

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pomalidomide/Stada 1 mg σκληρά καψάκια
Pomalidomide/Stada 2 mg σκληρά καψάκια
Pomalidomide/Stada 3 mg σκληρά καψάκια
Pomalidomide/Stada 4 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Pomalidomide/Stada 1 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 1 mg πομαλιδομίδης.

Pomalidomide/Stada 2 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 2 mg πομαλιδομίδης.

Pomalidomide/Stada 3 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 3 mg πομαλιδομίδης.

Pomalidomide/Stada 4 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 4 mg πομαλιδομίδης.

Έκδοχο/-α με γνωστή δράση

Κάθε 1 mg σκληρού καψακίου Pomalidomide/Stada περιέχει 25.1 mg ισομάλτης.

Κάθε 2 mg σκληρού καψακίου Pomalidomide/Stada περιέχει 50.2 mg ισομάλτης.

Κάθε 3 mg σκληρού καψακίου Pomalidomide/Stada περιέχει 75.3 mg ισομάλτης.

Κάθε 4 mg σκληρού καψακίου Pomalidomide/Stada περιέχει 100.4 mg ισομάλτης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Pomalidomide/Stada 1 mg σκληρά καψάκια

Κίτρινο αδιαφανές κάλυμμα και κίτρινο αδιαφανές σώμα, καψάκιο μεγέθους No.4 (περίπου 14 mm x 5 mm) με την επισήμανση «LP» σε μαύρο μελάνι στο κάλυμμα και την επισήμανση «664» στο σώμα, και περιέχει κίτρινη κοκκώδη σκόνη.

Pomalidomide/Stada 2 mg σκληρά καψάκια

Πορτοκαλί αδιαφανές κάλυμμα και πορτοκαλί αδιαφανές σώμα, καψάκιο μεγέθους No. 3 (περίπου 16 mm x 6 mm) με την επισήμανση «LP» σε μαύρο μελάνι στο κάλυμμα και την επισήμανση «665» στο σώμα, και περιέχει κίτρινη κοκκώδη σκόνη.

Pomalidomide/Stada 3 mg σκληρά καψάκια

Μπλε αδιαφανές κάλυμμα σε σκόνη και μπλε αδιαφανές σώμα σε σκόνη, καψάκιο μεγέθους No. 2 (περίπου 18 mm x 6 mm) με την επισήμανση «LP» σε μαύρο μελάνι στο κάλυμμα και την επισήμανση «690» στο σώμα, και περιέχει κίτρινη κοκκώδη σκόνη.

Pomalidomide/Stada 4 mg σκληρά καψάκια

Μπλε αδιαφανές κάλυμμα και μπλε αδιαφανές σώμα, καψάκιο μεγέθους No.2 (περίπου 18 mm x 6 mm) με την επισήμανση «LP» σε μαύρο μελάνι στο κάλυμμα και την επισήμανση «667» στο σώμα, και περιέχει κίτρινη κοκκώδη σκόνη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Pomalidomide/Stada σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον ένα προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα, συμπεριλαμβανομένης της λεναλιδομίδης.

Το Pomalidomide/Stada σε συνδυασμό με τη δεξαμεθαζόνη ενδείκνυται στη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένης τόσο της λεναλιδομίδης όσο και της βορτεζομίμης, και έχουν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου κατά την τελευταία θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη ιατρών πεπειραμένων στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος.

Η δοσολογία συνεχίζεται ή τροποποιείται με βάση τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της πομαλιδομίδης του Pomalidomide/Stada είναι 4 mg λαμβανόμενα από του στόματος άπαξ ημερησίως κατά τις Ημέρες 1 έως 14 επαναλαμβανόμενων κύκλων 21 ημερών.

Η πομαλιδομίδη χορηγείται σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της βορτεζομίμης είναι 1,3 mg/m² ενδοφλέβια ή υποδόρια άπαξ ημερησίως, στις ημέρες που φαίνονται στον Πίνακα 1. Η συνιστώμενη δόση δεξαμεθαζόνης είναι 20 mg λαμβανόμενα από του στόματος άπαξ ημερησίως, στις ημέρες που φαίνονται στον Πίνακα 1.

Η θεραπεία με πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται μέχρι να παρουσιαστεί εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Πίνακας 1. Συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για την πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη

Κύκλος 1-8	Ημέρα (κύκλου 21 ημερών)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Πομαλιδομίδη (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Βορτεζομίμη (1.3 mg/m ²)	•			•				•			•										
Δεξαμεθαζόνη (20 mg)*	•	•		•	•			•	•		•	•									

Κύκλος 9 και άνω	Ημέρα (κύκλου 21 ημερών)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Πομαλιδομίδη (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							

Βορτεζομίμη (1.3 mg/m ²)	•							•											
Δεξαμεθαζόνη (20 mg)*	•	•						•	•										

* Για ασθενείς ηλικίας > 75 ετών, βλ. «Ειδικοί πληθυσμοί».

Τροποποίηση ή διακοπή της δόσης της πομαλιδομίδης

Για την έναρξη ενός νέου κύκλου πομαλιδομίδης, ο αριθμός των ουδετερόφιλων πρέπει να είναι $\geq 1 \times 10^9/L$ και ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να είναι $\geq 50 \times 10^9/L$.

Οδηγίες διακοπής ή μείωσης της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την πομαλιδομίδα περιγράφονται στον Πίνακα 2 και τα επίπεδα δόσης ορίζονται στον Πίνακα 3 παρακάτω:

Πίνακας 2. Οδηγίες τροποποίησης της δόσης της πομαλιδομίδης

Τοξικότητα	Τροποποίηση δόσης
<u>Ουδετεροπενία*</u> ANC** < $0,5 \times 10^9/L$ ή εμπύρετη ουδετεροπενία (πυρετός $\geq 38,5^\circ C$ και ANC < $1 \times 10^9/L$)	Διακόψτε τη θεραπεία με πομαλιδομίδα για το υπόλοιπο του κύκλου. Κάντε CBC*** εβδομαδιαία.
Επιστροφή ANC σε $\geq 1 \times 10^9/L$	Ξαναρχίστε τη θεραπεία με πομαλιδομίδα σε επίπεδο δόσης χαμηλότερο κατά ένα από την προηγούμενη δόση.
Για κάθε επόμενη πτώση < $0,5 \times 10^9/L$	Διακόψτε τη θεραπεία με πομαλιδομίδα.
Επιστροφή ANC σε $\geq 1 \times 10^9/L$	Ξαναρχίστε τη θεραπεία με πομαλιδομίδα σε επίπεδο δόσης χαμηλότερο κατά ένα από την προηγούμενη δόση.
<u>Θρομβοπενία</u> Αριθμός αιμοπεταλίων < $25 \times 10^9/L$	Διακόψτε τη θεραπεία με πομαλιδομίδα για το υπόλοιπο του κύκλου. Κάντε CBC*** εβδομαδιαία.
Επιστροφή αριθμού αιμοπεταλίων σε $\geq 50 \times 10^9/L$	Ξαναρχίστε τη θεραπεία με πομαλιδομίδα σε επίπεδο δόσης χαμηλότερο κατά ένα από την προηγούμενη δόση.
Για κάθε επόμενη πτώση < $25 \times 10^9/L$	Διακόψτε τη θεραπεία με πομαλιδομίδα.
Επιστροφή αριθμού αιμοπεταλίων σε $\geq 50 \times 10^9/L$	Ξαναρχίστε τη θεραπεία με πομαλιδομίδα σε επίπεδο δόσης χαμηλότερο κατά ένα από την προηγούμενη δόση.
<u>Εξάνθημα</u> Εξάνθημα = Βαθμού 2-3	Εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής της δόσης ή διακοπής της θεραπείας με πομαλιδομίδα.
Εξάνθημα = Βαθμού 4 ή φλυκταινώδες (συμπεριλαμβανομένου αγγειοιδήματος, αναφυλακτικής αντίδρασης, αποφολιδωτικού ή πομφολυγώδους εξανθήματος ή σε περίπτωση υποψίας συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) ή φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS))	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Τοξικότητα	Τροποποίηση δόσης
Άλλες Άλλες $\geq$ Βαθμού 3 ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την πομαλιδομίδη	Διακόψτε τη θεραπεία με πομαλιδομίδη για το υπόλοιπο του κύκλου. Στον επόμενο κύκλο, ξαναρχίστε σε επίπεδο δόσης χαμηλότερο κατά ένα από την προηγούμενη δόση (η ανεπιθύμητη ενέργεια πρέπει να υποχωρήσει ή να βελτιωθεί σε $\leq$ Βαθμού 2 πριν ξαναξεκινήσει η χορήγηση δόσης).

^αΟι οδηγίες τροποποίησης της δόσης σε αυτόν τον πίνακα ισχύουν για την πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη και για την πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη.

* Σε περίπτωση ουδετεροπενίας, ο ιατρός θα πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο χρήσης αυξητικών παραγόντων.

**ANC – Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων.

***CBC – Γενική εξέταση αίματος.

Πίνακας 3. Μείωση της δόσης της πομαλιδομίδης^α

Επίπεδο δόσης	Δόση από του στόματος πομαλιδομίδης
Δόση έναρξης	4 mg
Επίπεδο δόσης -1	3 mg
Επίπεδο δόσης -2	2 mg
Επίπεδο δόσης -3	1 mg

^αΗ μείωση της δόσης σε αυτόν τον πίνακα ισχύει για την πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη και για την πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη.

Εάν συμβούν ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τις μειώσεις της δόσης στο 1 mg, τότε η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Ισχυροί αναστολείς του CYP1A2

Εάν ισχυροί αναστολείς του CYP1A2 (π.χ. σιπροφλοξασίνη, ενοξασίνη και φλουβοξαμίνη) συγχωρηθούν με πομαλιδομίδη, η δόση της πομαλιδομίδης θα πρέπει να μειώνεται κατά 50% (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Τροποποίηση ή διακοπή της δόσης της βορτεζομίδης

Για οδηγίες διακοπής ή μείωσης της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη βορτεζομίμη, οι ιατροί θα πρέπει να ανατρέχουν στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για τη βορτεζομίμη.

Τροποποίηση ή διακοπή της δόσης της δεξαμεθαζόνης

Οδηγίες διακοπής ή μείωσης της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη δεξαμεθαζόνη χαμηλής δόσης περιγράφονται στους Πίνακες 4 και 5 παρακάτω. Ωστόσο, οι αποφάσεις διακοπής ή επανέναρξης της δόσης εναπόκεινται στην κρίση του ιατρού σύμφωνα με την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ).

Πίνακας 4. Οδηγίες τροποποίησης της δόσης της δεξαμεθαζόνης

Τοξικότητα	Τροποποίηση δόσης
Δυσπεψία = Βαθμού 1-2	Διατήρηση δόσης και χορήγηση θεραπείας με ανταγωνιστές της ισταμίνης (H ₂) ή ισοδύναμο. Μειώστε κατά ένα επίπεδο δόσης αν επιμένουν τα συμπτώματα.
Δυσπεψία $\geq$ Βαθμού -3	Διακόψτε τη δόση έως ότου ελεγχθούν τα συμπτώματα. Προσθέστε ανταγωνιστή H ₂ ή ισοδύναμο και ξαναρχίστε σε επίπεδο δόσης χαμηλότερο κατά ένα από την προηγούμενη δόση.

Τοξικότητα	Τροποποίηση δόσης
Οίδημα $\geq$ Βαθμού 3	Χρησιμοποιήστε διουρητικά όπως είναι απαραίτητο και ελαττώστε τη δόση κατά ένα επίπεδο δόσης.
Σύγχυση ή διαταραχές διάθεσης $\geq$ Βαθμού 2	Διακόψτε τη δόση έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα. Ξαναρχίστε σε επίπεδο δόσης χαμηλότερο κατά ένα από την προηγούμενη δόση.
Μυϊκή αδυναμία $\geq$ Βαθμού 2	Διακόψτε τη δόση έως ότου υποχωρήσει η μυϊκή αδυναμία σε $\leq$ Βαθμού 1. Ξαναρχίστε σε επίπεδο δόσης χαμηλότερο κατά ένα από την προηγούμενη δόση.
Υπεργλυκαιμία $\geq$ Βαθμού 3	Ελαττώστε τη δόση κατά ένα επίπεδο δόσης. Χορηγήστε αγωγή με ινσουλίνη ή από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες όπως απαιτείται.
Οξεία παγκρεατίτιδα	Διακόψτε τη δεξαμεθαζόνη από το θεραπευτικό σχήμα.
Άλλες $\geq$ Βαθμού 3 ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με δεξαμεθαζόνη	Διακόψτε τη χορήγηση δεξαμεθαζόνης έως ότου υποχωρήσει η ανεπιθύμητη ενέργεια σε $\leq$ Βαθμού 2. Ξαναρχίστε σε επίπεδο δόσης χαμηλότερο κατά ένα από την προηγούμενη δόση.

Εάν η ανάκαμψη από τις τοξικότητες παραταθεί πέραν των 14 ημερών, τότε η δόση δεξαμεθαζόνης θα ξαναρχίσει σε επίπεδο δόσης χαμηλότερο κατά ένα από την προηγούμενη δόση.

Πίνακας 5. Μείωση της δόσης της δεξαμεθαζόνης

Επίπεδο δόσης	Ηλικίας $\leq$ 75 ετών Δόση (κύκλος 1-8: Ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ενός κύκλου 21 ημερών Κύκλος $\geq$ 9: Ημέρες 1, 2, 8, 9 ενός κύκλου 21 ημερών)	Ηλικίας $>$ 75 ετών Δόση (κύκλος 1-8: Ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ενός κύκλου 21 ημερών Κύκλος $\geq$ 9: Ημέρες 1, 2, 8, 9 ενός κύκλου 21 ημερών)
Δόση έναρξης	20 mg	10 mg
Επίπεδο δόσης -1	12 mg	6 mg
Επίπεδο δόσης -2	8 mg	4 mg

Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να διακόπτεται αν ο ασθενής δεν είναι σε θέση να ανεχθεί τα 8 mg εάν είναι ηλικίας $\leq$ 75 ετών ή τα 4 mg εάν είναι ηλικίας $>$ 75 ετών.

Σε περίπτωση οριστικής διακοπής οποιουδήποτε συστατικού του θεραπευτικού σχήματος, η διακοπή των υπόλοιπων φαρμακευτικών προϊόντων εναπόκειται στην κρίση του ιατρού.

Πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Pomalidomide/Stada είναι 4 mg λαμβανόμενα από του στόματος άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1 έως 21 κάθε κύκλου 28 ημερών.

Η συνιστώμενη δόση δεξαμεθαζόνης είναι 40 mg λαμβανόμενα από του στόματος άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 κάθε κύκλου 28 ημερών.

Η θεραπεία με πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται μέχρι να παρουσιαστεί εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Τροποποίηση ή διακοπή της δόσης της πομαλιδομίδης

Οδηγίες διακοπής ή μείωσης της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την πομαλιδομίδη περιγράφονται στους Πίνακες 2 και 3.

Τροποποίηση ή διακοπή της δόσης της δεξαμεθαζόνης

Οδηγίες τροποποίησης της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη δεξαμεθαζόνη περιγράφονται στον Πίνακα 4. Οδηγίες μείωσης της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη δεξαμεθαζόνη περιγράφονται στον Πίνακα 6 παρακάτω. Ωστόσο, οι αποφάσεις διακοπής / επανέναρξης της δόσης εναπόκεινται στην κρίση του ιατρού σύμφωνα με την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ).

Πίνακας 6. Μείωση της δόσης της δεξαμεθαζόνης

Επίπεδο δόσης	Ηλικίας ≤ 75 ετών Ημέρες 1, 8, 15 και 22 κάθε κύκλου 28 ημερών	Ηλικίας > 75 ετών Ημέρες 1, 8, 15 και 22 κάθε κύκλου 28 ημερών
Δόση έναρξης	40 mg	20 mg
Επίπεδο δόσης -1	20 mg	12 mg
Επίπεδο δόσης -2	10 mg	8 mg

Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να διακόπτεται αν ο ασθενής δεν είναι σε θέση να ανεχθεί τα 10 mg εάν είναι ηλικίας ≤ 75 ετών ή τα 8 mg εάν είναι ηλικίας > 75 ετών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης για την πομαλιδομίδη.

• Πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με βορτεζομίπη και δεξαμεθαζόνη

Για ασθενείς ηλικίας > 75 ετών, η δόση έναρξης της δεξαμεθαζόνης είναι:

- Για τους κύκλους 1 έως 8: 10 mg άπαξ ημερησίως τις Ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 και 12 κάθε κύκλου 21 ημερών
- Για τους κύκλους 9 και άνω: 10 mg άπαξ ημερησίως τις Ημέρες 1, 2, 8 και 9 κάθε κύκλου 21 ημερών.

• Πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη

Για ασθενείς ηλικίας > 75 ετών, η δόση έναρξης της δεξαμεθαζόνης είναι:

- 20 mg άπαξ ημερησίως τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 κάθε κύκλου 28 ημερών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Ασθενείς με ολική χολερυθρίνη ορού > 1,5 x ULN (ανώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους) εξαιρέθηκαν από τις κλινικές μελέτες. Η ηπατική δυσλειτουργία έχει μέτρια επίδραση στη φαρμακοκινητική της πομαλιδομίδης (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης της πομαλιδομίδης για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία όπως ορίζεται από τα κριτήρια κατά Child-Pugh. Ωστόσο, οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες και θα πρέπει να χρησιμοποιείται μείωση ή προσωρινή διακοπή της δόσης της πομαλιδομίδης όπως απαιτείται.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της πομαλιδομίδης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Τις ημέρες της αιμοκάθαρσης, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν τη δόση της πομαλιδομίδης μετά την αιμοκάθαρση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της πομαλιδομίδης σε παιδιά ηλικίας 0-17 ετών για την ένδειξη του πολλαπλού μυελώματος.

Εκτός των εγκεκριμένων ενδείξεών της, η πομαλιδομίδα έχει μελετηθεί σε παιδιά ηλικίας 4 έως 18 ετών με υποτροπιάζοντες ή εξελισσόμενους όγκους εγκεφάλου, ωστόσο τα αποτελέσματα των μελετών δεν επέτρεψαν να συμπεραθεί ότι τα οφέλη μια τέτοιας χρήσης υπερέχουν των κινδύνων. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8, 5.1 και 5.2.

Μέθοδος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Pomalidomide/Stada σκληρά καψάκια θα πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος την ίδια ώρα κάθε μέρα. Τα καψάκια δεν πρέπει να ανοίγονται, να σπάζονται ή να μασώνται (βλ. παράγραφο 6.6). Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, κατά προτίμηση με νερό, με ή χωρίς φαγητό. Εάν ο ασθενής ξεχάσει να πάρει μια δόση πομαλιδομίδης μια μέρα, τότε ο ασθενής θα πρέπει να πάρει την κανονική συνταγογραφηθείσα δόση σύμφωνα με το πρόγραμμα την επόμενη ημέρα. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να προσαρμόσουν τη δόση για να αναπληρώσουν τη δόση που παρέλειψαν τις προηγούμενες ημέρες.

Για την αφαίρεση του καψακίου από την κυψέλη συνιστάται να πιέζεται μόνο στο ένα άκρο του, μειώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τον κίνδυνο παραμόρφωσης ή θραύσης του καψακίου.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κύηση.
- Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης εκτός εάν ικανοποιούνται όλες οι προϋποθέσεις του προγράμματος πρόληψης κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Άνδρες ασθενείς που δεν είναι σε θέση να ακολουθήσουν ή να συμμορφωθούν με τα απαιτούμενα μέτρα αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τερατογόνος δράση

Η πομαλιδομίδα δεν πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της κύησης, δεδομένης της αναμενόμενης τερατογόνου επίδρασής της. Η πομαλιδομίδα σχετίζεται δομικά με τη θαλιδομίδα. Η θαλιδομίδα είναι μία γνωστή τερατογόνος ουσία για τον άνθρωπο που προκαλεί σοβαρές απειλητικές για τη ζωή γενετικές ανωμαλίες. Η πομαλιδομίδα αποδείχθηκε τερατογόνος σε επίμυες και κονίκλους όταν χορηγήθηκε κατά την περίοδο της μείζονος οργανογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3).

Οι προϋποθέσεις του Προγράμματος Πρόληψης Κύησης πρέπει να ικανοποιούνται για όλες τις ασθενείς, εκτός εάν υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία ότι η ασθενής δεν έχει δυνατότητα τεκνοποίησης.

Κριτήρια για γυναίκες χωρίς δυνατότητα τεκνοποίησης

Μια γυναίκα ασθενής ή σύντροφος ενός άνδρα ασθενούς θεωρείται ότι δεν έχει δυνατότητα τεκνοποίησης, εάν ικανοποιείται τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια:

- Ηλικία ≥ 50 ετών και φυσιολογικά αμηνorroϊκή για ≥ 1 έτος (η αμηνόρροια μετά από αντικαρκινική θεραπεία ή κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν αποκλείει δυνατότητα τεκνοποίησης)
- Πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια, επιβεβαιωμένη από ειδικό γυναικολόγο
- Προηγούμενη αμφοτερόπλευρη σαλπιγγοωοθηκτομή ή υστερεκτομή
- XY γονότυπος, σύνδρομο Turner, αγενεσία της μήτρας.

Ενημέρωση

Η πομαλιδομίδη αντενδείκνυται σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης, εκτός εάν ικανοποιούνται όλα τα ακόλουθα κριτήρια:

- Η ασθενής κατανοεί τον αναμενόμενο κίνδυνο τερατογόνου δράσης στο έμβρυο.
- Κατανοεί την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη, αδιάλειπτα, τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.
- Ακόμα και στην περίπτωση που μια γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης έχει αμηνόρροια, πρέπει να ακολουθεί όλες τις συστάσεις σχετικά με την αποτελεσματική αντισύλληψη.
- Η ασθενής θα πρέπει να είναι ικανή να συμμορφώνεται με αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης.
- Η ασθενής έχει ενημερωθεί και κατανοεί τις ενδεχόμενες συνέπειες της κύησης και την ανάγκη άμεσης ενημέρωσης του ιατρού σε περίπτωση που υπάρχει κίνδυνος εγκυμοσύνης.
- Η ασθενής κατανοεί την ανάγκη έναρξης της θεραπείας ευθύς αμέσως μετά τη χορήγηση της πομαλιδομίδης, μετά από αρνητική δοκιμασία κύησης.
- Η ασθενής κατανοεί την ανάγκη και δέχεται να υποβάλλεται σε δοκιμασία κύησης τουλάχιστον κάθε 4 εβδομάδες εκτός από την περίπτωση επιβεβαιωμένης σαλπινγικής στείρωσης.
- Η ασθενής βεβαιώνει ότι κατανοεί τους κινδύνους και τις απαραίτητες προφυλάξεις που σχετίζονται με τη χρήση της πομαλιδομίδης.

Ο συνταγογράφων ιατρός πρέπει να διασφαλίσει τα ακόλουθα για γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης:

- Η ασθενής συμμορφώνεται με τις προϋποθέσεις του Προγράμματος Πρόληψης Κύησης, συμπεριλαμβανομένης της επιβεβαίωσης ότι το έχει κατανοήσει επαρκώς.
- Η ασθενής έχει αποδεχθεί τις προαναφερθείσες προϋποθέσεις.

Για άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν πομαλιδομίδη, τα φαρμακοκινητικά δεδομένα έδειξαν ότι η πομαλιδομίδη είναι παρούσα στο ανθρώπινο σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ως προφύλαξη, και λαμβάνοντας υπόψη τους ειδικούς πληθυσμούς με δυνητικά παρατεταμένο χρόνο αποβολής, όπως οι πληθυσμοί με ηπατική δυσλειτουργία, όλοι οι άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν πομαλιδομίδη πρέπει να ικανοποιούν τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- Ο ασθενής κατανοεί τον αναμενόμενο κίνδυνο τερατογόνου δράσης εάν έχει σεξουαλική επαφή με μία έγκυο γυναίκα ή με μία γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης.
- Ο ασθενής κατανοεί την ανάγκη χρήσης προφυλακτικού, εάν έχει σεξουαλική επαφή με μία έγκυο γυναίκα ή με μία γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης που δεν χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη, καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας, κατά την περίοδο προσωρινής διακοπής της δόσης και για 7 ημέρες μετά τις προσωρινές διακοπές της δόσης και/ή την οριστική διακοπή της θεραπείας. Περιλαμβάνονται άνδρες που έχουν υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου, οι οποίοι θα πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικό σε περίπτωση σεξουαλικής επαφής με έγκυο γυναίκα ή με μία γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης, καθώς το σπερματικό υγρό ενδέχεται να περιέχει ακόμα πομαλιδομίδη ελλείψει σπερματοζωαρίων.
- Ο ασθενής κατανοεί ότι σε περίπτωση που προκύψει κύηση στη σύντροφό του ενόσω αυτός λαμβάνει πομαλιδομίδη ή έως 7 ημέρες μετά τη διακοπή της λήψης πομαλιδομίδης, θα πρέπει να ενημερώσει αμέσως τον θεράποντα ιατρό του και συστήνεται η σύντροφος του ασθενούς να παραπεμφθεί σε ιατρό ειδικευμένο ή πεπειραμένο στην τερατολογία για αξιολόγηση και καθοδήγηση.

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν τουλάχιστον μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν τη θεραπεία, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και τουλάχιστον για έως 4 εβδομάδες μετά τη θεραπεία με πομαλιδομίδη, ακόμα και σε περίπτωση διακοπής της δόσης, εκτός εάν η ασθενής δεσμευτεί για απόλυτη και συνεχή αποχή, η οποία θα επιβεβαιώνεται σε μηνιαία βάση. Εάν δεν χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη, η ασθενής πρέπει να παραπεμφθεί σε κατάλληλα εκπαιδευμένο επαγγελματία υγείας για συμβουλές αντισύλληψης, έτσι ώστε να ξεκινήσει η αντισύλληψη.

Τα ακόλουθα μπορούν να θεωρηθούν ως παραδείγματα κατάλληλων μεθόδων αντισύλληψης:

- Εμφύτευμα
- Ενδομητρικό σύστημα απελευθέρωσης λεβονοργεστρέλης
- «Αποθήκη» οξικής μεδροξυπρογεστερόνης
- Σαλπιγγική στείρωση
- Σεξουαλική επαφή μόνο με άνδρα που έχει υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου. Η εκτομή του σπερματικού πόρου πρέπει να επιβεβαιωθεί με δύο αρνητικές αναλύσεις σπέρματος.
- Χάπια αναστολής της ωορρηξίας που περιέχουν μόνο προγεστερόνη (π.χ. δεσογεστρέλη)

Λόγω του αυξημένου κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι λαμβάνουν πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, τα από του στόματος συνδυασμένα αντισυλληπτικά χάπια δεν συνιστώνται (βλ. επίσης παράγραφο 4.5). Εάν μια ασθενής χρησιμοποιεί από του στόματος χορηγούμενη συνδυασμένη αντισύλληψη, η ασθενής πρέπει να μετατάσσεται σε μία από τις αποτελεσματικές μεθόδους που παρατίθενται παραπάνω. Ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής συνεχίζει να υφίσταται για 4-6 εβδομάδες μετά τη διακοπή της από του στόματος χορηγούμενης συνδυασμένης αντισύλληψης. Η αποτελεσματικότητα των στεροειδών αντισυλληπτικών ενδέχεται να μειωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Τα εμφυτεύματα και τα ενδομητρικά συστήματα απελευθέρωσης λεβονοργεστρέλης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης κατά την τοποθέτησή τους και ακανόνιστη κοιλιακή αιμορραγία. Προφυλακτική λήψη αντιβιοτικών θα πρέπει να εξετάζεται, ειδικά στην περίπτωση ασθενών με ουδετεροπενία.

Η εισαγωγή ενδομητρικών συσκευών απελευθέρωσης χαλκού δεν συνιστάται λόγω του ενδεχόμενου κινδύνου λοίμωξης κατά την τοποθέτησή τους και καταμήνιας απώλειας αίματος, η οποία μπορεί να βλάψει ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία ή σοβαρή θρομβοπενία.

Δοκιμασίες Κύησης

Σύμφωνα με την τοπική ιατρική πρακτική, πρέπει να πραγματοποιούνται υπό ιατρική επίβλεψη δοκιμασίες κύησης με ελάχιστη ευαισθησία 25 mIU/mL για γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης, όπως αναφέρεται παρακάτω. Αυτή η απαίτηση συμπεριλαμβάνει γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης, οι οποίες εφαρμόζουν απόλυτη και συνεχή αποχή. Ιδανικά, η δοκιμασία κύησης, η συνταγογράφηση και η χορήγηση θα πρέπει να πραγματοποιηθούν την ίδια ημέρα. Η χορήγηση της πομαλιδομίδης σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να γίνεται εντός 7 ημερών από τη συνταγογράφηση.

Πριν την έναρξη της θεραπείας

Όταν συνταγογραφείται η πομαλιδομίδη, θα πρέπει να πραγματοποιείται μία δοκιμασία κύησης υπό ιατρική επίβλεψη κατά τη διάρκεια της ενημέρωσης, ή στο διάστημα των 3 ημερών πριν την επίσκεψη στον συνταγογράφο ιατρό, εφόσον η ασθενής έχει χρησιμοποιήσει αποτελεσματική αντισύλληψη για τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Η δοκιμασία πρέπει να επιβεβαιώνει ότι η ασθενής δεν είναι έγκυος όταν αρχίζει τη θεραπεία με πομαλιδομίδη.

Παρακολούθηση και ολοκλήρωση της θεραπείας

Μία δοκιμασία κύησης υπό ιατρική επίβλεψη πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον κάθε 4 εβδομάδες, καθώς και τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας εκτός από την περίπτωση επιβεβαιωμένης σαλπιγγικής στείρωσης. Αυτές οι δοκιμασίες κύησης πρέπει να πραγματοποιούνται κατά την ημέρα της επίσκεψης συνταγογράφησης ή εντός 3 ημερών πριν από την επίσκεψη στον συνταγογράφο ιατρό.

Επιπρόσθετες προφυλάξεις

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται να μη δίνουν ποτέ αυτό το φαρμακευτικό προϊόν σε άλλους και να επιστρέφουν τυχόν μη χρησιμοποιημένα καψάκια στον φαρμακοποιό τους στο τέλος της θεραπείας.

Οι ασθενείς δεν πρέπει να δώσουν αίμα, σπέρμα ή σπερματοζώαρια κατά τη διάρκεια της θεραπείας (συμπεριλαμβανομένων και των διαστημάτων προσωρινής διακοπής της δόσης) και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της πομαλιδομίδης.

Οι επαγγελματίες υγείας και οι φροντιστές θα πρέπει να φορούν γάντια μίας χρήσεως όταν χειρίζονται την κυψέλη ή το καψάκιο. Οι γυναίκες που είναι έγκυες ή πιθανολογούν ότι μπορεί να είναι έγκυες δεν πρέπει να χειρίζονται την κυψέλη ή το καψάκιο (βλ. παράγραφο 6.6).

Εκπαιδευτικά υλικά, περιορισμοί συνταγογράφησης και χορήγησης

Προκειμένου να βοηθήσει τους ασθενείς να αποφύγουν την έκθεση εμβρύων στην πομαλιδομίδα, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας θα παράσχει εκπαιδευτικό υλικό στους επαγγελματίες υγείας, προκειμένου να τονίσει τις προειδοποιήσεις σχετικά με τον αναμενόμενο κίνδυνο τερατογόνου δράσης της πομαλιδομίδης, να προσφέρει συμβουλές σχετικά με την αντισύλληψη πριν την έναρξη της θεραπείας και να παρέχει καθοδήγηση σχετικά με την ανάγκη για δοκιμασίες κύησης. Ο συνταγογράφων ιατρός πρέπει να ενημερώνει τον ασθενή σχετικά με τον αναμενόμενο κίνδυνο τερατογόνου δράσης και τα αυστηρά μέτρα πρόληψης κύησης, όπως καθορίζονται στο Πρόγραμμα Πρόληψης Κύησης, και να παρέχει στους ασθενείς τα κατάλληλα εκπαιδευτικά φυλλάδια για τον ασθενή, την κάρτα ασθενούς και/ή ισοδύναμο μέσο όπως έχει συμφωνηθεί με κάθε Εθνική Αρχή. Σε συνεργασία με την κάθε Εθνική Αρχή, έχει υλοποιηθεί ένα ελεγχόμενο πρόγραμμα πρόσβασης, το οποίο περιλαμβάνει τη χρήση μιας κάρτας ασθενούς και/ή ενός ισοδύναμου μέσου για συνταγογράφηση και/ή για ελέγχους χορήγησης, και τη συλλογή πληροφοριών σχετικά με την ένδειξη, προκειμένου να παρακολουθείται η εκτός ενδείξεων χρήση εντός της χώρας. Ιδανικά, η δοκιμασία κύησης, η συνταγογράφηση και η χορήγηση θα πρέπει να πραγματοποιηθούν την ίδια ημέρα. Η χορήγηση της πομαλιδομίδης σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να γίνεται εντός 7 ημερών από τη συνταγογράφηση και μετά από μια αρνητική δοκιμασία κύησης υπό ιατρική επίβλεψη. Η συνταγογράφηση για γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης μπορεί να έχει μέγιστη διάρκεια θεραπείας 4 εβδομάδων σύμφωνα με τα εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα των ενδείξεων (βλ. παράγραφο 4.2), και οι συνταγογραφήσεις για όλους τους άλλους ασθενείς μπορεί να έχουν μέγιστη διάρκεια 12 εβδομάδων.

Αιματολογικά συμβάντα

Η ουδετεροπενία ήταν η συχνότερα αναφερόμενη αιματολογική ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή 4 σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα, ακολουθούμενη από αναιμία και θρομβοπενία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα ουδετεροπενία. Θα πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να αναφέρουν επεισόδια πυρετού αμέσως. Οι ιατροί θα πρέπει να παρατηρούν τους ασθενείς για σημεία αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένης της επίσταξης, ιδιαίτερα με την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση γενικής εξέτασης αίματος κατά την επίσκεψη αναφοράς, εβδομαδιαία για τις πρώτες 8 εβδομάδες και μηνιαία έκτοτε. Μπορεί να απαιτείται τροποποίηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς μπορεί να χρήζουν υποστήριξης παραγώγων αίματος και / ή και αυξητικών παραγόντων.

Θρομβοεμβολικά συμβάντα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν πομαλιδομίδα είτε σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη είτε σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη εμφάνισαν φλεβικά θρομβοεμβολικά συμβάντα (κυρίως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή) και αρτηριακά θρομβωτικά συμβάντα (έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου θρομβοεμβολής – συμπεριλαμβανομένου ιστορικού προηγούμενης θρόμβωσης – θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Θα πρέπει να ληφθούν μέτρα για την προσπάθεια ελαχιστοποίησης όλων των παραγόντων κινδύνου που δύνανται να τροποποιηθούν (π.χ. κάπνισμα, υπέρταση και υπερλιπιδαιμία). Συνιστάται στους ασθενείς και τους ιατρούς να προσέχουν για σημεία και συμπτώματα θρομβοεμβολής. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να ζητούν ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν συμπτώματα όπως δύσπνοια, θωρακικό άλγος και οίδημα των άνω ή κάτω άκρων. Συνιστάται αντιπηκτική θεραπεία (εκτός αν αντενδείκνυται), (όπως ακετυλοσαλικυλικό οξύ, βαρφαρίνη, ηπαρίνη ή κλοπιδογρέλη), ιδιαιτέρως σε ασθενείς με πρόσθετους παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης. Η απόφαση για τη λήψη προφυλακτικών μέτρων θα πρέπει να λαμβάνεται μετά από

προσεκτική αξιολόγηση των υποκείμενων παραγόντων κινδύνου του κάθε ασθενούς. Σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς έλαβαν προφυλακτική αγωγή με ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή εναλλακτική αντιθρομβωτική θεραπεία. Η χρήση ερυθροποιητικών παραγόντων ενέχει έναν κίνδυνο θρομβωτικών συμβάντων συμπεριλαμβανομένης της θρομβοεμβολής. Επομένως, οι ερυθροποιητικοί παράγοντες, καθώς και άλλοι παράγοντες που μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών συμβάντων, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.

Διαταραχές του θυρεοειδούς

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού. Συνιστάται βέλτιστος έλεγχος συννοσηρών παθήσεων που επηρεάζουν τη λειτουργία του θυρεοειδούς πριν από την έναρξη της θεραπείας. Συνιστάται αρχική και συνεχιζόμενη παρακολούθηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς.

Περιφερική νευροπάθεια

Οι ασθενείς με εξελισσόμενη περιφερική νευροπάθεια $\geq$ Βαθμού 2 εξαιρέθηκαν από κλινικές μελέτες με πομαλιδομίδη. Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας αυτών των ασθενών με πομαλιδομίδη.

Σημαντική καρδιακή δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με σημαντική καρδιακή δυσλειτουργία (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια [Κατηγορία III ή IV κατά NY Heart Association], έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός 12 μηνών από την έναρξη της μελέτης, ασταθής ή ανεπαρκώς ελεγχόμενη στηθάγχη) εξαιρέθηκαν από κλινικές μελέτες με πομαλιδομίδη. Έχουν αναφερθεί καρδιακά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, του πνευμονικού οιδήματος και της κολπικής μαρμαρυγής (βλ. Παράγραφο 4.8), κυρίως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιοπάθεια ή καρδιακούς παράγοντες κινδύνου. Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας τέτοιων ασθενών με πομαλιδομίδη, συμπεριλαμβανομένης της περιοδικής παρακολούθησης για σημεία ή συμπτώματα καρδιακών συμβάντων.

Σύνδρομο λύσης όγκου

Υψηλότερο κίνδυνο συνδρόμου λύσης όγκου διατρέχουν οι ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου πριν από τη θεραπεία. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις.

Δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες

Δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες, όπως ο μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν πομαλιδομίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ιατροί θα πρέπει να αξιολογούν προσεκτικά τους ασθενείς πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας χρησιμοποιώντας πρότυπη εξέταση καρκίνου για εμφάνιση δεύτερων πρωτοπαθών κακοηθειών και να ξεκινούν θεραπεία, όπως ενδείκνυται.

Αλλεργικές αντιδράσεις και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί αγγειοοίδημα, αναφυλακτική αντίδραση και σοβαρές δερματολογικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων SJS, TEN και DRESS, με τη χρήση της πομαλιδομίδης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα αυτών των αντιδράσεων από αυτούς που τους συνταγογραφούν το φάρμακο και θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να αναζητούν άμεσα ιατρική βοήθεια σε περίπτωση που εκδηλώσουν αυτά τα συμπτώματα. Η θεραπεία με πομαλιδομίδη πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση αποφολιδωτικού ή πομφολυγώδους εξανθήματος ή σε υποψία SJS, TEN ή DRESS και δεν θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου μετά από διακοπή λόγω τέτοιων αντιδράσεων. Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων που σχετίζονται με θαλιδομίδη ή λεναλιδομίδη εξαιρέθηκαν από κλινικές μελέτες. Αυτοί οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αντιδράσεων υπερευαισθησίας και δεν θα πρέπει να λαμβάνουν πομαλιδομίδη. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής ή οριστικής διακοπής της πομαλιδομίδης για δερματικό εξάνθημα Βαθμού 2-3. Η πομαλιδομίδη πρέπει να διακοπεί οριστικά για αγγειοοίδημα και αναφυλακτική αντίδραση.

Ζάλη και σύγχυση

Ζάλη και συγχυτική κατάσταση έχουν αναφερθεί με την πομαλιδομίδη. Οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν καταστάσεις, όπου η ζάλη ή η σύγχυση ενδέχεται να αποτελέσει πρόβλημα και δεν θα πρέπει να παίρνουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλούν ζάλη ή σύγχυση χωρίς να αναζητήσουν πρώτα ιατρική συμβουλή.

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ΔΠ)

Με την πομαλιδομίδη έχει παρατηρηθεί ΔΠ και σχετιζόμενα συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών πνευμονίτιδας. Θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική αξιολόγηση των ασθενών με οξεία έναρξη ή ανεξήγητη επιδείνωση των πνευμονικών συμπτωμάτων για τον αποκλεισμό της ΔΠ. Η πομαλιδομίδη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά έως την εξέταση αυτών των συμπτωμάτων και αν επιβεβαιωθεί η ύπαρξη ΔΠ, θα πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία. Η πομαλιδομίδη θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου μόνο μετά από μια διεξοδική αξιολόγηση των οφελών και των κινδύνων.

Ηπατικές διαταραχές

Έχουν παρατηρηθεί σημαντικά αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και χολερυθρίνης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πομαλιδομίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Υπήρξαν επίσης περιστατικά ηπατίτιδας που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της πομαλιδομίδης. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας για τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας με πομαλιδομίδη, και εφεξής όπως ενδείκνυται κλινικά.

Λοιμώξεις

Έχει αναφερθεί σπάνια επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που λαμβάνουν πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη, οι οποίοι έχουν μολυνθεί στο παρελθόν με τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV). Μερικές από αυτές τις περιπτώσεις έχουν εξελιχθεί σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια, με αποτέλεσμα τη διακοπή της πομαλιδομίδης. Η κατάσταση του ιού της ηπατίτιδας Β θα πρέπει να καθοριστεί πριν την έναρξη της θεραπείας με πομαλιδομίδη. Για ασθενείς με θετική δοκιμή για λοίμωξη από HBV, συνιστάται η συμβουλή γιατρού με ειδικευση στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη χρησιμοποιείται σε ασθενείς με προηγούμενη λοίμωξη από HBV, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που είναι αντι-HBc θετικοί, αλλά HBsAg αρνητικοί. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από HBV καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ)

Με την πομαλιδομίδη έχουν αναφερθεί περιστατικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας, μεταξύ των οποίων και θανατηφόρα. Η ΠΠΛ αναφέρθηκε αρκετούς μήνες έως και αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με πομαλιδομίδη. Τα περιστατικά αφορούσαν γενικά ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα δεξαμεθαζόνη ή είχαν λάβει προηγουμένως άλλη ανοσοκατασταλτική χημειοθεραπεία. Οι γιατροί πρέπει να παρακολουθούν τους ασθενείς ανά τακτά χρονικά διαστήματα και να εξετάζουν το ενδεχόμενο ύπαρξης ΠΠΛ στο πλαίσιο διαφορικής διάγνωσης σε ασθενείς με νέες ή επιδεινούμενες νευρολογικές, γνωστικές ή συμπεριφορικές ενδείξεις ή συμπτώματα. Πρέπει επίσης να συνιστάται στους ασθενείς να ενημερώνουν τους συντρόφους ή τους φροντιστές τους σχετικά με τη θεραπεία τους, διότι τα άτομα αυτά θα μπορούσαν να παρατηρήσουν συμπτώματα τα οποία δεν αντιλαμβάνονται οι ίδιοι οι ασθενείς.

Η αξιολόγηση της ΠΠΛ πρέπει να βασίζεται σε νευρολογική εξέταση, απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού εγκεφάλου και ανάλυση εγκεφαλονωτιαίου υγρού για το DNA του ιού John Cunningham (JC) μέσω αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) ή σε βιοψία εγκεφάλου με εξέταση για τον ιό JC. Το αρνητικό αποτέλεσμα στην αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης του ιού JC δεν αποκλείει την ύπαρξη ΠΠΛ. Ελλείψει εναλλακτικής διάγνωσης, μπορεί να απαιτείται πρόσθετη παρακολούθηση και αξιολόγηση.

Σε περίπτωση υποψίας ΠΠΛ, πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση του φαρμάκου έως ότου αποκλεισθεί το ενδεχόμενο ύπαρξης ΠΠΛ. Εάν επιβεβαιωθεί η ΠΠΛ, η χορήγηση πομαλιδομίδης πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Περιεκτικότητα σε ισομάλη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση της πομαλιδομίδης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η πομαλιδομίδα δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις λόγω αναστολής του ισοενζύμου P450 ή επαγωγής ή αναστολής των μεταφορέων όταν συγχωρηγείται με υποστρώματα αυτών των ενζύμων ή των μεταφορέων. Η δυνατότητα τέτοιων αλληλεπιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της δυνητικής επίδρασης της πομαλιδομίδης στη φαρμακοκινητική των από του στόματος συνδυασμένων αντισυλληπτικών, δεν έχει αξιολογηθεί κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4 Τερατογόνος δράση).

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην πομαλιδομίδα

Η πομαλιδομίδα μεταβολίζεται μερικώς από το CYP1A2 και το CYP3A4/5. Αποτελεί επίσης ένα υπόστρωμα για την P-γλυκοπρωτεΐνη. Η συγχωρήγηση πομαλιδομίδης με κετοконаζόλη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4/5 και της P-gp, ή με καρβαμαζεπίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4/5, δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση σε πομαλιδομίδα. Η συγχωρήγηση φλουβοξαμίνης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP1A2 με πομαλιδομίδα σε παρουσία κετοконаζόλης, αύξησε τη μέση έκθεση σε πομαλιδομίδα κατά 107% με διάστημα εμπιστοσύνης 90% [91% έως 124%] σε σύγκριση με πομαλιδομίδα μαζί με κετοконаζόλη. Σε μια δεύτερη μελέτη για την αξιολόγηση της συμβολής της μονοθεραπείας ενός αναστολέα του CYP1A2 σε αλλαγές του μεταβολισμού, η συγχωρήγηση μονοθεραπείας φλουβοξαμίνης μαζί με πομαλιδομίδα αύξησε τη μέση έκθεση σε πομαλιδομίδα κατά 125% με διάστημα εμπιστοσύνης 90% [98% έως 157%] σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με πομαλιδομίδα. Εάν ισχυροί αναστολείς του CYP1A2 (π.χ. σιπροφλοξασίνη, ενοξασίνη και φλουβοξαμίνη) συγχωρηγούνται με πομαλιδομίδα, μειώστε τη δόση της πομαλιδομίδης κατά 50%.

Δεξαμεθαζόνη

Η συγχωρήγηση πολλαπλών δόσεων έως 4 mg πομαλιδομίδης με 20 mg έως 40 mg δεξαμεθαζόνης (ενός ασθενούς έως μέτριου επαγωγέα διαφόρων ενζύμων CYP συμπεριλαμβανομένου και του CYP3A) σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της πομαλιδομίδης σε σύγκριση με τη χορήγηση μονοθεραπείας πομαλιδομίδης.

Η επίδραση της δεξαμεθαζόνης στη βαρφαρίνη είναι άγνωστη. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της συγκέντρωσης βαρφαρίνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Σε περίπτωση που προκύψει κύηση σε μια γυναίκα η οποία λαμβάνει θεραπεία με πομαλιδομίδα, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και η ασθενής πρέπει να παραπεμφθεί σε ιατρό ειδικευμένο ή πεπειραμένο στις διαμαρτίες διάπλωσης για αξιολόγηση και καθοδήγηση. Σε περίπτωση που προκύψει κύηση σε σύντροφο άνδρα ασθενούς που λαμβάνει πομαλιδομίδα, συνιστάται η σύντροφος του ασθενούς να παραπεμφθεί σε ιατρό ειδικευμένο ή πεπειραμένο στις διαμαρτίες διάπλωσης για αξιολόγηση και καθοδήγηση. Η πομαλιδομίδα είναι παρούσα στο ανθρώπινο σπέρμα. Ως προφύλαξη, όλοι οι άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν πομαλιδομίδα θα πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, κατά τη διάρκεια διακοπής των δόσεων και για 7 ημέρες μετά τη λήξη της θεραπείας, εάν η σύντροφός τους είναι έγκυος ή έχει δυνατότητα τεκνοποίησης και δεν χρησιμοποιεί αντισύλληψη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Κύηση

Η τερατογόνος επίδραση της πομαλιδομίδης σε ανθρώπους είναι αναμενόμενη. Η πομαλιδομίδα αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης, εκτός αν πληρούνται όλες οι προϋποθέσεις για την πρόληψη της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η πομαλιδομίδα απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η πομαλιδομίδα ανιχνεύτηκε στο γάλα θηλαζόντων επίμυων μετά από χορήγηση στη μητέρα. Λόγω της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών από την πομαλιδομίδα σε βρέφη που θηλάζουν, πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί το φαρμακευτικό προϊόν, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Η πομαλιδομίδα βρέθηκε ότι επηρεάζει αρνητικά τη γονιμότητα και είναι τερατογόνος σε ζώα. Η πομαλιδομίδα διαπερνά τον πλακούντα και ανιχνεύτηκε σε εμβρυϊκό αίμα μετά από χορήγηση σε εγκύους κονίκλους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η πομαλιδομίδα έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κόπωση, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, σύγχυση και ζάλη έχουν αναφερθεί κατά τη χρήση της πομαλιδομίδης. Σε περίπτωση που οι ασθενείς παρουσιάσουν τα παραπάνω συμπτώματα, θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να μην οδηγούν αυτοκίνητο, να μη χρησιμοποιούν μηχανήματα και να μην εκτελούν επικίνδυνες εργασίες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πομαλιδομίδα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Πομαλιδομίδα σε συνδυασμό με βορτεζομίπη και δεξαμεθαζόνη

Οι συχνότερα αναφερόμενες διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος ήταν ουδετεροπενία (54,0%), θρομβοπενία (39,9%) και αναιμία (32,0%). Άλλες συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν περιφερική αισθητική νευροπάθεια (48,2%), κόπωση (38,8%), διάρροια (38,1%), δυσκοιλιότητα (38,1%) και περιφερικό οίδημα (36,3%). Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή 4 ήταν διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας (47,1%), της θρομβοπενίας (28,1%) και της αναιμίας (15,1%). Η συχνότερα αναφερόμενη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η πνευμονία (12,2%). Άλλες σοβαρές αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλάμβαναν πυρεξία (4,3%), λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (3,6%), γρίπη (3,6%), πνευμονική εμβολή (3,2%), κολλική μαρμαρυγή (3,2%) και οξεία νεφρική βλάβη (2,9%).

Πομαλιδομίδα σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες, ήταν διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης της αναιμίας (45,7%), της ουδετεροπενίας (45,3%) και της θρομβοπενίας (27%), γενικές διαταραχές και παθήσεις της οδού χορήγησης συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης (28,3%), της πυρεξίας (21%) και του περιφερικού οιδήματος (13%), καθώς και λοιμώξεις και παρασιτώσεις, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας (10,7%). Ανεπιθύμητες ενέργειες περιφερικής νευροπάθειας αναφέρθηκαν σε 12,3% των ασθενών και ανεπιθύμητες ενέργειες φλεβικών εμβολικών ή θρομβωτικών συμβάντων (VTE) αναφέρθηκαν σε 3,3% των ασθενών. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή 4 ήταν διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας (41,7%), της αναιμίας (27%) και της θρομβοπενίας (20,7%), λοιμώξεις και παρασιτώσεις, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας (9%), καθώς και γενικές διαταραχές και παθήσεις της οδού χορήγησης, συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης (4,7%), της πυρεξίας (3%) και του περιφερικού οιδήματος (1,3%). Η συχνότερα αναφερόμενη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η πνευμονία (9,3%). Άλλες σοβαρές αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλάμβαναν εμπύρετη

ουδετεροπενία (4,0%), ουδετεροπενία (2,0%), θρομβοπενία (1,7%) και ανεπιθύμητες ενέργειες φλεβικών εμβολικών ή θρομβωτικών συμβάντων (VTE) (1,7%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έτειναν να συμβαίνουν πιο συχνά εντός των πρώτων 2 κύκλων θεραπείας με πομαλιδομίδη.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη, πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη, και από την παρακολούθηση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία παρατίθενται στον Πίνακα 7 ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα για όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες και για τις ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή 4.

Οι συχνότητες ορίζονται σύμφωνα με την ισχύουσα οδηγία ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) και μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να προσδιοριστεί).

Πίνακας 7. Ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Συνδυασμός θεραπείας	Πομαλιδομίδη / βορτεζομίμη / δεξαμεθαζόνη		Πομαλιδομίδη / δεξαμεθαζόνη	
Οργανικό σύστημα Προτιμώμενος όρος	Όλες οι ΑΕ	ΑΕ βαθμού 3–4	Όλες οι ΑΕ	ΑΕ βαθμού 3–4
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις				
Πνευμονία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	-	-
Πνευμονία (βακτηριακές, ιογενείς και μυκητιασικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων)	-	-	Πολύ συχνές	Συχνές
Βρογχίτιδα	Πολύ συχνές	Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Πολύ συχνές	-	-	-
Σηψαιμία	Συχνές	Συχνές	-	-
Σηπτική καταπληξία	Συχνές	Συχνές	-	-
Ουδετεροπενική σηψαιμία	-	-	Συχνές	Συχνές
Κολίτιδα οφειλόμενη στο <i>Clostridium difficile</i>	Συχνές	Συχνές	-	-
Βρογχοπνευμονία	-	-	Συχνές	Συχνές
Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος	Συχνές	Συχνές	-	-

Συνδυασμός θεραπείας	Πομαλιδομίδη / βορτεζομίμη / δεξαμεθαζόνη		Πομαλιδομίδη / δεξαμεθαζόνη	
Οργανικό σύστημα Προτιμώμενος όρος	Όλες οι ΑΕ	ΑΕ βαθμού 3–4	Όλες οι ΑΕ	ΑΕ βαθμού 3–4
Λοίμωξη του πνεύμονα	Συχνές	Όχι συχνές	-	-
Γρίπη	Πολύ συχνές	Συχνές	-	-
Βρογχολίτιδα	Συχνές	Συχνές	-	-
Ουρολοίμωξη	Πολύ συχνές	Συχνές	-	-
Ρινοφαρυγγίτιδα	-	-	Συχνές	-
Έρπης ζωστήρας	-	-	Συχνές	Όχι συχνές
Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β	-	-	Μη γνωστές*	Μη γνωστές*
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)				
Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα	Συχνές	Όχι συχνές	-	-
Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος	-	-	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Καρκίνωμα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο	-	-	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				
Ουδετεροπενία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Θρομβοπενία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Λευκοπενία	Πολύ συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Αναιμία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Εμπύρετη ουδετεροπενία	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Λεμφοπενία	Συχνές	Συχνές	-	-
Πανκυτταροπενία	-	-	Συχνές*	Συχνές*
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				
Αγγειοοίδημα	-	-	Συχνές*	Όχι συχνές*
Κνίδωση	-	-	Συχνές*	Όχι συχνές*
Αναφυλακτική αντίδραση	Μη γνωστές*	Μη γνωστές*	-	-
Απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου	Μη γνωστές*	-	-	-
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος				
Υποθυρεοειδισμός	Όχι συχνές*	-	-	-
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης				
Υποκαλιαιμία	Πολύ συχνές	Συχνές	-	-
Υπεργλυκαιμία	Πολύ συχνές	Συχνές	-	-
Υπομαγνησιαιμία	Συχνές	Συχνές	-	-

Συνδυασμός θεραπείας	Πομαλιδομίδη / βορτεζομίμη / δεξαμεθαζόνη		Πομαλιδομίδη / δεξαμεθαζόνη	
Οργανικό σύστημα Προτιμώμενος όρος	Όλες οι ΑΕ	ΑΕ βαθμού 3–4	Όλες οι ΑΕ	ΑΕ βαθμού 3–4
Υπασβεσταιμία	Συχνές	Συχνές	-	-
Υποφωσφαταιμία	Συχνές	Συχνές	-	-
Υπερκαλιαιμία	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Υπερασβεσταιμία	Συχνές	Συχνές	-	-
Υπονατριαιμία	-	-	Συχνές	Συχνές
Μειωμένη όρεξη	-	-	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Υπερουριχαιμία	-	-	Συχνές*	Συχνές*
Σύνδρομο λύσης όγκου	-	-	Όχι συχνές*	Όχι συχνές*
Ψυχιατρικές διαταραχές				
Αϋπνία	Πολύ συχνές	Συχνές	-	-
Κατάθλιψη	Συχνές	Συχνές	-	-
Συγχυτική κατάσταση	-	-	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Περιφερική αισθητική νευροπάθεια	Πολύ συχνές	Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Ζάλη	Πολύ συχνές	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Τρόμος	Πολύ συχνές	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Συγκοπή	Συχνές	Συχνές	-	-
Περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια	Συχνές	Συχνές	-	-
Παραισθησία	Συχνές	-	-	-
Δυσγευσία	Συχνές	-	-	-
Επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης	-	-	Συχνές	Συχνές
Ενδοκρανική αιμορραγία	-	-	Συχνές*	Όχι συχνές*
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	-	-	Όχι συχνές*	Όχι συχνές*
Οφθαλμικές διαταραχές				
Καταράκτης	Συχνές	Συχνές	-	-
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου				
Τίγγος	-	-	Συχνές	Συχνές
Καρδιακές διαταραχές				
Κολπική μαρμαρυγή	Πολύ συχνές	Συχνές	Συχνές*	Συχνές*
Καρδιακή ανεπάρκεια	-	-	Συχνές*	Συχνές*

Συνδυασμός θεραπείας	Πομαλιδομίδη / βορτεζομίμη / δεξαμεθαζόνη		Πομαλιδομίδη / δεξαμεθαζόνη	
Οργανικό σύστημα Προτιμώμενος όρος	Όλες οι ΑΕ	ΑΕ βαθμού 3–4	Όλες οι ΑΕ	ΑΕ βαθμού 3–4
Έμφραγμα του μυοκαρδίου	-	-	Συχνές*	Όχι συχνές*
Αγγειακές διαταραχές				
Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση	Συχνές	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Υπόταση	Συχνές	Συχνές	-	-
Υπέρταση	Συχνές	Συχνές	-	-
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				
Δύσπνοια	Πολύ συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Βήχας	Πολύ συχνές	-	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Πνευμονική εμβολή	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Επίσταξη	-	-	Συχνές*	Όχι συχνές*
Διάμεση πνευμονοπάθεια	-	-	Συχνές*	Όχι συχνές*
Διαταραχές του γαστρεντερικού				
Διάρροια	Πολύ συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Έμετος	Πολύ συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Ναυτία	Πολύ συχνές	Όχι συχνές	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές	Συχνές	-	-
Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Συχνές	Όχι συχνές	-	-
Στοματίτιδα	Συχνές	Όχι συχνές	-	-
Ξηροστομία	Συχνές	-	-	-
Διάταση της κοιλιάς	Συχνές	Όχι συχνές	-	-
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	-	-	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				
Υπερχολερυθριναιμία	-	-	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ηπατίτιδα	-	-	Όχι συχνές*	-
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
Εξάνθημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Κνησμός	-	-	Συχνές	-
Φαρμακευτική αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα	-	-	Μη γνωστές*	Μη γνωστές*
Τοξική επιδερμική νεκρόλυση	-	-	Μη γνωστές*	Μη γνωστές*

Συνδυασμός θεραπείας	Πομαλιδομίδη / βορτεζομίμη / δεξαμεθαζόνη		Πομαλιδομίδη / δεξαμεθαζόνη	
Οργανικό σύστημα Προτιμώμενος όρος	Όλες οι ΑΕ	ΑΕ βαθμού 3–4	Όλες οι ΑΕ	ΑΕ βαθμού 3–4
Σύνδρομο Stevens-Johnson	-	-	Μη γνωστές*	Μη γνωστές*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				
Μυϊκή αδυναμία	Πολύ συχνές	Συχνές	-	-
Οσφυαλγία	Πολύ συχνές	Συχνές	-	-
Οστικός πόνος	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Μυϊκοί σπασμοί	Πολύ συχνές	-	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				
Οξεία νεφρική βλάβη	Συχνές	Συχνές	-	-
Χρόνια νεφρική βλάβη	Συχνές	Συχνές	-	-
Κατακράτηση ούρων	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Νεφρική ανεπάρκεια	-	-	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού				
Άλγος πυέλου			Συχνές	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
Κόπωση	Πολύ συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Πυρεξία	Πολύ συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Περιφερικό οίδημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Μη καρδιακό θωρακικό άλγος	Συχνές	Συχνές	-	-
Οίδημα	Συχνές	Συχνές	-	-
Εξετάσεις				
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Μειωμένο βάρος	Συχνές	Συχνές	-	-
Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων	-	-	Συχνές	Συχνές
Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων	-	-	Συχνές	Συχνές
Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων	-	-	Συχνές	Συχνές
Ουρικό οξύ αίματος αυξημένο	-	-	Συχνές*	Όχι συχνές*
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				
Πτώση	Συχνές	Συχνές	-	-

*Αναφέρθηκαν κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι συχνότητες σε αυτήν την παράγραφο προέρχονται από κλινικές μελέτες σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με πομαλιδομίδη σε συνδυασμό είτε με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (Pom+Btz+Dex) είτε με δεξαμεθαζόνη (Pom+Dex).

Τερατογόνος δράση

Η πομαλιδομίδη σχετίζεται δομικά με τη θαλιδομίδη. Η θαλιδομίδη είναι μια γνωστή τερατογόνος δραστική ουσία για τον άνθρωπο που προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες, απειλητικές για τη ζωή. Η πομαλιδομίδη αποδείχθηκε τερατογόνος σε επίμυες και κονίκλους όταν χορηγήθηκε κατά την περίοδο της μείζονος οργανογένεσης (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3). Σε περίπτωση που η πομαλιδομίδη ληφθεί κατά τη διάρκεια της κύησης, η τερατογόνος επίδραση της πομαλιδομίδης στους ανθρώπους είναι αναμενόμενη (βλ. παράγραφο 4.4).

Ουδετεροπενία και θρομβοπενία

Ουδετεροπενία εμφανίστηκε έως και στο 54,0% (Pom+Btz+Dex) των ασθενών (47,1% (Pom+Btz+Dex) Βαθμού 3 ή 4). Η ουδετεροπενία οδήγησε σε τερματισμό της πομαλιδομίδης στο 0,7% των ασθενών και ήταν σπανίως σοβαρή.

Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε σε 3,2% (Pom+Btz+Dex) των ασθενών και 6,7% (Pom+Dex) των ασθενών και ήταν σοβαρή στο 1,8% (Pom+Btz+Dex) των ασθενών και 4,0% (Pom+Dex) των ασθενών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Θρομβοπενία εμφανίστηκε στο 27,0% (Pom+Dex) των ασθενών και 39,9% (Pom+Btz+Dex) των ασθενών. Η θρομβοπενία ήταν Βαθμού 3 ή 4 σε 20,7% (Pom+Dex) των ασθενών και 28,1% (Pom+Btz+Dex) των ασθενών, οδήγησε σε τερματισμό της πομαλιδομίδης σε 0,7% (Pom+Btz+Dex) των ασθενών και 0,7% (Pom+Dex) των ασθενών, και ήταν σοβαρή σε 0,7% (Pom+Btz+Dex) και 1,7% (Pom+Dex) των ασθενών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η ουδετεροπενία και η θρομβοπενία έτειναν να συμβαίνουν πιο συχνά εντός των πρώτων 2 κύκλων θεραπείας με πομαλιδομίδη σε συνδυασμό είτε με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη είτε με δεξαμεθαζόνη.

Λοίμωξη

Η λοίμωξη ήταν η πιο συχνή μη αιματολογική τοξικότητα.

Λοίμωξη εμφανίστηκε στο 83,1% (Pom+Btz+Dex) των ασθενών και 55,0% (Pom+Dex) των ασθενών (34,9% (Pom+Btz+Dex) και 24,0% (Pom+Dex) Βαθμού 3 ή 4). Η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και η πνευμονία ήταν οι συχνότερα εμφανιζόμενες λοιμώξεις. Θανατηφόρες λοιμώξεις (Βαθμού 5) εμφανίστηκαν σε 2,7% (Pom+Dex) των ασθενών και 4,0% (Pom+Btz+Dex) των ασθενών. Οι λοιμώξεις οδήγησαν σε τερματισμό της πομαλιδομίδης σε 2,0% (Pom+Dex) των ασθενών και 3,6% (Pom+Btz+Dex) των ασθενών.

Θρομβοεμβολικά συμβάντα

Η προφύλαξη με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (και άλλα αντιπηκτικά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου) ήταν υποχρεωτική για όλους τους ασθενείς σε κλινικές μελέτες. Συνιστάται αντιπηκτική θεραπεία (εκτός αν αντενδείκνυται) (βλ. παράγραφο 4.4). Φλεβικά θρομβοεμβολικά συμβάντα (VTE) εμφανίστηκαν στο 3,3% (Pom+Dex) και 12,2% (Pom+Btz+Dex) των ασθενών (1,3% (Pom+Dex) και 5,8% (Pom+Btz+Dex) Βαθμού 3 ή 4). Φλεβικά θρομβοεμβολικά συμβάντα αναφέρθηκαν ως σοβαρά στο 1,7% (Pom+Dex) και 4,7% (Pom+Btz+Dex) των ασθενών, δεν αναφέρθηκαν θανατηφόρες αντιδράσεις και τα φλεβικά θρομβοεμβολικά συμβάντα δεν σχετίστηκαν με τερματισμό της πομαλιδομίδης έως και στο 2,2% (Pom+Btz+Dex) των ασθενών.

Περιφερική νευροπάθεια

• Πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη

Οι ασθενείς με εξελισσόμενη περιφερική νευροπάθεια $\geq$ Βαθμού 2 με άλγος εντός 14 ημερών πριν από την τυχαιοποίηση αποκλείστηκαν από κλινικές δοκιμές. Περιφερική νευροπάθεια εμφανίστηκε στο 55,4% των ασθενών (10,8% Βαθμού 3, 0,7% Βαθμού 4). Τα προσαρμοσμένα με βάση την έκθεση ποσοστά ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Περίπου το 30% των ασθενών που παρουσίασε περιφερική νευροπάθεια είχε ιστορικό νευροπάθειας κατά την επίσκεψη αναφοράς. Η περιφερική νευροπάθεια οδήγησε σε τερματισμό της βορτεζομίδης περίπου στο 14,4% των ασθενών,

της πομαλιδομίδης στο 1,8% και της δεξαμεθαζόνης στο 1,8% των ασθενών στο σκέλος Rom+Btz+Dex και στο 8,9% των ασθενών στο σκέλος Btz+Dex.

- *Περιφερική νευροπάθεια - Πομαλιδομίδα σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη*

Οι ασθενείς με εξελισσόμενη περιφερική νευροπάθεια $\geq$ Βαθμού 2 αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες. Περιφερική νευροπάθεια εμφανίστηκε σε 12,3% των ασθενών (1,0% Βαθμού 3 ή 4). Καμία αντίδραση περιφερικής νευροπάθειας δεν αναφέρθηκε ως σοβαρή και η περιφερική νευροπάθεια οδήγησε σε τερματισμό της θεραπείας σε 0,3% των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4).

Αιμορραγία

Έχουν αναφερθεί αιμορραγικές διαταραχές με την πομαλιδομίδα, ιδιαιτέρως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως η συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που αυξάνουν την ευαισθησία σε αιμορραγία. Στα αιμορραγικά συμβάντα έχουν συμπεριληφθεί η επίσταση, η ενδοκρανιακή αιμορραγία και η αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα.

Αλλεργικές αντιδράσεις και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί αγγειοίδημα, αναφυλακτική αντίδραση και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων SJS, TEN και DRESS, με τη χρήση της πομαλιδομίδης. Οι ασθενείς με ιστορικό σοβαρού εξανθήματος που σχετίζεται με λεναλιδομίδα ή θαλιδομίδα δεν θα πρέπει να λαμβάνουν πομαλιδομίδα (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 4 έως 18 ετών) με υποτροπιάζοντες ή εξελισσόμενους όγκους εγκεφάλου ήταν συνεπείς με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της πομαλιδομίδης σε ενήλικες ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς.

Ελλάδα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <https://www.eof.gr>

<https://www.kitrinikarta.gr>

Κύπρος:

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: +357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Δόσεις πομαλιδομίδης ύψους έως 50 mg ως εφάπαξ δόση σε υγιείς εθελοντές έχουν μελετηθεί χωρίς να έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που να σχετίζονται με υπερδοσολογία. Δόσεις ύψους έως και 10 mg πολλαπλών δόσεων άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα έχουν μελετηθεί χωρίς να έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που να σχετίζονται με υπερδοσολογία. Η δοσοπεριοριστική τοξικότητα ήταν η μυελοκαταστολή. Σε μελέτες, βρέθηκε ότι η πομαλιδομίδα απομακρύνθηκε μέσω αιμοκάθαρσης.

Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, Άλλοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AX06.

Μηχανισμός δράσης

Η πομαλιδομίδη έχει άμεση αντινεοπλασματική δράση κατά του μυελώματος, ανοσορρυθμιστικές δράσεις και αναστέλλει τη στήριξη των στρωματικών κυττάρων για την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων του πολλαπλού μυελώματος. Συγκεκριμένα, η πομαλιδομίδη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και επάγει την απόπτωση των κυττάρων ορισμένων αιματοποιητικών όγκων. Επιπρόσθετα, η πομαλιδομίδη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυτταρικών σειρών πολλαπλού μυελώματος ανθεκτικών στη λεναλιδομίδη και συνεργεί με τη δεξαμεθαζόνη τόσο σε ευαίσθητες στη λεναλιδομίδη όσο και σε ανθεκτικές στη λεναλιδομίδη κυτταρικές σειρές για να επάγει την απόπτωση των κυττάρων του όγκου. Η πομαλιδομίδη ενισχύει την ανοσία που μεσολαβείται μέσω των T κυττάρων και των φυσικών φονικών κυττάρων [Natural Killer (NK)] και αναστέλλει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών (π.χ. TNF-α και IL-6) από τα μονοκύτταρα. Η πομαλιδομίδη αναστέλλει επίσης την αγγειογένεση εμποδίζοντας τη μετανάστευση και την προσκόλληση των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Η πομαλιδομίδη προσδένεται απευθείας στην πρωτεΐνη cereblon (CRBN), η οποία αποτελεί μέρος του συμπλόκου της E3 λιγάσης που περιλαμβάνει την πρωτεΐνη 1 πρόσδεσης στη βλάβη (DDB1) του δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA), την κουλίνη 4 (CUL4) και τον ρυθμιστή των κουλινών 1 (Roc1) και μπορεί να αναστείλει την αυτο-ουβικιτίνωση της CRBN εντός του συμπλόκου. Οι E3 λιγάσες της ουβικιτίνης είναι υπεύθυνες για την πολυουβικιτίνωση μιας σειράς πρωτεϊνών-υποστρώματων και ενδεχομένως εξηγούν εν μέρει τις πλειοτροπικές κυτταρικές δράσεις που παρατηρούνται με τη θεραπεία με πομαλιδομίδη.

Σε παρουσία της πομαλιδομίδης *in vitro*, οι πρωτεΐνες-υποστρώματα Αίολος και Ίκαρος στοχοποιούνται για ουβικιτίνωση και επακόλουθη αποικοδόμηση οδηγώντας σε άμεσες κυτταροτοξικές και ανοσοτροποποιητικές δράσεις. *In vivo*, η θεραπεία με πομαλιδομίδη οδήγησε σε μείωση των επιπέδων της Ίκαρος σε ασθενείς με υποτροπιάζον ανθεκτικό στη λεναλιδομίδη πολλαπλό μυέλωμα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με βορτεζομίπη και δεξαμεθαζόνη

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της πομαλιδομίδης σε συνδυασμό με βορτεζομίπη και δεξαμεθαζόνη χαμηλής δόσης (Pom+Btz+LD-Dex) συγκρίθηκε με αυτήν της βορτεζομίπης και της δεξαμεθαζόνης χαμηλής δόσης (Btz+LD-Dex) σε μια Φάσης III, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη (CC-4047-MM-007), σε ενήλικες ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία, και οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον ένα προηγούμενο σχήμα, συμπεριλαμβανομένης της λεναλιδομίδης και είχαν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου κατά την διάρκεια ή μετά την τελευταία θεραπεία. Συνολικά 559 ασθενείς εγγράφηκαν και τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη: 281 στο σκέλος Pom+Btz+LD-Dex και 278 στο σκέλος Btz+LD-Dex. Το 54% των ασθενών ήταν άρρενες με διάμεση ηλικία για το συνολικό πληθυσμό τα 68 έτη (ελάχ., μέγ.: 27, 89 έτη). Περίπου το 70% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη (71,2% στο Pom+Btz+LD-Dex, 68,7 % στο Btz+LD-Dex). Περίπου το 40% των ασθενών βρίσκονταν στην 1^η υποτροπή και περίπου το 73% των ασθενών είχαν λάβει βορτεζομίπη ως προηγούμενη θεραπεία.

Στους ασθενείς στο σκέλος Pom+Btz+LD-Dex χορηγήθηκαν 4 mg από στόματος πομαλιδομίδης τις Ημέρες 1 έως 14 κάθε κύκλου 21 ημερών. Η βορτεζομίπη (1,3 mg/m²/δόση) χορηγήθηκε σε ασθενείς και στα δύο σκέλη της μελέτης τις Ημέρες 1, 4, 8 και 11 ενός κύκλου 21 ημερών για τους

Κύκλους 1 έως 8 και τις Ημέρες 1 και 8 ενός κύκλου 21 ημερών για τους Κύκλους 9 και άνω. Η δεξαμεθαζόνη χαμηλής δόσης (20 mg/ημέρα [ηλικίας ≤ 75 ετών] ή 10 mg/ημέρα [ηλικίας > 75 ετών]) χορηγήθηκε σε ασθενείς και στα δύο σκέλη της μελέτης τις Ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 και 12 ενός κύκλου 21 ημερών για τους Κύκλους 1 έως 8 και τις ημέρες 1, 2, 8 και 9 κάθε επόμενου κύκλου 21 ημερών από τον Κύκλο 9 και άνω. Οι δόσεις μειώθηκαν και η θεραπεία διακόπηκε προσωρινά ή σταμάτησε όπως απαιτήθηκε ώστε να αντιμετωπιστεί η τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.2).

Το πρωτεύον τελικό σημείο σχετικά με την αποτελεσματικότητα ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (Progression Free Survival, PFS) που αξιολογήθηκε από μια Ανεξάρτητη Επιστημονική Επιτροπή Αξιολόγησης (Independent Response Adjudication Committee, IRAC) σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα (International Myeloma Working Group, IMWG) με χρήση του πληθυσμού με πρόθεση θεραπείας (intent to treat population, ITT). Μετά από διάμεση παρακολούθηση 15,9 μηνών, ο διάμεσος χρόνος PFS ήταν 11,20 μήνες (95% CI: 9,66, 13,73) στο σκέλος Pom+Btz+LD-Dex. Στο σκέλος Btz+LD-Dex, ο διάμεσος χρόνος PFS ήταν 7,1 μήνες (95% CI: 5,88, 8,48).

Σύνοψη των δεδομένων συνολικής αποτελεσματικότητας παρουσιάζεται στον Πίνακα 8 με ημερομηνία αποκοπής την 26η Οκτωβρίου 2017. Η καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS για τον πληθυσμό ITT παρέχεται στο Σχήμα 1.

Πίνακας 8. Σύνοψη των δεδομένων συνολικής αποτελεσματικότητας

	Pom+Btz+LD-Dex (N= 281)	Btz+LD-Dex (N= 278)
PFS (μήνες)		
Διάμεσος ^a χρόνος (95% CI) ^β	11,20 (9,66, 13,73)	7,10 (5,88, 8,48)
HR ^γ (95% CI), τιμή p ^δ	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) ^ε , τιμή p ^{στ}	5,02 (3,35, 7,52), <0,001	
DoR (μήνες)		
Διάμεσος ^a χρόνος (95% CI) ^β	13,7 (10,94, 18,10)	10,94 (8,11, 14,78)
HR ^γ (95% CI)	0,76 (0,56, 1,02)	

Btz = βορτεζομίπη, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης απόκριση, DoR = διάρκεια απόκρισης, HR = σχετικός κίνδυνος, LD-Dex = δεξαμεθαζόνη χαμηλής δόσης, OR = λόγος πιθανοτήτων, ORR = ποσοστό συνολικής απόκρισης, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, POM = πομαλιδομίδη, PR = μερική απόκριση, sCR = απόλυτη πλήρης απόκριση, VGPR = πολύ καλή μερική απόκριση.

^a Η διάμεση τιμή βασίζεται στην εκτίμηση Kaplan-Meier.

^β 95% CI για τη διάμεση τιμή.

^γ Με βάση το μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox.

^δ Η τιμή p βασίζεται σε στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank.

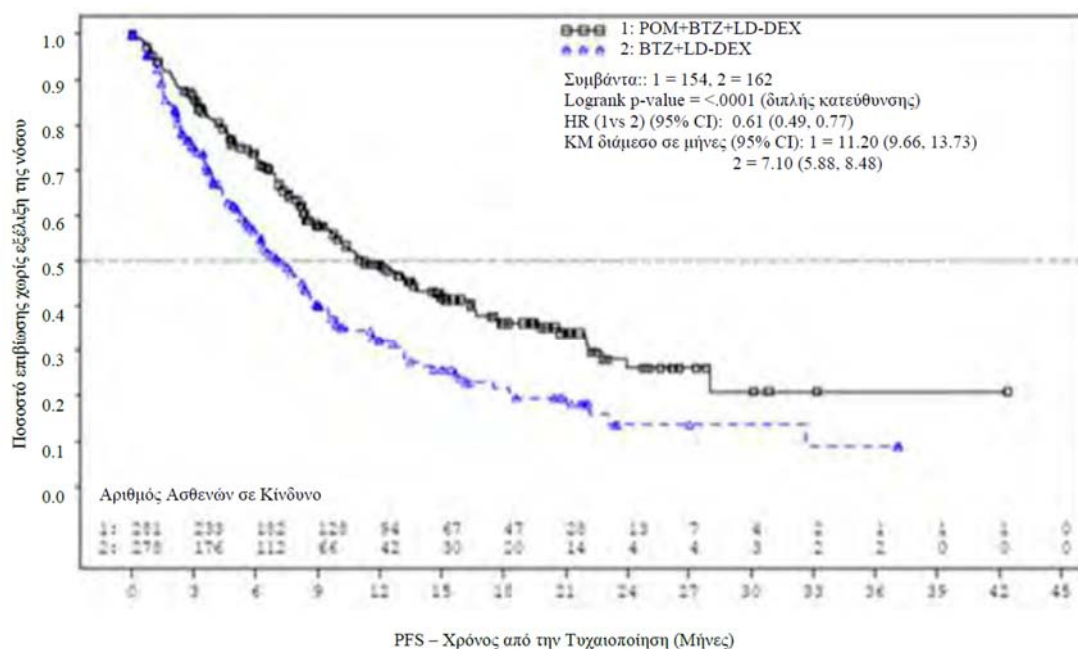
^ε Ο λόγος πιθανοτήτων είναι για Pom+Btz+LD-Dex: Btz+LD-Dex.

^{στ} Η τιμή p βασίζεται σε δοκιμασία CMH (Cochran-Mantel-Haenszel), στρωματοποιημένη κατά ηλικία (<=75 έναντι >75), προηγούμενο αριθμό σχημάτων κατά του μυελώματος (1 έναντι >1) και βήτα-2 μικροσφαιρίνη στη διαλογή (< 3,5 mg/L έναντι ≥ 3,5 mg/L, ≤ 5,5 mg/L έναντι > 5,5 mg/L).

Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 8,8 μήνες (12 κύκλοι θεραπείας) στο σκέλος Pom+Btz+LD-Dex και 4,9 μήνες (7 κύκλοι θεραπείας) στο σκέλος Btz+LD-Dex.

Το πλεονέκτημα PFS ήταν περισσότερο έκδηλο σε ασθενείς που έλαβαν μόνο μία προηγούμενη γραμμή θεραπείας. Σε ασθενείς που έλαβαν 1 προηγούμενη γραμμή κατά του μυελώματος, ο διάμεσος χρόνος της PFS ήταν 20,73 μήνες (95% CI: 15,11, 27,99) στο σκέλος Pom + Btz + LD-Dex και 11,63 μήνες (95% CI: 7,52, 15,74) στο σκέλος Btz + LD-Dex. Μείωση του κινδύνου κατά 46% παρατηρήθηκε με τη θεραπεία Pom + Btz + LD-Dex (HR = 0,54, 95% CI: 0,36, 0,82).

Σχήμα 1. Χρόνος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την αξιολόγηση της IRAC για την απόκριση με βάση τα κριτήρια IMWG (στρωματοποιημένη δοκιμασία Log Rank) (πληθυσμός ITT).



Αποκοπή δεδομένων: 26 Οκτ 2017

Η τελική ανάλυση για τη συνολική επιβίωση (Overall Survival, OS), με ημερομηνία αποκοπής τη 13η Μαΐου 2022 (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 64,5 μηνών), ο διάμεσος χρόνος OS από τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier ήταν 35,6 μήνες για το σκέλος Pom+Btz+LD-Dex και 31,6 μήνες για το σκέλος Btz+LD-Dex, HR = 0,94, 95% CI: 0,77, 1,15, με συνολικό ποσοστό συμβάντων 70,0%. Η ανάλυση για την OS δεν προσαρμόστηκε ως προς τον συνυπολογισμό επόμενων θεραπειών που λήφθηκαν.

Πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της πομαλιδομίδης σε συνδυασμό με τη δεξαμεθαζόνη αξιολογήθηκαν σε μία Φάσης III, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη (CC-4047-MM-003), όπου η θεραπεία πομαλιδομίδης με χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (Pom+LD-Dex) συγκρίθηκε με μονοθεραπεία υψηλής δόσης δεξαμεθαζόνης (HD-Dex) σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία, οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένης τόσο της λεναλιδομίδης όσο και βορτεζομίδης και εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου στην τελευταία θεραπεία. Συνολικά 455 ασθενείς εγγράφηκαν στη μελέτη: 302 στο σκέλος Pom+LD-Dex και 153 στο σκέλος HD-Dex. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άρρενες (59%) και λευκοί (79%), η διάμεση ηλικία για το συνολικό πληθυσμό ήταν 64 έτη (ελάχ., μέγ.: 35, 87 έτη).

Στους ασθενείς στο σκέλος Pom+LD-Dex χορηγήθηκαν 4 mg από στόματος πομαλιδομίδης τις ημέρες 1 έως 21 κάθε κύκλου 28 ημερών. Η LD-Dex (40 mg) χορηγήθηκε άπαξ ημερησίως τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 ενός κύκλου 28 ημερών. Για το σκέλος HD-Dex, η δεξαμεθαζόνη (40 mg) χορηγήθηκε άπαξ ημερησίως τις ημέρες 1 έως 4, 9 έως 12 και 17 έως 20 ενός κύκλου 28 ημερών. Ασθενείς ηλικίας > 75 ετών ξεκίνησαν θεραπεία με 20 mg δεξαμεθαζόνης. Η θεραπεία συνεχίστηκε έως ότου οι ασθενείς είχαν εξέλιξη της νόσου.

Το πρωτεύον τελικό σημείο σχετικά με την αποτελεσματικότητα ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με τα κριτήρια IMWG. Για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT), ο διάμεσος χρόνος PFS σύμφωνα με την ανασκόπηση από την IRAC, με βάση τα κριτήρια IMWG ήταν 15,7 εβδομάδες (95% CI: 13,0, 20,1) στο σκέλος Pom + LD-Dex. Το εκτιμώμενο ποσοστό επιβίωσης 26 εβδομάδων χωρίς συμβάντα ήταν 35,99% ($\pm 3,46\%$). Στο σκέλος HD-Dex, ο διάμεσος χρόνος PFS

ήταν 8,0 εβδομάδες (95% CI: 7,0, 9,0). Το εκτιμώμενο ποσοστό επιβίωσης 26 εβδομάδων χωρίς συμβάντα ήταν 12,15% ($\pm 3,63\%$).

Η PFS αξιολογήθηκε σε διάφορες σχετικές υποομάδες: γένος, φυλή, κατάσταση απόδοσης ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), παράγοντες στρωματοποίησης (ηλικία, πληθυσμός νόσου, προηγούμενες θεραπείες κατά του μυελώματος [2, > 2]), επιλεγμένες παράμετροι προγνωστικής σημασίας (επίπεδο αναφοράς της βήτα-2 μικροσφαιρίνης, επίπεδα αναφοράς της λευκωματίνης, νεφρική δυσλειτουργία αναφοράς και κυτταρογενετικός κίνδυνος) και στην έκθεση και την αντοχή σε προηγούμενες θεραπείες κατά του μυελώματος. Ανεξάρτητα από την αξιολογούμενη υποομάδα, η PFS ήταν γενικά σύμφωνη με την PFS που παρατηρήθηκε στον πληθυσμό ITT για αμφότερες τις ομάδες θεραπείες.

Η PFS συνοψίζεται στον Πίνακα 9 για τον πληθυσμό ITT. Η καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS για τον πληθυσμό ITT παρέχεται στο Σχήμα 2.

Πίνακας 9. Χρόνος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την ανασκόπηση της IRAC με βάση τα κριτήρια IMWG (στρωματοποιημένη δοκιμασία Log Rank) (πληθυσμός ITT)

	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Λογοκρίθηκαν (Censored), n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Εξέλιξη της νόσου/Θάνατος, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Χρόνος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (εβδομάδες)		
Διάμεσος ^α	15,7	8,0
Διπλής κατεύθυνσης 95%CI ^β	[13,0, 20,1]	[7,0, 9,0]
Σχετικός κίνδυνος (Pom+LD-Dex:HD-Dex) διπλής κατεύθυνσης 95% CI ^γ	0,45 [0,35,0,59]	
Τιμή P δοκιμασίας Log-Rank διπλής κατεύθυνσης ^δ	<0,001	

Σημείωση: CI=διάστημα εμπιστοσύνης, IRAC=Ανεξάρτητη Επιστημονική Επιτροπή Αξιολόγησης, NE = Μη αξιολογήσιμο.

^αΗ διάμεση τιμή βασίζεται στην εκτίμηση Kaplan-Meier.

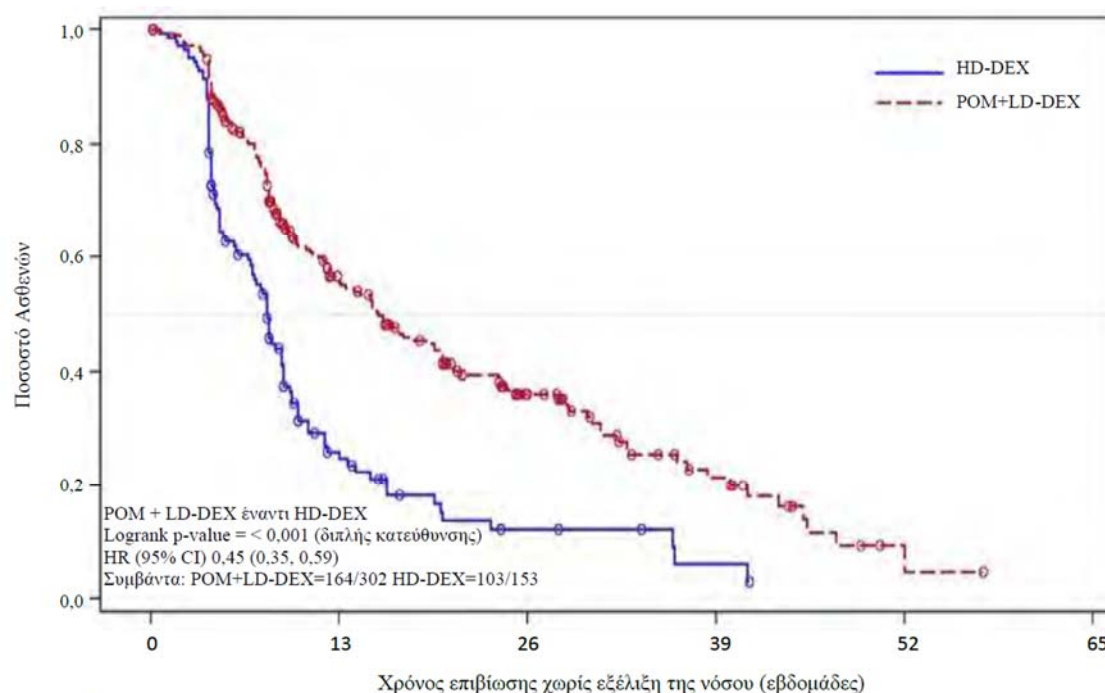
^β95% διάστημα εμπιστοσύνης σχετικά με το διάμεσο χρόνο επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου.

^γ Με βάση το μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox που συγκρίνει τις συναρτήσεις κινδύνου που σχετίζονται με τις θεραπευτικές ομάδες, στρωματοποιημένες κατά ηλικία (≤ 75 έναντι >75), πληθυσμό νόσων (ανθεκτικό τόσο σε λεναλιδομίδα όσο και σε βορτεζομίμη έναντι μη ανθεκτικού σε αμφότερες τις δραστικές ουσίες) και προηγούμενο αριθμό θεραπείας κατά του μυελώματος ($=2$ έναντι >2).

^δ Η τιμή p βασίζεται σε στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank με τους ίδιους παράγοντες στρωματοποίησης όπως το παραπάνω μοντέλο Cox.

Αποκοπή δεδομένων: 07 Σεπ 2012

Σχήμα 2. Χρόνος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την αξιολόγηση της IRAC για την απόκριση με βάση τα κριτήρια IMWG (στρωματοποιημένη δοκιμασία Log Rank) (πληθυσμός ITT)



Αποκοπή δεδομένων: 07 Σεπ 2012

Η συνολική επιβίωση ήταν το βασικό δευτερεύον τελικό σημείο της μελέτης. Συνολικά 226 (74,8%) από τους ασθενείς σε Pom + LD-Dex και 95 (62,1%) των ασθενών σε HD-Dex ήταν ζωντανοί την ημερομηνία αποκοπής (07 Σεπ 2012). Ο διάμεσος χρόνος συνολικής επιβίωσης από τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier δεν έχει επιτευχθεί για το σκέλος Pom + LD-Dex, αλλά αναμένεται να είναι τουλάχιστον 48 εβδομάδες, που είναι το κατώτερο όριο του 95% CI. Ο διάμεσος χρόνος συνολικής επιβίωσης για το σκέλος HD-Dex ήταν 34 εβδομάδες (95% CI: 23,4, 39,9). Το ποσοστό 1 έτους χωρίς συμβάντα ήταν 52,6% ($\pm 5,72\%$) για το σκέλος Pom + LD-Dex και 28,4% ($\pm 7,51\%$) για το σκέλος HD-Dex. Η διαφορά στη συνολική επιβίωση μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$).

Η συνολική επιβίωση συνοψίζεται στον Πίνακα 10 για τον πληθυσμό ITT. Η καμπύλη Kaplan-Meier για την OS για τον πληθυσμό ITT παρέχεται στο Σχήμα 3.

Με βάση τα αποτελέσματα αμφότερων των τελικών σημείων PFS και συνολικής επιβίωσης, η Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων που συστάθηκε για αυτή τη μελέτη συνέστησε να ολοκληρωθεί η μελέτη και οι ασθενείς στο σκέλος HD-Dex να περάσουν στο σκέλος Pom + LD-Dex.

Πίνακας 10. Συνολική επιβίωση: Πληθυσμός ITT

	Στατιστική	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Λογοκρίθηκαν (Censored)	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Απεβίωσαν	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Χρόνος επιβίωσης (εβδομάδες)	Διάμεσος ^a	NE	34,0
	Διπλής κατεύθυνσης 95%CI ^b	[48,1, NE]	[23,4, 39,9]
Σχετικός κίνδυνος (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [διπλής κατεύθυνσης 95% CI ^c]		0,53[0,37, 0,74]	

	Στατιστική	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
Τιμή P δοκιμασίας Log-Rank διπλής κατεύθυνσης ^δ		<0,001	

Σημείωση: CI=Διάστημα εμπιστοσύνης. NE = Μη αξιολογήσιμο.

^αΗ διάμεση τιμή βασίζεται στην εκτίμηση Kaplan-Meier.

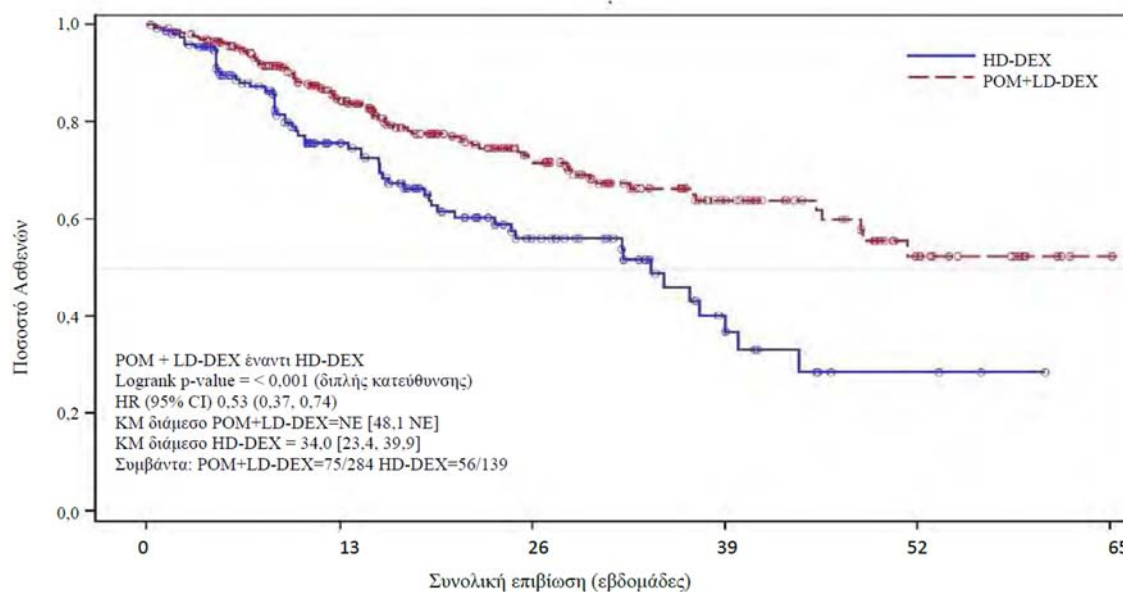
^β95% διάστημα εμπιστοσύνης σχετικά με το διάμεσο συνολικό χρόνο επιβίωσης.

^γΜε βάση το μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox, το οποίο συγκρίνει τις συναρτήσεις κινδύνου, που σχετίζονται με τις ηλικιακές ομάδες.

^δΗ τιμή p βασίζεται σε μη στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank.

Αποκοπή δεδομένων: 07 Σεπ 2012

Σχήμα 3. Καμπύλη Kaplan-Meier συνολικής επιβίωσης (πληθυσμός ITT)



Αποκοπή: 07 Σεπ 2012

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια Φάσης 1, ενός σκέλους, ανοιχτή μελέτη κλιμάκωσης της δόσης, η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) ή/και η συνιστώμενη δόση Φάσης 2 (RP2D) της πομαλιδομίδης σε παιδιατρικούς ασθενείς καθορίστηκε σε 2,6 mg/m²/ημέρα, χορηγούμενη από στόματος την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 21 ενός επαναλαμβανόμενου κύκλου 28 ημερών.

Δεν καταδείχθηκε αποτελεσματικότητα στη Φάσης 2, πολυκεντρική, ανοιχτή μελέτη παράλληλων ομάδων, η οποία διεξήχθη σε 52 παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία με πομαλιδομίδα, ηλικίας 4 έως 18 ετών με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο γλοιώμα υψηλού βαθμού κακοήθειας, μυελοβλάστωμα, επενδύωμα ή γλοιώμα εγκεφαλικού στελέχους (DIPG) με πρωτοπαθή τοποθεσία στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ).

Στη μελέτη Φάσης 2, σε δύο ασθενείς στην ομάδα γλοιώματος υψηλού βαθμού κακοήθειας (N=19) επιτεύχθηκε ανταπόκριση όπως ορίζεται από το πρωτόκολλο. Σε έναν από αυτούς τους ασθενείς επιτεύχθηκε μερική ανταπόκριση (PR) και στον άλλο ασθενή επιτεύχθηκε μακροχρόνια σταθερή νόσος (SD), η οποία κατέληξε σε ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (OR) και μακροχρόνιας SD της τάξης του 10,5% (95% CI: 1,3, 33,1). Σε έναν ασθενή στην ομάδα επενδυώματος (N=9) επιτεύχθηκε μακροχρόνια SD, η οποία κατέληξε σε ποσοστό OR και μακροχρόνιας SD της τάξης του 11,1% (95% CI: 0,3, 48,2). Δεν παρατηρήθηκε επιβεβαιωμένη OR ή μακροχρόνια SD σε οποιονδήποτε από τους αξιολογήσιμους ασθενείς είτε στην ομάδα γλοιώματος εγκεφαλικού στελέχους (DIPG) (N=9) είτε στην ομάδα μυελοβλαστώματος (N=9). Καμία από τις 4 παράλληλες ομάδες που αξιολογήθηκαν σε αυτή τη μελέτη Φάσης 2 δεν πληρούσε το πρωτεύον τελικό σημείο του ποσοστού αντικειμενικής ανταπόκρισης ή μακροχρόνιας σταθερής νόσου.

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας της πομαλιδομίδης σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν συνεπές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας σε ενήλικες. Οι παράμετροι φαρμακοκινητικής (ΦΚ) αξιολογήθηκαν σε μια ολοκληρωμένη ανάλυση ΦΚ των μελετών Φάσης 1 και Φάσης 2 και διαπιστώθηκε ότι δεν έχουν σημαντική διαφορά από αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η πομαλιδομίδα απορροφάται με τη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος (C_{max}) να εμφανίζεται μεταξύ 2 και 3 ωρών και απορροφάται κατά τουλάχιστον 73% μετά από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης. Η συστηματική έκθεση (AUC) σε πομαλιδομίδα αυξάνει περίπου γραμμικά και αναλογικά με τις αυξήσεις στη δόση. Μετά από πολλαπλές δόσεις, η πομαλιδομίδα έχει ποσοστό συσσώρευσης 27 έως 31% στην AUC.

Η συγχορήγηση μαζί με ένα γεύμα υψηλό σε λίπος και υψηλό σε θερμίδες μειώνει τον βαθμό απορρόφησης, οδηγώντας σε μια μείωση περίπου 27% στη μέση μέγιστη συγκέντρωση C_{max} του πλάσματος, αλλά έχει ελάχιστη επίδραση στο συνολικό βαθμό απορρόφησης με 8% μείωση στη μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC). Επομένως, η πομαλιδομίδα μπορεί να χορηγηθεί ανεξάρτητα από την πρόσληψη τροφής.

Κατανομή

Η πομαλιδομίδα έχει μέσο φαινόμενο όγκο κατανομής (V_d/F) μεταξύ 62 και 138 L σε σταθερή κατάσταση. Η πομαλιδομίδα κατανέμεται στο σπέρμα υγιών ατόμων σε συγκέντρωση περίπου 67% του επιπέδου πλάσματος σε 4 ώρες μετά τη δόση (περίπου T_{max}) μετά από 4 ημέρες χορήγησης δόσης άπαξ ημερησίως των 2 mg. Η *in vitro* δέσμευση των εναντιομερών της πομαλιδομίδης στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος κυμαίνεται από 12% έως 44% και δεν εξαρτάται από τη συγκέντρωση.

Βιομετασχηματισμός

Η πομαλιδομίδα είναι το κύριο συστατικό που κυκλοφορεί (περίπου 70% της ραδιενέργειας πλάσματος) *in vivo* σε υγιή άτομα που έλαβαν μια εφάπαξ από του στόματος δόση [^{14}C]-πομαλιδομίδης (2 mg). Δεν υπήρχαν μεταβολίτες σε >10% σε σχέση με τη μητρική ή την ολική ραδιενέργεια στο πλάσμα.

Οι κύριες μεταβολικές οδοί αποβαλλόμενης ραδιενέργειας είναι υδροξυλίωση με επακόλουθη γλουκουρονιδίωση ή υδρόλυση. *In vitro*, τα CYP1A2 και CYP3A4 ταυτοποιήθηκαν ως τα κύρια ένζυμα που ενέχονται στην υδροξυλίωση της πομαλιδομίδης μέσω του CYP, με πρόσθετη ελάχιστη συμβολή του CYP2C19 και του CYP2D6. Η πομαλιδομίδα είναι επίσης ένα υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης *in vitro*. Η συγχορήγηση πομαλιδομίδης με κετοконаζόλη, έναν ισχυρό αναστολέα 32 του CYP3A4/5 και της P-gr, ή με καρβαμαζεπίνη ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4/5 δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση σε πομαλιδομίδα. Η συγχορήγηση φλουβοξαμίνης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP1A2 με πομαλιδομίδα σε παρουσία κετοконаζόλης, αύξησε τη μέση έκθεση σε πομαλιδομίδα κατά 107% με διάστημα εμπιστοσύνης 90% [91% έως 124%] σε σύγκριση με πομαλιδομίδα μαζί με κετοконаζόλη. Σε μια δεύτερη μελέτη για την αξιολόγηση της συμβολής της μονοθεραπείας ενός αναστολέα του CYP1A2 σε αλλαγές του μεταβολισμού, η συγχορήγηση μονοθεραπείας φλουβοξαμίνης μαζί με πομαλιδομίδα αύξησε τη μέση έκθεση σε πομαλιδομίδα κατά 125% με διάστημα εμπιστοσύνης 90% [98% έως 157%] σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με πομαλιδομίδα. Εάν ισχυροί αναστολείς του CYP1A2 (π.χ. σιπροφλοξασίνη, ενοξασίνη και φλουβοξαμίνη) συγχωρηγούνται με πομαλιδομίδα, μειώστε τη δόση της πομαλιδομίδης κατά 50%. Η χορήγηση πομαλιδομίδης σε καπνιστές, με γνωστή την επαγωγή της ισομορφής του CYP1A2 από το κάπνισμα καπνού, δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση σε πομαλιδομίδα σε σύγκριση με την έκθεση σε πομαλιδομίδα που παρατηρήθηκε σε μη καπνιστές.

Με βάση τα *in vitro* δεδομένα, η πομαλιδομίδα δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας των ισοενζύμων P-450 κυτοχρώματος και δεν αναστέλλει κανέναν από τους μεταφορείς φαρμάκου που μελετήθηκαν. Κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις δεν αναμένονται όταν η πομαλιδομίδα συγχωρηγείται με υποστρώματα αυτών των οδών.

Αποβολή

Η πομαλιδομίδα αποβάλλεται με διάμεσο χρόνο ημιζωής πλάσματος περίπου 9,5 ωρών σε υγιή άτομα και περίπου 7,5 ωρών σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα. Η πομαλιδομίδα έχει μέση ολική κάθαρση (CL/F) περίπου 7-10 L/ώρα.

Μετά από εφάπαξ χορήγηση από το στόματος [^{14}C]-πομαλιδομίδης (2 mg) σε υγιή άτομα, περίπου 73% και 15% της ραδιενεργού δόσης αποβλήθηκε στα ούρα και τα κόπρανα, αντίστοιχα, με περίπου 2% και 8% του χορηγούμενου ραδιενεργού άνθρακα να αποβάλλεται ως πομαλιδομίδα στα ούρα και τα κόπρανα.

Η πομαλιδομίδα μεταβολίζεται εκτενώς πριν από την απέκκριση, με τους προκύπτοντες μεταβολίτες να αποβάλλονται κυρίως στα ούρα. Οι 3 κύριοι μεταβολίτες στα ούρα (που σχηματίζονται μέσω υδρόλυσης ή υδροξυλίωσης με επακόλουθη γλουκουρονιδίωση) ευθύνονται για περίπου 23%, 17% και 12%, αντίστοιχα, της δόσης στα ούρα.

Οι εξαρτώμενοι από το CYP μεταβολίτες ευθύνονται για περίπου 43% της ολικής αποβαλλόμενης ραδιενέργειας, ενώ οι μη εξαρτώμενοι από το CYP υδρολυτικοί μεταβολίτες ευθύνονται για το 25%, και η αποβολή της αμετάβλητης πομαλιδομίδης ευθύνεται για το 10% (2% στα ούρα και 8% στα κόπρανα).

Φαρμακοκινητική πληθυσμού (ΦΚ)

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που χρησιμοποιεί ένα μοντέλο δύο διαμερισμάτων, υγιή άτομα και ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα είχαν συγκρίσιμη φαινόμενη κάθαρση (CL/F) και φαινόμενο κεντρικό όγκο κατανομής (V_2/F). Σε περιφερικούς ιστούς, η πομαλιδομίδα προσελήφθη κατά προτίμηση από όγκους με φαινόμενη κάθαρση περιφερικής κατανομής (Q/F) και φαινόμενο περιφερικό όγκο κατανομής (V_3/F) 3,7 και 8 φορές υψηλότερα, αντίστοιχα, από ό,τι σε εκείνα των υγιών ατόμων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μετά από μια μονή από στόματος δόση της πομαλιδομίδης σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες με υποτροπιάζοντα ή εξελισσόμενο πρωτοπαθή όγκο εγκεφάλου, ο διάμεσος $T_{\max}$ ήταν 2 έως 4 ώρες μετά τη δόση και αντιστοιχούσε σε τιμές γεωμετρικού μέσου $C_{\max}$ (CV%) της τάξης του 74,8 (59,4%), 79,2 (51,7%) και 104 (18,3%) ng/mL στα επίπεδα δόσης 1,9, 2,6 και 3,4 mg/m², αντίστοιχα. Οι AUC_{0-24} και $AUC_{0-\infty}$ ακολούθησαν παρόμοιες τάσεις, με τη συνολική έκθεση στο εύρος των περίπου 700 έως 800 h·ng/mL στις μικρότερες 2 δόσεις και των περίπου 1200 h·ng/mL στην υψηλή δόση. Οι εκτιμήσεις του χρόνου ημιζωής ήταν στο εύρος των περίπου 5 έως 7 ωρών. Δεν υπήρχαν σαφείς τάσεις αποδοτέες στη στρωματοποίηση κατά ηλικία και τη χρήση στεροειδών στην MTD. Συνολικά, τα δεδομένα συνιστούν ότι η AUC αυξήθηκε σχεδόν αναλογικά με την αύξηση της δόσης της πομαλιδομίδης, ενώ η αύξηση της $C_{\max}$ ήταν γενικά λιγότερο από αναλογική.

Η φαρμακοκινητική της πομαλιδομίδης μετά από χορηγούμενη από στόματος δόση επιπέδου 1,9 mg/m²/ημέρα έως 3,4 mg/m²/ημέρα καθορίστηκε σε 70 ασθενείς ηλικίας 4 έως 20 ετών σε ολοκληρωμένη ανάλυση μελέτης Φάσης 1 και Φάσης 2 σε υποτροπιάζοντες και εξελισσόμενους παιδιατρικούς όγκους εγκεφάλου. Τα προφίλ συγκέντρωσης-χρόνου της πομαλιδομίδης περιγράφησαν επαρκώς με ένα μονοδιαμερισματικό μοντέλο ΦΚ με απορρόφηση και αποβολή πρώτης τάξης. Η πομαλιδομίδα επέδειξε γραμμική και χρονικά αμετάβλητη ΦΚ με μέτρια μεταβλητότητα. Οι αντιπροσωπευτικές τιμές των CL/F, V_c/F , K_a , χρόνου υστέρησης της πομαλιδομίδης ήταν 3,94 L/h, 43,0 L, 1,45 h⁻¹ και 0,454 h, αντίστοιχα. Ο χρόνος ημιζωής τελικής αποβολής της πομαλιδομίδης ήταν 7,33 ώρες. Εκτός από την επιφάνεια σώματος (BSA), καμία από τις εξεταζόμενες συμμεταβλητές συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας και του φύλου δεν είχαν επίδραση στην ΦΚ της πομαλιδομίδης. Αν και η BSA προσδιορίστηκε ως μια στατιστικά σημαντική συμμεταβλητή των CL/F και V_c/F της πομαλιδομίδης, η επίδραση της BSA στις παραμέτρους έκθεσης δε θεωρήθηκε κλινικά συναφής.

Γενικά, δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην ΦΚ της πομαλιδομίδης μεταξύ των παιδιών και των ενήλικων ασθενών.

Ηλικιωμένοι

Βάσει φαρμακοκινητικών αναλύσεων πληθυσμού σε υγιή άτομα και ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση της ηλικίας (19-83 έτη) στην από του στόματος κάθαρση της πομαλιδομίδης. Σε κλινικές μελέτες, δεν απαιτήθηκε προσαρμογή δόσης σε ηλικιωμένους (ηλικίας > 65 ετών) ασθενείς εκτεθειμένους στην πομαλιδομίδα (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξαν ότι οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της πομαλιδομίδης δεν επηρεάστηκαν σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (ορίζεται από την κάθαρση κρεατινίνης ή τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης [eGFR]) σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($\text{CrCl} \geq 60 \text{ ml/λεπτό}$). Η μέση κανονικοποιημένη έκθεση AUC σε πομαλιδομίδα ήταν 98,2% με διάστημα εμπιστοσύνης 90% [77,4% έως 120,6%] σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($\text{eGFR} \geq 30$ έως $\leq 45 \text{ ml/λεπτό/1,73 m}^2$) σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η μέση κανονικοποιημένη έκθεση AUC σε πομαλιδομίδα ήταν 100,2% με διάστημα εμπιστοσύνης 90% [79,7% έως 127,0%] σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που δεν απαιτούν αιμοκάθαρση ($\text{CrCl} < 30$ ή $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/λεπτό/1,73 m}^2$) σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η μέση κανονικοποιημένη έκθεση AUC σε πομαλιδομίδα αυξήθηκε κατά 35,8% με διάστημα εμπιστοσύνης 90% [7,5% έως 70,0%] σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που απαιτούν αιμοκάθαρση ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/λεπτό}$ που απαιτεί αιμοκάθαρση) σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι μέσες αλλαγές στην έκθεση σε πομαλιδομίδα σε καθεμία από αυτές τις ομάδες νεφρικής δυσλειτουργίας δεν είναι τέτοιου μεγέθους που να απαιτούν προσαρμογές της δόσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι μεταβλήθηκαν μετρίως σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (όπως ορίζεται από τα κριτήρια κατά Child-Pugh) σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Η μέση έκθεση σε πομαλιδομίδα αυξήθηκε κατά 51% με διάστημα εμπιστοσύνης 90% [9% έως 110%] σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Η μέση έκθεση σε πομαλιδομίδα αυξήθηκε κατά 58% με διάστημα εμπιστοσύνης 90% [13% έως 119%] σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Η μέση έκθεση σε πομαλιδομίδα αυξήθηκε κατά 72% με διάστημα εμπιστοσύνης 90% [24% έως 138%] σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Το μέγεθος των μέσων αυξήσεων στην έκθεση σε πομαλιδομίδα σε καθεμία από αυτές τις ομάδες δυσλειτουργίας δεν είναι τέτοιο που να απαιτούνται προσαρμογές στο πρόγραμμα ή τη δόση (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων

Σε επίμυες, η χρόνια χορήγηση πομαλιδομίδης σε δόσεις 50, 250 και 1000 mg/kg/ημέρα για 6 μήνες ήταν καλά ανεκτή. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητα ευρήματα σε δόσεις έως 1000 mg/kg/ημέρα (175πλάσια αναλογία έκθεσης σε σχέση με την κλινική δόση 4 mg).

Σε πιθήκους, η πομαλιδομίδα αξιολογήθηκε σε μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης διάρκειας 9 μηνών. Σε αυτές τις μελέτες, οι πιθήκοι έδειξαν μεγαλύτερη ευαισθησία στις επιδράσεις της πομαλιδομίδης σε σχέση με τους επίμυες. Οι κύριες τοξικότητες που παρατηρήθηκαν σε πιθήκους σχετίζονταν με το αιμοποιητικό/λεμφοδικυτωτό σύστημα. Στην 9 μηνών μελέτη σε πιθήκους με δόσεις 0,05, 0,1 και 1 mg/kg/ημέρα, παρατηρήθηκε νοσηρότητα και πρόωμη ευθανασία 6 ζώων στη δόση 1 mg/kg/ημέρα και αποδόθηκαν σε ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις (σταφυλοκοκκική λοίμωξη, μειωμένα λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος, χρόνια φλεγμονή του παχέος εντέρου, ιστολογική λεμφοειδή έλλειψη και υποκυτταροβρίθεια του μυελού των οστών) σε υψηλές εκθέσεις πομαλιδομίδης (15πλάσια αναλογία έκθεσης σε σχέση με την κλινική δόση 4 mg). Αυτές οι ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις οδήγησαν σε πρόωμη ευθανασία 4 πιθήκων λόγω κακής κατάστασης της υγείας (υδαρή κόπρανα, ανορεξία, μειωμένη πρόσληψη τροφής και απώλεια βάρους). Η ιστοπαθολογική αξιολόγηση αυτών των ζώων έδειξε χρόνια φλεγμονή του παχέος εντέρου και ατροφία λαχνών του λεπτού εντέρου. Σταφυλοκοκκική λοίμωξη παρατηρήθηκε σε 4 πιθήκους. Από αυτά τα ζώα 3 ανταποκρίθηκαν στην αντιβιοτική θεραπεία και 1 απεβίωσε χωρίς θεραπεία. Επιπρόσθετα, ευρήματα που ταυτίζονται με οξεία μυελογενή λευχαιμία οδήγησαν σε ευθανασία 1

πιθήκου. Οι κλινικές παρατηρήσεις και οι κλινικές παθολογικές αλλοιώσεις ή/και οι αλλοιώσεις του μυελού των οστών που παρατηρήθηκαν σε αυτό το ζώο συμφωνούν με ανοσοκαταστολή. Ελάχιστη ή ήπια υπερπλασία χοληφόρων πόρων με σχετιζόμενες αυξήσεις των ALP και GGT παρατηρήθηκαν επίσης σε δόση 1 mg/kg/ημέρα. Η αξιολόγηση των ζώων που ανέκαμψαν έδειξε ότι όλα τα σχετικά με τη θεραπεία ευρήματα ήταν αναστρέψιμα μετά από 8 εβδομάδες διακοπής της δόσης, εκτός από την υπερπλασία των ενδοηπατικών χοληφόρων πόρων που παρατηρήθηκε σε 1 ζώο στην ομάδα δόσης 1 mg/kg/ημέρα. Το ανώτατο επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες (no observed adverse effect level, NOAEL) ήταν 0,1 mg/kg/ημέρα (0,5πλάσια αναλογία έκθεσης σε σχέση με την κλινική δόση 4 mg).

Γονοτοξικότητα/καρκινογένεση

Η πομαλιδομίδη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε προσδιορισμούς μεταλλάξεων βακτηρίων και θηλαστικών και δεν προκάλεσε χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος ή σχηματισμό μικροπυρήνων σε πολυχρωματικά ερυθροκύτταρα στον μυελό των οστών σε επίμυες στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις έως 2000 mg/kg/ημέρα. Μελέτες καρκινογόνου δράσης δεν έχουν διεξαχθεί.

Γονιμότητα και πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη

Σε μια μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε επίμυες, η πομαλιδομίδη χορηγήθηκε σε αρσενικά και θηλυκά σε δόσεις 25, 250 και 1000 mg/kg/ημέρα. Η εξέταση της μήτρας την Ημέρα 13 της Κύησης κατέδειξε μια μείωση στον μέσο αριθμό βιώσιμων εμβρύων και μια αύξηση στην απώλεια μετά την εμφύτευση σε όλα τα επίπεδα δόσης. Επομένως, το NOAEL για αυτές τις παρατηρούμενες επιδράσεις ήταν < 25 mg/kg/ημέρα (η AUC_{24h} ήταν 39960 ng•h/mL (νανογραμμάρια•ώρα/χιλιοστόλιτρο) σε αυτή τη χαμηλότερη δόση που δοκιμάστηκε και η αναλογία έκθεσης ήταν 99πλάσια σε σχέση με μια κλινική δόση 4 mg). Όταν τα αρσενικά που υποβλήθηκαν σε θεραπεία σε αυτή τη μελέτη ζευγάρωσαν με θηλυκά που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία, όλες οι παράμετροι της μήτρας ήταν συγκρίσιμες με τους μάρτυρες. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, οι παρατηρούμενες επιδράσεις αποδίδονταν στη θεραπεία των θηλυκών.

Ανάπτυξη εμβρύου-κυήματος

Η πομαλιδομίδη βρέθηκε ότι ήταν τερατογόνος τόσο σε αρουραίους όσο και σε κονίλους όταν χορηγήθηκε την περίοδο της μείζονος οργανογένεσης. Στη μελέτη τοξικότητας ανάπτυξης εμβρύου/κυήματος σε επίμυες, παρατηρήθηκαν ανωμαλίες απουσίας ουροδόχου κύστης, απουσίας θυρεοειδούς αδένος και συγκόλλησης και κακής ευθυγράμμισης οσφυϊκών και θωρακικών σπονδυλικών στοιχείων (κεντρικά ή και νευρικά τόξα) σε όλα τα επίπεδα δόσεως (25, 250 και 1000 mg/kg/ημέρα).

Δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα για τη μητέρα σε αυτή τη μελέτη. Επομένως, το μητρικό NOAEL ήταν 1000 mg/kg/ημέρα και το NOAEL για αναπτυξιακή τοξικότητα ήταν < 25 mg/kg/ημέρα (η AUC_{24h} ήταν 34340 ng•h/mL την Ημέρα 17 της Κύησης σε αυτή τη χαμηλότερη δόση που δοκιμάστηκε και η αναλογία έκθεσης ήταν 85πλάσια σε σχέση με μια κλινική δόση 4 mg). Σε κονίλους, η πομαλιδομίδη σε δόσεις που κυμαίνονται από 10 έως 250 mg/kg προκάλεσαν ανωμαλίες στην ανάπτυξη εμβρύου-κυήματος. Αυξημένες καρδιακές ανωμαλίες παρατηρήθηκαν σε όλες τις δόσεις με σημαντικές αυξήσεις στα 250 mg/kg/ημέρα. Στα 100 και 250 mg/kg/ημέρα, υπήρχαν ελαφριές αυξήσεις στην απώλεια μετά την εμφύτευση και ελαφριές μειώσεις στα σωματικά βάρη των εμβρύων. Στα 250 mg/kg/ημέρα, οι εμβρυϊκές ανωμαλίες περιελάμβαναν ανωμαλίες άκρου (κεκαμμένα και/ή περιστραμμένα πρόσθια και/ή οπίσθια άκρα, μη προσαρτημένο ή απόν δάκτυλο) και σχετιζόμενες σκελετικές ανωμαλίες (μη οστεοποιημένο μετακάρπιο, κακή ευθυγράμμιση φάλαγγας και μετακαρπίου, απουσία δακτύλου, μη οστεοποιημένη φάλαγγα και βραχεία μη οστεοποιημένη ή κεκαμμένη κνήμη), μέτρια διάταση της πλάγιας κοιλίας του εγκεφάλου, μη φυσιολογική θέση της δεξιάς υποκλειδιάς αρτηρίας, απουσία ενδιάμεσου πνευμονικού λοβού, χαμηλή θέση νεφρού, αλλοιωμένη μορφολογία ήπατος, ατελώς οστεοποιημένη πύελος ή μη οστεοποιημένη πύελος, αυξημένος μέσος όρος υπεράριθμων θωρακικών πλευρών και μειωμένος μέσος όρος οστεοποίησης ταρσού. Ελαφριά μείωση στην αύξηση σωματικού βάρους της μητέρας, σημαντική μείωση στα τριγλυκερίδια και σημαντική μείωση στο απόλυτο και σχετικό βάρος σπληνός παρατηρήθηκαν στα 100 και 250 mg/kg/ημέρα. Το μητρικό NOAEL ήταν 10 mg/kg/ημέρα και το NOAEL για την ανάπτυξη ήταν <10 mg/kg/ημέρα (η AUC_{24h} ήταν 418 ng•h/mL την Ημέρα της Κύησης 19 σε αυτή τη

χαμηλότερη δόση που δοκιμάστηκε, η οποία ήταν παρόμοια με εκείνη που ελήφθη από μια κλινική δόση 4 mg).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Ισομάλη (E953)

Άμυλο, προζελατινοποιημένο

Στεατυλοφουμαρικό νάτριο

Κέλυφος καψακίου

Pomalidomide/Stada 1 mg σκληρά καψάκια

Ζελατίνη

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

Κίτρινο οξειδίο του σιδήρου (E172)

Μαύρο μελάνι εκτύπωσης

Pomalidomide/Stada 2 mg σκληρά καψάκια

Ζελατίνη

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

Κόκκινο οξειδίο του σιδήρου (E172)

Κίτρινο οξειδίο του σιδήρου (E172)

Μαύρο μελάνι εκτύπωσης

Pomalidomide/Stada 3 mg σκληρά καψάκια

Ζελατίνη

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

Λαμπρό μπλε FCF (E133)

Μαύρο μελάνι εκτύπωσης

Pomalidomide/Stada 4 mg σκληρά καψάκια

Ζελατίνη

Λαμπρό μπλε FCF (E133)

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

Ερυθροσίνη (E127)

Μαύρο μελάνι εκτύπωσης

Μελάνι εκτύπωσης

Shellac (E904)

Ισχυρό διάλυμα αμμωνίας

Υδροξειδίο του καλίου

Μαύρο οξειδίο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα καψάκια συσκευάζονται σε κυψέλες από Πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC)/πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο (PCTFE) (Aclar) - Αλουμίνιο ή κυψέλες μοναδιαίας δόσης ή σε κυψέλες OPA/Alu/PVC - Αλουμίνιο ή κυψέλες μοναδιαίας δόσης.

Μέγεθος συσκευασίας:

PVC/ PCTFE (Aclar) - κυψέλη από αλουμίνιο και OPA/Alu/PVC - κυψέλη από αλουμίνιο:

14 σκληρά καψάκια (κυψέλες)

14 X 1 σκληρά καψάκια (διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης)

21 σκληρά καψάκια (κυψέλες)

21 X 1 σκληρά καψάκια (διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα καψάκια δεν θα πρέπει να ανοίγονται ή να θρυμματίζονται. Εάν κόνις από πομαλιδομίδη έρθει σε επαφή με το δέρμα, το δέρμα θα πρέπει να πλένεται αμέσως και σχολαστικά με νερό και σαπούνι. Εάν η πομαλιδομίδη έρθει σε επαφή με τις βλεννογόνους μεμβράνες, αυτές θα πρέπει να ξεπλένονται σχολαστικά με νερό.

Οι επαγγελματίες υγείας και οι φροντιστές θα πρέπει να φορούν γάντια μίας χρήσεως όταν χειρίζονται την κυψέλη ή το καψάκιο. Στη συνέχεια τα γάντια θα πρέπει να αφαιρούνται προσεκτικά, έτσι ώστε να αποφεύγεται τυχόν έκθεση του δέρματος, να τοποθετούνται σε σφραγιζόμενη πλαστική σακούλα από πολυαιθυλένιο και να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Στη συνέχεια, τα χέρια θα πρέπει να πλένονται σχολαστικά με σαπούνι και νερό. Οι γυναίκες που είναι έγκυες ή πιθανολογούν ότι μπορεί να είναι έγκυες δεν πρέπει να χειρίζονται την κυψέλη ή το καψάκιο (βλ. παράγραφο 4.4).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Το αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να επιστρέφεται στον φαρμακοποιό στο τέλος της θεραπείας.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα:

Κύπρος:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ελλάδα:

Κύπρος:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

Ελλάδα:

Κύπρος:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ελλάδα:

Κύπρος: