

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Pomalidomide/Grindeks 1 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 1 mg πομαλιδομίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 0.0130 mg of Brilliant Black PN, και 0.0024 mg of Azorubine – Carmoisine.

Pomalidomide/Grindeks 2 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 2 mg πομαλιδομίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 0.0130 mg of Brilliant Black PN, και 0.0024 mg of Azorubine – Carmoisine.

Pomalidomide/Grindeks 3 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 3 mg πομαλιδομίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 0.0208 mg of Brilliant Black PN, και 0.0039 mg of Azorubine – Carmoisine.

Pomalidomide/Grindeks 4 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 4 mg πομαλιδομίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 0.0259 mg of Brilliant Black PN, και 0.0048 mg of Azorubine – Carmoisine.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο)

Pomalidomide/Grindeks 1 mg σκληρά καψάκια

Μεγέθους 4 (περίπου 14mm X 5mm) σκληρές κάψουλες ζελατίνης με ανοιχτό γκρι σώμα και τυπωμένο P1 σε λευκό μελάνι και σκούρο μπλε αδιαφανές καπάκι.

Pomalidomide/Grindeks 2 mg σκληρά καψάκια

Μεγέθους 3 (περίπου 16 mm × 6 mm), σκληρές κάψουλες ζελατίνης με πορτοκαλί αδιαφανές σώμα τυπωμένο με P2 σε λευκό μελάνι και σκούρο μπλε αδιαφανές καπάκι.

Pomalidomide/Grindeks 3 mg σκληρά καψάκια

Μέγεθος 2 (περίπου 18 mm × 6 mm), σκληρές κάψουλες ζελατίνης με γαλάζιο σώμα και τυπωμένο P3 σε λευκό μελάνι και σκούρο μπλε αδιαφανές καπάκι.

Pomalidomide/Grindeks 4 mg σκληρά καψάκια

Μέγεθος 1 (περίπου 19 mm × 7 mm), σκληρές κάψουλες ζελατίνης με μπλε αδιαφανές σώμα και τυπωμένο P4 σε λευκό μελάνι και σκούρο μπλε αδιαφανές καπάκι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

Το Pomalidomide/Grindeks σε συνδυασμό με τη δεξαμεθαζόνη ενδείκνυται για τη 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 με εμπειρία στην αντιμετώπιση 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 είναι 4 mg λαμβανόμενα από στόματος μία φορά ημερησίως κατά τις Ημέρες 1 έως 14 σε επαναλαμβανόμενους κύκλους 21 ημερών.

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

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της βορτεζομίμης είναι 1,3 mg/m² ενδοφλεβίως ή υποδορίως μία φορά ημερησίως, στις ημέρες που δεικνύονται στον Πίνακα 1. Η συνιστώμενη δόση δεξαμεθαζόνης είναι 20 mg λαμβανόμενα από στόματος μία φορά ημερησίως, στις ημέρες που δεικνύονται 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 σχετικά με τη διακοπή ή τη μείωση της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την πομαλιδομίδη περιγράφονται στον Πίνακα 2 και τα επίπεδα δόσης καθορίζονται 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 πομαλιδομίδη για το υπόλοιπο του κύκλου. Κάντε CBC*** εβδομαδιαίως.
Επιστροφή ANC σε $\geq 1 \times 10^9/L$	Ξαναρχίστε τη θεραπεία με πομαλιδομίδη σε επίπεδο δόσης χαμηλότερο κατά ένα από την προηγούμενη δόση.
Για κάθε επόμενη πτώση < $0,5 \times 10^9/L$	Διακόψτε τη θεραπεία με πομαλιδομίδη.
Επιστροφή ANC σε $\geq 1 \times 10^9/L$	Ξαναρχίστε τη θεραπεία με πομαλιδομίδη σε επίπεδο δόσης χαμηλότερο κατά ένα από την προηγούμενη δόση.
<u>Θρομβοπενία</u> Αριθμός αιμοπεταλίων < $25 \times 10^9/L$	Διακόψτε τη θεραπεία με πομαλιδομίδη για το υπόλοιπο του κύκλου. Κάντε CBC*** εβδομαδιαίως.
Επιστροφή αριθμού αιμοπεταλίων σε $\geq 50 \times 10^9/L$	Ξαναρχίστε τη θεραπεία με πομαλιδομίδη σε επίπεδο δόσης χαμηλότερο κατά ένα από την προηγούμενη δόση.
Για κάθε επόμενη πτώση < $25 \times 10^9/L$	Διακόψτε τη θεραπεία με πομαλιδομίδη.
Επιστροφή αριθμού αιμοπεταλίων σε $\geq 50 \times 10^9/L$	Ξαναρχίστε τη θεραπεία με πομαλιδομίδη 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 πομαλιδομίδη.
Εξάνθημα = Βαθμού 4 ή φλυκταινώδες (συμπεριλαμβανομένων αγγειοοιδήματος, αναφυλακτικής αντίδρασης, αποφολιδωτικού ή πομφολυγώδους εξανθήματος ή σε περίπτωση υποψίας συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), Τοξικής Επιδερμικής Νεκρόλυσης (TEN) ή Αντίδρασης σε Φάρμακο με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS))	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).
<u>Άλλες</u> 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 ξεκινήσει εκ νέου η χορήγηση δόσης).

∞ Οι 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[∞]

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

∞ Η 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) συγχωρηγούνται 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 σχετικά με τη διακοπή ή τη μείωση 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 σχετικά με τη διακοπή ή τη μείωση 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 αποκλειστές της ισταμίνης (H ₂) ή ισοδύναμης. Μειώστε κατά ένα επίπεδο δόσης εάν επιμένουν τα συμπτώματα.
Δυσπεψία ≥ Βαθμού 3	Διακόψτε τη δόση έως ότου ελεγχθούν τα συμπτώματα. Προσθέστε αποκλειστή H ₂ ή ισοδύναμη θεραπεία και ξαναρχίστε σε επίπεδο δόσης χαμηλότερο κατά ένα από την προηγούμενη δόση.
Οίδημα ≥ Βαθμού 3	Χρησιμοποιήστε διουρητικά όπως είναι απαραίτητο και ελαττώστε τη δόση κατά ένα επίπεδο δόσης.
Σύγχυση ή μεταβολή της διάθεσης ≥ Βαθμού 2	Διακόψτε τη δόση έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα. Ξαναρχίστε σε επίπεδο δόσης χαμηλότερο κατά ένα από την προηγούμενη δόση.
Μυϊκή αδυναμία ≥ Βαθμού 2	Διακόψτε τη δόση έως ότου υποχωρήσει η μυϊκή αδυναμία σε ≤ Βαθμού 1. Ξαναρχίστε σε επίπεδο δόσης χαμηλότερο κατά ένα από την προηγούμενη δόση.
Υπεργλυκαιμία ≥ Βαθμού 3	Ελαττώστε τη δόση κατά ένα επίπεδο δόσης. Χορηγήστε θεραπεία με ινσουλίνη ή με από στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες όπως απαιτείται.
Οξεία παγκρεατίτιδα	Διακόψτε τη δεξαμεθαζόνη από το θεραπευτικό σχήμα.
Άλλες ≥ Βαθμού 3 ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη δεξαμεθαζόνη	Σταματήστε τη χορήγηση δεξαμεθαζόνης έως ότου υποχωρήσει η ανεπιθύμητη ενέργεια σε ≤ 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 ≤ 75 ετών Δόση (Κύκλος 1-8: Ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ενός κύκλου 21 ημερών Κύκλος ≥ 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 ≥ 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 εάν ο ασθενής δεν είναι σε θέση να ανεχθεί τα 8 mg εάν είναι ηλικίας ≤75 ετών ή τα 4 mg εάν είναι ηλικίας >75 ετών.

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

Πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της πομαλιδομίδης είναι 4 mg λαμβανόμενα από στόματος μία φορά ημερησίως κατά τις Ημέρες 1 έως 21 κάθε κύκλου 28 ημερών.

Η συνιστώμενη δόση δεξαμεθαζόνης είναι 40 mg λαμβανόμενα από στόματος μία φορά 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 σχετικά με τη διακοπή ή τη μείωση της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την πομαλιδομίδη περιγράφονται στους Πίνακες 2 και 3.

Τροποποίηση ή διακοπή της δόσης της δεξαμεθαζόνης

Οδηγίες σχετικά με την τροποποίηση της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη δεξαμεθαζόνη περιγράφονται στον Πίνακα 4. Οδηγίες σχετικά με τη μείωση της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη δεξαμεθαζόνη περιγράφονται στον Πίνακα 6 παρακάτω. Ωστόσο, οι αποφάσεις διακοπής/επανεναρξης της δόσης εναπόκεινται στην κρίση του ιατρού σύμφωνα με την ισχύουσα 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 εάν 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 της 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 μία φορά ημερησίως τις ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 και 12 κάθε κύκλου 21 ημερών
- Για τους κύκλους 9 και άνω: 10 mg μία φορά 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 μία φορά 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 γίνεται 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 υπερέρχουν των κινδύνων. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το Pomalidomide/Grindeks σκληρά καψάκια θα πρέπει να λαμβάνεται από στόματος την ίδια ώρα κάθε ημέρα. 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 τροφή. Εάν ο ασθενής ξεχάσει να πάρει μια δόση πομαλιδομίδης μία ημέρα, τότε ο ασθενής θα πρέπει να πάρει την κανονική συνταγογραφηθείσα δόση όπως είναι προγραμματισμένο την επόμενη ημέρα. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να προσαρμόσουν τη δόση για να αναπληρώσουν τη δόση που παρέλειψαν τις προηγούμενες ημέρες.

Συνιστάται να πιέζετε μόνο το ένα άκρο της κάψουλας για να το αφαιρέσετε από την κυψέλη, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο παραμόρφωσης ή θραύσης της κάψουλας.

4.3 Αντενδείξεις

- Κύηση.
- Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός εάν πληρούνται 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).
- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τερατογονικότητα

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 μια γνωστή τερατογόνος ουσία για τον άνθρωπο που προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες, απειλητικές για τη ζωή. Η πομαλιδομίδα αποδείχθηκε τερατογόνος τόσο σε επίμυες όσο και σε κονίκλους όταν χορηγήθηκε κατά την περίοδο της μείζονος οργανογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3).

Οι προϋποθέσεις του Προγράμματος Πρόληψης Κύησης πρέπει να πληρούνται για όλες τις ασθενείς, εκτός εάν υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία ότι η ασθενής δεν είναι σε αναπαραγωγική ηλικία.

Κριτήρια για γυναίκες που δεν είναι σε αναπαραγωγική ηλικία

Μια γυναίκα ασθενής ή σύντροφος ενός άνδρα ασθενούς θεωρείται ότι δεν έχει δυνατότητα τεκνοποίησης, εάν αυτή πληροί 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 τη δυνατότητα τεκνοποίησης)
- Πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια, επιβεβαιωμένη από ειδικό γυναικολόγο
- Προηγούμενη αμφοτερόπλευρη σαλπινγγοωθηεκτομή ή υστερεκτομή
- XY γονότυπος, σύνδρομο Turner, αγενεσία της μήτρας.

Ενημέρωση

Η πομαλιδομίδη αντενδείκνυται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός εάν πληρούνται όλα τα ακόλουθα κριτήρια:

- Η ασθενής κατανοεί τον αναμενόμενο κίνδυνο τερατογόνου δράσης στο αγέννητο μωρό
- Η ασθενής 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 σε αναπαραγωγική ηλικία έχει αμηνόρροια, πρέπει να ακολουθεί όλες τις συστάσεις σχετικά με την αποτελεσματική αντισύλληψη
- Η ασθενής θα πρέπει να είναι ικανή να συμμορφώνεται με τα 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 κύησης
- Η ασθενής κατανοεί την ανάγκη έναρξης της θεραπείας ευθύς αμέσως μετά τη συνταγογράφηση 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 απολίνωσης σαλπίγγων
- 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 σε αναπαραγωγική ηλικία:

- 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 πληρούν τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- Ο ασθενής κατανοεί τον αναμενόμενο κίνδυνο τερατογόνου δράσης εάν έχει σεξουαλική επαφή με έγκυο γυναίκα ή με γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία
- Ο ασθενής κατανοεί την ανάγκη χρήσης προφυλακτικού εάν έχει σεξουαλική επαφή με έγκυο γυναίκα ή με γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη, καθ' όλη 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 βασεκτομή, οι οποίοι θα πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικό σε περίπτωση σεξουαλικής επαφής με έγκυο γυναίκα ή με γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, 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 επίσης συστήνεται η σύντροφος του ασθενούς να παραπεμφθεί σε ιατρό ειδικευμένο ή με εμπειρία στις δυσπλασίες για αξιολόγηση και καθοδήγηση.

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία 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 σχετικές συμβουλές, έτσι ώστε να ξεκινήσει η αντισύλληψη.

Τα ακόλουθα μπορούν να θεωρηθούν ως παραδείγματα κατάλληλων μεθόδων αντισύλληψης:

- Εμφύτευμα
- Ενδομητρικό σύστημα απελευθέρωσης λεβονοργεστρέλης
- «Αποθήκη» οξικής μεδροξυπρογεστερόνης
- Απολίνωση σαλπίγγων
- Σεξουαλική επαφή μόνο με άνδρα που έχει υποβληθεί σε βασεκτομή. Η βασεκτομή πρέπει να επιβεβαιώνεται 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 οποίες λαμβάνουν πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, τα από στόματος συνδυασμένα αντισυλληπτικά χάπια δεν συνιστώνται (βλ. επίσης παράγραφο 4.5). Εάν μια ασθενής χρησιμοποιεί από στόματος χορηγούμενη συνδυασμένη αντισύλληψη, η ασθενής θα πρέπει να μεταβαίνει 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 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 καταμίνιας απώλειας αίματος, η οποία μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τις ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία ή σοβαρή θρομβοπενία.

Δοκιμασίες κύησης

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

Πριν την έναρξη της θεραπείας

Όταν συνταγογραφείται η πομαλιδομίδη, θα πρέπει να πραγματοποιείται δοκιμασία κύησης υπό ιατρική επίβλεψη κατά τη διάρκεια της ενημέρωσης, ή στο διάστημα των 3 ημερών πριν από 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

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 απολίνωσης σαλπίγγων. Αυτές οι δοκιμασίες κύησης πρέπει να πραγματοποιούνται

κατά την ημέρα της επίσκεψης για συνταγογράφηση ή εντός 3 ημερών πριν από την επίσκεψη στον συνταγογράφοντα ιατρό.

Επιπρόσθετες προφυλάξεις

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

Οι ασθενείς δεν πρέπει να δωρίσουν αίμα, σπέρμα ή σπερματοζωάρια κατά τη διάρκεια της θεραπείας (συμπεριλαμβανομένων 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 θα πρέπει να χειρίζονται την κυψέλη ή το καψάκιο (βλ. παράγραφο 6.6).

Εκπαιδευτικά υλικά, περιορισμοί συνταγογράφησης και χορήγησης

Προκειμένου να συνδράμει τις ασθενείς στο να αποφύγουν την έκθεση εμβρύου στην πομαλιδομίδα, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα παράσχει εκπαιδευτικό υλικό στους επαγγελματίες υγείας ούτως ώστε να τονίσει τις προειδοποιήσεις σχετικά με τον αναμενόμενο κίνδυνο τερατογονικότητας της πομαλιδομίδης, να παρέχει 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 την ασθενή σχετικά με τον αναμενόμενο κίνδυνο τερατογόνου δράσης και τα αυστηρά μέτρα πρόληψης κύησης, όπως καθορίζονται στο Πρόγραμμα Πρόληψης Κύησης και να παρέχει στις ασθενείς το κατάλληλο εκπαιδευτικό φυλλάδιο για ασθενείς, την κάρτα ασθενούς και/ή ισοδύναμο υλικό, όπως έχει συμφωνηθεί με κάθε Εθνική Αρμόδια Αρχή. Σε συνεργασία με την κάθε Εθνική Αρμόδια Αρχή, έχει υλοποιηθεί ένα πρόγραμμα ελεγχόμενης πρόσβασης που περιλαμβάνει τη χρήση κάρτας ασθενούς και/ή ισοδύναμου υλικού για τους ελέγχους συνταγογράφησης και/ή χορήγησης και τη συλλογή πληροφοριών σχετικά με την ένδειξη προκειμένου να παρακολουθείται η εκτός ενδείξεων χρήση εντός της εθνικής επικράτειας. Ιδανικά, η δοκιμασία κύησης, η συνταγογράφηση και η χορήγηση θα πρέπει να διενεργούνται την ίδια ημέρα. Η χορήγηση της πομαλιδομίδης σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να γίνεται εντός 7 ημερών από τη συνταγογράφηση και μετά από μια αρνητική δοκιμασία κύησης υπό ιατρική επίβλεψη. Η συνταγογράφηση για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δύναται να προορίζεται για θεραπεία μέγιστης διάρκειας 4 εβδομάδων σύμφωνα με τα εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα των ενδείξεων (βλ. παράγραφο 4.2), και οι συνταγογραφήσεις για όλους τους άλλους ασθενείς δύνανται να προορίζονται για θεραπεία μέγιστης διάρκειας 12 εβδομάδων.

Αιματολογικά συμβάντα

Η ουδετεροπενία ήταν η πιο συχνά 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 εμπύρετα επεισόδια 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 της γενικής εξέτασης αίματος κατά την έναρξη, εβδομαδιαίως για τις πρώτες 8 εβδομάδες και μηνιαίως στη συνέχεια. Ενδέχεται να απαιτείται τροποποίηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς μπορεί να χρήζουν υποστήριξης με παράγωγα αίματος και/ή αυξητικούς παράγοντες.

Θρομβοεμβολικά συμβάντα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν πομαλιδομίδη 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 για θρομβοεμβολή - συμπεριλαμβανομένης προγενέστερης θρόμβωσης - θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Θα πρέπει να λαμβάνονται 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 είναι παρατηρητικοί ως προς τα σημεία και συμπτώματα θρομβοεμβολής. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναζητούν ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν συμπτώματα όπως δύσπνοια, θωρακικό άλγος και οίδημα των άνω ή κάτω άκρων. Συνιστάται αντιπηκτική θεραπεία (εκτός εάν αντενδείκνυται), (όπως ακετυλοσαλικυλικό οξύ, βαρφαρίνη, ηπαρίνη ή κλοπιδογρέλη), ιδιαίτερα 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 κίνδυνο θρομβωτικών συμβάντων συμπεριλαμβανομένης της θρομβοεμβολής. Επομένως, οι ερυθροποιητικοί παράγοντες, καθώς και άλλοι παράγοντες που ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών συμβάντων, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.

Διαταραχές του θυρεοειδούς

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

Περιφερική νευροπάθεια

Οι ασθενείς με εν εξελίξει περιφερική νευροπάθεια $\geq$ Βαθμού 2 εξαιρέθηκαν από κλινικές μελέτες με πομαλιδομίδη. Θα πρέπει να δίνεται η δέουσα προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας αυτών των ασθενών με πομαλιδομίδη.

Σημαντική καρδιακή δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με σημαντική καρδιακή δυσλειτουργία (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια [Κατηγορίας 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, συμπεριλαμβανομένων της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, του πνευμονικού οιδήματος και της κολπικής μαρμαρυγής (βλ. παράγραφο 4.8), κυρίως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιοπάθεια ή παράγοντες καρδιακού κινδύνου. Θα πρέπει να δίνεται η δέουσα 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. Αυτοί οι 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 τους συνταγογράφους ιατρούς τους και θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να αναζητούν άμεσα ιατρική βοήθεια σε περίπτωση που εκδηλώσουν αυτά τα συμπτώματα. Η θεραπεία με πομαλιδομίδα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση αποφολιωτικού ή πομφολυγώδους εξανθήματος ή σε υποψία SJS, TEN ή DRESS και δεν θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου μετά από διακοπή λόγω αυτών των αντιδράσεων. Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων που σχετίζονται με θαλιδομίδα ή λεναλιδομίδα εξαιρέθηκαν από κλινικές μελέτες. Αυτοί οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αντιδράσεων υπερευαισθησίας και δεν θα πρέπει να λαμβάνουν πομαλιδομίδα. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής ή οριστικής διακοπής της πομαλιδομίδης για δερματικό εξάνθημα Βαθμού 2-3. Η πομαλιδομίδα πρέπει να διακοπεί οριστικά για αγγειοοίδημα και αναφυλακτική αντίδραση.

Ζάλη και σύγχυση

Ζάλη και συγχυτική κατάσταση έχουν αναφερθεί με την πομαλιδομίδα. 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 προκαλέσουν ζάλη ή σύγχυση χωρίς να αναζητήσουν πρώτα ιατρική συμβουλή.

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ΔΠ)

ΔΠ και συναφή συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών πνευμονίτιδας, έχουν παρατηρηθεί με την πομαλιδομίδα. Θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική αξιολόγηση των ασθενών με οξεία έναρξη ή ανεξήγητη επιδείνωση των πνευμονικών συμπτωμάτων προκειμένου να αποκλειστεί η ΔΠ. Η πομαλιδομίδα θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά εν αναμονή της διερεύνησης αυτών των συμπτωμάτων και εάν επιβεβαιωθεί ΔΠ, θα πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία. Η πομαλιδομίδα 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 πομαλιδομίδα (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν υπάρξει επίσης περιστατικά ηπατίτιδας που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της πομαλιδομίδης. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας για τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας με πομαλιδομίδα, και εφεξής όπως ενδείκνυται κλινικά.

Λοιμώξεις

Έχει αναφερθεί σπανίως επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που λαμβάνουν πομαλιδομίδα σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη, οι οποίοι έχουν προσβληθεί στο παρελθόν με τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV). Μερικά από αυτά τα περιστατικά έχουν εξελιχθεί σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια, με αποτέλεσμα τη διακοπή της πομαλιδομίδης. Η κατάσταση του ιού της ηπατίτιδας Β θα πρέπει να καθορίζεται πριν την έναρξη της θεραπείας με πομαλιδομίδα. Για ασθενείς με θετική δοκιμασία για λοίμωξη από HBV, συνιστάται να ζητείται συμβουλή από ιατρό με ειδικευση στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η πομαλιδομίδα 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 ιατροί πρέπει να παρακολουθούν τους ασθενείς ανά τακτά χρονικά διαστήματα και να εξετάζουν το ενδεχόμενο ύπαρξης ΠΠΛ στο πλαίσιο διαφορικής διάγνωσης σε ασθενείς με νέα ή επιδεινούμενα νευρολογικά, γνωστικά ή συμπεριφορικά σημεία ή συμπτώματα. Οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να καθοδηγούνται 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 θα πρέπει να βασίζεται σε νευρολογική εξέταση, απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού εγκεφάλου και ανάλυση εγκεφαλονωτιαίου υγρού για το DNA του ιού JC μέσω αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) ή σε βιοψία εγκεφάλου με εξέταση για τον ιό JC. Το αρνητικό αποτέλεσμα στην PCR του ιού JC δεν αποκλείει την ύπαρξη ΠΠΛ. Ελλείψει εναλλακτικής διάγνωσης, ενδέχεται να απαιτηθεί πρόσθετη παρακολούθηση και αξιολόγηση.

Σε περίπτωση υποψίας ΠΠΛ, πρέπει να διακόπτεται η περαιτέρω χορήγηση δόσης έως ότου αποκλειστεί το ενδεχόμενο ύπαρξης ΠΠΛ. Εάν επιβεβαιωθεί η ΠΠΛ, η χορήγηση πομαλιδομίδης πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Νάτριο

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

Brilliant Black PN, Sunset yellow FCF and Azorubine – Carmoisine content

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει χρωστικές ουσίες Brilliant Black PN, Sunset yellow FCF (μονο στα σκληρά καψάκια 2mg) και Azorubine – Carmoisine, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση της πομαλιδομίδης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην πομαλιδομίδη

Η πομαλιδομίδη μεταβολίζεται μερικώς από το CYP1A2 και το CYP3A4/5. Αποτελεί επίσης ένα υπόστρωμα για την P-γλυκοπρωτεΐνη. Η συγχρηγήση 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 πομαλιδομίδη. Η συγχρηγήση φλουβοξαμίνης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP1A2, με πομαλιδομίδη παρουσία κετοконаζόλης, αύξησε τη μέση έκθεση σε πομαλιδομίδη κατά 107% με διάστημα εμπιστοσύνης 90% [91% έως 124%] σε σύγκριση

με πομαλιδομίδη μαζί με κετοконаζόλη. Σε μια δεύτερη μελέτη για την αξιολόγηση της συμβολής της μονοθεραπείας με αναστολέα του CYP1A2 σε αλλαγές επί του μεταβολισμού, η συγχορήγηση μονοθεραπείας φλουβοξαμίνης μαζί με πομαλιδομίδη αύξησε τη μέση έκθεση σε πομαλιδομίδη κατά 125% με διάστημα εμπιστοσύνης 90% [98% έως 157%] σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία πομαλιδομίδης. Εάν ισχυροί αναστολείς του CYP1A2 (π.χ. σιπροφλοξασίνη, ενοξασίνη και φλουβοξαμίνη) συγχωρηγούνται με πομαλιδομίδη, μειώστε τη δόση της πομαλιδομίδης κατά 50%.

Δεξαμεθαζόνη

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων έως 4 mg πομαλιδομίδης μαζί με 20 mg έως 40 mg δεξαμεθαζόνης (ενός ασθενούς έως μέτριας ισχύος επαγωγέα αρκετών ενζύμων CYP συμπεριλαμβανομένου 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 σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Σε περίπτωση που συμβεί κύηση σε γυναίκα που υποβάλλεται σε θεραπεία με πομαλιδομίδη, η θεραπεία πρέπει να σταματήσει και η ασθενής θα πρέπει να παραπεμφθεί σε ιατρό ειδικευμένο ή με εμπειρία στις δυσπλασίες για αξιολόγηση και καθοδήγηση. Σε περίπτωση που συμβεί κύηση σε σύντροφο άνδρα ασθενούς που λαμβάνει πομαλιδομίδη, συνιστάται η σύντροφος του ασθενούς να παραπεμφθεί σε ιατρό ειδικευμένο ή με εμπειρία στις δυσπλασίες για αξιολόγηση και καθοδήγηση. Η πομαλιδομίδη είναι παρούσα στο ανθρώπινο σπέρμα. Ως προφύλαξη, όλοι οι άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν πομαλιδομίδη 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 είναι σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν χρησιμοποιεί αντισύλληψη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Κύηση

Η τερατογόνος επίδραση της πομαλιδομίδης στον άνθρωπο είναι αναμενόμενη. Η πομαλιδομίδη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας εκτός εάν πληρούνται όλες οι προϋποθέσεις για την πρόληψη της κύησης (βλ. παράγραφοι 4.3 και 4.4).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η πομαλιδομίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η πομαλιδομίδη ανιχνεύτηκε στο γάλα θηλαζόντων επίμυων μετά από χορήγηση στη μητέρα. Λόγω της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών από την πομαλιδομίδη σε θηλάζοντα βρέφη, 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

Διαπιστώθηκε ότι η πομαλιδομίδη επηρεάζει αρνητικά τη γονιμότητα και είναι τερατογόνος σε ζώα. Η πομαλιδομίδη 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 πομαλιδομίδη έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Κόπωση, καταστολή επιπέδου 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 ενόσω υποβάλλονται σε θεραπεία με πομαλιδομίδα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Πομαλιδομίδα σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη

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

Πομαλιδομίδα σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες, ήταν διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος συμπεριλαμβανομένων της αναιμίας (45,7%), της ουδετεροπενίας (45,3%) και της θρομβοπενίας (27%), γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης συμπεριλαμβανομένων 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 πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή 4 ήταν διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος συμπεριλαμβανομένων της ουδετεροπενίας (41,7%), της αναιμίας (27%) και της θρομβοπενίας (20,7%), λοιμώξεις και παρασιτώσεις, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας (9%), καθώς και γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης, συμπεριλαμβανομένων της κόπωσης (4,7%), της πυρεξίας (3%) και του περιφερικού οιδήματος (1,3%). Η πιο συχνά 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 πομαλιδομίδα.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πομαλιδομίδα σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη, πομαλιδομίδα σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη, και από την παρακολούθηση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία παρατίθενται στον Πίνακα 7 κατηγορία ανα οργανικό σύστημα (ΚΟΣ) 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 $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) και μη γνωστής συχνότητας (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	
Κατηγορία/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 της ανώτερης αναπνευστικής οδού	Πολύ συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού	Πολύ συχνές	-	-	-
Σηψαιμία	Συχνές	Συχνές	-	-
Σηπτική καταπληξία	Συχνές	Συχνές	-	-
Ουδετεροπενική σηψαιμία	-	-	Συχνές	Συχνές
Κολίτιδα από <i>Clostridium difficile</i>	Συχνές	Συχνές	-	-
Βρογχοπνευμονία	-	-	Συχνές	Συχνές
Λοίμωξη της αναπνευστικής οδού	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού	Συχνές	Συχνές	-	-
Λοίμωξη του πνεύμονα	Συχνές	Όχι συχνές	-	-
Γρίπη	Πολύ συχνές	Συχνές	-	-
Βρογχολίτιδα	Συχνές	Συχνές	-	-
Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	-	-
Ρινοφαρυγγίτιδα	-	-	Συχνές	-
Έρπης ζωστήρας	-	-	Συχνές	Όχι συχνές
Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β	-	-	Μη γνωστής συχνότητας*	Μη γνωστής συχνότητας*
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (συμπ. κύστεων και πολύποδων)				
Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα	Συχνές	Όχι συχνές	-	-
Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος	-	-	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Καρκίνωμα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο	-	-	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του αίματος 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 ανοσοποιητικού συστήματος				
Αγγειοοίδημα	-	-	Συχνές*	Όχι συχνές*
Κνίδωση	-	-	Συχνές*	Όχι συχνές*
Αναφυλακτική αντίδραση	Μη γνωστής συχνότητας*	Μη γνωστής συχνότητας*	-	-
Απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου	Μη γνωστής συχνότητας*	-	-	-
Ενδοκρινικές διαταραχές				
Υποθυρεοειδισμός	Όχι συχνές*	-	-	-
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές				
Υποκαλιαιμία	Πολύ συχνές	Συχνές	-	-
Υπεργλυκαιμία	Πολύ συχνές	Συχνές	-	-
Υπομαγνησιαίμια	Συχνές	Συχνές	-	-
Υπασβεσταιμία	Συχνές	Συχνές	-	-
Υποφωσφαταιμία	Συχνές	Συχνές	-	-
Υπερκαλιαιμία	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Υπερασβεσταιμία	Συχνές	Συχνές	-	-
Υπονατρίαμια	-	-	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	-	-	-
Καταστολή επιπέδου συνείδησης	-	-	Συχνές	Συχνές
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	-	-	Συχνές*	Όχι συχνές*
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	-	-	Όχι συχνές*	Όχι συχνές*
Διαταραχές του οφθαλμού				
Καταρράκτης	Συχνές	Συχνές	-	-
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου				
Ήλιγος	-	-	Συχνές	Συχνές
Καρδιακές διαταραχές				
Κολπική μαρμαρυγή	Πολύ συχνές	Συχνές	Συχνές*	Συχνές*
Καρδιακή ανεπάρκεια	-	-	Συχνές*	Συχνές*
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	-	-
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου				
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*

Γαστρεντερικές διαταραχές				
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	-	-
Ξηρό στόμα	Συχνές	-	-	-
Διάταση κοιλίας	Συχνές	Όχι συχνές	-	-
Αιμορραγία γαστρεντερικού	-	-	Συχνές	Όχι συχνές
Ηπατοχολικές διαταραχές				
Υπερχολερυθριναιμία	-	-	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ηπατίτιδα	-	-	Όχι συχνές*	-
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
Εξάνθημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Κνησμός	-	-	Συχνές	-
Αντίδραση σε Φάρμακο με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα	-	-	Μη γνωστής συχνότητας*	Μη γνωστής συχνότητας*
Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση	-	-	Μη γνωστής συχνότητας*	Μη γνωστής συχνότητας*
Σύνδρομο Stevens-Johnson	-	-	Μη γνωστής συχνότητας*	Μη γνωστής συχνότητας*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				
Μυϊκή αδυναμία	Πολύ συχνές	Συχνές	-	-
Πόνος σε ράχη	Πολύ συχνές	Συχνές	-	-
Οστικό άλγος	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Μυϊκοί σπασμοί	Πολύ συχνές	-	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος				
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 στη θέση 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	-	-
Διερευνήσεις				
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Σωματικό βάρος μειωμένο	Συχνές	Συχνές	-	-
Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων	-	-	Συχνές	Συχνές
Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων	-	-	Συχνές	Συχνές
Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων	-	-	Συχνές	Συχνές
Αυξημένο ουρικό οξύ αίματος	-	-	Συχνές*	Όχι συχνές*
Κάκωση, δηλητηρίαση, και επιπλοκές κατά την επέμβαση				
Καθοδική κίνηση	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 πομαλιδομίδα σε συνδυασμό είτε με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (Pom+Btz+Dex) είτε με δεξαμεθαζόνη (Pom+Dex).

Τερατογονικότητα

Η πομαλιδομίδα σχετίζεται δομικά με τη θαλιδομίδα. Η θαλιδομίδα είναι μια γνωστή τερατογόνος δραστική ουσία για τον άνθρωπο που προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες, απειλητικές για τη ζωή. Η πομαλιδομίδα 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 πομαλιδομίδα ληφθεί κατά τη διάρκεια της κύησης, η τερατογόνος επίδραση της πομαλιδομίδης στον άνθρωπο 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 διακοπή της πομαλιδομίδης στο 0,7% των ασθενών και ήταν σπανίως σοβαρή.

Εμπύρετη ουδετεροπενία (FN) αναφέρθηκε στο 3,2% (Pom+Btz+Dex) των ασθενών και στο 6,7% (Pom+Dex) των ασθενών και ήταν σοβαρή στο 1,8% (Pom+Btz+Dex) των ασθενών και στο 4,0% (Pom+Dex) των ασθενών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Θρομβοπενία εμφανίστηκε στο 39,9% (Pom+Btz+Dex) των ασθενών και 27,0% (Pom+Dex) των ασθενών. Η θρομβοπενία ήταν Βαθμού 3 ή 4 στο 28,1% (Pom+Btz+Dex) των ασθενών και στο 20,7% (Pom+Dex) των ασθενών, οδήγησε σε διακοπή της πομαλιδομίδης στο 0,7% (Pom+Btz+Dex) των ασθενών και στο 0,7% (Pom+Dex) των ασθενών, και ήταν σοβαρή στο 0,7% (Pom+Btz+Dex) και στο 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 της θεραπείας με πομαλιδομίδα 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 στο 55,0% (Pom+Dex) των ασθενών (34,9% (Pom+Btz+Dex) και 24,0% (Pom+Dex) Βαθμού 3 ή 4). Η λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού και η πνευμονία ήταν οι πιο συχνά εμφανιζόμενες λοιμώξεις. Θανατηφόρες λοιμώξεις (Βαθμού 5) εμφανίστηκαν στο 4,0% (Pom+Btz+Dex) των ασθενών και στο 2,7% (Pom+Dex) των ασθενών. Οι λοιμώξεις οδήγησαν σε διακοπή της πομαλιδομίδης στο 3,6% (Pom+Btz+Dex) των ασθενών και στο 2,0% (Pom+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 εάν αντενδείκνυται) (βλ. παράγραφο 4.4).

Φλεβικά θρομβοεμβολικά συμβάντα (VTE) εμφανίστηκαν στο 12,2% (Pom+Btz+Dex) και στο 3,3% (Pom+Dex) των ασθενών (5,8% (Pom+Btz+Dex) και 1,3% (Pom+Dex) Βαθμού 3 ή 4). VTE αναφέρθηκαν ως σοβαρά στο 4,7% (Pom+Btz+Dex) και στο 1,7% (Pom+Dex) των ασθενών, δεν αναφέρθηκαν θανατηφόρες αντιδράσεις και τα VTE συσχετίστηκαν με διακοπή της πομαλιδομίδης έως και στο 2,2% (Pom+Btz+Dex) των ασθενών.

Περιφερική νευροπάθεια

- *Πομαλιδομίδα σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη*

Ασθενείς με εν εξελίξει περιφερική νευροπάθεια $\geq$ Βαθμού 2 με άλγος εντός 14 ημερών πριν από την τυχαίοποίηση 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 παρουσίασαν περιφερική νευροπάθεια είχε ιστορικό νευροπάθειας κατά την έναρξη. Η περιφερική νευροπάθεια οδήγησε σε διακοπή της βορτεζομίμης περίπου στο 14,4% των ασθενών, της πομαλιδομίδης στο 1,8% και της δεξαμεθαζόνης στο 1,8% των ασθενών στο σκέλος Pom+Btz+Dex και στο 8,9% των ασθενών στο σκέλος Btz+Dex.

- *Πομαλιδομίδα σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη*

Ασθενείς με εν εξελίξει περιφερική νευροπάθεια $\geq$ Βαθμού 2 αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες. Περιφερική νευροπάθεια εμφανίστηκε στο 12,3% των ασθενών (1,0% Βαθμού 3 ή 4). Καμία αντίδραση περιφερικής νευροπάθειας δεν αναφέρθηκε ως σοβαρή και η περιφερική νευροπάθεια οδήγησε σε διακοπή της δόσης στο 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 επίσταξη, η ενδοκρανιακή

αιμορραγία και η αιμορραγία του γαστρεντερικού.

Αλλεργικές αντιδράσεις και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί αγγειοοίδημα, 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 σύμφωνες με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της πομαλιδομίδης σε ενήλικους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από 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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων,
Μεσογείων 284,
GR-15562 Χολαργός,
Αθήνα,
Τηλ: + 30 21 32040337,
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitrinikarta.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Δόσεις πομαλιδομίδης έως και 50 mg ως μονή δόση σε υγιείς εθελοντές έχουν μελετηθεί χωρίς να έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που να σχετίζονται με υπερδοσολογία. Δόσεις έως και 10 mg ως πολλαπλές δόσεις μία φορά 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 απομακρύνεται 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 πομαλιδομίδα 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 πομαλιδομίδα αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και επάγει την απόπτωση των κυττάρων των αιμοποιητικών όγκων. Επιπρόσθετα, η πομαλιδομίδα αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυτταρικών σειρών πολλαπλού μυελώματος ανθεκτικών στη λεναλιδομίδα και συνεργεί με τη δεξαμεθαζόνη τόσο σε ευαίσθητες στη λεναλιδομίδα όσο και σε ανθεκτικές στη λεναλιδομίδα κυτταρικές σειρές για να επάγει την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων. Η πομαλιδομίδα ενισχύει την ανοσία που διαμεσολαβείται από τα T κύτταρα και τα φυσικά φονικά κύτταρα (NK) και αναστέλλει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών (π.χ., TNF-α και IL-6) από τα μονοκύτταρα. Η πομαλιδομίδα 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-υποστρωμάτων και ενδεχομένως εξηγούν εν μέρει τις πλειοτροπικές κυτταρικές επιδράσεις που παρατηρούνται με τη θεραπεία με πομαλιδομίδη.

Παρουσία της πομαλιδομίδης *in vitro*, οι πρωτεΐνες-υποστρώματα Αίολος και Ίκαρος στοχοποιούνται για ουβικιτίνωση και επακόλουθη αποικοδόμηση οδηγώντας σε άμεσες κυτταροτοξικές και ανοσορρυθμιστικές επιδράσεις. *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 βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της πομαλιδομίδης σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη χαμηλής δόσης (Pom+Btz+LD-Dex) συγκρίθηκε με αυτήν της βορτεζομίδης και της δεξαμεθαζόνης χαμηλής δόσης (Btz+LD-Dex) σε μια Φάσης III, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης μελέτη (CC-4047-MM-007), σε ενήλικους ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία, και οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον ένα προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα, συμπεριλαμβανομένης της λεναλιδομίδης και είχαν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου κατά τη 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 βορτεζομίμη ως προηγούμενη θεραπεία.

Στους ασθενείς στο σκέλος Pom+Btz+LD-Dex χορηγήθηκαν 4 mg πομαλιδομίδης από στόματος τις Ημέρες 1 έως 14 κάθε κύκλου 21 ημερών. Η βορτεζομίμη (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. 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 καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου (PFS) που αξιολογήθηκε από μια Ανεξάρτητη Επιστημονική Επιτροπή Αξιολόγησης (IRAC) σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα (IMWG) με χρήση του πληθυσμού με πρόθεση θεραπείας (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 ^α 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 ^α 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.

^α 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.

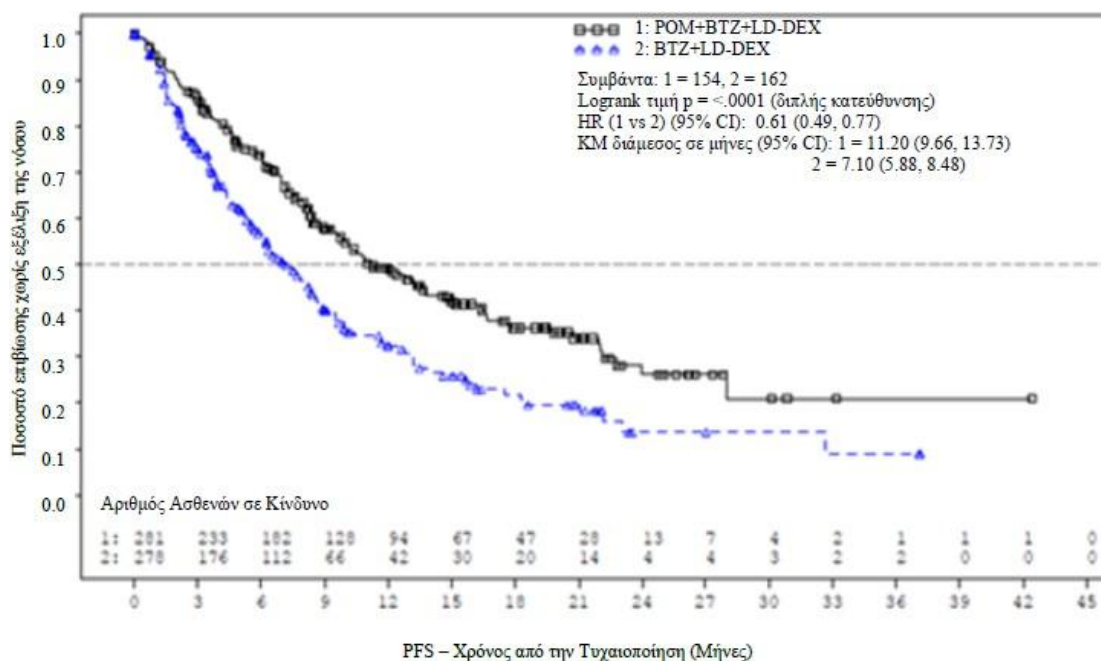
^ε Ο λόγος πιθανοτήτων είναι για Pom+Btz+LD-Dex:Btz+LD-Dex.

^{στ} Η τιμή p βασίζεται σε δοκιμασία CMH, στρωματοποιημένη κατά ηλικία (<= 75 έναντι > 75), προηγούμενο αριθμό θεραπευτικών σημάτων 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 (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 η ασφάλεια της πομαλιδομίδης σε συνδυασμό με τη δεξαμεθαζόνη αξιολογήθηκαν σε μια Φάσης III, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσεως μελέτη (CC-4047-MM-003), όπου η θεραπεία πομαλιδομίδης μαζί με χαμηλής δόσης δεξαμεθαζόνης (Pom+LD-Dex) συγκρίθηκε με μονοθεραπεία υψηλής δόσης δεξαμεθαζόνης (HD-Dex) σε ενήλικους 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 της 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 τον συνολικό πληθυσμό ήταν 64 έτη (ελάχ., μέγ.: 35, 87 έτη).

Στους ασθενείς στο σκέλος Pom+LD-Dex χορηγήθηκαν 4 mg πομαλιδομίδης από στόματος τις ημέρες 1 έως 21 κάθε κύκλου 28 ημερών. Η LD-Dex (40 mg) χορηγήθηκε μία φορά ημερησίως τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 ενός κύκλου 28 ημερών. Για το σκέλος HD-Dex, η δεξαμεθαζόνη (40 mg) χορηγήθηκε μία φορά 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 καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα (κριτήρια IMWG). Για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT), ο διάμεσος χρόνος PFS σύμφωνα με την αξιολόγηση της Ανεξάρτητης Επιστημονικής Επιτροπής Αξιολόγησης (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, 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 έκθεση και 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 θεραπείας.

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 Αξιολόγηση 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)
Λογοκριμένοι, 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 ^a	15,7	8,0
Διπλής κατεύθυνσης 95% CI ^b	[13,0, 20,1]	[7,0, 9,0]
Σχετικός Κίνδυνος (Pom+LD-Dex:HD-Dex) διπλής κατεύθυνσης 95% CI ^c	0,45 [0,35,0,59]	
Τιμή P Δοκιμασίας Log-Rank διπλής κατεύθυνσης ^d	< 0,001	

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

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

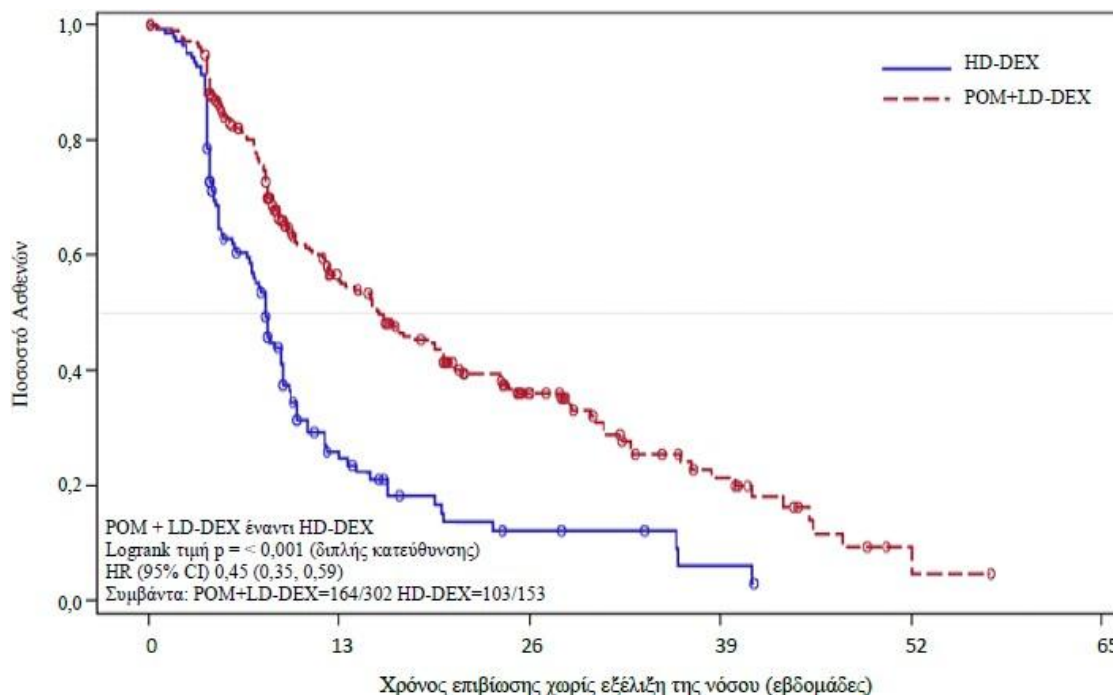
^b 95% διάστημα εμπιστοσύνης σχετικά με το διάμεσο χρόνο επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου.

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

^d 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 καταληκτικό σημείο της μελέτης. Συνολικά 226 (74,8%) ασθενείς σε Pom+LD-Dex και 95 (62,1%) ασθενείς 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 τη OS για τον πληθυσμό ITT παρέχεται στο Σχήμα 3.

Με βάση τα αποτελέσματα αμφότερων των καταληκτικών σημείων PFS και OS, 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)
Λογοκριμένοι	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Αποβιώσαντες	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Χρόνος Επιβίωσης (εβδομάδες)	Διάμεσος ^α	NE	34,0
	Διπλής κατεύθυνσης 95% CI ^β	[48,1, NE]	[23,4, 39,9]
Σχετικός Κίνδυνος (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [Διπλής κατεύθυνσης 95% CI ^γ]		0,53 [0,37, 0,74]	
Τιμή P Δοκιμασίας Log-Rank Διπλής κατεύθυνσης ^δ		< 0,001	

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

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

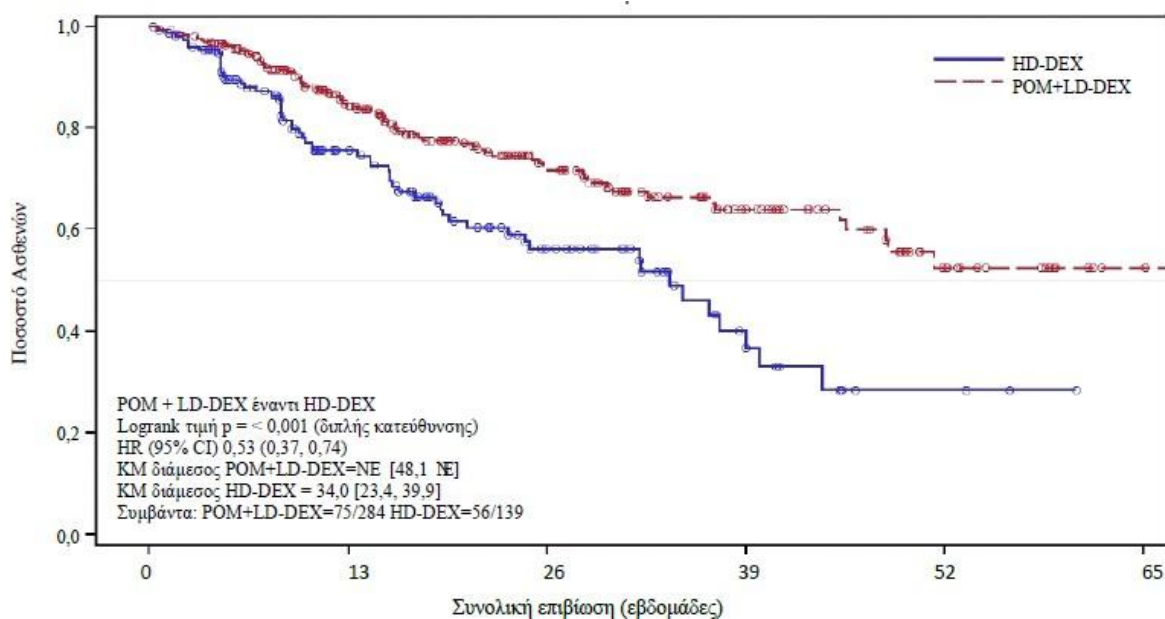
^β 95% διάστημα εμπιστοσύνης σχετικά με το διάμεσο συνολικό χρόνο επιβίωσης.

^γ Με βάση το μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox το οποίο συγκρίνει τις συναρτήσεις κινδύνου που σχετίζονται με τις ομάδες θεραπείας.

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

Αποκοπή δεδομένων: 07 Σεπ 2012

Σχήμα 3: Καμπύλη Kaplan-Meier Συνολικής Επιβίωσης (Πληθυσμός ITT)



Ημερομηνία αποκοπής: 07 Σεπ 2012

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια Φάσης 1, μονού σκέλους, ανοικτής επισημάνσης μελέτη κλιμάκωσης της δόσης, η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) και/ή 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, ανοικτής επισημάνσης μελέτη παράλληλων ομάδων, η οποία διεξήχθη σε 52 παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία με πομαλιδομίδα, ηλικίας 4 έως 18 ετών με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο γλοίωμα υψηλού βαθμού κακοήθειας, μυελικό βλάστωμα, επενδύωμα ή διάχυτο διηθητικό γλοίωμα γέφυρας (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 απόκριση όπως ορίζεται από το πρωτόκολλο. Σε έναν από αυτούς τους ασθενείς επιτεύχθηκε μερική απόκριση (PR) και στον άλλο ασθενή επιτεύχθηκε μακροχρόνια σταθερή νόσος (SD), η οποία κατέληξε σε ποσοστό αντικειμενικής απόκρισης (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 διάχυτου διηθητικού γλοιώματος γέφυρας (DIPG) (N=9) είτε στην ομάδα μυελικού βλαστώματος (N=9). Καμία από τις 4 παράλληλες ομάδες που αξιολογήθηκαν σε αυτή τη μελέτη Φάσης 2 δεν πληρούσε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο του ποσοστού αντικειμενικής απόκρισης ή μακροχρόνιας σταθερής νόσου.

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας της πομαλιδομίδης σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν σύμφωνο 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 την από στόματος χορήγηση μονής δόσης. Η συστηματική έκθεση (AUC) σε πομαλιδομίδα αυξάνεται 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 πλούσιο σε λιπαρά και σε θερμίδες μειώνει τον βαθμό απορρόφησης, οδηγώντας σε μια μείωση περίπου 27% στη μέση μέγιστη συγκέντρωση C_{max} πλάσματος αλλά έχει ελάχιστη επίδραση στον συνολικό βαθμό απορρόφησης με 8% μείωση στη μέση AUC. Επομένως, η πομαλιδομίδα μπορεί να χορηγηθεί ανεξάρτητα από την πρόσληψη τροφής.

Κατανομή

Η πομαλιδομίδα έχει μέσο φαινόμενο όγκο κατανομής (Vd/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 των 2 mg μία φορά ημερησίως. 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 εισήλθε στην κυκλοφορία (περίπου 70% της ραδιενέργειας πλάσματος) *in vivo* σε υγιή άτομα που έλαβαν μια μονή από 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 η υδροξυλίωση με επακόλουθη γλουκουρονιδίωση ή η υδρόλυση. *In vitro*, τα CYP1A2 και CYP3A4 ταυτοποιήθηκαν ως τα κύρια ένζυμα που ενέχονται στην υδροξυλίωση της πομαλιδομίδης που διαμεσολαβείται από το CYP, με πρόσθετη ελάχιστη συμβολή του CYP2C19 και του CYP2D6. Η πομαλιδομίδα αποτελεί επίσης υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης *in vitro*. Η συγχορήγηση πομαλιδομίδης με κετοконаζόλη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4/5 και της P-gr, ή με καρβαμαζεπίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4/5, δεν είχε κλινικώς σημαντική επίδραση στην έκθεση σε πομαλιδομίδα. Η συγχορήγηση φλουβοξαμίνης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP1A2, με πομαλιδομίδα παρουσία κετοконаζόλης αύξησε τη μέση έκθεση σε πομαλιδομίδα κατά 107% με διάστημα εμπιστοσύνης 90% [91% έως

124%] σε σύγκριση με πομαλιδομίδη μαζί με κετοκοναζόλη. Σε μια δεύτερη μελέτη για την αξιολόγηση της συμβολής της μονοθεραπείας με αναστολέα του CYP1A2 σε αλλαγές του μεταβολισμού, η συγχορήγηση μονοθεραπείας φλουβοξαμίνης μαζί με πομαλιδομίδη αύξησε τη μέση έκθεση σε πομαλιδομίδη κατά 125% με διάστημα εμπιστοσύνης 90% [98% έως 157%] σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία πομαλιδομίδης. Εάν ισχυροί αναστολείς του CYP1A2 (π.χ. σιπροφλοξασίνη, ενοξασίνη και φλουβοξαμίνη) συγχωρηθούν με πομαλιδομίδη, 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 πομαλιδομίδη σε σύγκριση με την έκθεση σε πομαλιδομίδη που παρατηρήθηκε σε μη καπνιστές.

Με βάση τα *in vitro* δεδομένα, η πομαλιδομίδη δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας των ισοενζύμων του P450 κυτοχρώματος και δεν αναστέλλει κανέναν από τους μεταφορείς φαρμάκου που μελετήθηκαν. Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις δεν αναμένονται όταν η πομαλιδομίδη συγχωρηγείται με υποστρώματα αυτών των οδών.

Αποβολή

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

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

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

Οι εξαρτώμενοι από το CYP μεταβολίτες αντιπροσωπεύουν περίπου το 43% της συνολικής αποβαλλόμενης ραδιενέργειας, ενώ οι μη εξαρτώμενοι από το CYP υδρολυτικοί μεταβολίτες αντιπροσωπεύουν το 25%, και η απέκκριση της αμετάβλητης πομαλιδομίδης αντιπροσωπεύει το 10% (2% στα ούρα και 8% στα κόπρανα).

Φαρμακοκινητική Πληθυσμών (ΦΚ)

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μετά από μια μονή από στόματος δόση 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-inf} ακολούθησαν παρόμοιες τάσεις, με τη συνολική έκθεση στο εύρος των περίπου 700 έως 800 h ng/ml στις μικρότερες 2 δόσεις και των περίπου 1.200 h ng/ml στην υψηλή δόση. Οι εκτιμήσεις του χρόνου ημίσειας ζωής ήταν στο εύρος των περίπου 5 έως 7 ωρών. Δεν υπήρχαν σαφείς τάσεις αποδοτές στη στρωματοποίηση κατά ηλικία και τη χρήση στεροειδών στην MTD.

Συνολικά, τα δεδομένα υποδηλώνουν 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 την από στόματος χορήγηση επιπέδων δόσης 1,9 mg/m²/ημέρα έως 3,4 mg/m²/ημέρα καθορίστηκε σε 70 ασθενείς ηλικίας 4 έως 20 ετών σε μια ολοκληρωμένη ανάλυση μελέτης Φάσης 1 και Φάσης 2 σε υποτροπιάζοντες και εξελισσόμενους παιδιατρικούς όγκους εγκεφάλου. Τα προφίλ συγκέντρωσης πομαλιδομίδης-χρόνου περιγράφηκαν 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, Vc/F, Ka, χρόνου υστέρησης της πομαλιδομίδης ήταν 3,94 L/h, 43,0 L, 1,45 h⁻¹ και 0,454 h, αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της πομαλιδομίδης ήταν 7,33 ώρες. Εκτός από την επιφάνεια σώματος (BSA), καμία από τις εξεταζόμενες συμμεταβλητές συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας και του φύλου δεν είχαν επίδραση στη ΦΚ της πομαλιδομίδης. Παρότι η BSA προσδιορίστηκε ως μια στατιστικά σημαντική συμμεταβλητή των CL/F και Vc/F της πομαλιδομίδης, η επίδραση της BSA στις παραμέτρους έκθεσης δεν θεωρήθηκε κλινικά συναφής.

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

Ηλικιωμένοι

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού έδειξαν ότι οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της πομαλιδομίδης δεν επηρεάστηκαν σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (καθορίζεται από την κάθαρση κρεατινίνης ή τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης [eGFR]) σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($CrCl \geq 60$ 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 ($eGFR \geq 30$ έως ≤ 45 ml/λεπτό/1,73 m²) 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 χρήζουν αιμοκάθαρσης ($CrCl < 30$ ή $eGFR < 30$ ml/λεπτό/1,73 m²) 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 χρήζουν αιμοκάθαρσης ($CrCl < 30$ ml/λεπτό που χρήζει αιμοκάθαρσης) 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 καθορίζεται 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. Οι μέσες αυξήσεις στην έκθεση σε πομαλιδομίδα σε καθεμία από αυτές τις ομάδες δυσλειτουργίας δεν είναι τέτοιου μεγέθους 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 1.000 mg/kg/ημέρα για 6 μήνες ήταν καλά ανεκτή. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητα ευρήματα σε δόσεις έως 1.000 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 επέδειξαν μεγαλύτερη ευαισθησία στις επιδράσεις της πομαλιδομίδης σε σχέση με τους επίμυες. Οι κύριες τοξικότητες που παρατηρήθηκαν σε πιθήκους σχετίζονταν με το αιμοποιητικό/λεμφοδικτυωτό σύστημα. Στην 9 μηνών μελέτη σε πιθήκους με δόσεις 0,05, 0,1 και 1 mg/kg/ημέρα, παρατηρήθηκε νοσηρότητα και πρόιμη 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 λεμφοειδής 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 πρόιμη 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 συνάδουν με οξεία μυελογενή λευχαιμία οδήγησαν σε ευθανασία 1 πιθήκου. Οι κλινικές παρατηρήσεις και οι κλινικές παθολογικές αλλοιώσεις και/ή οι αλλοιώσεις του μυελού των οστών που παρατηρήθηκαν σε αυτό το ζώο συνάδουν 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 επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) ήταν 0,1 mg/kg/ημέρα (0,5πλάσια αναλογία έκθεσης σε σχέση με την κλινική δόση 4 mg).

Γονοτοξικότητα/καρκινογένεση

Η πομαλιδομίδα 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 στο μυελό των οστών σε επίμυες στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις έως 2.000 mg/kg/ημέρα. Μελέτες καρκινογένεσης δεν έχουν διεξαχθεί.

Γονιμότητα και πρόιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη

Σε μια μελέτη γονιμότητας και πρόιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε επίμυες, η πομαλιδομίδα χορηγήθηκε σε αρσενικά και θηλυκά σε δόσεις 25, 250 και 1.000 mg/kg/ημέρα. Η εξέταση της μήτρας την Ημέρα 13 της Κύησης κατέδειξε μείωση στον μέσο αριθμό των βιώσιμων εμβρύων και αύξηση στην απώλεια μετά την εμφύτευση σε όλα τα επίπεδα δόσεων. Επομένως, το NOAEL για αυτές τις παρατηρούμενες επιδράσεις ήταν < 25 mg/kg/ημέρα (η AUC_{24h} ήταν 39.960 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 αποδόθηκαν στη θεραπεία των θηλυκών.

Ανάπτυξη εμβρύου

Η πομαλιδομίδη βρέθηκε ότι ήταν τερατογόνος τόσο σε επίμυες όσο και σε κονίκλους όταν χορηγήθηκε κατά την περίοδο της μείζονος οργανογένεσης. Στη μελέτη τοξικότητας ανάπτυξης εμβρύου σε επίμυες, παρατηρήθηκαν δυσπλασίες απουσίας ουροδόχου κύστης, απουσίας θυρεοειδούς αδένος και σύντηξης και κακής ευθυγράμμισης οσφυϊκών και θωρακικών σπονδυλικών στοιχείων (κεντρικά και/ή νευρικά τόξα) σε όλα τα επίπεδα δόσεων (25, 250 και 1.000 mg/kg/ημέρα).

Δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα για τη μητέρα σε αυτή τη μελέτη. Επομένως, το NOAEL για τη μητέρα ήταν 1.000 mg/kg/ημέρα και το NOAEL για αναπτυξιακή τοξικότητα ήταν < 25 mg/kg/ημέρα (η AUC_{24h} ήταν 34.340 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 κονίκλους, η πομαλιδομίδη σε δόσεις που κυμαίνονταν από 10 έως 250 mg/kg προκάλεσε δυσπλασίες στην ανάπτυξη εμβρύου. Αυξημένες καρδιακές ανωμαλίες παρατηρήθηκαν σε όλες τις δόσεις με σημαντικές αυξήσεις στα 250 mg/kg/ημέρα. Στα 100 και 250 mg/kg/ημέρα, υπήρχαν ελαφρές αυξήσεις στην απώλεια μετά την εμφύτευση και ελαφρές μειώσεις στα σωματικά βάρη των εμβρύων. Στα 250 mg/kg/ημέρα, οι εμβρυϊκές δυσπλασίες περιλάμβαναν ανωμαλίες άκρου (κεκαμμένα και/ή περιστραμμένα πρόσθια και/ή οπίσθια άκρα, μη προσαρτημένο ή απόν δάκτυλο) και σχετιζόμενες σκελετικές δυσπλασίες (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 υποκλείδιας αρτηρίας, απουσία ενδιάμεσου πνευμονικού λοβού, χαμηλή θέση νεφρού, αλλοιωμένη μορφολογία ήπατος, ατελώς οστεοποιημένη πύελος ή μη οστεοποιημένη πύελος, αυξημένο μέσο όρο υπεράριθμων θωρακικών πλευρών και μειωμένο μέσο όρο οστεοποιημένων ταρσών. Ελαφρά 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 NOAEL για τη μητέρα 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 19 της Κύησης 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

Προζελατινοποιημένο άμυλο.
Μαλτοδεξτρίνη,
Κροσποβιδόνη,
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο,
Στεατυλοφουμαρικό νάτριο.

Κέλυφος κάψουλας

Pomalidomide/Grindeks 1 mg κάψουλες

Ζελατίνη,
Διοξείδιο του τιτανίου (E171),
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172),
Μαύρο οξείδιο σιδήρου (E172),
Λαμπρό μαύρο PN (E151),
Μπλε πατεντέ V (E131),
Αζορουμπίνη – καρμोϊσίνη (E122),
Λαμπρό κυανό FCF (E133).

Pomalidomide/Grindeks 2 mg κάψουλες

Ζελατίνη,
Διοξείδιο του τιτανίου (E171),

Κίτρινο sunset FCF(E110),
Λαμπρό μαύρο PN (E151),
Μπλε πατεντέ V (E131),
Αζορουμπίνη – καρμοϊσίνη (E122).

Pomalidomide/Grindeks 3 mg κάψουλες

Ζελατίνη,
Διοξείδιο του τιτανίου (E171),
Λαμπρό μαύρο PN (E151),
Μπλε πατεντέ V (E131),
Αζορουμπίνη – καρμοϊσίνη (E122),
Λαμπρό κυανό FCF (E133)
Ερυθροσίνη (E 127).

Pomalidomide/Grindeks 4 mg κάψουλες

Ζελατίνη,
Διοξείδιο του τιτανίου (E171),
Λαμπρό κυανό FCF (E133)
Λαμπρό μαύρο PN (E151),
Μπλε πατεντέ V (E131),
Αζορουμπίνη – καρμοϊσίνη (E122),
Ερυθροσίνη (E 127).

Μελάνι εκτυπωσης

Γομολάκα/Shellac (E904),
Διοξείδιο του τιτανίου (E171),
Υδροξείδιο του νατρίου,
Προπυλενογλυκόλη (E1520),
Πολυβινυλοπυρρολιδόνη (E1201).

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 θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες PVC/PCTFE/PVC/αλουμίνιο σε χάρτινα κουτιά που περιέχουν 21 κάψουλες..

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 σαπούνι και νερό. Εάν η πομαλιδομίδη έρθει σε επαφή με τους βλεννογόνους, αυτοί 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 σφραγιζόμενο πλαστικό σάκο 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 θα πρέπει να επιστρέφεται στον φαρμακοποιό στο τέλος της θεραπείας.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AS GRINDEKS

Krustpils iela 53,

Rīga, LV-1057,

Λετονία

Τηλέφωνο: +371 67083205

E-mail: grindeks@grindeks.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

10/2024