

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pomalidomide Sandoz, 1 mg, kapsułki twarde
Pomalidomide Sandoz, 2 mg, kapsułki twarde
Pomalidomide Sandoz, 3 mg, kapsułki twarde
Pomalidomide Sandoz, 4 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pomalidomide Sandoz, 1 mg, kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 1 mg pomalidomidu.

Pomalidomide Sandoz, 2 mg, kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 2 mg pomalidomidu.

Pomalidomide Sandoz, 3 mg, kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 3 mg pomalidomidu.

Pomalidomide Sandoz, 4 mg, kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 4 mg pomalidomidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka).

Pomalidomide Sandoz, 1 mg, kapsułki twarde

Żelatynowa kapsułka twarda, w rozmiarze 4 (około 14,3 mm długości), z żółtym korpusem i czerwonym wieczkiem, z białym nadrukiem „PLM 1” wzdłuż korpusu kapsułki.

Pomalidomide Sandoz, 2 mg, kapsułki twarde

Żelatynowa kapsułka twarda, w rozmiarze 2 (około 18 mm długości), z pomarańczowym korpusem i czerwonym wieczkiem, z białym nadrukiem „PLM 2” wzdłuż korpusu kapsułki.

Pomalidomide Sandoz, 3 mg, kapsułki twarde

Żelatynowa kapsułka twarda, w rozmiarze 2 (około 18 mm długości), z turkusowym korpusem i czerwonym wieczkiem, z białym nadrukiem „PLM 3” wzdłuż korpusu kapsułki.

Pomalidomide Sandoz, 4 mg, kapsułki twarde

Żelatynowa kapsułka twarda, w rozmiarze 2 (około 18 mm długości), z ciemnoniebieskim korpusem i czerwonym wieczkiem, z białym nadrukiem „PLM 4” wzdłuż korpusu kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

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

Dawkowanie

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

Zalecana dawka początkowa pomalidomidu to 4 mg, podawane doustnie raz na dobę w dniach od 1 do 14 powtarzanych, 21-dniowych cykli.

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

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

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

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

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

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

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

Dostosowanie dawki pomalidomidu lub przerwanie leczenia

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

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

Tabela 2. Wytyczne dotyczące dostosowania dawki pomalidomidu[∞]

Toksyczność	Dostosowanie dawki
<u>Neutropenia*</u> ANC** $< 0,5 \times 10^9/L$ lub gorączka neutropeniczna (gorączka $\geq 38,5^\circ C$ i ANC $< 1 \times 10^9/L$)	Przerwać leczenie pomalidomidem na resztę cyklu. Wykonywać CBC*** raz w tygodniu.
ANC powróci do $\geq 1 \times 10^9/L$	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Każde ponowne zmniejszenie do $< 0,5 \times 10^9/L$	Przerwać leczenie pomalidomidem.
ANC powróci do $\geq 1 \times 10^9/L$	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
<u>Trombocytopenia</u> Liczba płytek krwi $< 25 \times 10^9/L$	Przerwać leczenie pomalidomidem na resztę cyklu. Wykonywać CBC*** raz w tygodniu.
Liczba płytek krwi powróci do $\geq 50 \times 10^9/L$	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Każde ponowne zmniejszenie do $< 25 \times 10^9/L$	Przerwać leczenie pomalidomidem.
Liczba płytek krwi powróci do $\geq 50 \times 10^9/L$	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
<u>Wysypka</u> Wysypka = 2–3. stopnia	Rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia pomalidomidem.
Wysypka = 4. stopnia lub wysypka z powstawaniem pęcherzy (w tym obrzęk naczynioruchowy, reakcja anafilaktyczna, wysypka złuszcząca lub pęcherzowa bądź podejrzenie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS — <i>Stevens-Johnson Syndrome</i>), toksycznej nekrolizy naskórka (ang. TEN — <i>Toxic Epidermal Necrolysis</i>) lub reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. DRESS — <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>)).	Trwale zakończyć leczenie (patrz punkt 4.4).
<u>Inne</u> Inne działania niepożądane stopnia ≥ 3 . związane z pomalidomidem	Przerwać leczenie pomalidomidem na resztę cyklu. Wznowić leczenie w następnym cyklu w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki (by móc wznowić leczenie, konieczne jest ustąpienie działania niepożądanego lub zmniejszenie się jego nasilenia do ≤ 2 . stopnia).

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

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

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

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

Tabela 3. Zmniejszanie dawki pomalidomidu[∞]

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

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

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

Silne inhibitory CYP1A2

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

Dostosowanie dawki bortezomibu lub przerwanie leczenia

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

Dostosowanie dawki deksametazonu lub przerwanie leczenia

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

Tabela 2. Wytyczne dotyczące dostosowania dawki deksametazonu

Toksyczność	Dostosowanie dawki
Dyspepsja = 1-2. stopnia	Utrzymać dawkę i zastosować leczenie antagonistami receptorów histaminowych (H ₂) lub odpowiednikiem. Jeśli objawy nie ustępują, obniżyć dawkę o jeden poziom.
Dyspepsja ≥ 3. stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu uzyskania kontroli nad objawami. Dodać antagonistę receptora H ₂ lub odpowiednik i wznowić leczenie w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Obrzęk ≥ 3. stopnia	W razie potrzeby zastosować leki diuretyczne i obniżyć dawkę o jeden poziom.

Splątanie lub wahania nastroju ≥ 2 . stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu ustąpienia objawów. Wznowić leczenie w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Oslabienie mięśni ≥ 2 . stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu osłabienia mięśni ≤ 1 . stopnia. Wznowić leczenie w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Hiperglikemia ≥ 3 . stopnia	Obniżyć dawkę o jeden poziom. W razie konieczności zastosować insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące.
Ostre zapalenie trzustki	Usunąć deksametazon ze schematu leczenia.
Inne działania niepożądane ≥ 3 . stopnia związane z deksametazonem	Zaprzestać podawania deksametazonu do momentu złagodzenia działań niepożądanych do ≤ 2 . stopnia. Wznowić leczenie w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.

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

Tabela 3. Zmniejszanie dawki deksametazonu

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

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

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

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

Zalecana dawka początkowa to 4 mg pomalidomidu, podawane doustnie raz na dobę w dniach od 1 do 21 każdego 28-dniowego cyklu.

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

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

Dostosowanie dawki pomalidomidu lub przerwanie leczenia

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

Dostosowanie dawki deksametazonu lub przerwanie leczenia

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

Tabela 6. Zmniejszanie dawki deksametazonu

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki pomalidomidu.

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

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

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

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

Brak wskazań do stosowania pomalidomidu u dzieci i młodzieży w wieku 0-17 lat w leczeniu szpiczaka mnogiego. Oprócz dopuszczonych wskazań, badano zastosowanie pomalidomidu u dzieci w

wieku od 4 do 18 lat, u których doszło do nawrotu albo progresji guza mózgu, jednak wyniki tych badań nie pozwoliły stwierdzić, że korzyści takiego zastosowania przeważają nad zagrożeniami. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki twarde produktu leczniczego Pomalidomide Sandoz należy przyjmować doustnie o tej samej porze każdego dnia. Kapsulek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać (patrz punkt 6.6). Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą, przyjmując razem z pokarmem lub bez pokarmu. Jeśli pacjent zapomniał przyjąć dawkę pomalidomidu w danym dniu, powinien przyjąć kolejną, zwykłą dawkę o wyznaczonej porze następnego dnia, zgodnie z planem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Teratogenność

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

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

Kryteria określające, że kobieta jest niezdolna do zajścia w ciążę

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

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

Poradnictwo

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

- pacjentka rozumie spodziewane ryzyko teratogenności leku dla płodu.

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

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

- pacjentka przestrzega zasad programu zapobiegania ciąży, w tym uzyskać potwierdzenie odpowiedniego stopnia ich zrozumienia,
- pacjentka wyraziła zgodę na wspomniane powyżej warunki.

W przypadku mężczyzn zażywających pomalidomid, dane dotyczące farmakokinetyki wykazały, że pomalidomid jest obecny w ludzkim nasieniu w trakcie leczenia. W ramach środków ostrożności oraz uwzględniając szczególne grupy pacjentów z potencjalnie wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku zaburzeń czynności wątroby, mężczyźni zażywający pomalidomid muszą spełniać następujące warunki:

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

Antykoncepcja

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

Odpowiednie metody zapobiegania ciąży mogą obejmować następujące przykłady:

- implant,
- wewnątrzmaciczny system hormonalny uwalniający lewonorgestrel,
- octan medroksyprogesteronu w postaci depot (o przedłużonym uwalnianiu),
- sterylizacja przez podwiązanie jajowodów,

- życie seksualne tylko z mężczyzną po wazektomii; wazektomia musi zostać potwierdzona dwoma ujemnymi badaniami spermy,
- tabletki hamujące owulację, zawierające tylko progesteron (tzn. dezogestrel).

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

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

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

Testy ciążowe

U kobiet mogących zajść w ciążę konieczne jest wykonanie testów ciążowych, pod nadzorem medycznym, o minimalnej czułości 25 mIU/mL zgodnie z miejscową praktyką, jak opisano poniżej. Wymóg ten obejmuje kobiety mogące zajść w ciążę, które bezwzględnie i nieprzerwanie zachowują abstynencję seksualną. Najlepiej, jeśli wykonanie testu ciążowego, wypisanie recepty i wydanie leku odbywają się tego samego dnia. Kobietom mogącym zajść w ciążę, pomalidomid powinien zostać wydany w ciągu 7 dni od jego przepisania.

Przed rozpoczęciem leczenia

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

Obserwacja kontrolna i zakończenie leczenia

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

Dodatkowe środki ostrożności

Należy poinformować pacjentów, aby nigdy nie przekazywali tego leku innej osobie oraz aby zwrócili farmaceutce wszelkie niewykorzystane kapsułki po zakończeniu leczenia.

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

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

Materiały edukacyjne, ograniczenia w zakresie przepisywania oraz wydawania leku

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dostarczy fachowym pracownikom opieki zdrowotnej materiały edukacyjne, aby pomóc pacjentom uniknąć ekspozycji płodu na pomalidomid i podkreślić ostrzeżenia dotyczące teratogenności pomalidomidu oraz dostarczyć porady na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem terapii i wskazówek o konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarz przepisujący lek musi poinformować pacjenta o znanym zagrożeniu związanym z działaniem teratogennym leku oraz o ścisłych zasadach postępowania dotyczących zapobiegania ciąży, określonych w programie zapobiegania ciąży, a także musi przekazać odpowiednią broszurę edukacyjną dla pacjenta, kartę pacjenta i (lub) narzędzie równoważne według ustaleń z odpowiednimi krajowymi władzami. W porozumieniu z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi wdrożono program kontrolowanego dostępu obejmujący wykorzystanie kart pacjenta i (lub) równoważnego narzędzia do kontrolowania przepisywania i (lub) wydawania leku oraz zbierania informacji związanych ze wskazaniem, mający na celu monitorowanie wykorzystania produktu leczniczego poza wskazaniami na terenie danego kraju. Najlepiej, jeśli wykonanie testu ciążowego, wypisanie recepty i wydanie leku odbywają się tego samego dnia. Kobietom mogącym zająć w ciążę, pomalidomid powinien zostać wydany w ciągu 7 dni od jego przepisania i wykonaniu testu ciążowego pod nadzorem medycznym. Kobietom mogącym zająć w ciążę można przepisać produkt leczniczy maksymalnie na 4 tygodnie leczenia, zgodnie ze schematami dawkowania stosowanymi w zarejestrowanych wskazaniach (patrz punkt 4.2), natomiast wszystkim pozostałym pacjentom maksymalnie na 12 tygodni leczenia.

Hematologiczne zdarzenia niepożądane

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

Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe

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

Zaburzenia czynności tarczycy

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

Neuropatia obwodowa

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

Istotne zaburzenia czynności serca

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

Zespół rozpadu guza

Największe ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza występuje u pacjentów z dużym obciążeniem nowotworem (ang. *tumour burden*) przed rozpoczęciem leczenia. Tacy pacjenci powinni być dokładnie kontrolowani i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.

