițierea contracepției.

Următoarele exemple pot fi considerate metode contraceptive adecvate:

- Implantul
- Dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel
- Acetatul de medroxiprogesteron, preparat retard
- Sterilizarea tubară

- Rapoarte sexuale numai cu un partener vasectomizat; vasectomia trebuie confirmată prin două analize ale spermei cu rezultate negative
- Anticoncepționale care inhibă ovulația care conțin numai progesteron (desogestrel)

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

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

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

Teste de sarcină

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

Înainte de inițierea tratamentului

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

Monitorizarea pacientelor și oprirea tratamentului

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

Precauții suplimentare

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

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

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

Materiale educative și restricții privind prescrierea și distribuirea

Pentru a ajuta pacienții să evite expunerea fătului la pomalidomidă, deținătorul autorizației de punere pe piață va furniza profesioniștilor din domeniul sănătății materiale educaționale care să accentueze atenționările privind efectul teratogen prevăzut al pomalidomidei și să ofere recomandări cu privire la utilizarea metodelor

contraceptive înainte de începerea tratamentului, precum și la necesitatea efectuării testelor de sarcină. Medicul care prescrie tratamentul trebuie să informeze pacienții despre riscul teratogen prevăzut și măsurile stricte de prevenire a sarcinii, specificate în Programul de prevenire a sarcinii și să pună la dispoziția pacienților, broșura corespunzătoare privind educarea pacienților, cardul pentru pacient și/sau un instrument echivalent, după cum s-a convenit de comun acord cu autoritatea națională competentă. În colaborare cu fiecare autoritate națională competentă, s-a implementat un program de acces controlat care include utilizarea unui card pentru pacient și/sau un instrument echivalent pentru controlul prescripției și/sau distribuției și colectarea datelor detaliate despre informațiile legate de indicația terapeutică, pentru a monitoriza utilizarea în afara indicațiilor aprobate în cadrul teritoriului național. În mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripției și eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeași zi. Eliberarea pomalidomidei pacientelor femei aflate la vârsta fertilă trebuie efectuată în decurs de 7 zile de la prescriere și la prezentarea unui rezultat negativ al testului de sarcină, efectuat sub supraveghere medicală. Prescrierile pentru femeile aflate la vârsta fertilă pot fi pentru o durată maximă a tratamentului de 4 săptămâni, conform schemelor de administrare pentru indicațiile aprobate (vezi pct. 4.2), iar prescrierile pentru toți ceilalți pacienți pot fi pentru o durată maximă a tratamentului de 12 săptămâni.

Evenimente hematologice

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

Evenimente tromboembolice

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

Tulburări tiroidiene

S-au raportat cazuri de hipotiroidism. Se recomandă un control optim al comorbidităților care influențează funcția tiroidiană înainte de începerea tratamentului. Se recomandă monitorizarea inițială și continuă a funcției tiroidiene.

Neuropatie periferică

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

Disfuncție cardiacă semnificativă

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

Sindromul de liză tumorală

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

Tumori primare suplimentare

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

Reacții alergice și reacții cutanate severe

După administrarea pomalidomidei s-au raportat cazuri de angioedem, de reacție anafilactică și de reacții dermatologice severe, inclusiv SSJ, NET sau RMESS (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele acestor reacții de către medicul prescriptor și trebuie să li se recomande să solicite imediat asistență medicală în cazul în care dezvoltă aceste simptome. Administrarea pomalidomidei trebuie întreruptă în caz de erupție cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspectează SSJ, NET sau RMESS și nu trebuie reluată după întreruperea administrării din cauza acestor reacții. Pacienților cu antecedente de reacții alergice grave asociate cu talidomidă sau lenalidomidă au fost excluși din studiile clinice. Acești pacienți pot prezenta un risc mai mare de reacții de hipersensibilitate și nu trebuie să li se administreze pomalidomidă. În caz de erupție cutanată tranzitorie de gradele 2-3, trebuie luată în considerare întreruperea sau încetarea administrării de pomalidomidă. În caz de angioedem și reacție anafilactică, administrarea de pomalidomidă trebuie încetată definitiv.

Amețeli și starea de confuzie

În asociere cu pomalidomida s-au raportat amețeli și stare de confuzie. Pacienții trebuie să evite situațiile în care amețelile și starea de confuzie pot reprezenta o problemă și nu trebuie să ia alte medicamente care să poată provoca amețeli sau stare de confuzie fără să solicite mai întâi recomandări medicale.

Boală pulmonară interstițială (BPI)

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

Tulburări hepatice

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

Infecții

Reactivarea hepatitei B a fost raportată în cazuri rare la pacienții cu antecedente de infecție cu virusul hepatitic B (VHB) cărora li s-a administrat pomalidomidă în asociere cu dexametazonă. Unele dintre aceste cazuri au progresat în insuficiență hepatică acută, determinând încetarea administrării pomalidomidei. Trebuie să se stabilească statutul viral al hepatitei B înainte de inițierea tratamentului cu pomalidomidă.

Pentru pacienții cu rezultat pozitiv la testul pentru infecția cu VHB, se recomandă adresarea către un medic specialist în tratamentul hepatitei B. Trebuie procedat cu prudență la utilizarea pomalidomidei în asociere cu dexametazonă la pacienții cu antecedente de infecție cu VHB, inclusiv pacienții care au status pozitiv pentru anticorpi anti-HBc, dar negativ pentru AgHBs. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB pe parcursul tratamentului.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

În asociere cu pomalidomida au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP), inclusiv decese. Prezența LMP a fost raportată la interval de câteva luni până la câțiva ani după începerea tratamentului cu pomalidomidă. În general, cazurile au fost raportate la pacienții tratați concomitent cu dexametazonă sau tratați anterior cu alt tip de chimioterapie imunosupresoare. Medicii trebuie să monitorizeze pacienții la intervale regulate și să ia în considerare prezența LMP în diagnosticul diferențial la pacienții cu simptome neurologice nou apărute sau agravate, cu semne sau simptome cognitive sau comportamentale. De asemenea, pacienții trebuie sfătuiți să își informeze partenerul sau persoanele care îi îngrijesc cu privire la tratamentul urmat, deoarece este posibil ca aceștia să observe simptome pe care pacientul nu le observă singur.

Evaluarea pentru LMP trebuie să se bazeze pe consult neurologic, examinare prin rezonanță magnetică cerebrală și analiza lichidului cefalorahidian pentru depistarea ADN-ului virusului JC (JCV) prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) sau biopsie cerebrală însoțită de un test pentru depistarea JCV. Un rezultat negativ la PCR pentru evidențierea JCV nu exclude LMP. Pot fi necesare monitorizarea și evaluarea suplimentară, dacă nu se poate stabili un diagnostic alternativ.

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

Conținut de sodiu

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

Conținut de izomalt

Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să ia acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul pomalidomidei asupra altor medicamente

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

Efectele altor medicamente asupra pomalidomidei

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

ciprofloxacina, enoxacina și fluvoxamina) concomitent cu pomalidomidă, doza de pomalidomidă se va reduce cu 50 %.

Dexametazonă

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

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

Sarcina

Se anticipează efectul teratogen al pomalidomidei la om. Pomalidomida este contraindicată în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite toate condițiile de prevenire a sarcinii (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Tulburările hematologice și limfatice cel mai frecvent raportate au fost neutropenia (54,0 %), trombocitopenia (39,9 %) și anemia (32,0 %). Reacția adversă cel mai frecvent raportată a fost neuropatie

periferică senzorială (48,2 %), fatigabilitate (38,8 %), diaree (38,1 %), constipație (38,1 %) și edem periferic (36,3 %). Reacțiile adverse de gradul 3 sau 4 cel mai frecvent raportate au fost tulburări hematologice și limfatice, inclusiv neutropenie (47,1 %), trombocitopenie (28,1 %) și anemie (15,1 %). Reacția adversă gravă cel mai frecvent raportată a fost pneumonie (12,2 %). Alte reacții adverse grave raportate au inclus pirexie (4,3 %), infecție a tractului respirator inferior (3,6 %), gripă (3,6 %), embolie pulmonară (3,2 %), fibrilație atrială (3,2 %) și leziuni renale acute (2,9 %).

Pomalidomidă în asociere cu dexametazonă

Cele mai frecvent raportate reacții adverse în cadrul studiilor clinice au fost tulburări hematologice și limfatice, incluzând anemie (45,7 %), neutropenie (45,3 %) și trombocitopenie (27 %); tulburări generale și la nivelul locului de administrare, incluzând oboseală (28,3 %), febră (21 %) și edeme periferice (13 %); infecții și infestări, incluzând pneumonie (10,7 %). Reacțiile adverse de neuropatie periferică au fost raportate la 12,3 % dintre pacienți, iar reacțiile adverse embolice sau trombotice venoase (ETV) au fost raportate la 3,3 % dintre pacienți. Reacțiile adverse de gradul 3 sau 4 cel mai frecvent raportate au fost tulburări hematologice și limfatice, incluzând neutropenie (41,7 %), anemie (27 %) și trombocitopenie (20,7 %); infecții și infestări, incluzând pneumonie (9 %); și tulburări generale și la nivelul locului de administrare, incluzând oboseală (4,7 %), febră (3 %) și edeme periferice (1,3 %). Reacția adversă gravă cel mai frecvent raportată a fost pneumonia (9,3 %). Alte reacții adverse grave raportate au inclus neutropenie febrilă (4,0 %), neutropenia (2,0 %), trombocitopenia (1,7 %) și reacțiile adverse ETV (1,7 %).

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

Reacțiile adverse prezentate sub formă tabelară

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

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

Tabelul 7. Reacțiile adverse (RA) raportate în studiile clinice și după punerea pe piață

Asocierea de tratament	Pomalidomidă/ bortezomib/dexametazonă		Pomalidomidă/ dexametazonă	
Aparate, sisteme și organe/ Termen preferat	Toate reacțiile adverse	Reacțiile adverse de gradul 3-4	Toate reacțiile adverse	Reacțiile adverse de gradul 3-4
Infecții și infestări				
Pneumonie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	-	-
Pneumonie (infecții bacteriene, virale și fungice, inclusiv infecții oportuniste)	-	-	Foarte frecvente	Frecvente
Bronșită	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecție la nivelul tractului respirator superior	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente

Asocierea de tratament	Pomalidomidă/ bortezomib/dexametazonă		Pomalidomidă/ dexametazonă	
Aparate, sisteme și organe/ Termen preferat	Toate reacțiile adverse	Reacțiile adverse de gradul 3-4	Toate reacțiile adverse	Reacțiile adverse de gradul 3-4
Infecție virală la nivelul tractului respirator superior	Foarte frecvente	-	-	-
Sepsis	Frecvente	Frecvente	-	-
Șoc septic	Frecvente	Frecvente	-	-
Sepsis neutropenic	-	-	Frecvente	Frecvente
Colită cu <i>Clostridium difficile</i>	Frecvente	Frecvente	-	-
Bronhopneumonie	-	-	Frecvente	Frecvente
Infecție la nivelul tractului respirator	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Infecție la nivelul tractului respirator inferior	Frecvente	Frecvente	-	-
Infecție pulmonară	Frecvente	Mai puțin frecvente	-	-
Gripă	Foarte frecvente	Frecvente	-	-
Bronșiolită	Frecvente	Frecvente	-	-
Infecție la nivelul tractului urinar	Foarte frecvente	Frecvente	-	-
Rinofaringită	-	-	Frecvente	-
Herpes zoster	-	-	Frecvente	Mai puțin frecvente
Reactivarea hepatitei B	-	-	Cu frecvență necunoscută*	Cu frecvență necunoscută*
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)				
Carcinom bazocelular	Frecvente	Mai puțin frecvente	-	-
Carcinom cutanat bazocelular	-	-	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Carcinom cutanat cu celule scuamoase	-	-	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice				
Neutropenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Trombocitopenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Leucopenie	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Anemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Neutropenie febrilă	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Limfopenie	Frecvente	Frecvente	-	-
Pancitopenie	-	-	Frecvente*	Frecvente*

Asocierea de tratament	Pomalidomidă/ bortezomib/dexametazonă		Pomalidomidă/ dexametazonă	
Aparate, sisteme și organe/ Termen preferat	Toate reacțiile adverse	Reacțiile adverse de gradul 3-4	Toate reacțiile adverse	Reacțiile adverse de gradul 3-4
Tulburări ale sistemului imunitar				
Angioedem	-	-	Frecvente*	Mai puțin Frecvente*
Urticarie	-	-	Frecvente*	Mai puțin Frecvente*
Reacție anafilactică	Cu frecvență necunoscută*	Cu frecvență necunoscută*	-	-
Respingere transplant de organ solid	Cu frecvență necunoscută*	-	-	-
Tulburări endocrine				
Hipotiroidism	Mai puțin frecvente*	-	-	-
Tulburări metabolice și de nutriție				
Hipokaliemie	Foarte frecvente	Frecvente	-	-
Hiperglicemie	Foarte frecvente	Frecvente	-	-
Hipomagneziemie	Frecvente	Frecvente	-	-
Hipocalcemie	Frecvente	Frecvente	-	-
Hipofosfatemie	Frecvente	Frecvente	-	-
Hiperkaliemie	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hipercalcemie	Frecvente	Frecvente	-	-
Hiponatremie	-	-	Frecvente	Frecvente
Apetit alimentar scăzut	-	-	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Hiperuricemie	-	-	Frecvente *	Frecvente *
Sindrom de liză tumorală	-	-	Mai puțin frecvente*	Mai puțin frecvente*
Tulburări psihice				
Insomnie	Foarte frecvente	Frecvente	-	-
Depresie	Frecvente	Frecvente	-	-
Stare de confuzie	-	-	Frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos				
Neuropatie periferică senzorială	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Amețeală	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tremor	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Sincopă	Frecvente	Frecvente	-	-

Asocierea de tratament	Pomalidomidă/ bortezomib/dexametazonă		Pomalidomidă/ dexametazonă	
Aparate, sisteme și organe/ Termen preferat	Toate reacțiile adverse	Reacțiile adverse de gradul 3-4	Toate reacțiile adverse	Reacțiile adverse de gradul 3-4
Neuropatie periferică senzorio-motorie	Frecvente	Frecvente	-	-
Parestezie	Frecvente	-	-	-
Disgeuzie	Frecvente	-	-	-
Reducerea stării de conștiință	-	-	Frecvente	Frecvente
Hemoragie intracraniană	-	-	Frecvente *	Mai puțin frecvente*
Accident vascular cerebral	-	-	Mai puțin frecvente*	Mai puțin frecvente*
Tulburări oculare				
Cataractă	Frecvente	Frecvente	-	-
Tulburări acustice și vestibulare				
Vertij	-	-	Frecvente	Frecvente
Tulburări cardiace				
Fibrilație atrială	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente *	Frecvente *
Insuficiență cardiacă	-	-	Frecvente *	Frecvente *
Infarct miocardic	-	-	Frecvente *	Mai puțin frecvente*
Tulburări vasculare				
Tromboză venoasă profundă	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Hipotensiune arterială	Frecvente	Frecvente	-	-
Hipertensiune arterială	Frecvente	Frecvente	-	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				
Dispnee	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Tuse	Foarte frecvente	-	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Embolie pulmonară	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Epistaxis	-	-	Frecvente *	Mai puțin frecvente *
Boală pulmonară interstițială	-	-	Frecvente *	Mai puțin frecvente *
Tulburări gastro-intestinale				
Diaree	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Vărsături	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Greață	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente

Asocierea de tratament	Pomalidomidă/ bortezomib/dexametazonă		Pomalidomidă/ dexametazonă	
Aparate, sisteme și organe/ Termen preferat	Toate reacțiile adverse	Reacțiile adverse de gradul 3-4	Toate reacțiile adverse	Reacțiile adverse de gradul 3-4
Constipație	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Durere abdominală	Foarte frecvente	Frecvente	-	-
Durere abdominală superioară	Frecvente	Mai puțin frecvente	-	-
Stomatită	Frecvente	Mai puțin frecvente	-	-
Xerostomie	Frecvente	-	-	-
Distensie abdominală	Frecvente	Mai puțin frecvente	-	-
Hemoragie gastro-intestinală	-	-	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări hepatobiliare				
Hiperbilirubinemie	-	-	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Hepatită	-	-	Mai puțin frecvente *	-
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				
Erupție cutanată tranzitorie	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Prurit	-	-	Frecvente	-
Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice	-	-	Cu frecvență necunoscută*	Cu frecvență necunoscută*
Necroliză epidermică toxică	-	-	Cu frecvență necunoscută*	Cu frecvență necunoscută*
Sindrom Stevens-Johnson	-	-	Cu frecvență necunoscută*	Cu frecvență necunoscută*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				
Slăbiciune musculară	Foarte frecvente	Frecvente	-	-
Dorsalgie	Foarte frecvente	Frecvente	-	-
Durere osoasă	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Spasme musculare	Foarte frecvente	-	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare				
Leziuni renale acute	Frecvente	Frecvente	-	-
Leziuni renale cronice	Frecvente	Frecvente	-	-
Retenție urinară	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Insuficiență renală	-	-	Frecvente	Frecvente

Asocierea de tratament	Pomalidomidă/ bortezomib/dexametazonă		Pomalidomidă/ dexametazonă	
Aparate, sisteme și organe/ Termen preferat	Toate reacțiile adverse	Reacțiile adverse de gradul 3-4	Toate reacțiile adverse	Reacțiile adverse de gradul 3-4
Tulburări ale aparatului genital și sânului				
Durere pelvină			Frecvente	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
Fatigabilitate	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Pirexie	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Edem periferic	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Durere toracică non-cardiacă	Frecvente	Frecvente	-	-
Edem	Frecvente	Frecvente	-	-
Investigații diagnostice				
Alanin aminotransferază crescută	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Scădere în greutate	Frecvente	Frecvente	-	-
Scăderea numărului de neutrofile	-	-	Frecvente	Frecvente
Scăderea numărului de leucocite	-	-	Frecvente	Frecvente
Scăderea numărului de trombocite	-	-	Frecvente	Frecvente
Creșterea concentrației sanguine de acid uric	-	-	Frecvente *	Mai puțin frecvente*
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate				
Cădere accidentală	Frecvente	Frecvente	-	-

*S-a raportat în contextul utilizării după punerea pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

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

Teratogenitatea

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

Neutropenia și trombocitopenia

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

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

Trombocitopenia a apărut la 27,0 % (Pom +Dex) și 39,9 % (Pom+Btz+Dex) dintre pacienți.

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

Neutropenia și trombocitopenia au avut tendința de a apărea mai frecvent în cursul primelor 2 cicluri de tratament cu pomalidomidă în asociere fie cu bortezomib și dexametazonă, fie cu dexametazonă.

Infecție

Infecția a fost cea mai frecventă reacție toxică nehematologică.

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

Evenimente tromboembolice

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

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

Neuropatie periferică

• Pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Pacienții cu neuropatie periferică curentă de grad ≥ 2 și durere în cursul a 14 zile anterior randomizării au fost excluși din studiile clinice. Neuropatia periferică a apărut la 55,4 % dintre pacienți (10,8 % gradul 3; 0,7 % gradul 4). Ratele ajustate la expunere au fost comparabile între grupele de tratament.

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

Neuropatie periferică

• Pomalidomidă în asociere cu dexametazonă

Pacienții cu neuropatie periferică curentă de grad ≥ 2 au fost excluși din studiile clinice. Neuropatia periferică a apărut la 12,3% dintre pacienți (1,0 % pentru gradul 3 sau 4). Nicio reacție de neuropatie periferică nu a fost raportată ca fiind gravă, iar neuropatia periferică a dus la oprirea administrării dozei la 0,3 % dintre pacienți (vezi pct. 4.4).

Hemoragie

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

Reacții alergice și reacții cutanate severe

Au fost raportate angioedem, reacție anafilactică și reacții cutanate severe, inclusiv SSJ, TEN sau RMES cu utilizarea pomalidomidei. Pacienților cu antecedente de erupții cutanate tranzitorii asociate cu administrarea de lenalidomidă sau talidomidă nu trebuie să li se administreze pomalidomidă (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

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

În caz de supradozaj se recomandă tratament de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresive, Alte imunosupresive, codul ATC: L04AX06.

Mecanism de acțiune

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

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

substrat și pot explica parțial efectele pleiotropice celulare observate în cazul tratamentului cu pomalidomidă.

În prezența pomalidomidei *in vitro*, proteinele de substrat Aiolos și Ikaros sunt țintite pentru ubicuitare și degradare consecutivă, ducând la efecte citotoxice și imunomodulatoare directe. *In vivo*, terapia cu pomalidomidă a dus la reducerea nivelurilor de Ikaros la pacienții cu mielom multiplu recidivant, refractar la lenalidomidă.

Eficacitate și siguranță clinică

Pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

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

Pacienților din grupul de tratament cu Pom+Btz+Dex-DS li s-a administrat pomalidomidă 4 mg pe cale orală în Zilele 1 până la 14 ale fiecărui ciclu de 21 de zile. Bortezomib (1,3 mg/m²/doză) a fost administrat pacienților din ambele grupe de studiu în Zilele 1, 4, 8 și 11 ale unui ciclu de 21 de zile pentru Ciclurile 1 până la 8; și în zilele 1 și 8 ale unui ciclu de 21 de zile pentru Ciclurile 9 și ulterior. Dexametazona cu doză scăzută (20 mg/zi [$\leq$ 75 ani] sau 10 mg/zi [$>$ 75 ani]) a fost administrate pacienților din ambele grupe de studiu în Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 ale unui ciclu de 21 zile pentru Ciclurile 1 până la 8; și în Zilele 1, 2, 8 și 9 ale fiecărui ciclu ulterior de 21 de zile începând cu Ciclul 9. Dozele au fost reduse și tratamentul a fost întrerupt temporar sau oprit după necesități, pentru gestionarea toxicității (vezi pct. 4.2).

Criteriul principal de eficacitate primară a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) conform evaluării de către Comisia Independentă de Adjudecare a Răspunsului (Independent Response Adjudication Committee – IRAC) pe baza criteriilor IMWG, utilizând populația cu intenție de tratament (IdT). După o perioadă mediană de urmărire de 15,9 luni, timpul median de SFPB a fost 11,20 luni (Î95%: 9,66; 13,73) pentru grupul Pom+Btz+Dex-DS. Pentru grupul Btz+Dex-DS, timpul median de SFPB a fost 7,1 luni (Î95%: 5,88; 8,48).

Rezumatul datelor generale privind eficacitatea este prezentat în Tabelul 8, utilizând 26 oct 2017 ca dată de referință a încetării colectării datelor. Curba Kaplan-Meier pentru SFPB pentru populația IdT este prezentată în Figura 1.

Tabelul 8. Rezumatul datelor generale privind eficacitatea

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

	Pom+Btz+Dex-DS (N= 281)	Btz+Dex-DS (N= 278)
Rct (Î 95%) ^e , valoarea p ^f	5,02 (3,35, 7,52), <0,001	
DR (luni)		
Timp median ^a (Î 95%) ^b	13,7 (10,94, 18,10)	10,94 (8,11, 14,78)
RR ^c (Î 95%)	0,76 (0,56, 1,02)	

Btz = borteomib; Î = Interval de încredere; RC = Răspuns complet; DR = Durata răspunsului; RR = Raport de risc; Dex-DS = dexametazonă cu doză scăzută; Rct = Raportul cotelor; RGR = Rata generală de răspuns; SFPB = Supraviețuirea fără progresia bolii; POM = pomalidomidă; RP = Răspuns parțial; Rcs = Răspuns complet stringent; RPFb = Răspuns parțial foarte bun.

^a Mediana se bazează pe estimarea Kaplan-Meier.

^b Î95% privind mediana.

^c Pe baza modelului Cox de risc proporțional.

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

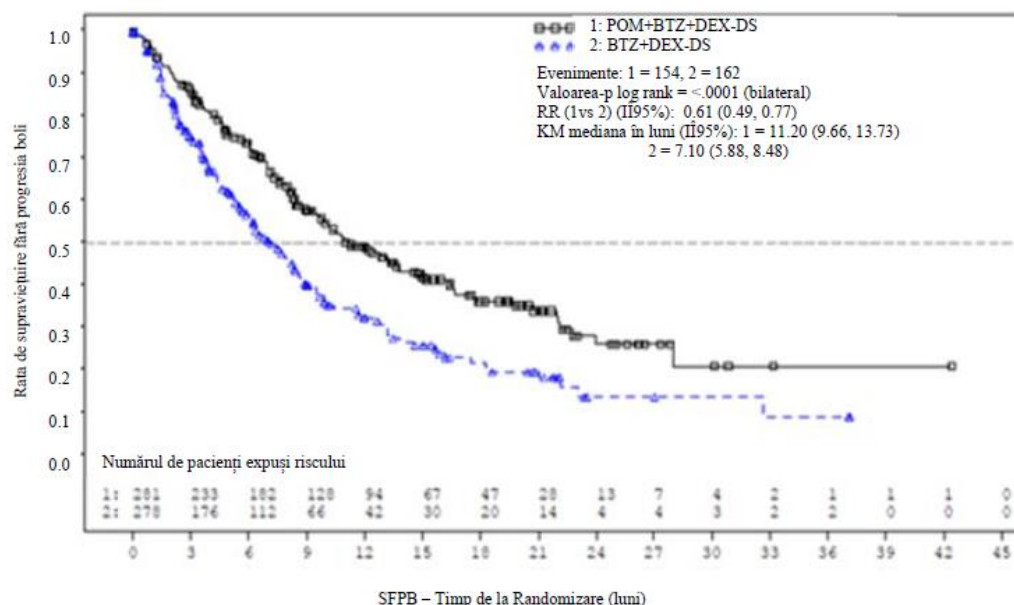
^e Raportul de probabilitate este pentru Pom+Btz+Dex-DS: Btz+Dex-DS.

^f Valoarea p este bazată pe un test CMH stratificat în funcție de vârstă (≤ 75 față de >75), Numărul anterior de scheme terapeutice antimielom (1 față de >1), și valoarea Beta-2 microglobulinei la selecție ($< 3,5$ mg/l față de $\geq 3,5$ mg/l, $\leq 5,5$ mg/l față de $> 5,5$ mg/l).

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

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

Figura 1. Supraviețuirea fără progresia bolii pe baza revizuirii IRAC a răspunsului conform criteriilor IMWG (testul Log Rank stratificat) (populația IdT).



Data de referință: 26 oct. 2017

Conform analizei finale pentru Supraviețuirea globală (SG), utilizând 13 mai 2022 ca dată de referință a încetării colectării datelor (perioadă mediană de monitorizare de 64,5 luni), timpul median de SG conform estimărilor Kaplan-Meier a fost 35,6 luni pentru grupul Pom + Btz + Dex-DS și 31,6 luni pentru grupul Btz

+ Dex-DS; RR = 0,94, Î95%: -0,77, 1,15, cu o rată generală a evenimentelor de 70,0 %. Analiza SG nu a fost ajustată pentru a lua în considerare terapiile administrate ulterior.

Pomalidomidă în asociere cu dexametazonă

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

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

Criteriul principal de eficacitate primară a fost supraviețuirea fără progresia bolii conform criteriilor Grupului internațional de lucru pentru mielomul multiplu (International Myeloma Working Group (IMWG)). Pentru populația cu intenție de tratament (IdT), timpul median de SFPB, verificat de Comitetul independent de decizie și revizie (Independent Review Adjudication Committee – IRAC) pe baza criteriilor IMWG, a fost de 15,7 săptămâni (Î 95%: 13,0; 20,1) în grupul POM + DEX-DS; rata estimată de supraviețuire în absența evenimentelor la 26 săptămâni a fost de 35,99% ($\pm 3,46$). În grupul Dex-DC, timpul median de SFPB a fost de 8,0 săptămâni (Î 95%: 7,0; 9,0); rata estimată de supraviețuire în absența evenimentelor la 26 săptămâni a fost de 12,15% ($\pm 3,63$ %).

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

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

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

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

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

^a Mediană bazată pe estimarea Kaplan-Meier.

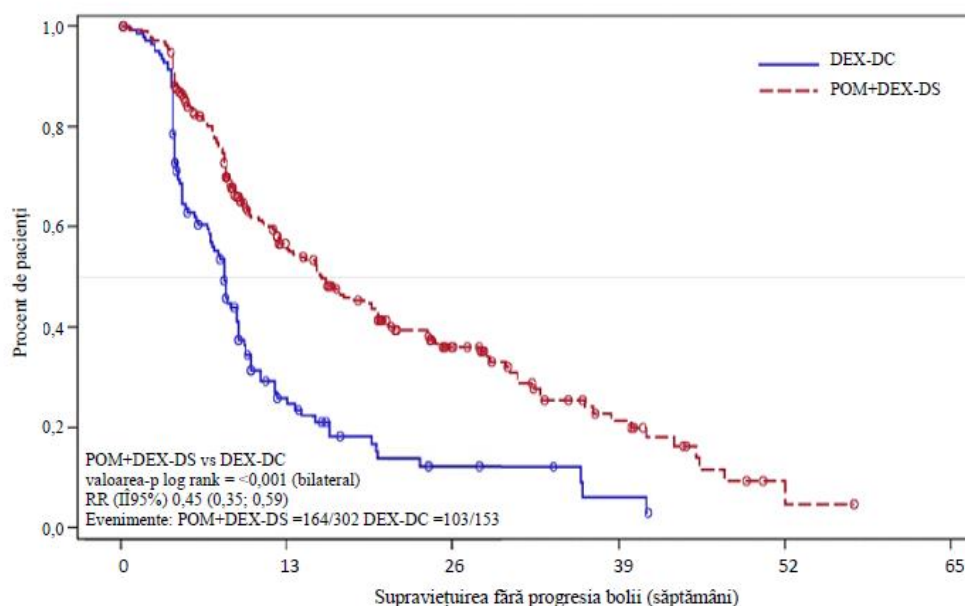
^b interval de încredere 95% privind timpul median de supraviețuire fără progresia bolii.

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

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

Data de referință: 07 Sep 2012

Figura 2. Supraviețuirea fără progresia bolii pe baza revizuirii IRAC a răspunsului conform criteriilor IMWG (testul Log Rank stratificat) (populația IdT)



Data de referință: 07 Sep 2012

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

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

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

Tabelul 10. Supraviețuirea globală: Populația IdT

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

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

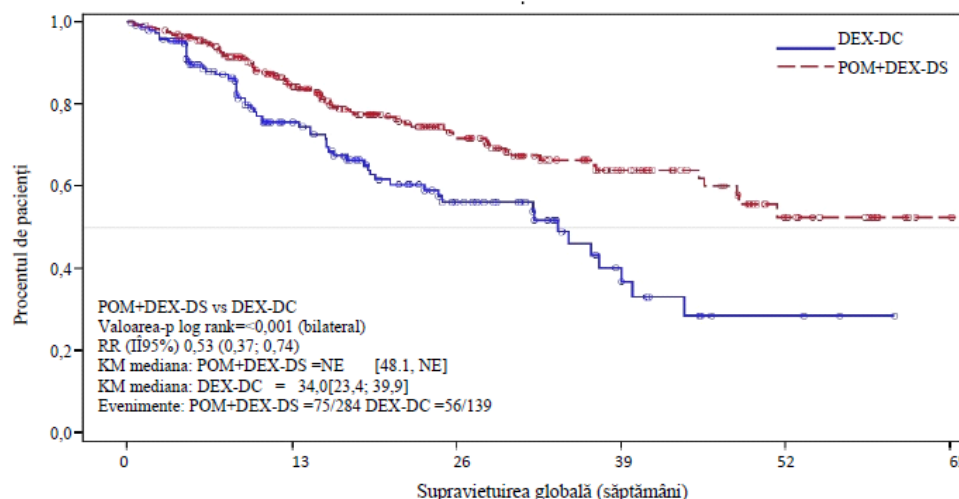
^a Mediana se bazează pe estimarea Kaplan-Meier.

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

^c Pe baza modelului Cox de risc proporțional, prin compararea funcțiilor de risc asociate cu grupele de tratament.

^d Valoarea –p se bazează pe testul log-rank nestratificat.

Data de referință: 07 Sep 2012

Figura 3. Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea globală (populația IdT)

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu de fază 1, în regim deschis, cu un singur braț și cu creșterea dozei, doza maximă tolerată (DMT) și/sau doza recomandată în fază 2 (DRF2) de pomalidomidă la pacienții copii și adolescenți au fost stabilite la 2,6 mg/m²/zi, pe cale orală, în Ziua 1 până în Ziua 21 a unui ciclu repetat de 28 de zile. Eficacitatea nu a fost demonstrată în cadrul unui studiu de fază 2, multicentric, deschis, cu grupuri paralele, desfășurat la 52 de pacienți copii și adolescenți tratați cu pomalidomidă, cu vârsta cuprinsă între 4 și 18 ani și cu gliom, meduloblastom, ependimom sau gliom pontin intrinsec difuz (GPID) de grad înalt, recurente sau progresive, a căror localizare primară era în sistemul nervos central (SNC).

În cadrul studiului de fază 2, doi pacienți din grupul cu gliom de grad înalt (N=19) au obținut răspunsul, conform definiției din protocol; unul dintre acești pacienți a obținut un răspuns parțial (RP) și celălalt pacient a obținut stabilizarea bolii (SB) pe termen lung, ceea ce a dus la un răspuns obiectiv (RO) și o rată SB pe termen lung de 10,5% (ÎI 95%: 1,3; 33,1). Un pacient din grupul cu ependimom (N=9) a obținut SB pe termen lung, ceea ce a dus la RO și o rată SB pe termen lung de 11,1% (ÎI 95%: 0,3; 48,2). Nu s-au constatat RO sau SB pe termen lung confirmate la niciunul dintre pacienții evaluabili din grupul cu gliom pontin intrinsec difuz (GPID) (N=9) sau grupul cu meduloblastom (n=9). Niciunul dintre cele 4 grupuri paralele evaluate în acest studiu de fază 2 nu a întrunit criteriul final de evaluare primar de răspuns obiectiv sau rată a stabilizării bolii pe termen lung.

Profilul de siguranță general al pomalidomidei la pacienții copii și adolescenți a fost consecvent cu profilul de siguranță cunoscut la adulți. Parametrii farmacocinetici (FC) au fost evaluați în cadrul unei analize de farmacocinetică integrată din studiile de fază 1 și fază 2 și s-a constatat că nu există diferențe semnificative față de cei observați la pacienții adulți (vezi pct. 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

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

Distribuție

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

Metabolizare

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

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

Administrarea pomalidomidei la fumători, fiind cunoscut că fumatul de tutun induce izoforma CYP1A2, nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la pomalidomidă, comparativ cu expunerea la pomalidomidă observată la nefumători.

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

Eliminare

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

În urma unei administrări unice orale de pomalidomidă [^{14}C] (2 mg) la subiecți sănătoși, aproximativ 73% și 15% din doza radioactivă se elimină prin urină și, respectiv, materii fecale, cu aproximativ 2% și 8% din carbonul radioactiv dozat eliminat sub formă de pomalidomidă în urină și materii fecale.

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

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

Farmacocinetica (FC) populațională

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

Copii și adolescenți

După administrarea unei singure doze orale de pomalidomidă la copii și adulți tineri cu tumoră cerebrală primară recurentă sau progresivă, valoarea mediană a $T_{\max}$ a fost de 2 până la 4 ore post-doză și a corespuns cu valorile mediei geometrice a $C_{\max}$ (CV%) de 74,8 (59,4%), 79,2 (51,7%) și 104 (18,3%) ng/ml la niveluri ale dozei de 1,9; 2,6 și, respectiv, 3,4 mg/m². Valorile ASC_{0-24} și $ASC_{0-\infty}$ au urmat tendințe similare, cu o expunere totală încadrată în intervalul de aproximativ 700 până la 800 ore·ng/ml la cele 2 doze mai scăzute și de aproximativ 1200 ore·ng/ml la doza crescută. Estimările timpului de înjumătățire s-au încadrat în intervalul de aproximativ 5 până la 7 ore. Nu au existat tendințe clare atribuibile stratificării în funcție de vârstă și administrarea de steroizi la DMT.

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

Farmacocinetica pomalidomidei după administrarea pe cale orală a nivelurilor de doză de 1,9 mg/m²/zi până la 3,4 mg/m²/zi a fost stabilită la 70 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 și 20 de ani, în cadrul unei analize integrate în studiul de fază 1 și studiul de fază 2 privind tumorile cerebrale recurente sau progresive la copii și adolescenți. Profilurile curbei concentrației în timp a pomalidomidei au fost descrise în mod adecvat printr-un model FC compartimentat cu absorbția și eliminarea de prim grad. Pomalidomida a prezentat o FC liniară și independentă de timp, cu variabilitate moderată. Valorile obișnuite ale CL/F, V_c/F , K_a , latenței pomalidomidei au fost de 3,94 l/oră, 43,0 l, 1,45 ore⁻¹ și, respectiv, 0,454 ore. Timpul de înjumătățire terminal prin eliminare pentru pomalidomidă a fost de 7,33 ore. Cu excepția suprafeței corporale, niciuna dintre covariabilele testate, inclusiv vârsta și sexul, nu a afectat farmacocinetica pomalidomidei. Deși suprafața corporală a fost identificată drept o covariabilă semnificativă statistic a valorile CL/F și V_c/F ale pomalidomidei, impactul suprafeței corporale asupra parametrilor de expunere a fost considerat irelevant din punct de vedere clinic.

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

Pacienți vârstnici

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

Insuficiență renală

Analizele farmacocinetice populaționale au evidențiat că parametrii farmacocinetici ai pomalidomidei nu au fost afectați în mod remarcabil la pacienții cu insuficiență renală (definit în funcție de clearanceul creatininei sau rata de filtrare glomerulară estimată [RFG_e]), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (ClCr $\geq$ 60 ml/minut). Expunerea la pomalidomidă conform ASC normalizată medie a fost de 98,2%, cu un interval de încredere de 90% [77,4% până la 120,6%], la pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG_e $\geq$ 30 până la $\leq$ 45 ml/minut/1,73 m²), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Expunerea la pomalidomidă conform ASC normalizată medie a fost de 100,2%, cu un interval de încredere de 90% [79,7% până la 127,0%], la pacienții cu insuficiență renală severă care nu necesită dializă (ClCr < 30 sau RFG_e < 30 ml/minut/1,73 m²), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Expunerea la pomalidomidă conform ASC normalizată medie a crescut cu 35,8%, cu un ÎI 90% [7,5% până la 70,0%], la pacienții cu insuficiență renală severă care necesită dializă (ClCr < 30 care necesită dializă), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Modificările medii ale expunerii la pomalidomidă în fiecare dintre aceste grupuri cu insuficiență renală nu sunt de o magnitudine care necesită ajustări ale dozei.

Insuficiență hepatică

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii de toxicologie la administrarea de doze repetate

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

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

mg/kg/zi. Evaluarea recuperării animalelor a indicat că toate datele legate de tratament au fost reversibile după 8 săptămâni de la oprirea tratamentului, cu excepția proliferării ductelor biliare intrahepatice, observată la 1 animal în grupul cu doză de 1 mg/kg/zi.

Doza la care nu s-a observat nicio reacție adversă (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) a fost de 0,1 mg/kg/zi (raport de expunere de 0,5 mai mare comparativ cu doza clinică de 4 mg).

Genotoxicitate/carcinogenicitate

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

Fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce

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

Dezvoltarea embriofetală

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Izomalt 801 (E953)

Izomalt 721 (E953)
Amidon de porumb, pregelatinizat
Stearilfumarat de sodiu

Învelișul capsulei

Pomalidomidă Stada 1 mg capsule

Gelatină
Dioxid de titan (E 171)
Oxid galben de fer (E 172)
Cerneală de culoare neagră

Pomalidomidă Stada 2 mg capsule

Gelatină
Dioxid de titan (E 171)
Oxid roșu de fer (E 172)
Oxid galben de fer (E 172)
Cerneală de culoare neagră

Pomalidomidă Stada 3 mg capsule

Gelatină
Dioxid de titan (E 171)
Albastru strălucitor FCF (E133)
Cerneală de culoare neagră

Pomalidomidă Stada 4 mg capsule

Gelatină
Albastru strălucitor FCF (E133)
Dioxid de titan (E 171)
Eritrozină (E127)
Cerneală de culoare neagră

Cerneală pentru inscripționare

Șelac (E904)
Soluție concentrată de amoniac
Hidroxid de potasiu
Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Capsulele sunt ambalate în blistere din PVC/PCTFE (Aclar) - Aluminiu sau blistere cu doză unitară sau blistere OPA/Alu/PVC – Aluminiu sau blistere cu doză unitară.

Mărimea ambalajului:

Blister PVC/PCTFE(Aclar)-Al

Mărime de ambalaj: 14 sau 21 capsule

Blister doze unitare PVC/PCTFE(Aclar)-Al

Mărime de ambalaj: 14x1 sau 21x1 capsule

Blister OPA/Alu/PVC-Al

Mărime de ambalaj: 14 sau 21 capsule

Blister doze unitare OPA/Alu/PVC-Al

Mărime de ambalaj: 14x1 sau 21x1 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

Profesioniștii din domeniul sănătății și persoanele care îngrijesc pacienți trebuie să poarte mănuși de unică folosință la manipularea blisterului sau capsulei. Mănușile trebuie scoase apoi cu grijă, pentru a preveni expunerea pielii, introduse într-o pungă de plastic sigilabilă din polietilenă și eliminate conform reglementărilor locale. Măinile trebuie spălate apoi insistent cu săpun și apă. Femeile gravide sau care ar putea fi gravide nu trebuie să manipuleze blisterul sau capsula (vezi pct. 4.4).

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG,
Stadastrasse 2-18,
61118 Bad Vilbel,
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16064/2025/01-08
16065/2025/01-08
16066/2025/01-08
16067/2025/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2025