Drugie pierwotne nowotwory

U pacjentów otrzymujących pomalidomid zgłaszano występowanie drugich pierwotnych nowotworów, takich jak rak skóry niebędący czerniakiem (patrz punkt 4.8). Lekarze powinni dokładnie poddawać pacjentów starannej ocenie przed leczeniem i w jego trakcie, stosując standardowe badania przesiewowe pod kątem występowania drugich pierwotnych nowotworów złośliwych i rozpocząć leczenie zgodnie ze wskazaniami.

Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne

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

Zawroty głowy i splątanie

Zgłaszano występowanie zawrotów głowy i splątania u pacjentów stosujących pomalidomid. Pacjenci muszą unikać sytuacji, w których problemem mogą być zawroty głowy lub splątanie. Pacjenci nie

powinni przyjmować bez uprzedniej konsultacji z lekarzem innych produktów leczniczych, które mogą powodować zawroty głowy lub splątanie.

Śródmiąższowa choroba płuc

Podczas leczenia pomalidomidem obserwowano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ILD, ang. *interstitial lung disease*) oraz schorzeń pokrewnych, w tym zapalenia płuc. Należy przeprowadzić staranną diagnostykę pacjentów z ostrym początkiem lub niewyjaśnionym pogorszeniem objawów ze strony płuc w celu wykluczenia ILD. Leczenie pomalidomidem należy przerwać do czasu zbadania tych objawów. W przypadku potwierdzenia śródmiąższowej choroby płuc należy rozpocząć odpowiednie leczenie. Leczenie pomalidomidem można wznowić wyłącznie po starannej ocenie korzyści i ryzyka.

Zaburzenia wątroby

U pacjentów leczonych pomalidomidem obserwowano znacząco zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej oraz stężenie bilirubiny (patrz punkt 4.8). Odnotowano również przypadki zapalenia wątroby skutkujące zakończeniem leczenia pomalidomidem. Zaleca się regularne kontrolowanie czynności wątroby przez pierwsze 6 miesięcy leczenia pomalidomidem, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zakażenia

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

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PWL)

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

Ocena PWL powinna opierać się na badaniu neurologicznym, obrazowaniu mózgu metodą rezonansu magnetycznego i analizie płynu mózgowo-rdzeniowego pod kątem DNA wirusa JC (JCV) za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) lub biopsji mózgu z badaniem w kierunku JCV. Ujemny wynik badania PCR w kierunku JCV nie wyklucza PWL. Dodatkowa obserwacja i badania mogą być uzasadnione, jeśli nie można ustalić innego rozpoznania.

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

Zawartość sodu

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ pomalidomidu na inne produkty lecznicze

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

Wpływ innych produktów leczniczych na pomalidomid

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

Deksametazon

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety mogące zajść w ciążę / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

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

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Częstości działań niepożądanych zdefiniowano zgodnie z aktualnymi wytycznymi jako następujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4 Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

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

Limfopenia	Często	Często	-	-
Leczenie skojarzone	Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem		Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem	
Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane	Działania niepożądane 3.-4. stopnia	Wszystkie działania niepożądane	Działania niepożądane 3.-4. stopnia
Pancytopenia	-	-	Często*	Często*
Zaburzenia układu immunologicznego				
Obrzęk naczynioruchowy	-	-	Często*	Niezbyt często*
Pokrzywka	-	-	Często*	Niezbyt często*
Reakcja anafilaktyczna	Częstość nieznana*	Częstość nieznana*	-	-
Odrzucenie przeszczepu narządu mięszonego	Częstość nieznana*	-	-	-
Zaburzenia endokrynologiczne				
Niedoczynność tarczycy	Niezbyt często*	-	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Hipokaliemia	Bardzo często	Często	-	-
Hiperqlikemia	Bardzo często	Często	-	-
Hipomagnezemia	Często	Często	-	-
Hipokalcemia	Często	Często	-	-
Hipofosfatemia	Często	Często	-	-
Hiperkaliemia	Często	Często	Często	Często
Hiperkalcemia	Często	Często	-	-
Hiponatremia	-	-	Często	Często
Zmniejszony apetyt	-	-	Bardzo często	Niezbyt często
Hiperurykemia	-	-	Często*	Często*
Zespół rozpadu guza	-	-	Niezbyt często*	Niezbyt często*
Zaburzenia psychiczne				
Bezsenna	Bardzo często	Często	-	-
Depresja	Często	Często	-	-
Splątanie	-	-	Często	Często
Zaburzenia układu nerwowego				
Neuropatia obwodowa czuciowa	Bardzo często	Często	Często	Niezbyt często
Zawroty głowy	Bardzo często	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Drżenie	Bardzo często	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Omdlenie	Często	Często	-	-
Neuropatia obwodowa czuciowo-ruchowa	Często	Często	-	-
Parestezje	Często	-	-	-
Zaburzenia smaku	Często	-	-	-
Zmniejszony poziom świadomości	-	-	Często	Często
Krwotok wewnątrzczaszkowy	-	-	Często*	Niezbyt często*
Udar mózgu	-	-	Niezbyt często*	Niezbyt często*
Zaburzenia oka				
Zaćma	Często	Często	-	-
Zaburzenia ucha i błędnika				
Zawroty głowy (pochodzenia obwodowego)	-	-	Często	Często
Zaburzenia serca				
Migotanie przedsionków	Bardzo często	Często	Często*	Często*
Niewydolność serca	-	-	Często*	Często*
Zawał mięśnia sercowego	-	-	Często*	Niezbyt często*
Zaburzenia naczyniowe				
Zakrzepica żył głębokich	Często	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Niedociśnienie tętnicze	Często	Często	-	-
Nadciśnienie tętnicze	Często	Często	-	-

Leczenie skojarzone	Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem		Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem	
Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane	Działania niepożądane 3.-4. stopnia	Wszystkie działania niepożądane	Działania niepożądane 3.-4. stopnia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Duszność	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Kaszel	Bardzo często	-	Bardzo często	Niezbyt często
Zatorowość płucna	Często	Często	Często	Niezbyt często
Krwawienie z nosa	-	-	Często*	Niezbyt często*
Śródmiąższowa choroba płuc	-	-	Często*	Niezbyt często*
Zaburzenia żołądka i jelit				
Biegunka	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Wymioty	Bardzo często	Często	Często	Często
Nudności	Bardzo często	Niezbyt często	Bardzo często	Niezbyt często
Zaparcie	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Ból brzucha	Bardzo często	Często	-	-
Ból nadbrzusza	Często	Niezbyt często	-	-
Zapalenie jamy ustnej	Często	Niezbyt często	-	-
Suchość w jamie ustnej	Często	-	-	-
Wzdęcie jamy brzusznej	Często	Niezbyt często	-	-
Krwawienie z przewodu pokarmowego	-	-	Często	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Hiperbilirubinemia	-	-	Niezbyt często	Niezbyt często
Zapalenie wątroby	-	-	Niezbyt często*	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Wysypka	Bardzo często	Często	Często	Często
Świąd	-	-	Często	-
Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi	-	-	Częstość nieznana*	Częstość nieznana*
Toksyczna rozplywna martwica naskórka	-	-	Częstość nieznana*	Częstość nieznana*
Zespół Stevensa-Johnsona	-	-	Częstość nieznana*	Częstość nieznana*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Oslabienie mięśni	Bardzo często	Często	-	-
Ból pleców	Bardzo często	Często	-	-
Ból kości	Często	Niezbyt często	Bardzo często	Często
Skurcze mięśni	Bardzo często	-	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Ostre uszkodzenie nerek	Często	Często	-	-
Przewlekłe uszkodzenie nerek	Często	Często	-	-
Zatrzymanie moczu	Często	Często	Często	Niezbyt często
Zaburzenie czynności nerek	-	-	Często	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
Ból w obrębie miednicy			Często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Zmęczenie	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Gorączka	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Obrzęk obwodowy	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego	Często	Często	-	-
Obrzęk	Często	Często	-	-

Leczenie skojarzone	Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem		Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem	
Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane	Działania niepożądane 3.-4. stopnia	Wszystkie działania niepożądane	Działania niepożądane 3.-4. stopnia
Badania diagnostyczne				
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Często	Często	Często	Często
Zmniejszenie masy ciała	Często	Często	-	-
Zmniejszona liczba neutrofilii	-	-	Często	Często
Zmniejszona liczba białych krwinek	-	-	Często	Często
Zmniejszona liczba płytek krwi	-	-	Często	Często
Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi	-	-	Często*	Niezbyt często*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Upadek	Często	Często	-	-

* Zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Teratogenność

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

Neutropenia i trombocytopenia

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

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

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

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

Zakażenia

Zakażenia były najczęstszymi niehematologicznymi objawami toksyczności.

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

wystąpiły u 4,0% (Pom+Btz+Dex) i 2,7% (Pom+ Dex) pacjentów. Zakażenia prowadziły do zakończenia leczenia pomalidomidem u 3,6% (Pom+Btz+Dex) i 2,0% (Pom+ Dex) pacjentów.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

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

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

Neuropatia obwodowa — pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

Pacjentów z aktualnie trwającą neuropatią obwodową ≥ 2 . stopnia z występowaniem bólu w ciągu 14 dni poprzedzających randomizację wykluczono z badań klinicznych. Neuropatia obwodowa wystąpiła u 55,4% pacjentów (stopnia 3. u 10,8%; stopnia 4. u 0,7%). Częstość występowania skorygowana względem ekspozycji była porównywalna we wszystkich leczonych grupach.

W przybliżeniu u 30% pacjentów doświadczających neuropatii obwodowej stwierdzono na początku badania występowanie neuropatii w wywiadzie. Neuropatia obwodowa prowadziła do zakończenia leczenia bortezomibem u około 14,4%, pomalidomidem u 1,8% i deksametazonem u 1,8% w grupie pacjentów otrzymujących Pom+Btz+Dex i 8,9% w grupie pacjentów otrzymujących Btz+Dex.

Neuropatia obwodowa — pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

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

Krwawienia

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

Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne

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

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C,
PL-02 222, Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w małej dawce (Pom + Btz + LD-Dex) porównywano z bortezomibem i deksametazonem w małej dawce (Btz + LD-Dex) w wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym III fazy (badanie CC-4047-MM-007) u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, leczonych uprzednio co najmniej jednym schematem leczenia obejmującym lenalidomid, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu ostatniego leczenia. W sumie 559

pacjentów zostało włączonych do badania i poddanych randomizacji: 281 w grupie Pom + Btz + LD-Dex i 278 w grupie Btz + LD-Dex. Mężczyźni stanowili 54% pacjentów, a mediana wieku całej populacji wynosiła 68 lat (min, max: 27; 89 lat). W przybliżeniu 70% pacjentów było opornych na lenalidomid (71,2% w grupie Pom + Btz + LD-Dex, 68,7% w grupie Btz + LD-Dex). W przybliżeniu u 40% pacjentów występował pierwszy nawrót, a około 73% pacjentów otrzymywało bortezomib jako uprzednie leczenie.

Pacjentom w grupie Pom + Btz + LD-Dex podawano doustnie 4 mg pomalidomidu od 1. do 14. dnia każdego 21-dniowego cyklu. Bortezomib (1,3 mg/m² pc./dawkę) podawano pacjentom w obu grupach badanych w dniach 1, 4, 8 i 11 każdego 21-dniowego cyklu w cyklach od 1. do 8. oraz w dniach 1 i 8 każdego 21-dniowego cyklu począwszy od cyklu 9. Deksametazon w małej dawce (20 mg/dobę [osoby w wieku ≤75 lat] lub 10 mg/dobę [osoby w wieku >75 lat]) podawano pacjentom w obu grupach badanych w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 każdego 21-dniowego cyklu w cyklach od 1. do 8. oraz w dniach 1, 2, 8 i 9 każdego 21-dniowego cyklu począwszy od cyklu 9. Zależnie od potrzeb zmniejszano dawkę i czasowo przerywano lub wstrzymywano leczenie w celu opanowania objawów toksyczności (patrz punkt 4.2).

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

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

Tabela 5 Podsumowanie ogólnych danych dotyczących skuteczności

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

Btz = bortezomib; CI = przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); CR = odpowiedź całkowita (ang. *Complete Response*); DoR = czas trwania odpowiedzi (ang. *Duration of Response*); HR = współczynnik ryzyka (ang. *Hazard Ratio*); LD-Dex = deksametazon w małej dawce (ang. *Low-Dose Dexamethasone*); OR = iloraz szans (ang. *Odds Ratio*); ORR = ogólny odsetek odpowiedzi (ang. *Overall Response Rate*); PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *Progression Free Survival*); POM = pomalidomid; PR = odpowiedź częściowa (ang. *Partial Response*); sCR = odpowiedź całkowita „rygorystyczna” (ang. *stringent Complete Response*); VGPR = bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *Very Good Partial Response*).

^a Mediana w oparciu o estymację Kaplana-Meiera.

^b 95% CI dla mediany.

^c W oparciu o model proporcjonalnego ryzyka Coxa.

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

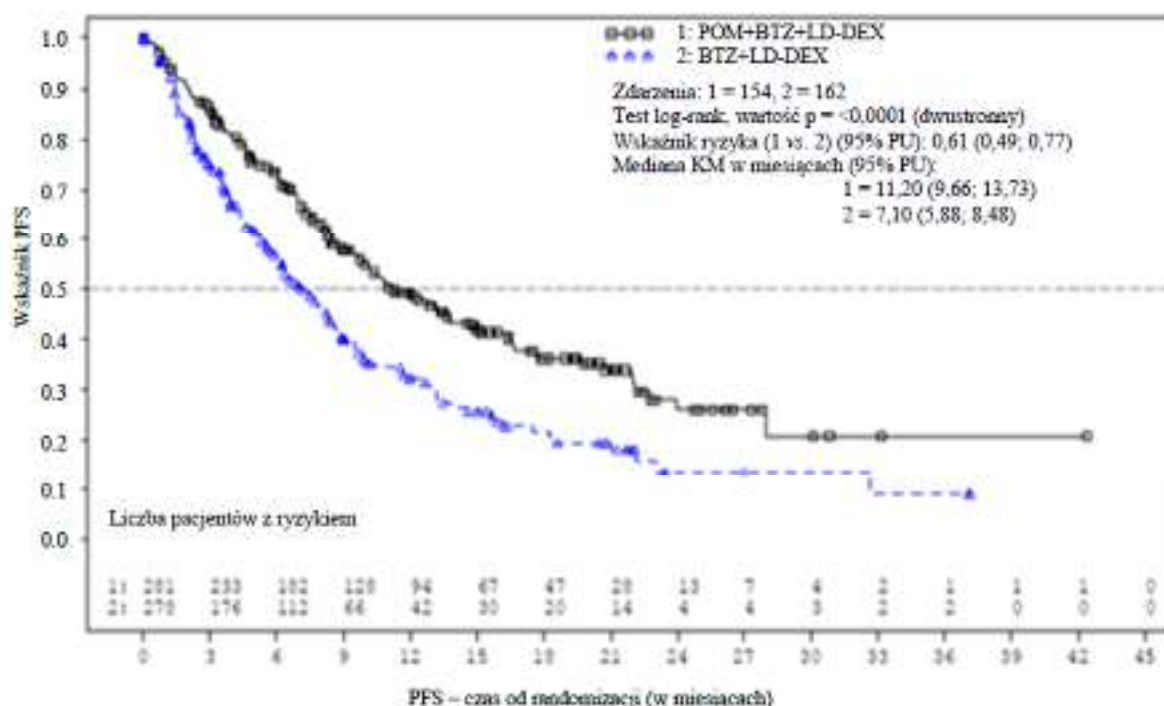
^e Iloraz szans dotyczy stosunku Pom + Btz + LD-Dex:Btz + LD-Dex.

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

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

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

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



Punkt odcięcia zbierania danych: 26 października 2017 r.

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

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

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

Pacjentom w grupie Pom+LD-Dex podawano doustnie 4 mg pomalidomidu w dniach 1 do 21 dnia każdego 28-dniowego cyklu. W grupie LD-Dex (40 mg) podawano raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 z 28-dniowego cyklu. W przypadku grupy HD-Dex, deksametazon (40 mg) podawano raz na dobę w dniach od 1 do 4, od 9 do 12 i od 17 do 20 dnia, 28-dniowego cyklu. Pacjenci w wieku >75 lat rozpoczynali leczenie od dawki deksametazonu 20 mg. Leczenie kontynuowano do wystąpienia u pacjentów progresji choroby.

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

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

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

Tabela 6 Czas przeżycia wolny od progresji na podstawie przeglądu przez IRAC w oparciu o kryteria IMWG (stratyfikowany test log-rank) (populacja ITT)

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

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

^a Mediana w oparciu o estymację Kaplana-Meiera

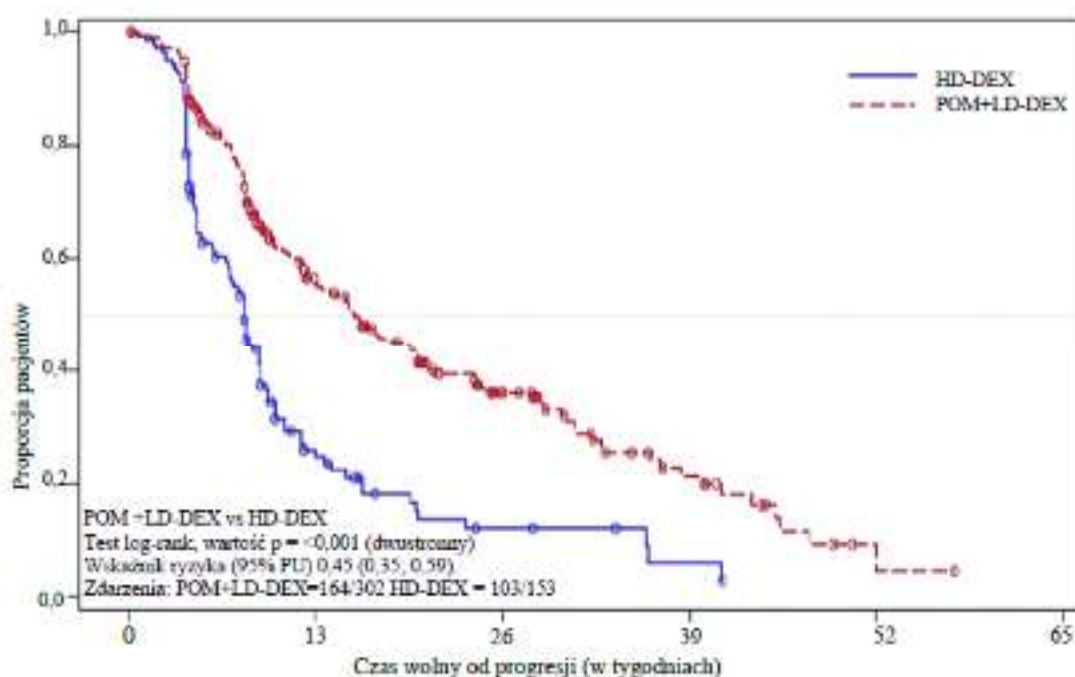
^b 95% przedział ufności dla mediany czasu przeżycia wolnego od progresji.

^c W oparciu o model proporcjonalnego ryzyka Coxa porównujący funkcje ryzyka związane z grupami leczenia, stratyfikowanymi ze względu na wiek (≤ 75 vs > 75), chorej populacji (oporni na lenalidomid i bortezomib vs nieoporni na obie substancje czynne), liczby uprzednich terapii przeciw szpiczakowi (=2 vs > 2).

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

Punkt odcięcia zbierania danych: 7. września 2012

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



Punkt odcięcia zbierania danych: 07 września 2012 r.

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

Całkowite przeżycie (OS) populacji ITT jest podsumowane w Tabeli 10. Krzywą Kaplana-Meiera dla OS w populacji ITT przedstawiono na Rycinie 3.

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

Tabela 7 Całkowite przeżycie (OS): Populacja ITT

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

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

^a Mediana w oparciu o estymację Kaplana-Meiera

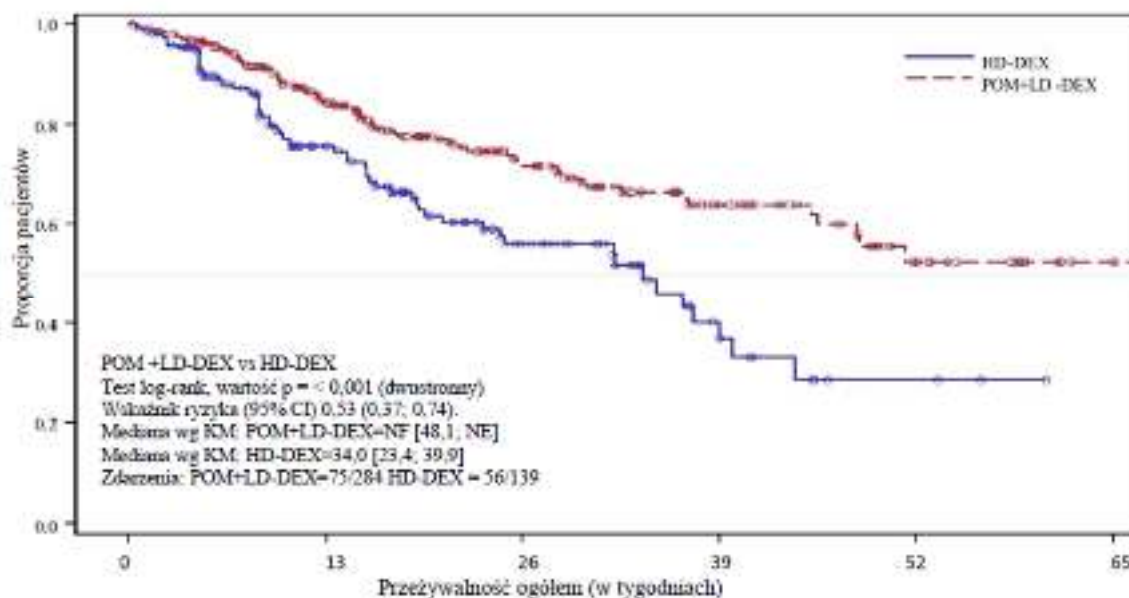
^b 95% przedział ufności dla mediany przeżycia całkowitego

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

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

Punkt odcięcia zbierania danych: 7. września 2012

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



Punkt odcięcia zbierania danych: 07 września 2012 r.

Dzieci i młodzież

W jednoramiennym, otwartym badaniu fazy I dotyczącym zwiększania dawki ustalono, że maksymalna dawka tolerowana (ang. *maximum tolerated dose*, MTD) i (lub) zalecana dawka do stosowania w fazie II (ang. *recommended Phase 2 dose*, RP2D) pomalidomidu u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży wynosi 2,6 mg/m² pc./dobę podawana doustnie od dnia 1. do dnia 21. w ramach powtarzającego się 28-dniowego cyklu.

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

W badaniu II fazy, u dwóch pacjentów z grupy uczestników z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (N=19) wystąpiła odpowiedź zgodna z definicją w protokole; u jednego z tych pacjentów wystąpiła odpowiedź częściowa (ang. *partial response*, PR), a u drugiego doszło do długotrwałej stabilizacji choroby (ang. *stable disease*, SD), czego rezultatem był wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response*, OR) i długoterminowej stabilizacji choroby wynoszący 10,5% (95% przedział ufności: 1,3, 33,1). U jednego pacjenta z grupy z wyściółczakiem (N=9) doszło do długotrwałej stabilizacji choroby, czego rezultatem był wskaźnik obiektywnej odpowiedzi i długoterminowej stabilizacji choroby wynoszący 11,1% (95% przedział ufności: 0,3, 48,2). U żadnego z pacjentów należących do grup uczestników z rozlanym glejakiem pnia mózgu (ang. DIPG) (N=9) albo rdzeniakiem zarodkowym (N=9) kwalifikujących się do oceny, nie zaobserwowano potwierdzonej odpowiedzi obiektywnej ani długotrwałej stabilizacji choroby. W żadnej z czterech grup równoległych ocenianych w tym badaniu fazy II nie osiągnięto głównego punktu końcowego dotyczącego wskaźnika odpowiedzi obiektywnej ani długoterminowej stabilizacji choroby.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu u pacjentów pediatrycznych był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa u osób dorosłych. W zintegrowanej analizie PK badań fazy 1 i fazy 2 oceniono parametry farmakokinetyczne (PK) i stwierdzono, że nie różnią się one istotnie od parametrów obserwowanych u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

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

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

Eliminacja

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

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

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

Metabolity zależne od CYP stanowią około 43%, metabolity hydrolityczne niezależne od CYP - 25%, a niezmienny pomalidomid 10% (2% w moczu i 8% w kale) całkowitej ilości wydalanych substancji radioaktywnych.

Farmakokinetyka (PK) populacyjna

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

Dzieci i młodzież

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki pomalidomidu dzieciom i młodym osobom dorosłym, u których doszło do nawrotu albo progresji pierwotnego guza mózgu, mediana T_{\max} wynosiła od dwóch do czterech godzin po podaniu dawki i odpowiadała wartościom średnich geometrycznych C_{\max} (CV%) wynoszącym 74,8 (59,4%), 79,2 (51,7%) i 104 (18,3%) ng/mL odpowiednio dla dawek 1,9, 2,6 i 3,4 mg/m² pc. Tendencja w przypadku AUC_{0-24} i $AUC_{0-\text{inf}}$ była podobna: dla dwóch mniejszych dawek łączna ekspozycja wahała się w zakresie od około 700 do 800 h•ng/mL, a dla większej dawki wynosiła około 1 200 h•ng/mL. Dane szacunkowe dotyczące okresu półtrwania wahały się w zakresie od około 5 do 7 godzin. W przypadku maksymalnej dawki tolerowanej nie występowały wyraźne tendencje, które można by powiązać ze stratyfikacją według wieku i stosowaniem steroidów. Ogólnie, dane sugerują, że AUC wzrastało prawie proporcjonalnie do wzrostu dawki pomalidomidu, podczas gdy wzrost C_{\max} był na ogół mniej niż proporcjonalny.

Farmakokinetykę pomalidomidu po podaniu doustnym w dawce od 1,9 mg/m² pc. na dobę do 3,4 mg/m² pc. na dobę zbadano u 70 pacjentów w wieku od 4 do 20 lat w ramach zintegrowanej analizy badań I i II fazy dotyczącej wznowy albo progresji guzów mózgu u dzieci i młodzieży. Profile zależności stężenia pomalidomidu od czasu zostały odpowiednio opisane z zastosowaniem jednokompartimentowego modelu farmakokinetycznego wchłaniania i eliminacji pierwszego rzędu. Farmakokinetyka pomalidomidu miała charakterystykę liniową i niezależną od czasu oraz umiarkowaną zmienność. Typowe wartości CL/F, V_c/F , K_a i czasu opóźnienia wchłaniania pomalidomidu wynosiły odpowiednio 3,94 L/h, 43,0 L, 1,45 h⁻¹ oraz 0,454 h. Okres półtrwania pomalidomidu w końcowej fazie eliminacji wynosił 7,33 godziny. Z wyjątkiem wartości powierzchni ciała (pc.) żadna z badanych zmiennych towarzyszących, w tym wiek i płeć, nie miała wpływu na farmakokinetykę pomalidomidu. Chociaż pc. została określona jako statystycznie istotna zmienna towarzysząca CL/F i V_c/F pomalidomidu, wpływ pc. na parametry ekspozycji nie został uznany za klinicznie istotny.

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

Pacjenci w podeszłym wieku

W oparciu o populacyjne analizy farmakokinetyczne u osób zdrowych i pacjentów ze szpiczakiem mnogim nie zaobserwowano istotnego wpływu wieku (19-83 lat) na klirens po podaniu doustnym pomalidomidu.

W badaniach klinicznych u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) narażonych na pomalidomid nie było potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że parametry farmakokinetyczne pomalidomidu nie są istotnie zmienione u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (określanym za pomocą klirensu kreatyniny lub szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej [ang. eGFR]), w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 60 mL/min.). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (eGFR ≥ 30 do ≤ 45 mL/min./1,73 m²), średnia normalizowana ekspozycja (AUC) na pomalidomid wynosiła 98,2% w 90% przedziale ufności [77,4% do 120,6%], w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, niewymagających dializy (klirens kreatyniny < 30 lub eGFR < 30 mL/min./1,73 m²), średnia normalizowana ekspozycja (AUC) na pomalidomid wynosiła 100,2% w 90% przedziale ufności [79,7% do 127,0%], w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, wymagających dializy (klirens kreatyniny < 30 mL/min., wymagana dializa), średnia normalizowana ekspozycja (AUC) na pomalidomid wzrosła o 35,8% w 90% przedziale ufności [7,5% do 70%], w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Średnie zmiany ekspozycji na pomalidomid w każdej z grup pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie są na tyle istotne, aby konieczna była zmiana dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym

U szczurów przewlekłe podawanie pomalidomidu w dawkach 50 mg/kg mc./dobę, 250 mg/kg mc./dobę i 1 000 mg/kg mc./dobę przez 6 miesięcy było dobrze tolerowane. Nie stwierdzono występowania działań niepożądanych po dawce do 1 000 mg/kg mc. na dobę (175-krotny współczynnik ekspozycji względem dawki klinicznej 4 mg).

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

liczbie komórek szpiku kostnego) występującego w przypadku dużych ekspozycji na pomalidomid (15-krotny współczynnik ekspozycji względem dawki klinicznej 4 mg dawki). Efektem działania immunosupresyjnego była śmierć 4 małp z powodu złego stanu zdrowia (wodniste stolce, brak apetytu, zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu i utrata masy ciała); ocena histopatologiczna tych zwierząt wykazała przewlekłe zapalenie jelita grubego i atrofię kosmków jelita cienkiego. Zakażenie gronkowcem obserwowano u 4 małp; u 3 z tych zwierząt uzyskano pozytywną odpowiedź na leczenie antybiotykami, 1 zwierzę zmarło bez leczenia. Ponadto, u 1 z małp objawy odpowiadające ostrej białaczce szpikowej doprowadziły do eutanazji; obserwacje kliniczne i kliniczne zmiany patologiczne i (lub) zmiany w szpiku kostnym obserwowane u tego zwierzęcia były zbieżne z immunosupresją. Dla dawki 1 mg/kg mc. na dobę obserwowano również minimalną lub łagodną proliferację komórek przewodów żółciowych związaną ze wzrostem aktywności fosfatazy zasadowej i GGTP.

Ocena zwierząt, które powróciły do zdrowia wskazywała, że wszystkie związane z leczeniem objawy ustępowały po 8 tygodniach od zaprzestania leczenia. Nie dotyczyło to proliferacji wewnątrztróbowych przewodów żółciowych obserwowanej u jednego zwierzęcia z grupy otrzymującej dawkę 1 mg/kg mc. na dobę. Dawka, po której nie obserwowano działań niepożądanych (ang. NOAEL - *No observed adverse effect level*) wynosiła 0,1 mg/kg mc. na dobę (0,5-krotny współczynnik ekspozycji względem dawki klinicznej 4 mg dawki).

Genotoksyczność/rakotwórczość

Pomalidomid nie wykazywał działania mutagennego w badaniach mutagenności u bakterii i ssaków i nie wywoływał aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach krwi obwodowej ani tworzenia mikrojąder w erytrocytach polichromatycznych w szpiku kostnym szczurów, którym podawano dawki do 2000 mg/kg/dzień.

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości.

Płodność i wczesny rozwój zarodkowy

W badaniach nad płodnością i wczesnym rozwojem zarodkowym u szczurów, pomalidomid podawano samcom i samicom w dawkach 25 mg/kg mc./dobę, 250 mg/kg mc. na dobę i 1 000 mg/kg mc. na dobę. Badanie macicy w 13. dniu ciąży wykazało zmniejszenie liczby zdolnych do życia zarodków oraz zwiększenie liczby zarodków utraconych po implantacji dla wszystkich dawek. W związku z tym, dawki, po których nie obserwuje się działań niepożądanych (NOAEL) w odniesieniu do obserwowanych zdarzeń, były mniejsze niż 25 mg/kg mc. na dobę [AUC_{24h} wynosiło 39 960 ng•godz./mL (nanogram•godzina/mililitr) dla najmniejszej badanej dawki, a współczynnik ekspozycji wyniósł 99 względem dawki klinicznej 4 mg]. W przypadku, gdy leczone samce sparowano z nieleczonymi samicami, wszystkie parametry maciczne były porównywalne do parametrów w grupie kontrolnej. Na podstawie tych wyników, obserwowane skutki przypisano leczeniu samic.

Rozwój zarodkowo-płodowy

Zarówno u szczurów jak i u królików stwierdzono teratogenne działanie pomalidomidu w głównym okresie organogenezy. W badaniu toksycznego wpływu na rozwój embrionalny i płodowy szczurów zaobserwowano wady rozwojowe w postaci braku pęcherza moczowego, braku tarczycy oraz zespolenia i nieprawidłowego ułożenia elementów kręgow łędźwiowych i piersiowych (centralnych i (lub) łuków nerwowych) dla wszystkich dawek (25, 250 i 1000 mg/kg na dobę).

W badaniu tym nie obserwowano toksycznego działania na samice. Z tego względu dawki NOAEL dla samic wynosiły 1 000 mg/kg mc./dobę, natomiast dawki NOAEL dla toksyczności rozwojowej były mniejsze niż 25 mg/kg mc na dobę (AUC_{24h} wynosiło 34 340 ng•godz./mL w 17. dniu ciąży dla najmniejszej badanej dawki, a współczynnik ekspozycji wyniósł 85 względem dawki klinicznej 4 mg). U królików, w zakresie dawek od 10 mg/kg mc. do 250 mg/kg mc., pomalidomid powodował wady w rozwoju zarodkowo-płodowym. Zwiększenie nasilenia występowania wad serca zaobserwowano przy wszystkich dawkach, ze znacznym wzrostem przy dawce 250 mg/kg/ dobę. Po dawkach 100 mg/kg mc i 250 mg/kg mc. występował nieznaczny wzrost liczby zarodków utraconych po implantacji i

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Maltodekstryna
Sodu stearylofumarany

Korpus kapsułki

Pomalidomide Sandoz, 1 mg, kapsułki twarde

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Pomalidomide Sandoz, 2 mg, kapsułki twarde

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Pomalidomide Sandoz, 3 mg, kapsułki twarde

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Indygokarmin (E 132)

Pomalidomide Sandoz, 4 mg, kapsułki twarde

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Indygokarmin (E 132)
Erytrozyna (E127)

Wieczko kapsułki

Pomalidomide Sandoz, 1 mg, kapsułki twarde

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Pomalidomide Sandoz, 2 mg, kapsułki twarde

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Pomalidomide Sandoz, 3 mg, kapsułki twarde

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Pomalidomide Sandoz, 4 mg, kapsułki twarde

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tusz

Szelak

Tytanu dwutlenek (E 171)

Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki zapakowane są w blistry lub blistry jednodawkowe z folii oPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 14, 21, 14x1 lub 21x1 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Kapsułek nie należy otwierać ani kruszyć. Jeśli proszek zawierający pomalidomid wejdzie w kontakt ze skórą, należy ją natychmiast dokładnie umyć wodą z mydłem. W razie kontaktu pomalidomidu z błonami śluzowymi, należy je dokładnie przepłukać wodą.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego i opiekunowie podczas pracy z blistrem lub kapsułką powinni używać rękawiczek jednorazowych. Rękawiczki należy następnie ostrożnie zdjąć,

aby uniknąć narażenia skóry, umieścić w zamkniętej polietylenowej torebce plastikowej i usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Następnie należy dokładnie umyć ręce mydłem i wodą. Kobiety w ciąży lub podejrzewające, że mogą być w ciąży, nie powinny dotykać blistra ani kapsułki (patrz punkt 4.4).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Podmiot odpowiedzialny
Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50C
02-672 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1 mg: 28577
2 mg: 28578
3 mg: 28579
4 mg: 28580

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO