

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pomalidomide Zentiva 1 mg σκληρά καψάκια
Pomalidomide Zentiva 2 mg σκληρά καψάκια
Pomalidomide Zentiva 3 mg σκληρά καψάκια
Pomalidomide Zentiva 4 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Pomalidomide Zentiva 1 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 1 mg πομαλιδομίδης

Pomalidomide Zentiva 2 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 2 mg πομαλιδομίδης

Pomalidomide Zentiva 3 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 3 mg πομαλιδομίδης

Pomalidomide Zentiva 4 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 4 mg πομαλιδομίδης

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο)

Pomalidomide Zentiva 1 mg σκληρά καψάκια

Κόκκινο κάλυμμα και κίτρινο σώμα, με την επισήμανση “ PLM 1” εκτυπωμένη με διορθωμένο αξονικό προσανατολισμό σε άσπρο στο σώμα, σκληρό καψάκιο ζελατίνης μεγέθους 4 (μήκους περίπου 14,3 mm).

Pomalidomide Zentiva 2 mg σκληρά καψάκια

Κόκκινο κάλυμμα και πορτοκαλί σώμα, με την επισήμανση “ PLM 2” εκτυπωμένη με διορθωμένο αξονικό προσανατολισμό σε άσπρο στο σώμα, σκληρό καψάκιο ζελατίνης μεγέθους 2 (μήκους περίπου 18 mm).

Pomalidomide Zentiva 3 mg σκληρά καψάκια

Κόκκινο κάλυμμα και γαλάζιο σώμα, με την επισήμανση “ PLM 3” εκτυπωμένη με διορθωμένο αξονικό προσανατολισμό σε άσπρο στο σώμα, σκληρό καψάκιο ζελατίνης μεγέθους 2 (μήκους περίπου 18 mm).

Pomalidomide Zentiva 4 mg σκληρά καψάκια

Κόκκινο κάλυμμα και σκούρο μπλε σώμα, με την επισήμανση “ PLM 4” εκτυπωμένη με διορθωμένο αξονικό προσανατολισμό σε άσπρο στο σώμα, σκληρό καψάκιο ζελατίνης μεγέθους 2 (μήκους περίπου 18 mm).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Pomalidomide Zentiva σε συνδυασμό με τη βορτεζομίπη 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 Zentiva 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 βορτεζομίπης, και έχουν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου κατά την τελευταία θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

Δοσολογία

Πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με βορτεζομίπη και δεξαμεθαζόνη

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

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

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

Η θεραπεία με πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με βορτεζομίπη 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 βορτεζομίπη 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)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Βορτεζομίπη (1,3 mg/m ²)	•			•				•			•										
Δεξαμεθαζόνη (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•									

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

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

Τροποποίηση ή διακοπή της δόσης της πομαλιδομίδης

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

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

Πίνακας 2. Οδηγίες τροποποίησης της δόσης της πομαλιδομίδης⁵⁰

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*** εβδομαδιαία.
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*** εβδομαδιαία.
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.

Εξάνθημα Εξάνθημα = Βαθμού 2-3	Εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής της δόσης ή διακοπής της θεραπείας με πομαλιδομίδη.
Εξάνθημα = Βαθμού 4 ή φλυκταινώδες (συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος, αναφυλακτικής αντίδρασης, αποφολιδωτικού ή πομφολυγώδους εξανθήματος ή σε περίπτωση υποψίας συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) ή φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS))	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).
Άλλες Άλλες ≥ 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 ≤ Βαθμού 2 πριν ξαναξεκινήσει 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 από του στόματος πομαλιδομίδης
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) συγχωρηθούν με πομαλιδομίδη, η δόση της πομαλιδομίδης θα πρέπει να μειώνεται κατά 50% (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Τροποποίηση ή διακοπή της δόσης της βορτεζομίδης

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

Τροποποίηση ή διακοπή της δόσης της δεξαμεθαζόνης

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

Πίνακας 4. Οδηγίες τροποποίησης της δόσης της δεξαμεθαζόνης

Τοξικότητα	Τροποποίηση δόσης
Δυσπεψία = Βαθμού 1-2	Διατήρηση δόσης και χορήγηση θεραπείας με ανταγωνιστές της ισταμίνης (H ₂) ή ισοδύναμο. Μειώστε κατά ένα επίπεδο δόσης αν επιμένουν τα συμπτώματα.
Δυσπεψία $\geq$ Βαθμού 3	Διακόψτε τη δόση έως ότου ελεγχθούν τα συμπτώματα. Προσθέστε ανταγωνιστή H ₂ ή ισοδύναμο και ξαναρχίστε σε επίπεδο δόσης χαμηλότερο κατά ένα από την προηγούμενη δόση.
Οίδημα $\geq$ Βαθμού 3	Χρησιμοποιήστε διουρητικά όπως είναι απαραίτητο και ελαττώστε τη δόση κατά ένα επίπεδο δόσης.
Σύγχυση ή διαταραχές διάθεσης $\geq$ Βαθμού 2	Διακόψτε τη δόση έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα. Ξαναρχίστε σε επίπεδο δόσης χαμηλότερο κατά ένα από την προηγούμενη δόση.
Μυϊκή αδυναμία $\geq$ Βαθμού 2	Διακόψτε τη δόση έως ότου υποχωρήσει η μυϊκή αδυναμία σε $\leq$ Βαθμού 1. Ξαναρχίστε σε επίπεδο δόσης χαμηλότερο κατά ένα από την προηγούμενη δόση.
Υπεργλυκαιμία $\geq$ Βαθμού 3	Ελαττώστε τη δόση κατά ένα επίπεδο δόσης. Χορηγήστε αγωγή με ινσουλίνη ή από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες όπως απαιτείται.
Οξεία παγκρεατίτιδα	Διακόψτε τη δεξαμεθαζόνη από το θεραπευτικό σχήμα.
Άλλες $\geq$ Βαθμού 3 ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με δεξαμεθαζόνη	Διακόψτε τη χορήγηση δεξαμεθαζόνης έως ότου υποχωρήσει η ανεπιθύμητη ενέργεια σε $\leq$ Βαθμού 2. Ξαναρχίστε σε επίπεδο δόσης χαμηλότερο κατά ένα από την προηγούμενη δόση.

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

Πίνακας 5. Μείωση της δόσης της δεξαμεθαζόνης

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

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

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

Πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη

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

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

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

Τροποποίηση ή διακοπή της δόσης της πομαλιδομίδης

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

Τροποποίηση ή διακοπή της δόσης της δεξαμεθαζόνης

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

Πίνακας 6. Μείωση της δόσης της δεξαμεθαζόνης

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

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την πομαλιδομίδη.

Πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη

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

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

Πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη

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

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

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

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

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

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

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τερατογένεση

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

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

Κριτήρια για γυναίκες χωρίς δυνατότητα τεκνοποίησης

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

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

Ενημέρωση

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

- Η ασθενής κατανοεί τον αναμενόμενο κίνδυνο τερατογόνου δράσης στο έμβρυο.
- Κατανοεί την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη, αδιάλειπτα, τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.
- Ακόμα και στην περίπτωση που μια γυναίκα 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 αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης.
- Η ασθενής έχει ενημερωθεί και κατανοεί τις ενδεχόμενες συνέπειες της κύησης και την ανάγκη άμεσης ενημέρωσης του ιατρού σε περίπτωση που υπάρχει κίνδυνος εγκυμοσύνης.
- Η ασθενής κατανοεί την ανάγκη έναρξης της θεραπείας ευθύς αμέσως μετά τη 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 σαλπινγικής στείρωσης.
- Η ασθενής βεβαιώνει ότι κατανοεί τους κινδύνους και τις απαραίτητες προφυλάξεις που σχετίζονται με τη χρήση της πομαλιδομίδης.

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

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

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

- Ο ασθενής κατανοεί τον αναμενόμενο κίνδυνο τερατογόνου δράσης εάν έχει σεξουαλική επαφή με μία έγκυο γυναίκα ή με μία γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία.
- Ο ασθενής κατανοεί την ανάγκη χρήσης προφυλακτικού εάν έχει σεξουαλική επαφή με μία έγκυο γυναίκα ή με μία γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη, καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας, κατά την περίοδο προσωρινής διακοπής της δόσης και για 7 ημέρες μετά τις προσωρινές διακοπές της δόσης και/ή την οριστική διακοπή της θεραπείας. Περιλαμβάνονται άνδρες που έχουν υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου, οι οποίοι θα πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικό σε περίπτωση σεξουαλικής επαφής με έγκυο γυναίκα ή με μία γυναίκα 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 πεπειραμένο στις διαμαρτίες διάπλασης 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
- Σαλπιγγική στείρωση
- Σεξουαλική επαφή μόνο με άνδρα που έχει υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου. Η εκτομή του σπερματικού πόρου πρέπει να επιβεβαιωθεί με δύο αρνητικές αναλύσεις σπέρματος.
- Χάπια αναστολής της ωορρηξίας που περιέχουν μόνο προγεστερόνη (π.χ. δεσογεστρέλη)

Λόγω του αυξημένου κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα οι οποίοι λαμβάνουν πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, τα από στόματος συνδυασμένα αντισυλληπτικά χάπια δεν συνιστώνται (βλ. επίσης παράγραφο 4.5). Εάν μια ασθενής χρησιμοποιεί από στόματος χορηγούμενη συνδυασμένη αντισύλληψη, η ασθενής πρέπει να μετατάσσεται σε μία από τις αποτελεσματικές μεθόδους που παρατίθενται παραπάνω. Ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής συνεχίζει να υφίσταται για 4–6 εβδομάδες μετά τη διακοπή της από 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 καταμηνίας απώλειας αίματος, η οποία μπορεί να βλάψει ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία ή σοβαρή θρομβοπενία.

Δοκιμασίες Κύησης

Σύμφωνα με την τοπική ιατρική πρακτική, πρέπει να πραγματοποιούνται υπό ιατρική επίβλεψη δοκιμασίες κύησης με ελάχιστη ευαισθησία 25 mIU/mL για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, όπως αναφέρεται παρακάτω. Αυτή η απαίτηση συμπεριλαμβάνει γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης οι οποίες εφαρμόζουν απόλυτη και συνεχή αποχή. Ιδανικά, η δοκιμασία κύησης, η συνταγογράφηση και η χορήγηση θα πρέπει να πραγματοποιηθούν την ίδια ημέρα. Η χορήγηση της πομαλιδομίδης σε γυναίκες 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 μία δοκιμασία κύησης υπό ιατρική επίβλεψη κατά τη διάρκεια της ενημέρωσης, ή στο διάστημα των 3 ημερών πριν την επίσκεψη στον συνταγογράφοντα ιατρό, εφόσον η ασθενής έχει χρησιμοποιήσει αποτελεσματική αντισύλληψη για τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Η δοκιμασία πρέπει να επιβεβαιώνει ότι η ασθενής δεν είναι έγκυος όταν αρχίζει τη θεραπεία με πομαλιδομίδη.

Παρακολούθηση και ολοκλήρωση της θεραπείας

Μία δοκιμασία κύησης υπό ιατρική επίβλεψη πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον κάθε 4 εβδομάδες, καθώς και τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας εκτός στην περίπτωση επιβεβαιωμένης σαλπινγκικής στείρωσης. Αυτές οι δοκιμασίες κύησης πρέπει να πραγματοποιούνται κατά την ημέρα της επίσκεψης συνταγογράφησης 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 άλλους και να επιστρέφουν τυχόν μη χρησιμοποιημένα καψάκια στον φαρμακοποιό τους στο τέλος της θεραπείας.

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

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

Εκπαιδευτικά υλικά, περιορισμοί συνταγογράφησης και χορήγησης

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

Αιματολογικά συμβάντα

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

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 θρομβοεμβολής – συμπεριλαμβανομένου ιστορικού προηγούμενης θρόμβωσης – θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Θα πρέπει να ληφθούν μέτρα για την προσπάθεια ελαχιστοποίησης όλων των παραγόντων κινδύνου που δύνανται να τροποποιηθούν (π.χ. κάπνισμα, υπέρταση και υπερλιπιδαιμία). Συνιστάται στους ασθενείς και τους ιατρούς να προσέχουν για σημεία και συμπτώματα θρομβοεμβολής. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να ζητούν ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν συμπτώματα όπως δύσπνοια, θωρακικό άλγος και οίδημα των άνω ή κάτω άκρων. Συνιστάται αντιπηκτική θεραπεία (εκτός αν αντενδείκνυται), (όπως ακετυλοσαλικυλικό οξύ, βαρφαρίνη, ηπαρίνη ή κλοπιδογρέλη), ιδιαιτέρως σε ασθενείς με πρόσθετους παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης. Η απόφαση για τη λήψη προφυλακτικών μέτρων θα πρέπει να λαμβάνεται μετά από προσεκτική αξιολόγηση των υποκείμενων παραγόντων κινδύνου του κάθε ασθενούς. Σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς έλαβαν προφυλακτική αγωγή με ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή εναλλακτική αντιθρομβωτική θεραπεία. Η χρήση ερυθροποιητικών παραγόντων ενέχει έναν κίνδυνο θρομβωτικών συμβάντων συμπεριλαμβανομένης της θρομβοεμβολής. Επομένως, οι ερυθροποιητικοί παράγοντες, καθώς και άλλοι παράγοντες που μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών συμβάντων, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.

Διαταραχές του θυρεοειδούς

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

Περιφερική νευροπάθεια

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

Σημαντική καρδιακή δυσλειτουργία

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

Σύνδρομο λύσης όγκου

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

Δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες

Δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες, όπως ο μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν πομαλιδομίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ιατροί θα πρέπει να αξιολογούν προσεκτικά τους ασθενείς πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας χρησιμοποιώντας

πρότυπη εξέταση καρκίνου για εμφάνιση δεύτερων πρωτοπαθών κακοηθειών και να ξεκινούν θεραπεία, όπως ενδείκνυται.

Αλλεργικές αντιδράσεις και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί αγγειοοίδημα, αναφυλακτική αντίδραση και σοβαρές δερματολογικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων SJS, TEN και DRESS, με τη χρήση της πομαλιδομίδης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα αυτών των αντιδράσεων από αυτούς που τους συνταγογραφούν το φάρμακο και θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να αναζητούν άμεσα ιατρική βοήθεια σε περίπτωση που εκδηλώσουν αυτά τα συμπτώματα. Η θεραπεία με πομαλιδομίδα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση αποφολιδωτικού ή πομφολυγώδους εξανθήματος ή σε υποψία SJS, TEN ή DRESS και δεν θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου μετά από διακοπή λόγω τέτοιων αντιδράσεων. Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων που σχετίζονται με 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 προκαλούν ζάλη ή σύγχυση χωρίς να αναζητήσουν πρώτα ιατρική συμβουλή.

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ΔΠ)

Έχει παρατηρηθεί με την πομαλιδομίδα ΔΠ και σχετιζόμενα συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών πνευμονίτιδας. Θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική αξιολόγηση των ασθενών με οξεία έναρξη ή ανεξήγητη επιδείνωση των πνευμονικών συμπτωμάτων για τον αποκλεισμό της ΔΠ. Η πομαλιδομίδα θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά έως την εξέταση αυτών των συμπτωμάτων και αν επιβεβαιωθεί η ύπαρξη 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). Υπήρξαν επίσης περιστατικά ηπατίτιδας που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της πομαλιδομίδης. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας για τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας με πομαλιδομίδα, και εφεξής όπως ενδείκνυται κλινικά.

Λοιμώξεις

Έχει αναφερθεί σπάνια επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που λαμβάνουν πομαλιδομίδα σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη οι οποίοι έχουν μολυνθεί στο παρελθόν με τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV). Μερικές από αυτές τις περιπτώσεις έχουν εξελιχθεί σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια, με αποτέλεσμα τη διακοπή της πομαλιδομίδης. Η κατάσταση του ιού της ηπατίτιδας Β θα πρέπει να καθοριστεί πριν την έναρξη της θεραπείας με πομαλιδομίδα. Για ασθενείς με θετική δοκιμή για λοίμωξη από HBV, συνιστάται η συμβουλή γιατρού με ειδικευση στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η 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 γιατροί πρέπει να παρακολουθούν τους ασθενείς ανά τακτά χρονικά διαστήματα και να εξετάζουν το ενδεχόμενο ύπαρξης ΠΠΛ στο πλαίσιο διαφορικής διάγνωσης σε ασθενείς με νέες ή επιδεινούμενες νευρολογικές, γνωστικές ή συμπεριφορικές ενδείξεις ή συμπτώματα. Πρέπει επίσης να συνιστάται στους ασθενείς να ενημερώνουν τους συντρόφους ή τα άτομα που τους φροντίζουν σχετικά με τη θεραπεία τους, διότι τα άτομα αυτά θα μπορούσαν να παρατηρήσουν συμπτώματα τα οποία δεν αντιλαμβάνονται οι ίδιοι οι ασθενείς.

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

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

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

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 συγχωρηγείται με υποστρώματα αυτών των ενζύμων ή των μεταφορέων. Η δυνατότητα τέτοιων αλληλεπιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της δυνητικής επίδρασης της πομαλιδομίδης στη φαρμακοκινητική των από του στόματος συνδυασμένων αντισυλληπτικών, δεν έχει αξιολογηθεί κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4 Τερατογόνος δράση).

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην πομαλιδομίδη

Η πομαλιδομίδη μεταβολίζεται μερικώς από το CYP1A2 και το CYP3A4/5. Αποτελεί επίσης ένα υπόστρωμα για την P-γλυκοπρωτεΐνη. Η συγχωρήγηση πομαλιδομίδης με κετοконаζόλη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4/5 και της P-gp, ή με καρβαμαζεπίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4/5, δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση σε πομαλιδομίδη. Η συγχωρήγηση φλουβοξαμίνης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP1A2 με πομαλιδομίδη σε 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 ενός αναστολέα του CYP1A2 σε αλλαγές του μεταβολισμού, η συγχωρήγηση 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 με πομαλιδομίδη. Εάν ισχυροί αναστολείς του CYP1A2 (π.χ. σιπροφλοξασίνη, ενοξασίνη και φλουβοξαμίνη) συγχωρηγούνται με πομαλιδομίδη, μειώστε τη δόση της πομαλιδομίδης κατά 50%.

Δεξαμεθαζόνη

Η συγχωρήγηση πολλαπλών δόσεων έως 4 mg πομαλιδομίδης με 20 mg έως 40 mg δεξαμεθαζόνης

(ενός ασθενούς έως μέτριου επαγωγέα διαφόρων ενζύμων CYP συμπεριλαμβανομένου και του CYP3A) σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της πομαλιδομίδης σε σύγκριση με τη χορήγηση μονοθεραπείας πομαλιδομίδης.

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

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

Κύηση

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

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

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

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με βορτεζομίπη και δεξαμεθαζόνη

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

Πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες, ήταν διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης της αναιμίας (45,7%), της ουδετεροπενίας (45,3%) και της θρομβοπενίας (27%), γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης (28,3%), της πυρεξίας (21%) και του περιφερικού οιδήματος (13%), καθώς και λοιμώξεις και παρασιτώσεις, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας (10,7%). Ανεπιθύμητες ενέργειες περιφερικής νευροπάθειας αναφέρθηκαν σε 12,3% των ασθενών και ανεπιθύμητες ενέργειες φλεβικών εμβολικών ή θρομβωτικών συμβάντων (VTE) αναφέρθηκαν σε 3,3% των ασθενών. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή 4 ήταν διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας (41,7%), της αναιμίας (27%) και της θρομβοπενίας (20,7%), λοιμώξεις και παρασιτώσεις, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας (9%), καθώς και γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης, συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης (4,7%), της πυρεξίας (3%) και του περιφερικού οιδήματος (1,3%). Η συχνότερα αναφερόμενη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η πνευμονία (9,3%). Άλλες σοβαρές αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλάμβαναν εμπύρετη ουδετεροπενία (4,0%), ουδετεροπενία (2,0%), θρομβοπενία (1,7%) και ανεπιθύμητες ενέργειες φλεβικών εμβολικών ή θρομβωτικών συμβάντων (VTE) (1,7%).

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

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

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

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

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

Συνδυασμός θεραπείας	Πομαλιδομίδη/ βορτεζομίπη/δεξαμεθαζόνη		Πομαλιδομίδη/ δεξαμεθαζόνη	
	Όλες οι ΑΕ	ΑΕ βαθμού 3–4	Όλες οι ΑΕ	ΑΕ βαθμού 3–4
Κατηγορία/οργανικό σύστημα /Προτιμώμενος όρος				

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 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 γνωστές*	Μη γνωστές*
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (συμπ. κύστεων και πολύποδων)				
Βασιλοκυτταρικό καρκίνωμα	Συχνές	Όχι συχνές		
Βασιλοκυτταρικό 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 γνωστές*	Μη γνωστές*		
Απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου	Μη γνωστές*			
Ενδοκρινικές διαταραχές				
Υποθυρεοειδισμός	Όχι συχνές*			
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές				
Υποκαλιαιμία	Πολύ συχνές	Συχνές		
Υπεργλυκαιμία	Πολύ συχνές	Συχνές		
Υπομαγνησιαιμία	Συχνές	Συχνές		
Υπασβεστιαίμια	Συχνές	Συχνές		
Υποφωσφαταιμία	Συχνές	Συχνές		
Υπερκαλιαιμία	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Υπερασβεστιαίμια	Συχνές	Συχνές		
Υπονατρίαίμια			Συχνές	Συχνές
Μειωμένη όρεξη			Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Υπερουριχαιμία			Συχνές*	Συχνές*
Σύνδρομο λύσης όγκου			Όχι συχνές*	Όχι συχνές*
Ψυχιατρικές διαταραχές				
Αϋπνία	Πολύ συχνές	Συχνές		
Κατάθλιψη	Συχνές	Συχνές		
Συγχυτική κατάσταση			Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Περιφερική αισθητική νευροπάθεια	Πολύ συχνές	Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Ζάλη	Πολύ συχνές	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Τρόμος	Πολύ συχνές	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Συγκοπή	Συχνές	Συχνές		
Περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια	Συχνές	Συχνές		
Παραισθησία	Συχνές			
Δυσγευσία	Συχνές			
Επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης			Συχνές	Συχνές
Ενδοκρανιακή αιμορραγία			Συχνές*	Όχι συχνές*
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο			Όχι συχνές*	Όχι συχνές*
Διαταραχές του οφθαλμού				
Καταρράκτης	Συχνές	Συχνές		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου				
Τίγγος			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 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 της κοιλιάς	Συχνές	Όχι συχνές		
Αιμορραγία γαστρεντερικού			Συχνές	Όχι συχνές
Ηπατοχολικές διαταραχές				
Υπερχοληρυθριναιμία			Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ηπατίτιδα		-	Όχι συχνές*	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
Εξάνθημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Κνησμός			Συχνές	
Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα			Μη γνωστές*	Μη γνωστές*
Τοξική επιδερμική νεκρόλυση			Μη γνωστές*	Μη γνωστές*
Σύνδρομο Stevens-Johnson			Μη γνωστές*	Μη γνωστές*
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 πέλους			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
Μειωμένο βάρος	Συχνές	Συχνές		
Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων			Συχνές	Συχνές
Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων			Συχνές	Συχνές
Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων			Συχνές	Συχνές
Ουρικό οξύ αίματος αυξημένο			Συχνές*	Όχι συχνές*
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση				
Πτώση	Συχνές	Συχνές		

* Αναφέρθηκαν κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Τερατογένεση

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

Ουδετεροπενία και θρομβοπενία

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

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

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

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

Λοίμωξη

Η λοίμωξη ήταν η πιο συχνή μη αιματολογική τοξικότητα.

Λοίμωξη εμφανίστηκε στο 83,1% (Pom+Btz+Dex) των ασθενών και 55,0% (Pom+Dex) των ασθενών [34,9% (Pom+Btz+Dex) και 24,0% (Pom+Dex) Βαθμού 3 ή 4]. Η λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής και η πνευμονία ήταν οι συχνότερα εμφανιζόμενες λοιμώξεις. Θανατηφόρες λοιμώξεις (Βαθμού 5) εμφανίστηκαν σε 4,0% (Pom+Btz+Dex) των ασθενών και 2,7% (Pom+Dex) των ασθενών. Οι λοιμώξεις οδήγησαν σε τερματισμό της πομαλιδομίδης σε 3,6% (Pom+Btz+Dex) των ασθενών και 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 αν αντενδείκνυται) (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Περιφερική νευροπάθεια - Πομαλιδομίδα σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη

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

Περιφερική νευροπάθεια - Πομαλιδομίδα σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη

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

Αιμορραγία

Έχουν αναφερθεί αιμορραγικές διαταραχές με την πομαλιδομίδα, ιδιαιτέρως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως η συγχρόνηση φαρμακευτικών προϊόντων που αυξάνουν την ευαισθησία σε αιμορραγία. Στα αιμορραγικά συμβάντα έχουν συμπεριληφθεί η επίσταξη, η ενδοκρανιακή αιμορραγία και η αιμορραγία 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 συνεπείς με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της πομαλιδομίδης σε ενήλικες ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά 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 οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

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

Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

Η 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 ορισμένων αιματοποιητικών 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 κυττάρων του όγκου. Η πομαλιδομίδα ενισχύει την ανοσία που μεσολαβείται μέσω των T κυττάρων και των φυσικών φονικών κυττάρων [Natural Killer (NK)] και αναστέλλει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών (π.χ. TNF-α και IL-6) από τα μονοκύτταρα. Η πομαλιδομίδα αναστέλλει επίσης την αγγειογένεση εμποδίζοντας τη μετανάστευση και την προσκόλληση των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Η πομαλιδομίδα 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 δράσεις που παρατηρούνται με τη θεραπεία με πομαλιδομίδα.

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πομαλιδομίδα σε συνδυασμό με βορτεζομίπη και δεξαμεθαζόνη

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της πομαλιδομίδης σε συνδυασμό με βορτεζομίπη και δεξαμεθαζόνη χαμηλής δόσης (Pom+Btz+LD-Dex) συγκρίθηκε με αυτήν της βορτεζομίπης και της δεξαμεθαζόνης χαμηλής δόσης (Btz+LD-Dex) σε μια Φάσης III, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη,

ανοικτής επισήμανσης μελέτη (CC-4047-MM-007), σε ενήλικες ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία, και οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον ένα προηγούμενο σχήμα, συμπεριλαμβανομένης της λεναλιδομίδης και είχαν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου κατά την διάρκεια ή μετά την τελευταία θεραπεία. Συνολικά 559 ασθενείς εγγράφηκαν και τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη: 281 στο σκέλος Pom+Btz+LD-Dex και 278 στο σκέλος Btz+LD-Dex. Το 54% των ασθενών ήταν άρρενες με διάμεση ηλικία για το συνολικό πληθυσμό τα 68 έτη (ελάχ., μέγ.: 27, 89 έτη). Περίπου το 70% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδα (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 από στόματος πομαλιδομίδης 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. Η δεξαμεθαζόνη χαμηλής δόσης (20 mg/ημέρα [ηλικίας ≤ 75 ετών] ή 10 mg/ημέρα [ηλικίας > 75 ετών]) χορηγήθηκε σε ασθενείς και στα δύο σκέλη της μελέτης τις Ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 και 12 ενός κύκλου 21 ημερών για τους Κύκλους 1 έως 8 και τις ημέρες 1, 2, 8 και 9 κάθε επόμενου κύκλου 21 ημερών από τον Κύκλο 9 και άνω. Οι δόσεις μειώθηκαν και η θεραπεία διακόπηκε προσωρινά ή σταμάτησε όπως απαιτήθηκε ώστε να αντιμετωπιστεί η τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.2).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο σχετικά με την αποτελεσματικότητα ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) που αξιολογήθηκε από μια Ανεξάρτητη Επιστημονική Επιτροπή Αξιολόγησης (*Independent Response Adjudication Committee, IRAC*) σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα (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 26^η 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 = βορτεζομίμη, 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.

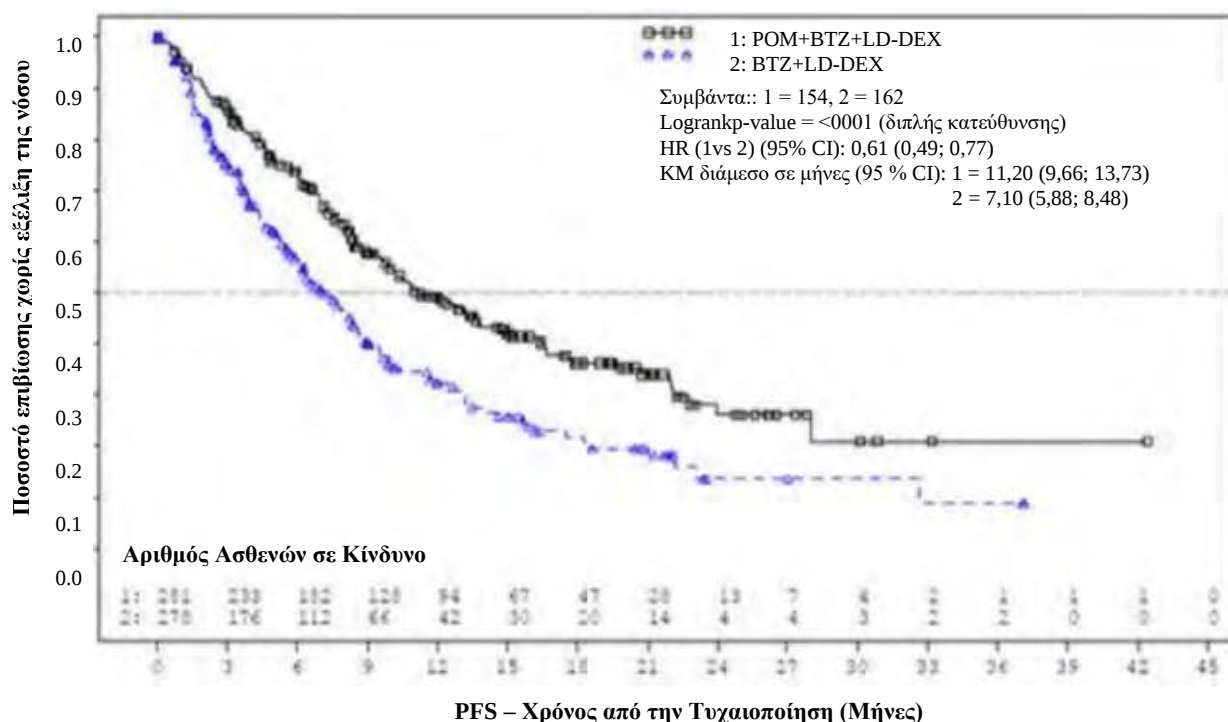
^ε Ο λόγος πιθανοτήτων είναι για Pom+Btz+LD-Dex:Btz+LD-Dex.

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

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

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

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



Αποκοπή δεδομένων: 26 Οκτ 2017

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

Πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της πομαλιδομίδης σε συνδυασμό με τη δεξαμεθαζόνη αξιολογήθηκαν σε μία Φάσης III, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσεως μελέτη (CC-4047-MM003), όπου η θεραπεία πομαλιδομίδης με χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (Pom+LD-Dex) συγκρίθηκε με μονοθεραπεία υψηλής δόσης δεξαμεθαζόνης (HD-Dex) σε ενήλικες ασθενείς με

υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία, οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένης τόσο της λεναλιδομίδης όσο και βορτεζομίνης και εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου στην τελευταία θεραπεία. Συνολικά 455 ασθενείς εγγράφηκαν στη μελέτη: 302 στο σκέλος Pom+LD-Dex και 153 στο σκέλος HD-Dex. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άρρενες (59%) και λευκοί (79%), η διάμεση ηλικία για το συνολικό πληθυσμό ήταν 64 έτη (ελάχ., μέγ.: 35, 87 έτη).

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

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο σχετικά με την αποτελεσματικότητα ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με τα κριτήρια IMWG. Για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT), ο διάμεσος χρόνος PFS σύμφωνα με την ανασκόπηση από την IRAC, με βάση τα κριτήρια IMWG ήταν 15,7 εβδομάδες (95% CI: 13,0, 20,1) στο σκέλος Pom + LD-Dex. Το εκτιμώμενο ποσοστό επιβίωσης 26 εβδομάδων χωρίς συμβάντα ήταν 35,99% ($\pm 3,46\%$). Στο σκέλος HD-Dex, ο διάμεσος χρόνος PFS ήταν 8,0 εβδομάδες (95% CI: 7,0, 9,0), το εκτιμώμενο ποσοστό επιβίωσης 26 εβδομάδων χωρίς συμβάντα ήταν 12,15% ($\pm 3,63\%$).

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

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

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

	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Λογοκρίθηκαν (Censored), n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Εξέλιξη της νόσου/Θάνατος, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Χρόνος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (εβδομάδες)		
Διάμεση ^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.

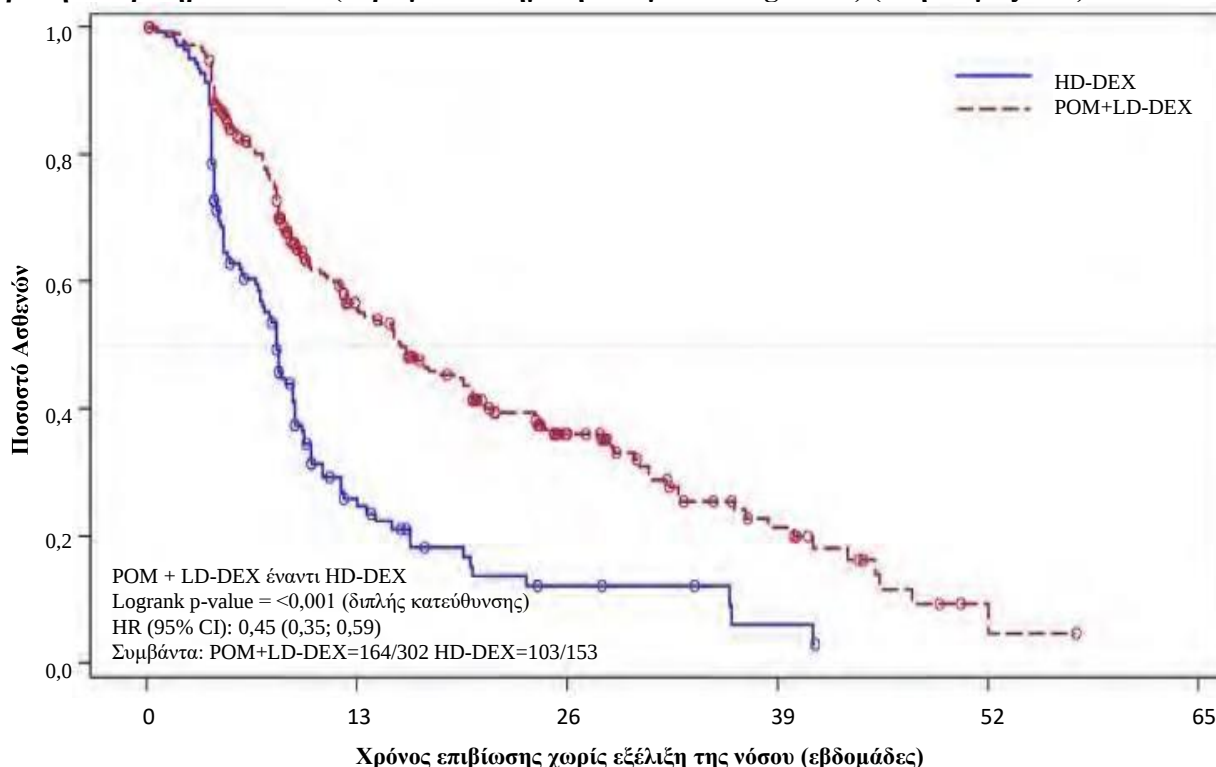
^c Με βάση το μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox που συγκρίνει τις συναρτήσεις κινδύνου που σχετίζονται με τις θεραπευτικές ομάδες, στρωματοποιημένες κατά ηλικία (≤ 75 έναντι > 75), πληθυσμό νόσων (ανθεκτικό τόσο σε λεναλιδομίδη όσο και σε βορτεζομίνη έναντι μη ανθεκτικού σε

αμφότερες τις δραστικές ουσίες) και προηγούμενο αριθμό θεραπείας κατά του μυελώματος (=2 έναντι >2)

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

Αποκοπή δεδομένων: 07 Σεπ 2012

Σχήμα 2. Χρόνος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την ανασκόπηση της IRAC 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%) από τους ασθενείς σε Pom + LD-Dex και 95 (62,1%) των ασθενών σε HD-Dex ήταν ζωντανοί την ημερομηνία αποκοπής (07 Σεπ 2012). Ο διάμεσος χρόνος συνολικής επιβίωσης από τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier δεν έχει επιτευχθεί για το σκέλος Pom + LD-Dex, αλλά αναμένεται να είναι τουλάχιστον 48 εβδομάδες, που είναι το κατώτερο όριο του 95% CI. Ο διάμεσος χρόνος συνολικής επιβίωσης για το σκέλος HD-Dex ήταν 34 εβδομάδες (95% CI: 23,4, 39,9). Το ποσοστό 1 έτους χωρίς συμβάντα ήταν 52,6% ($\pm$ 5,72%) για το σκέλος Pom + LD-Dex και 28,4% ($\pm$ 7,51%) για το σκέλος HD-Dex. Η διαφορά στη συνολική επιβίωση μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$).

Η συνολική επιβίωση συνοψίζεται στον Πίνακα 10 για τον πληθυσμό ITT. Η καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση για τον πληθυσμό ITT παρέχεται στην Σχήμα 3.

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

Πίνακας 10. Συνολική επιβίωση: Πληθυσμός ITT

	Στατιστική	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Λογοκρίθηκαν (Censored)	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)

Απεβίωσαν	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Χρόνος επιβίωσης (εβδομάδες)	Διάμεσος ^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.

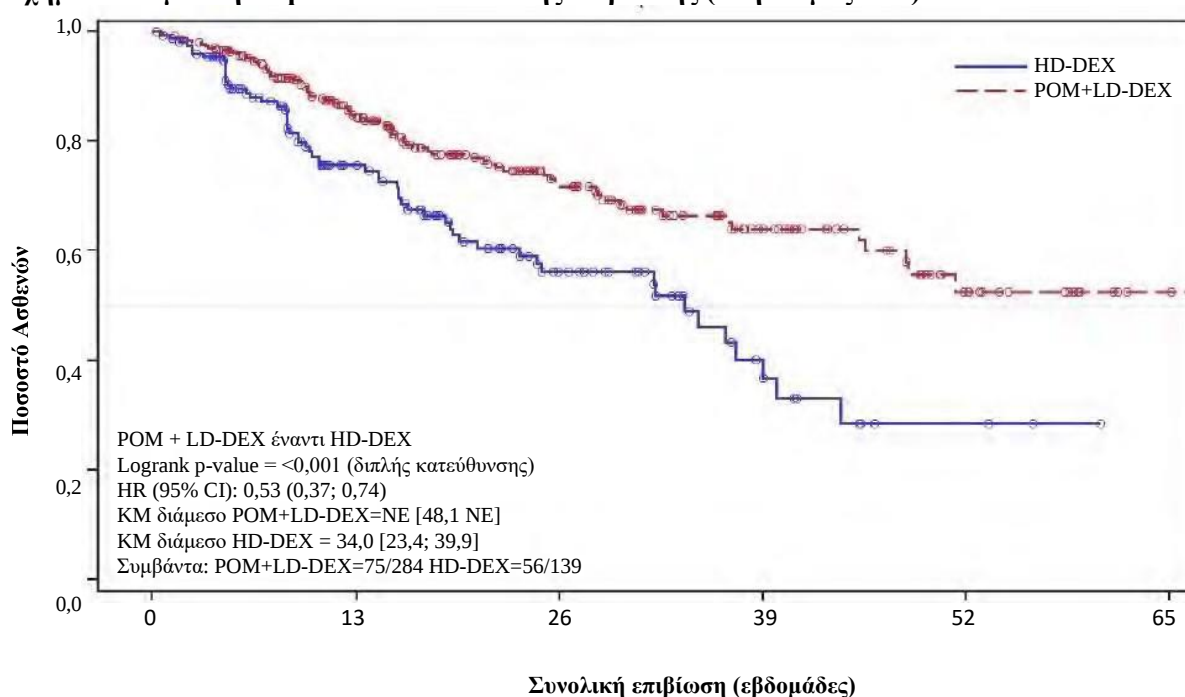
^β 95% διάστημα εμπιστοσύνης σχετικά με το διάμεσο συνολικό χρόνο επιβίωσης.

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

^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)



Αποκοπή: 07 Σεπ 2012

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Δεν καταδείχθηκε αποτελεσματικότητα στη Φάσης 2, πολυκεντρική, 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 γλοιώμα υψηλού βαθμού κακοήθειας, μυελοβλάστωμα, επενδύωμα ή γλοιώμα εγκεφαλικού στελέχους (DIPG) με πρωτοπαθή τοποθεσία στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ).

Στη μελέτη Φάσης 2, σε δύο ασθενείς στην ομάδα γλοιώματος υψηλού βαθμού κακοήθειας (N=19) επιτεύχθηκε ανταπόκριση όπως ορίζεται από το πρωτόκολλο. Σε έναν από αυτούς τους ασθενείς επιτεύχθηκε μερική ανταπόκριση (PR) και στον άλλο ασθενή επιτεύχθηκε μακροχρόνια σταθερή νόσος (SD), η οποία κατέληξε σε ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (OR) και μακροχρόνιας SD της τάξης του 10,5% (95% CI: 1,3, 33,1). Σε έναν ασθενή στην ομάδα επενδύματος (N=9) επιτεύχθηκε μακροχρόνια SD η οποία κατέληξε σε ποσοστό OR και μακροχρόνιας SD της τάξης του

11,1% (95% CI: 0,3, 48,2). Δεν παρατηρήθηκε επιβεβαιωμένη OR ή μακροχρόνια SD σε οποιονδήποτε από τους αξιολογήσιμους ασθενείς είτε στην ομάδα γλοιώματος εγκεφαλικού στελέχους (DIPG) (N=9) είτε στην ομάδα μυελοβλαστώματος (N=9). Καμία από τις 4 παράλληλες ομάδες που αξιολογήθηκαν σε αυτή τη μελέτη Φάσης 2 δεν πληρούσε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο του ποσοστού αντικειμενικής ανταπόκρισης ή μακροχρόνιας σταθερής νόσου.

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

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

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

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

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

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

χορήγηση πομαλιδομίδης σε καπνιστές, με γνωστή την επαγωγή της ισομορφής του CYP1A2 από το κάπνισμα καπνού, δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση σε πομαλιδομίδα σε σύγκριση με την έκθεση σε πομαλιδομίδα που παρατηρήθηκε σε μη καπνιστές.

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

Αποβολή

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

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

Η πομαλιδομίδα μεταβολίζεται εκτενώς πριν από την απέκκριση, με τους προκύπτοντες μεταβολίτες να αποβάλλονται κυρίως στα ούρα. Οι 3 κύριοι μεταβολίτες στα ούρα (που σχηματίζονται μέσω υδρόλυσης ή υδροξυλίωσης με επακόλουθη γλουκουρονιδίωση) ευθύνονται για περίπου 23%, 17% και 12%, αντίστοιχα, της δόσης στα ούρα. Οι εξαρτώμενοι από το CYP μεταβολίτες ευθύνονται για περίπου 43% της ολικής αποβαλλόμενης ραδιενέργειας, ενώ οι μη εξαρτώμενοι από το CYP υδρολυτικοί μεταβολίτες ευθύνονται για το 25%, και η αποβολή της αμετάβλητης πομαλιδομίδης ευθύνεται για το 10% (2% στα ούρα και 8% στα κόπρανα).

Φαρμακοκινητική πληθυσμού (ΦΚ)

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Συνολικά, τα δεδομένα συνιστούν ότι η AUC αυξήθηκε σχεδόν αναλογικά με την αύξηση της δόσης της πομαλιδομίδης, ενώ η αύξηση της $C_{\max}$ ήταν γενικά λιγότερο από αναλογική.

Η φαρμακοκινητική της πομαλιδομίδης μετά από χορηγούμενη από στόματος δόση επιπέδου 1,9 mg/m²/ημέρα έως 3,4 mg/m²/ημέρα καθορίστηκε σε 70 ασθενείς ηλικίας 4 έως 20 ετών σε ολοκληρωμένη ανάλυση μελέτης Φάσης 1 και Φάσης 2 σε υποτροπιάζοντες και εξελισσόμενους παιδιατρικούς όγκους εγκεφάλου. Τα προφίλ συγκέντρωσης-χρόνου της πομαλιδομίδης περιγράφησαν επαρκώς με ένα μονοδιαμερισματικό μοντέλο ΦΚ με απορρόφηση και αποβολή πρώτης τάξης. Η πομαλιδομίδα επέδειξε γραμμική και χρονικά αμετάβλητη ΦΚ με μέτρια μεταβλητότητα. Οι αντιπροσωπευτικές τιμές των CL/F, V_c/F , K_a , χρόνου υστέρησης της πομαλιδομίδης ήταν 3,94 L/h,

43,0 L, 1,45 h⁻¹ και 0,454 h, αντίστοιχα. Ο χρόνος ημιζωής τελικής αποβολής της πομαλιδομίδης ήταν 7,33 ώρες. Εκτός από την επιφάνεια σώματος (BSA), καμία από τις εξεταζόμενες συμμεταβλητές συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας και του φύλου δεν είχαν επίδραση στην ΦΚ της πομαλιδομίδης. Αν και η BSA προσδιορίστηκε ως μια στατιστικά σημαντική συμμεταβλητή των CL/F και Vc/F της πομαλιδομίδης, η επίδραση της BSA στις παραμέτρους έκθεσης δε θεωρήθηκε κλινικά συναφής. Γενικά, δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην ΦΚ της πομαλιδομίδης μεταξύ των παιδιών και των ενήλικων ασθενών.

Ηλικιωμένοι

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξαν ότι οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της πομαλιδομίδης δεν επηρεάστηκαν σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (ορίζεται από την κάθαρση κρεατινίνης ή τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης [eGFR]) σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (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 $\leq$ 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 απαιτούν αιμοκάθαρση (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 απαιτούν αιμοκάθαρση (CrCl < 30ml/λεπτό που απαιτεί αιμοκάθαρση) σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι μέσες αλλαγές στην έκθεση σε πομαλιδομίδα σε καθεμία από αυτές τις ομάδες νεφρικής δυσλειτουργίας δεν είναι τέτοιου μεγέθους που να απαιτούν προσαρμογές της δόσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων

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

Σε πιθήκους, η πομαλιδομίδα αξιολογήθηκε σε μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης διάρκειας 9 μηνών. Σε αυτές τις μελέτες, οι πιθήκοι έδειξαν μεγαλύτερη ευαισθησία στις επιδράσεις της πομαλιδομίδης σε σχέση με τους επίμνες. 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 πρόωμη ευθανασία 6 ζώων στη δόση 1 mg/kg/ημέρα και αποδόθηκαν σε ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις (σταφυλοκοκκική λοίμωξη, μειωμένα λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος, χρόνια φλεγμονή του παχέος εντέρου, ιστολογική λεμφοειδή έλλειψη και υποκυτταροβρίθεια του μυελού των οστών) σε υψηλές εκθέσεις πομαλιδομίδης (15πλάσια αναλογία έκθεσης σε σχέση με την κλινική δόση 4 mg). Αυτές οι ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις οδήγησαν σε πρόωμη ευθανασία 4 πιθήκων λόγω κακής κατάστασης της υγείας (υδαρή κόπρανα, ανορεξία, μειωμένη πρόσληψη τροφής και απώλεια βάρους). Η ιστοπαθολογική αξιολόγηση αυτών των ζώων έδειξε χρόνια φλεγμονή του παχέος εντέρου και ατροφία λαχνών του λεπτού εντέρου. Σταφυλοκοκκική λοίμωξη παρατηρήθηκε σε 4 πιθήκους. Από αυτά τα ζώα 3 ανταποκρίθηκαν στην αντιβιοτική θεραπεία και 1 απεβίωσε χωρίς θεραπεία. Επιπρόσθετα, ευρήματα που ταυτίζονται με οξεία μυελογενή λευχαιμία οδήγησαν σε ευθανασία 1 πιθήκου. Οι κλινικές παρατηρήσεις και οι κλινικές παθολογικές αλλοιώσεις ή και οι αλλοιώσεις του μυελού των οστών που παρατηρήθηκαν σε αυτό το ζώο συμφωνούν με ανοσοκαταστολή. Ελάχιστη ή ήπια υπερπλασία χοληφόρων πόρων με σχετιζόμενες αυξήσεις των ALP και GGT παρατηρήθηκαν επίσης σε δόση 1 mg/kg/ημέρα. Η αξιολόγηση των ζώων που ανέκαμψαν έδειξε ότι όλα τα σχετικά με τη θεραπεία ευρήματα ήταν αναστρέψιμα μετά από 8 εβδομάδες διακοπής της δόσης, εκτός από την υπερπλασία των ενδοηπατικών χοληφόρων πόρων που παρατηρήθηκε σε 1 ζώο στην ομάδα δόσης 1 mg/kg/ημέρα. Το ανώτατο επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες (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 2000 mg/kg/ημέρα. Μελέτες καρκινογόνου δράσης δεν έχουν διεξαχθεί.

Γονιμότητα και πρόωμη εμβρυϊκή ανάπτυξη

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

Ανάπτυξη εμβρύου

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

Δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα για τη μητέρα σε αυτή τη μελέτη. Επομένως, το μητρικό NOAEL ήταν 1000 mg/kg/ημέρα και το NOAEL για αναπτυξιακή τοξικότητα ήταν < 25 mg/kg/ημέρα (η AUC_{24h} ήταν 34340 ng•h/mL την Ημέρα 17 της Κύησης σε αυτή τη χαμηλότερη δόση που δοκιμάστηκε και η αναλογία έκθεσης ήταν 85πλάσια σε σχέση με μια κλινική δόση 4 mg). Σε κονίλους, η πομαλιδομίδα σε δόσεις που κυμαίνονται από 10 έως 250 mg/kg προκάλεσαν ανωμαλίες στην ανάπτυξη εμβρύου/κυήματος. Αυξημένες καρδιακές ανωμαλίες παρατηρήθηκαν σε όλες τις δόσεις με σημαντικές αυξήσεις στα 250 mg/kg/ημέρα. Στα 100 και 250 mg/kg/ημέρα, υπήρχαν ελαφριές

αυξήσεις στην απώλεια μετά την εμφύτευση και ελαφριές μειώσεις στα σωματικά βάρη των εμβρύων. Στα 250 mg/kg/ημέρα, οι εμβρυϊκές ανωμαλίες περιελάμβαναν ανωμαλίες άκρου (κεκαμμένα και/ή περιστραμμένα πρόσθια ή και οπίσθια άκρα, μη προσαρτημένο ή απόν δάκτυλο) και σχετιζόμενες σκελετικές ανωμαλίες (μη οστεοποιημένο μετακάρπιο, κακή ευθυγράμμιση φάλαγγας και μετακάρπιου, 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, αυξημένος μέσος όρος υπεράριθμων θωρακικών πλευρών και μειωμένος μέσος όρος οστεοποίησης ταρσού. Ελαφριά μείωση στην αύξηση σωματικού βάρους της μητέρας, σημαντική μείωση στα τριγλυκερίδια και σημαντική μείωση στο απόλυτο και σχετικό βάρος σπληνός παρατηρήθηκαν στα 100 και 250 mg/kg/ημέρα. Το μητρικό NOAEL ήταν 10 mg/kg/ημέρα και το NOAEL για την ανάπτυξη ήταν <10 mg/kg/ημέρα (η AUC_{24h} ήταν 418 ng•h/mL την Ημέρα της Κύησης 19 σε αυτή τη χαμηλότερη δόση που δοκιμάστηκε, η οποία ήταν παρόμοια με εκείνη που ελήφθη από μια κλινική δόση 4 mg).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Μαλτοδεξτρίνη
Στεατυλοφουμαρικό νάτριο

Κέλυφος καψακίου

Pomalidomide Zentiva 1 mg και 2 mg σκληρά καψάκια

Ζελατίνη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Pomalidomide Zentiva 3 mg σκληρά καψάκια

Ζελατίνη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Ινδικοκαρμίνιο (E132)

Pomalidomide Zentiva 4 mg σκληρά καψάκια

Ζελατίνη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Ινδικοκαρμίνιο (E132)
Ερυθροσίνη (E127)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκας (E904)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Προπυλενογλυκόλη (E1520)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από OPA/Alu/PVC//Alu ή διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης.

Μέγεθος συσκευασιών: 14x1, 21x 1, 14 και 21 σκληρών καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

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

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Τσεχική Δημοκρατία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pomalidomide Zentiva 1 mg σκληρά καψάκια

EU/1/24/1830/001
EU/1/24/1830/002
EU/1/24/1830/003
EU/1/24/1830/004

Pomalidomide Zentiva 2 mg σκληρά καψάκια

EU/1/24/1830/005

EU/1/24/1830/006

EU/1/24/1830/007

EU/1/24/1830/008

Pomalidomide Zentiva 3 mg σκληρά καψάκια

EU/1/24/1830/009

EU/1/24/1830/010

EU/1/24/1830/011

EU/1/24/1830/012

Pomalidomide Zentiva 4 mg σκληρά καψάκια

EU/1/24/1830/013

EU/1/24/1830/014

EU/1/24/1830/015

EU/1/24/1830/016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Ιουλίου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Synthon Hispania S.L.
Calle De Castello 1
08830 Sant Boi de Llobregat
Ισπανία

Synthon B.V.
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Ολλανδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
 - Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**
 1. Ο ΚΑΚ θα συμφωνήσει τις λεπτομέρειες ενός προγράμματος ελεγχόμενης πρόσβασης με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές και πρέπει να υλοποιήσει αυτό το πρόγραμμα σε εθνικό επίπεδο ώστε να διασφαλιστεί ότι:

- Πριν από τη συνταγογράφηση (όπου απαιτείται, και σε συμφωνία με την Εθνική Αρμόδια Αρχή), όλοι οι επαγγελματίες υγείας που πρόκειται να συνταγογραφήσουν (και να διανείμουν) την πομαλιδομίδη θα λάβουν ένα Εκπαιδευτικό Πακέτο του Επαγγελματία Υγείας, το οποίο θα περιέχει τα ακόλουθα:
 - ο Εκπαιδευτικό φυλλάδιο του Επαγγελματία Υγείας
 - ο Εκπαιδευτικά φυλλάδια για ασθενείς
 - ο Κάρτα ασθενούς
 - ο Έντυπα ενημέρωσης για κινδύνους
 - ο Πληροφορίες για το πού μπορεί να βρει κανείς την πιο πρόσφατη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ)
- 2. Ο ΚΑΚ θα υλοποιήσει ένα πρόγραμμα πρόληψης κύησης (PPP) σε κάθε Κράτος Μέλος. Οι λεπτομέρειες του PPP θα πρέπει να συμφωνηθούν με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές σε κάθε Κράτος Μέλος και να τεθούν σε ισχύ πριν από την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος.
- 3. Ο ΚΑΚ θα πρέπει να συμφωνήσει το περιεχόμενο του Εκπαιδευτικού Πακέτου του Επαγγελματία Υγείας με την Εθνική Αρμόδια Αρχή σε κάθε Κράτος Μέλος, πριν από την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος, και να διασφαλίσει ότι τα υλικά περιέχουν τα κύρια στοιχεία, όπως περιγράφονται παρακάτω.
- 4. Ο ΚΑΚ θα πρέπει να συμφωνήσει όσον αφορά την υλοποίηση του προγράμματος ελεγχόμενης πρόσβασης σε κάθε Κράτος Μέλος.

Κύρια στοιχεία που πρέπει να συμπεριληφθούν

Εκπαιδευτικό Πακέτο του Επαγγελματία Υγείας

Το Εκπαιδευτικό Πακέτο του Επαγγελματία Υγείας θα περιέρχει τα ακόλουθα στοιχεία:

Εκπαιδευτικό φυλλάδιο του Επαγγελματία Υγείας

- Συνοπτικό ιστορικό της πομαλιδομίδης
- Μέγιστη διάρκεια της συνταγογραφούμενης θεραπείας
 - ο 4 εβδομάδες για γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης
 - ο 12 εβδομάδες για άνδρες και γυναίκες χωρίς δυνατότητα τεκνοποίησης
- Η ανάγκη να αποφευχθεί η έκθεση εμβρύων λόγω της τερατογένεσης της πομαλιδομίδης στα ζώα και της αναμενόμενης τερατογόνου δράσης της πομαλιδομίδης στους ανθρώπους
- Καθοδήγηση σχετικά με τον χειρισμό της κυψέλης ή του καψακίου του Pomalidomide Zentiva για τους επαγγελματίες υγείας και τα άτομα που φροντίζουν ασθενείς
- Υποχρεώσεις των επαγγελματιών υγείας που πρόκειται να συνταγογραφήσουν ή να διανείμουν την πομαλιδομίδη
 - ο Ανάγκη παροχής αναλυτικών οδηγιών και ενημέρωσης στους ασθενείς
 - ο Αναγκαιότητα συμμόρφωσης των ασθενών με τις απαιτήσεις για την ασφαλή χρήση της πομαλιδομίδης
 - ο Ανάγκη παροχής στους ασθενείς του κατάλληλου εκπαιδευτικού φυλλαδίου ασθενούς, της κάρτας ασθενούς ή/και ισοδύναμου εργαλείου
- Υποδείξεις ασφαλείας προς όλους τους ασθενείς
 - ο Περιγραφή και διαχείριση της θρομβοπενίας συμπεριλαμβανομένων των ποσοστών εμφάνισης από κλινικές μελέτες
 - ο Περιγραφή και διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας
 - ο Τοπικές ρυθμίσεις για κάθε χώρα για τη συνταγογράφηση πομαλιδομίδης προς διανομή
 - ο Ότι όλα τα αχρησιμοποίητα καψάκια θα πρέπει να επιστραφούν στον φαρμακοποιό στο τέλος της θεραπείας
 - ο Ότι ο ασθενής δεν πρέπει να δώσει αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (καθώς και κατά τη διάρκεια προσωρινών διακοπών της δόσης) και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της πομαλιδομίδης
- Περιγραφή του PPP και κατηγοριοποίηση των ασθενών με βάση το φύλο και τη δυνατότητα τεκνοποίησης

- Αλγόριθμος για την υλοποίηση του PPP
- Ορισμός των γυναικών με δυνατότητα τεκνοποίησης και ενέργειες στις οποίες πρέπει να προβεί ο συνταγογράφων ιατρός εάν δεν είναι σίγουρος
- Υποδείξεις ασφαλείας για γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης
 - Ανάγκη να αποφευχθεί η έκθεση εμβρύων
 - Περιγραφή του PPP
 - Ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη (ακόμα και εάν η γυναίκα έχει αμηνόρροια) και ορισμός της αποτελεσματικής αντισύλληψης
 - Ότι εάν χρειαστεί να αλλάξει ή να σταματήσει να χρησιμοποιεί τη μέθοδο αντισύλληψής της θα πρέπει να ενημερώσει:
 - Τον ιατρό που συνταγογραφεί την αντισύλληψή της ότι είναι σε αγωγή με πομαλιδομίδη
 - Τον ιατρό που συνταγογραφεί πομαλιδομίδη ότι έχει σταματήσει ή έχει αλλάξει τη μέθοδο αντισύλληψής της
 - Προγραμματισμός τεστ εγκυμοσύνης
 - Υποδείξεις για τα κατάλληλα τεστ
 - Πριν την έναρξη της θεραπείας
 - Κατά τη διάρκεια της θεραπείας ανάλογα με τη μέθοδο αντισύλληψης
 - Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας
 - Ανάγκη άμεσης διακοπής της πομαλιδομίδης σε περίπτωση υποψίας κύησης
 - Ανάγκη άμεσης ενημέρωσης του θεράποντος ιατρού σε περίπτωση υποψίας κύησης
- Υποδείξεις ασφαλείας για τους άνδρες
 - Ανάγκη να αποφευχθεί η έκθεση εμβρύων
 - Ανάγκη χρήσης προφυλακτικών εάν η σεξουαλική σύντροφος είναι έγκυος ή γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης που δεν χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη (ακόμα και αν ο άνδρας έχει υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου)
 - Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πομαλιδομίδη
 - Για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την τελική δόση
 - Ότι δεν πρέπει να δώσει σπέρμα ή σπερματοζωάρια κατά τη διάρκεια της θεραπείας (καθώς και κατά τη διάρκεια προσωρινών διακοπών της δόσης) και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με πομαλιδομίδη
 - Ότι θα ενημερωθεί άμεσα ο θεράπων ιατρός σε περίπτωση που η σύντροφος του ασθενούς μείνει έγκυος ενόσω ο ασθενής λαμβάνει πομαλιδομίδη ή σε μικρό χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή της πομαλιδομίδης
- Απαιτήσεις σε περίπτωση κύησης
 - Οδηγίες για άμεση διακοπή της πομαλιδομίδης σε περίπτωση υποψίας κύησης, σε περίπτωση γυναικών ασθενών
 - Ανάγκη παραπομπής του/της ασθενούς σε ιατρό ειδικευμένο ή πεπειραμένο στις διαμαρτίες διάπλασης και τη διάγνυσή τους για αξιολόγηση και καθοδήγηση
 - Τοπικά στοιχεία επικοινωνίας για την άμεση αναφορά κάθε υποψίας κύησης
- Τοπικά στοιχεία επικοινωνίας για την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εκπαιδευτικά φυλλάδια για ασθενείς

Τα εκπαιδευτικά φυλλάδια για ασθενείς θα πρέπει να είναι 3 τύπων:

- Φυλλάδιο για γυναίκες ασθενείς με δυνατότητα τεκνοποίησης και τον σύντροφό τους
- Φυλλάδιο για γυναίκες ασθενείς που δεν έχουν δυνατότητα τεκνοποίησης
- Φυλλάδιο για άνδρες ασθενείς

Όλα τα εκπαιδευτικά φυλλάδια για ασθενείς πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα στοιχεία:

- Ότι η πομαλιδομίδη είναι τερατογόνα στα ζώα και αναμένεται να έχει τερατογόνο δράση στους ανθρώπους
- Ότι η πομαλιδομίδη μπορεί να προκαλέσει θρομβοπενία και την ανάγκη για τακτικές αιματολογικές εξετάσεις

- Περιγραφή της κάρτας ασθενούς και της αναγκαιότητάς της
- Καθοδήγηση σχετικά με τον χειρισμό της πομαλιδομίδης για τους ασθενείς, τα άτομα που τους φροντίζουν και τα μέλη της οικογένειας
- Εθνικές ή άλλες ισχύουσες ειδικές ρυθμίσεις για τη συνταγογράφηση της πομαλιδομίδης που πρόκειται να διανεμηθεί
- Ότι ο ασθενής δεν πρέπει να δώσει την πομαλιδομίδα σε άλλους
- Ότι ο ασθενής δεν πρέπει να δώσει αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (καθώς και κατά τη διάρκεια προσωρινών διακοπών της δόσης) και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με πομαλιδομίδα
- Ότι ο ασθενής πρέπει να ενημερώσει τον ιατρό του για οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες
- Ότι όλα τα χρησιμοποιήσιμα καψάκια θα πρέπει να επιστραφούν στον φαρμακοποιό στο τέλος της θεραπείας

Οι παρακάτω πληροφορίες θα πρέπει επίσης να παρέχονται στο αντίστοιχο φυλλάδιο:

Φυλλάδιο για γυναίκες ασθενείς με δυνατότητα τεκνοποίησης

- Ανάγκη να αποφευχθεί η έκθεση εμβρύων
- Περιγραφή του PPP
- Ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη και ορισμός της αποτελεσματικής αντισύλληψης
- Ότι εάν χρειαστεί να αλλάξει ή να σταματήσει να χρησιμοποιεί τη μέθοδο αντισύλληψής της θα πρέπει να ενημερώσει:
 - ο Τον ιατρό που συνταγογραφεί την αντισύλληψή της ότι είναι σε αγωγή με πομαλιδομίδα
 - ο Τον ιατρό που συνταγογραφεί πομαλιδομίδα ότι έχει σταματήσει ή έχει αλλάξει τη μέθοδο αντισύλληψής της
- Προγραμματισμός τεστ εγκυμοσύνης
 - ο Πριν την έναρξη της θεραπείας
 - ο Κατά τη διάρκεια της θεραπείας (καθώς και κατά τη διάρκεια προσωρινών διακοπών της δόσης), τουλάχιστον κάθε 4 εβδομάδες, εκτός από την περίπτωση επιβεβαιωμένης σαλπιγγικής στείρωσης
 - ο Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας
- Ανάγκη άμεσης διακοπής της πομαλιδομίδης σε περίπτωση υποψίας κύησης
- Ανάγκη άμεσης επικοινωνίας με τον ιατρό σε περίπτωση υποψίας κύησης

Φυλλάδιο για άνδρες ασθενείς

- Ανάγκη να αποφευχθεί η έκθεση εμβρύων
- Ανάγκη χρήσης προφυλακτικών εάν η σεξουαλική σύντροφος είναι έγκυος ή γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης που δεν χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη (ακόμα και αν ο άνδρας έχει υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου)
 - ο Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πομαλιδομίδα (καθώς και κατά τη διάρκεια προσωρινών διακοπών της δόσης)
 - ο Για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την τελική δόση
- Ότι εάν η σύντροφός του μείνει έγκυος, πρέπει να ενημερώσει άμεσα τον θεράποντα ιατρό του
- Ότι δεν πρέπει να δώσει σπέρμα ή σπερματοζωάρια κατά τη διάρκεια της θεραπείας (καθώς και κατά τη διάρκεια προσωρινών διακοπών της δόσης) και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με πομαλιδομίδα

Κάρτα ασθενούς ή ισοδύναμο εργαλείο

Η κάρτα ασθενούς πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα στοιχεία:

- Επιβεβαίωση ότι έχει πραγματοποιηθεί κατάλληλη ενημέρωση
- Τεκμηρίωση της κατάστασης δυνατότητας τεκνοποίησης
- Κουτάκι (ή κάτι παρόμοιο) το οποίο ο θεράπων ιατρός σημειώνει για να επιβεβαιώσει ότι ο ασθενής χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη (εάν η γυναίκα έχει δυνατότητα τεκνοποίησης)

- Ημερομηνίες και αποτελέσματα των τεστ εγκυμοσύνης

Έντυπα Ενημέρωσης για κινδύνους

Τα έντυπα ενημέρωσης για κινδύνους πρέπει να είναι 3 τύπων:

- Για γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης
- Για γυναίκες που δεν έχουν δυνατότητα τεκνοποίησης
- Για άνδρα ασθενή

Όλα τα έντυπα ενημέρωσης για κινδύνους θα πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα στοιχεία:

- προειδοποίηση για τον κίνδυνο τερατογόνου δράσης
- οι ασθενείς λαμβάνουν την κατάλληλη ενημέρωση πριν την έναρξη της θεραπείας
- επιβεβαίωση της κατανόησης του ασθενή σε ότι αφορά τον κίνδυνο με πομαλιδομίδη και τα PPP μέτρα
- ημερομηνία ενημέρωσης
- λεπτομέρειες για τον ασθενή, υπογραφή και ημερομηνία
- όνομα του ιατρού που συνταγογραφεί, υπογραφή και ημερομηνία
- στόχος αυτού του εγγράφου, όπως αναφέρεται στο PPP: «Στόχος του εντύπου ενημέρωσης για κινδύνους είναι η προστασία των ασθενών και των πιθανών εμβρύων διασφαλίζοντας ότι οι ασθενείς είναι πλήρως ενημερωμένοι και κατανοούν τον κίνδυνο τερατογένεσης και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χρήση της πομαλιδομίδης. Δεν αποτελεί σύμβαση και δεν απαλλάσσει κανέναν από τις ευθύνες του σχετικά με την ασφαλή χρήση του προϊόντος και την πρόληψη της έκθεσης του εμβρύου.»

Τα έντυπα ενημέρωσης για κινδύνους για τις γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να περιλαμβάνουν επίσης:

- Επιβεβαίωση ότι ο ιατρός έχει συζητήσει τα ακόλουθα:
 - την ανάγκη αποφυγής έκθεσης του εμβρύου
 - ότι εάν είναι έγκυος ή σκοπεύει να μείνει, δεν πρέπει να πάρει πομαλιδομίδη
 - ότι κατανοεί την ανάγκη αποφυγής της πομαλιδομίδης κατά τη διάρκεια της κύησης και την ανάγκη χρήσης αποτελεσματικών μέτρων αντισύλληψης, αδιάλειπτα, για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας
 - ότι εάν χρειαστεί να αλλάξει ή να σταματήσει να χρησιμοποιεί τη μέθοδο αντισύλληψής της, θα πρέπει να ενημερώσει:
 - τον ιατρό που της συνταγογραφεί την αντισύλληψη ότι η ίδια λαμβάνει την πομαλιδομίδη
 - τον ιατρό που της συνταγογραφεί την πομαλιδομίδη ότι η ίδια έχει σταματήσει ή έχει αλλάξει τη μέθοδο αντισύλληψής της
 - την ανάγκη διεξαγωγής τεστ εγκυμοσύνης, δηλαδή πριν τη θεραπεία, τουλάχιστον κάθε 4 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά τη θεραπεία
 - την ανάγκη άμεσης διακοπής της πομαλιδομίδης σε περίπτωση υποψίας κύησης
 - την ανάγκη άμεσης επικοινωνίας με τον ιατρό τους σε περίπτωση υποψίας κύησης
 - ότι δεν πρέπει να μοιράζεται το φαρμακευτικό προϊόν της με άλλους
 - ότι δεν πρέπει να δώσει αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (καθώς και κατά τη διάρκεια προσωρινών διακοπών της δόσης) και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με πομαλιδομίδη
 - ότι πρέπει να επιστρέψει τα αχρησιμοποιήτα καψάκια στον φαρμακοποιό στο τέλος της θεραπείας

Τα έντυπα ενημέρωσης για κινδύνους για τις γυναίκες χωρίς δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να περιλαμβάνουν επίσης:

- Επιβεβαίωση ότι ο ιατρός έχει συζητήσει τα ακόλουθα:

- ότι δεν πρέπει να μοιράζεται το φαρμακευτικό προϊόν της με άλλους
- ότι δεν πρέπει να δώσει αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (καθώς και κατά τη διάρκεια προσωρινών διακοπών της δόσης) και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με πομαλιδομίδη
- ότι πρέπει να επιστρέψει τα αχρησιμοποίητα καψάκια στον φαρμακοποιό στο τέλος της θεραπείας

Τα έντυπα ενημέρωσης για κινδύνους για άνδρες ασθενείς θα πρέπει να περιλαμβάνουν επίσης:

- Επιβεβαίωση ότι ο ιατρός έχει συζητήσει τα ακόλουθα:

- την ανάγκη αποφυγής έκθεσης του εμβρύου
- ότι η πομαλιδομίδη είναι παρούσα στο ανθρώπινο σπέρμα και την ανάγκη να χρησιμοποιεί προφυλακτικό αν η σεξουαλική του σύντροφος είναι έγκυος ή γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης που δεν χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη (ακόμα και αν ο άνδρας έχει υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου)
- ότι εάν η σύντροφός του μείνει έγκυος θα πρέπει ο ίδιος να ενημερώσει αμέσως τον θεράποντα ιατρό του και να χρησιμοποιεί πάντα προφυλακτικό
- ότι δεν πρέπει να μοιράζεται το φαρμακευτικό προϊόν με άλλους
- ότι δεν πρέπει να δωρίσει αίμα ή σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (καθώς και κατά τη διάρκεια προσωρινών διακοπών της δόσης) και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με πομαλιδομίδη
- ότι πρέπει να επιστρέψει τα αχρησιμοποίητα καψάκια στον φαρμακοποιό στο τέλος της θεραπείας

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pomalidomide Zentiva 1 mg σκληρά καψάκια

πομαλιδομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 1 mg πομαλιδομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14x1 σκληρά καψάκια

21x1 σκληρά καψάκια

14 σκληρά καψάκια

21 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΠΡΟΣΟΧΗ: Κίνδυνος σοβαρών συγγενών διαμαρτιών. Να μη χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη ή τον θηλασμό. Πρέπει να ακολουθείτε το Πρόγραμμα Πρόληψης Κύησης του Pomalidomide Zentiva.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Το αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να επιστρέφεται στον φαρμακοποιό.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Τσεχική Δημοκρατία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1830/001 14 σκληρά καψάκια
EU/1/24/1830/002 14x1 σκληρά καψάκια
EU/1/24/1830/003 21 σκληρά καψάκια
EU/1/24/1830/004 21x1 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pomalidomide Zentiva 1 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pomalidomide Zentiva 1 mg σκληρά καψάκια

πομαλιδομίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Λογότυπο Zentiva

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pomalidomide Zentiva 2 mg σκληρά καψάκια

πομαλιδομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 2 mg πομαλιδομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14x1 σκληρά καψάκια

21x1 σκληρά καψάκια

14 σκληρά καψάκια

21 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΠΡΟΣΟΧΗ: Κίνδυνος σοβαρών συγγενών διαμαρτιών. Να μη χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη ή τον θηλασμό. Πρέπει να ακολουθείτε το Πρόγραμμα Πρόληψης Κύησης του Pomalidomide Zentiva.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Το αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να επιστρέφεται στον φαρμακοποιό.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Τσεχική Δημοκρατία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1830/005 14 σκληρά καψάκια
EU/1/24/1830/006 14x1 σκληρά καψάκια
EU/1/24/1830/007 21 σκληρά καψάκια
EU/1/24/1830/008 21x1 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pomalidomide Zentiva 2 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pomalidomide Zentiva 2 mg σκληρά καψάκια

πομαλιδομίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Λογότυπο Zentiva

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pomalidomide Zentiva 3 mg σκληρά καψάκια

πομαλιδομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 3 mg πομαλιδομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14x1 σκληρά καψάκια

21x1 σκληρά καψάκια

14 σκληρά καψάκια

21 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΠΡΟΣΟΧΗ: Κίνδυνος σοβαρών συγγενών διαμαρτιών. Να μη χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη ή τον θηλασμό. Πρέπει να ακολουθείτε το Πρόγραμμα Πρόληψης Κύησης του Pomalidomide Zentiva.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Το αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να επιστρέφεται στον φαρμακοποιό.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Τσεχική Δημοκρατία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1830/009 σκληρά καψάκια
EU/1/24/1830/010 14x1 σκληρά καψάκια
EU/1/24/1830/011 21 σκληρά καψάκια
EU/1/24/1830/012 21x1 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pomalidomide Zentiva 3 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pomalidomide Zentiva 3 mg σκληρά καψάκια

πομαλιδομίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Λογότυπο Zentiva

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pomalidomide Zentiva 4 mg σκληρά καψάκια

πομαλιδομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 4 mg πομαλιδομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14x1 σκληρά καψάκια

21x1 σκληρά καψάκια

14 σκληρά καψάκια

21 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΠΡΟΣΟΧΗ: Κίνδυνος σοβαρών συγγενών διαμαρτιών. Να μη χρησιμοποιείται κατά την γκυμοσύνη ή τον θηλασμό. Πρέπει να ακολουθείτε το Πρόγραμμα Πρόληψης Κύησης του Pomalidomide Zentiva.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Το αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να επιστρέφεται στον φαρμακοποιό.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Τσεχική Δημοκρατία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1830/013 14 σκληρά καψάκια
EU/1/24/1830/014 14x1 σκληρά καψάκια
EU/1/24/1830/015 21 σκληρά καψάκια
EU/1/24/1830/016 21x1 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pomalidomide Zentiva 4 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pomalidomide Zentiva 4 mg σκληρά καψάκια

πομαλιδομίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Λογότυπο Zentiva

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Pomalidomide Zentiva 1 mg σκληρά καψάκια
Pomalidomide Zentiva 2 mg σκληρά καψάκια
Pomalidomide Zentiva 3 mg σκληρά καψάκια
Pomalidomide Zentiva 4 mg σκληρά καψάκια
πομαλιδομίδη

Το Pomalidomide Zentiva αναμένεται να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες και ενδέχεται να οδηγήσει σε θάνατο ενός αγέννητου μωρού.

- Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος ή θα μπορούσατε να μείνετε έγκυος.
- Πρέπει να ακολουθείτε τις συστάσεις αντισύλληψης που περιγράφονται σε αυτό το φυλλάδιο.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Pomalidomide Zentiva και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Pomalidomide Zentiva
3. Πώς να πάρετε το Pomalidomide Zentiva
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Pomalidomide Zentiva
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Pomalidomide Zentiva και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Pomalidomide Zentiva

Το Pomalidomide Zentiva περιέχει τη δραστική ουσία «πομαλιδομίδη». Αυτό το φάρμακο σχετίζεται με τη θαλιδομίδη και ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα (της φυσικής άμυνας του σώματος).

Ποια είναι η χρήση του Pomalidomide Zentiva

Το Pomalidomide Zentiva χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με έναν τύπο καρκίνου που ονομάζεται «πολλαπλό μυέλωμα».

Το Pomalidomide Zentiva χρησιμοποιείται είτε με:

- **δύο άλλα φάρμακα** που ονομάζονται «βορτεζομίμη» (ένας τύπος φαρμάκου χημειοθεραπείας) και «δεξαμεθαζόνη» (ένα αντιφλεγμονώδες φάρμακο) σε άτομα που έχουν λάβει τουλάχιστον μία άλλη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της λεναλιδομίδης.

Ή

- **με ένα άλλο φάρμακο** που ονομάζεται «δεξαμεθαζόνη» σε άτομα των οποίων το μυέλωμα έχει επιδεινωθεί, παρότι έχουν λάβει τουλάχιστον δύο άλλες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της λεναλιδομίδης και της βορτεζομίδης.

Τι είναι το πολλαπλό μυέλωμα

Το πολλαπλό μυέλωμα είναι ένας τύπος καρκίνου που επηρεάζει ένα συγκεκριμένο τύπο λευκών αιμοσφαιρίων (που ονομάζονται «κύτταρα πλάσματος»). Αυτά τα κύτταρα αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα και συσσωρεύονται στο μυελό των οστών. Αυτό οδηγεί σε βλάβη των οστών και των νεφρών.

Γενικά το πολλαπλό μυέλωμα δεν μπορεί να θεραπευθεί. Ωστόσο, η θεραπεία μπορεί να ελαττώσει τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου ή να τα κάνει να εξαφανιστούν για ένα χρονικό διάστημα. Όταν συμβαίνει αυτό, ονομάζεται «απόκριση».

Πώς δρα το Pomalidomide Zentiva

Το Pomalidomide Zentiva δρα με μια σειρά από διαφορετικούς τρόπους:

- σταματώντας την ανάπτυξη των κυττάρων του μυελώματος
- ενεργοποιώντας το ανοσοποιητικό σύστημα ώστε να επιτεθεί στα καρκινικά κύτταρα
- διακόπτοντας το σχηματισμό των αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν τα καρκινικά κύτταρα.

Το όφελος της χρήσης του Pomalidomide Zentiva με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη

Όταν το Pomalidomide Zentiva χρησιμοποιείται με τη βορτεζομίμη και τη δεξαμεθαζόνη σε άτομα που έχουν λάβει τουλάχιστον μία άλλη θεραπεία, μπορεί να σταματήσει την επιδείνωση του πολλαπλού μυελώματος:

- Κατά μέσο όρο, το Pomalidomide Zentiva όταν χρησιμοποιήθηκε με τη βορτεζομίμη και τη δεξαμεθαζόνη διέκοψε την επανεμφάνιση του πολλαπλού μυελώματος για έως και 11 μήνες σε σύγκριση με 7 μήνες για εκείνους τους ασθενείς οι οποίοι χρησιμοποιούσαν μόνο βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη.

Το όφελος της χρήσης του Pomalidomide Zentiva με δεξαμεθαζόνη

Όταν το Pomalidomide Zentiva χρησιμοποιείται με τη δεξαμεθαζόνη σε άτομα που έχουν λάβει τουλάχιστον δύο άλλες θεραπείες, μπορεί να σταματήσει την επιδείνωση του πολλαπλού μυελώματος:

- Κατά μέσο όρο, το Pomalidomide Zentiva όταν χρησιμοποιήθηκε με τη δεξαμεθαζόνη διέκοψε την επανεμφάνιση του πολλαπλού μυελώματος για έως και 4 μήνες σε σύγκριση με 2 μήνες για εκείνους τους ασθενείς οι οποίοι χρησιμοποιούσαν μόνο δεξαμεθαζόνη.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Pomalidomide Zentiva

Μην πάρετε το Pomalidomide Zentiva:

- εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος, διότι **το Pomalidomide Zentiva αναμένεται να προκαλέσει βλάβη σε αγέννητο μωρό** (Οι άνδρες και οι γυναίκες που λαμβάνουν αυτό το φάρμακο πρέπει να διαβάσουν την παράγραφο, «Κύηση, αντισύλληψη και θηλασμός – πληροφορίες για γυναίκες και άνδρες» παρακάτω).
- εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, εκτός εάν λαμβάνετε όλα τα απαραίτητα μέτρα για να εμποδίσετε μια ενδεχόμενη κύηση (βλ. «Κύηση, αντισύλληψη και θηλασμός – πληροφορίες για γυναίκες και άνδρες»). Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, ο γιατρός σας θα καταγράψει μαζί με κάθε συνταγή ότι έχουν ληφθεί τα απαραίτητα μέτρα και θα σας χορηγήσει αυτήν την επιβεβαίωση.
- σε περίπτωση αλλεργίας στην πομαλιδομίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν νομίζετε ότι μπορεί να έχετε αλλεργία στο φάρμακο, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.

Εάν δεν είστε βέβαιοι εάν οποιαδήποτε από τις παραπάνω προϋποθέσεις ισχύει για εσάς, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Pomalidomide Zentiva.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Pomalidomide Zentiva εάν:

- είχατε κατά το παρελθόν θρόμβους στο αίμα σας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Pomalidomide Zentiva υπάρχει αυξημένος κίνδυνος να δημιουργηθούν θρομβώσεις στις φλέβες

και στις αρτηρίες σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει να λάβετε πρόσθετες θεραπείες (π.χ. βαρφαρίνη) ή να μειώσει τη δόση του Pomalidomide Zentiva για να μειωθεί η πιθανότητα δημιουργίας θρόμβων στο αίμα.

- είχατε ποτέ εμφανίσει αλλεργική αντίδραση όπως εξάνθημα, κνησμό, οίδημα, ζάλη ή δυσκολία στην αναπνοή κατά τη διάρκεια λήψης σχετικών φαρμάκων που λέγονται είτε «θαλιδομίδη» ή «λεναλιδομίδη».
- είχατε μια καρδιακή προσβολή, έχετε καρδιακή ανεπάρκεια, έχετε δυσκολίες αναπνοής ή εάν καπνίζετε, έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση ή υψηλά επίπεδα χοληστερόλης.
- έχετε υψηλό συνολικό φορτίο όγκου σε όλο το σώμα, συμπεριλαμβανομένου του μυελού των οστών σας. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε μια κατάσταση όπου οι όγκοι αποδομούνται και προκαλούν ασυνήθη επίπεδα χημικών ουσιών στο αίμα που μπορούν να οδηγήσουν σε νεφρική ανεπάρκεια. Ενδέχεται επίσης να εμφανίσετε έναν ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό. Αυτή η κατάσταση λέγεται σύνδρομο λύσης όγκου.
- έχετε ή είχατε νευροπάθεια (νευρική βλάβη που προκαλεί μυρμήγκιασμα ή πόνο στα χέρια ή στα πόδια σας).
- έχετε ή είχατε ποτέ λοίμωξη από ηπατίτιδα Β. Η θεραπεία με Pomalidomide Zentiva μπορεί να προκαλέσει την επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που φέρουν τον ιό, με αποτέλεσμα την επανεμφάνιση της λοίμωξης. Ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγξει εάν είχατε ποτέ λοίμωξη από ηπατίτιδα Β.
- εκδηλώσετε ή έχετε εκδηλώσει στο παρελθόν έναν συνδυασμό από οποιαδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα: εξάνθημα στο πρόσωπο ή εκτεταμένο εξάνθημα, ερυθρό δέρμα, υψηλό πυρετό, συμπτώματα γριπώδους συνδρομής, διογκωμένους λεμφαδένες [σημεία μιας σοβαρής δερματικής αντίδρασης που ονομάζεται φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) ή σύνδρομο υπερευαισθησίας σε φάρμακο, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (toxic epidermal necrolysis, TEN) ή σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS). Βλέπε επίσης παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες».

Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που λαμβάνουν θεραπεία με πομαλιδομίδη ενδέχεται να αναπτύξουν πρόσθετους τύπους καρκίνου και επομένως ο γιατρός σας θα πρέπει να αξιολογήσει προσεκτικά το όφελος και τον κίνδυνο όταν σας συνταγογραφείται αυτό το φάρμακο.

Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά από αυτήν, σε περίπτωση που παρατηρήσετε θολή όραση, απώλεια όρασης ή διπλωπία, δυσκολία στην ομιλία, αδυναμία στα χέρια ή στα πόδια, αλλαγή στον τρόπο βάδισης ή προβλήματα ισορροπίας, επίμονο μούδιασμα, μειωμένη αίσθηση ή απώλεια αίσθησης, απώλεια μνήμης ή σύγχυση. Όλα αυτά μπορεί να αποτελούν συμπτώματα μιας σοβαρής και δυνητικά θανατηφόρας πάθησης του εγκεφάλου γνωστής ως προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ). Εάν είχατε τα συμπτώματα αυτά πριν από τη θεραπεία με το Pomalidomide Zentiva, ενημερώστε τον γιατρό σας σχετικά με οποιαδήποτε αλλαγή στα συμπτώματα αυτά.

Στο τέλος της θεραπείας, πρέπει να επιστρέψετε όλα τα μη χρησιμοποιημένα καψάκια στον φαρμακοποιό.

Κύηση, αντισύλληψη και θηλασμός – πληροφορίες για γυναίκες και άνδρες

Τα παρακάτω πρέπει να ακολουθούνται όπως αναφέρεται στο Πρόγραμμα Πρόληψης Κύησης του Pomalidomide Zentiva. Οι γυναίκες που παίρνουν το Pomalidomide Zentiva δεν πρέπει να μείνουν έγκυες και οι άνδρες δεν πρέπει να τεκνοποιήσουν. Αυτό γιατί η πομαλιδομίδη αναμένεται να βλάψει το έμβρυο. Εσείς και ο (η) σύντροφός σας θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Γυναίκες

Μην πάρετε το Pomalidomide Zentiva εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Αυτό γιατί το φάρμακο αυτό αναμένεται να βλάψει το έμβρυο. Προτού αρχίσετε τη θεραπεία, πρέπει να πείτε στον γιατρό σας εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, ακόμα και αν νομίζετε ότι αυτό είναι απίθανο.

Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος:

- πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας, για όλη τη διάρκεια που λαμβάνετε θεραπεία και τουλάχιστον μέχρι 4 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας. Μιλήστε με τον γιατρό σας για την καλύτερη μέθοδο αντισύλληψης για εσάς.
- κάθε φορά που ο γιατρός σας γράφει μια συνταγή, αυτός θα πρέπει να βεβαιωθεί ότι κατανοείτε τα απαραίτητα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται για την αποφυγή της κύησης.
- ο γιατρός σας θα κανονίσει να κάνετε τεστ εγκυμοσύνης πριν από τη θεραπεία, τουλάχιστον κάθε 4 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας.

Εάν μείνετε έγκυος παρά τα μέτρα πρόληψης:

- πρέπει να σταματήσετε τη θεραπεία αμέσως και να ενημερώσετε πάραυτα τον γιατρό σας.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Pomalidomide Zentiva περνά στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευθεί εάν θα πρέπει να σταματήσετε ή να συνεχίσετε το θηλασμό.

Ανδρες

Το Pomalidomide Zentiva περνά στο ανθρώπινο σπέρμα.

- Εάν η σύντροφός σας είναι έγκυος ή μπορεί να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε προφυλακτικά για όλη τη διάρκεια που λαμβάνετε θεραπεία και για 7 ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας.
- Εάν η σύντροφός σας μείνει έγκυος ενόσω παίρνετε το Pomalidomide Zentiva, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως. Η σύντροφός σας θα πρέπει επίσης να ενημερώσει τον γιατρό της αμέσως.

Δεν θα πρέπει να δώσετε σπέρμα ή σπερματοζωάρια κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας.

Αιμοδοσία και εξετάσεις αίματος

Δεν πρέπει να δωρίσετε αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας.

Πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Pomalidomide Zentiva θα κάνετε τακτικές αιματολογικές εξετάσεις. Αυτό γιατί το φάρμακό σας μπορεί να προκαλέσει μείωση του αριθμού των αιμοσφαιρίων που βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων (λευκοκύτταρα) και του αριθμού των κυττάρων που βοηθούν στη διακοπή της αιμορραγίας (αιμοπετάλια).

Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας ζητήσει να κάνετε εξέταση αίματος:

- πριν τη θεραπεία
- κάθε εβδομάδα για τις πρώτες 8 εβδομάδες της θεραπείας
- τουλάχιστον κάθε μήνα μετά από αυτό το διάστημα, για όσο παίρνετε το Pomalidomide Zentiva.

Ως αποτέλεσμα αυτών των εξετάσεων, ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση του Pomalidomide Zentiva ή να σταματήσει τη θεραπεία σας. Ο γιατρός μπορεί επίσης να προσαρμόσει τη δόση ή να διακόψει το φάρμακο λόγω της γενικής κατάστασης της υγείας σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Pomalidomide Zentiva δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και νέους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Pomalidomide Zentiva

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το Pomalidomide Zentiva μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων άλλων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Pomalidomide Zentiva.

Ειδικότερα, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Pomalidomide Zentiva αν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- ορισμένα αντιμυκητιασικά όπως η κετοконаζόλη
- ορισμένα αντιβιοτικά (για παράδειγμα σιπροφλοξασίνη, ενοξασίνη)
- συγκεκριμένα αντικαταθλιπτικά όπως η φλουβοξαμίνη.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Ορισμένα άτομα αισθάνονται κόπωση, ζάλη, λιποθυμία, σύγχυση ή ότι έχουν μειωμένη εγρήγορση όταν παίρνουν το Pomalidomide Zentiva. Αν αυτό συμβεί σε εσάς, μην οδηγείτε ή μη χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το Pomalidomide Zentiva περιέχει νάτριο

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

3. Πώς να πάρετε το Pomalidomide Zentiva

Το Pomalidomide Zentiva πρέπει να χορηγείται σε εσάς από έναν γιατρό πεπειραμένο στην αντιμετώπιση του πολλαπλού μυελώματος.

Πάντοτε να παίρνετε τα φάρμακά σας αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πότε να πάρετε το Pomalidomide Zentiva με άλλα φάρμακα

Το Pomalidomide Zentiva με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη

- Ανατρέξτε στα φύλλα οδηγιών χρήσης της βορτεζομίμης και της δεξαμεθαζόνης για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση και τις επιδράσεις τους.
- Το Pomalidomide Zentiva, η βορτεζομίμη και η δεξαμεθαζόνη λαμβάνονται σε «κύκλους θεραπείας». Κάθε κύκλος διαρκεί 21 ημέρες (3 εβδομάδες).
- Κοιτάζτε τον παρακάτω πίνακα για να δείτε τι να πάρετε κάθε ημέρα του κύκλου 3 εβδομάδων:
 - Κάθε ημέρα, κοιτάζτε τον πίνακα και βρείτε τη σωστή ημέρα για να δείτε ποια φάρμακα να πάρετε.
 - Κάποιες ημέρες, θα παίρνετε και τα 3 φάρμακα, κάποιες ημέρες μόνο 2 φάρμακα ή 1 φάρμακο και κάποιες ημέρες κανένα.

PML: Pomalidomide Zentiva, **BOP:** Βορτεζομίμη, **ΔΕΞ:** Δεξαμεθαζόνη

Κύκλος 1 έως 8			
Όνομα φαρμάκου			
Ημέρα	PML	BOP	ΔΕΞ
1	✓	✓	✓
2	✓		✓
3	✓		
4	✓	✓	✓
5	✓		✓
6	✓		
7	✓		
8	✓	✓	✓
9	✓		✓
10	✓		

Κύκλος 9 και άνω			
Όνομα φαρμάκου			
Ημέρα	PML	BOP	ΔΕΞ
1	✓	✓	✓
2	✓		✓
3	✓		
4	✓		
5	✓		
6	✓		
7	✓		
8	✓	✓	✓
9	✓		✓
10	✓		

Κύκλος 1 έως 8			
Όνομα φαρμάκου			
Ημέρα	PML	BOP	ΔΕΞ
11	✓	✓	✓
12	✓		✓
13	✓		
14	✓		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

Κύκλος 9 και άνω			
Όνομα φαρμάκου			
Ημέρα	PML	BOP	ΔΕΞ
11	✓		
12	✓		
13	✓		
14	✓		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

- Μετά την ολοκλήρωση κάθε κύκλου 3 εβδομάδων, ξεκινήστε έναν νέο κύκλο.

Το Pomalidomide Zentiva μόνο με δεξαμεθαζόνη

- Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης της δεξαμεθαζόνης για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση και τις επιδράσεις της.
- Το Pomalidomide Zentiva και η δεξαμεθαζόνη λαμβάνονται σε «κύκλους θεραπείας». Κάθε κύκλος διαρκεί 28 ημέρες (4 εβδομάδες).
- Κοιτάξτε τον παρακάτω πίνακα για να δείτε τι να πάρετε κάθε ημέρα του κύκλου 4 εβδομάδων:
 - Κάθε ημέρα, κοιτάξτε τον πίνακα και βρείτε τη σωστή ημέρα για να δείτε ποια φάρμακα να πάρετε.
 - Κάποιες ημέρες, θα παίρνετε και τα δύο φάρμακα, κάποιες ημέρες μόνο 1 φάρμακο και κάποιες ημέρες κανένα.

PML: Pomalidomide Zentiva, **ΔΕΞ:** Δεξαμεθαζόνη

Όνομα φαρμάκου		
Ημέρα	PML	ΔΕΞ
1	✓	✓
2	✓	
3	✓	
4	✓	
5	✓	
6	✓	
7	✓	
8	✓	✓
9	✓	
10	✓	
11	✓	
12	✓	
13	✓	
14	✓	
15	✓	✓

Όνομα φαρμάκου		
Ημέρα	PML	ΔΕΞ
16	✓	
17	✓	
18	✓	
19	✓	
20	✓	
21	✓	
22		✓
23		
24		
25		
26		
27		
28		

- Μετά την ολοκλήρωση κάθε κύκλου 4 εβδομάδων, ξεκινήστε έναν νέο κύκλο.

Πόσο Pomalidomide Zentiva να πάρετε με άλλα φάρμακα

Το Pomalidomide Zentiva με βορτεζομίπη και δεξαμεθαζόνη

- Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Pomalidomide Zentiva είναι 4 mg την ημέρα.
- Η συνιστώμενη δόση έναρξης της βορτεζομίπης θα υπολογιστεί από τον γιατρό σας και θα βασίζεται στο ύψος και το βάρος σας (1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος).
- Η συνιστώμενη δόση έναρξης της δεξαμεθαζόνης είναι 20 mg την ημέρα. Ωστόσο, εάν είστε άνω των 75 ετών, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 10 mg την ημέρα.

Το Pomalidomide Zentiva μόνο με δεξαμεθαζόνη

- Η συνιστώμενη δόση του Pomalidomide Zentiva είναι 4 mg την ημέρα.
- Η συνιστώμενη δόση έναρξης της δεξαμεθαζόνης είναι 40 mg την ημέρα. Ωστόσο, εάν είστε άνω των 75 ετών, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 20 mg την ημέρα.

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να μειώσει τη δόση του Pomalidomide Zentiva, της βορτεζομίπης ή της δεξαμεθαζόνης ή να σταματήσει ένα ή περισσότερα από αυτά τα φάρμακα με βάση τα αποτελέσματα των αιματολογικών σας εξετάσεων, τη γενική σας κατάσταση, άλλα φάρμακα που μπορεί να παίρνετε (π.χ. σιπροφλοξασίνη, ενοξασίνη και φλουβοξαμίνη) καθώς επίσης και εάν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες (ιδιαίτερα εξάνθημα ή πρήξιμο) από τη θεραπεία.

Εάν πάσχετε από ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα, ο γιατρός σας θα ελέγχει πολύ προσεκτικά την κατάστασή σας ενόσω λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

Πώς να πάρετε το Pomalidomide Zentiva

- Μην σπάζετε, ανοίγετε ή μασάτε τα καψάκια. Εάν η σκόνη από ένα σπασμένο καψάκιο έρθει σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε το δέρμα αμέσως και σχολαστικά με νερό και σαπούνι.
- Οι επαγγελματίες υγείας, τα άτομα που φροντίζουν ασθενείς και τα μέλη της οικογένειας 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 σφραγισμένη πλαστική σακούλα από πολυαιθυλένιο και να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Στη συνέχεια τα χέρια θα πρέπει να πλένονται σχολαστικά με σαπούνι και νερό. Οι γυναίκες που είναι έγκυες ή πιθανολογούν ότι μπορεί να είναι έγκυες δεν πρέπει να χειρίζονται την κυψέλη ή το καψάκιο.
- Πρέπει να καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα, κατά προτίμηση με νερό.

- Τα καψάκια μπορούν να ληφθούν είτε με ή χωρίς τροφή.
- Πρέπει να παίρνετε τα καψάκια σας περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Για την αφαίρεση του καψακίου από την κυψέλη, πιέστε μόνο τη μία άκρη του καψακίου ώστε να εξέλθει από το φύλλο αλουμινίου. Μην ασκείτε πίεση στο κέντρο του καψακίου, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει το σπάσιμό του.



Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει σχετικά με το πώς και το πότε να πάρετε το Pomalidomide Zentiva εάν έχετε νεφρικά προβλήματα και υποβάλλεστε σε θεραπεία με αιμοκάθαρση.

Διάρκεια της θεραπείας με Pomalidomide Zentiva

Θα πρέπει να συνεχίσετε τους κύκλους θεραπείας έως ότου ο γιατρός σας σάς πει να σταματήσετε.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Pomalidomide Zentiva από την κανονική

Αν πάρετε μεγαλύτερη δόση Pomalidomide Zentiva από την κανονική, μιλήστε με έναν γιατρό ή μεταβείτε αμέσως στο νοσοκομείο. Πάρτε τη συσκευασία του φαρμάκου μαζί σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Pomalidomide Zentiva

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Pomalidomide Zentiva μια μέρα ενώ θα έπρεπε, πάρτε το επόμενο καψάκιο ως συνήθως την επόμενη μέρα. Μην αυξήσετε τον αριθμό των καψακίων που παίρνετε για να αναπληρώσετε το Pomalidomide Zentiva που δεν πήρατε την προηγούμενη ημέρα.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σταματήστε να παίρνετε το Pomalidomide Zentiva και δείτε αμέσως ένα γιατρό, αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες – μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

- Πυρετό, ρίγη, πόνο στο λαιμό, βήχα, πληγές στο στόμα ή οποιαδήποτε άλλα συμπτώματα λοίμωξης (λόγω μειωμένου αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων, που καταπολεμούν τη λοίμωξη).
- Αιμορραγία ή μώλωπες χωρίς να υπάρχει αιτία, συμπεριλαμβανομένης ρινορραγίας και αιμορραγίας από το έντερο ή το στομάχι (λόγω της επίδρασης στα κύτταρα του αίματος που λέγονται «αιμοπετάλια»).
- Γρήγορη αναπνοή, γρήγορος παλμός, πυρετός και ρίγη, πολύ λίγη ή καθόλου ούρηση, ναυτία και έμετος, σύγχυση, απώλεια συνείδησης (λόγω λοίμωξης του αίματος που ονομάζεται σηψαιμία ή σηπτική καταπληξία).

- Σοβαρή, επίμονη ή αιμορραγική διάρροια (πιθανώς με στομαχικό πόνο ή πυρετό) προκαλούμενη από βακτήρια που ονομάζονται *Clostridium difficile*.
- Πόνος στο θώρακα ή στα κάτω άκρα και πρήξιμο, ιδιαίτερα στο κάτω τμήμα αυτών ή τις γάμπες (που προκαλούνται από θρόμβους του αίματος).
- Δύσπνοια (από σοβαρή λοίμωξη του θώρακα, φλεγμονή του πνεύμονα, καρδιακή ανεπάρκεια ή θρόμβο του αίματος).
- Πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και του λαιμού, το οποίο μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή (λόγω σοβαρών τύπων αλλεργικής αντίδρασης που ονομάζονται αγγειοοίδημα και αναφυλακτική αντίδραση).
- Ορισμένοι τύποι καρκίνου του δέρματος (καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο και βασικοκυτταρικό καρκίνωμα), οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν αλλαγές στην εμφάνιση του δέρματός σας ή εξογκώματα στο δέρμα σας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε αλλαγή στο δέρμα σας ενώ λαμβάνετε Pomalidomide Zentiva, ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό.
- Επανεμφάνιση λοίμωξης από ηπατίτιδα Β, που μπορεί να προκαλέσει κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών, καφέ σκουρόχρωμα ούρα, κοιλιακό πόνο στη δεξιά πλευρά, πυρετό και αίσθημα ναυτίας ή αδιαθεσία. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.
- Διάχυτο εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία σώματος, διογκωμένοι λεμφαδένες και συμμετοχή άλλων οργάνων του σώματος (φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, η οποία είναι επίσης γνωστή ως DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας σε φάρμακο, τοξική επιδερμική νεκρόλυση ή σύνδρομο Stevens-Johnson). Σταματήστε να χρησιμοποιείτε την πομαλιδομίδη εάν εκδηλώσετε αυτά τα συμπτώματα και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια. Βλέπε επίσης παράγραφο 2.

Σταματήστε να παίρνετε το Pomalidomide Zentiva και δείτε αμέσως ένα γιατρό αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω – μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (αυτές ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- Λαχάνιασμα (δύσπνοια).
- Λοιμώξεις των πνευμόνων (πνευμονία και βρογχίτιδα).
- Λοιμώξεις της ρινός, των ρινικών κόλπων και του λαιμού, προκαλούμενες από βακτήρια ή ιούς.
- Συμπτώματα παρόμοια με της γρίπης (γρίπη).
- Χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να προκαλέσει αναιμία, η οποία οδηγεί σε κόπωση και αδυναμία.
- Χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα (υποκαλιαιμία), που μπορούν να προκαλέσουν αδυναμία, μυϊκές κράμπες, μυϊκούς πόνους, αίσθημα «φτερουγίσματος» στην καρδιά, αίσθημα τσιμπήματος ή μούδιασμα, δύσπνοια, αλλαγές στη διάθεση.
- Υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.
- Γρήγορος και ακανόνιστος καρδιακός παλμός (κολπική μαρμαρυγή).
- Απώλεια όρεξης.
- Δυσκοιλιότητα, διάρροια ή ναυτία.
- Αδιαθεσία (έμετος).
- Κοιλιακός πόνος.
- Έλλειψη ενεργητικότητας.
- Δυσκολία να κοιμηθείτε ή να παραμείνετε κοιμισμένοι.
- Ζάλη, τρεμούλιασμα.
- Μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία.
- Οστικός πόνος, πόνος στη μέση.
- Μούδιασμα, αίσθημα τσιμπήματος ή αίσθημα καύσου στο δέρμα, πόνοι στα χέρια ή στα πόδια (περιφερική αισθητική νευροπάθεια).
- Γενικευμένο πρήξιμο, συμπεριλαμβανομένου και του πρηξίματος των άνω ή κάτω άκρων.
- Εξανθήματα.

- Ουρολοίμωξη, που μπορεί να προκαλέσει αίσθημα καύσου κατά την ούρηση ή πιο συχνή ανάγκη για ούρηση.

Συχνές (αυτές ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στους 10 ανθρώπους):

- Πτώση
- Αιμορραγία εντός του κρανίου.
- Μειωμένη ικανότητα κίνησης ή αίσθησης στις παλάμες, στους βραχίονες, τα πέλματα και τα πόδια, λόγω νευρικής βλάβης (περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια).
- Μούδιασμα, κνησμός και ένα αίσθημα τσιμπημάτων από βελόνες στο δέρμα σας (παραισθησία).
- Αίσθημα περιστροφής στο κεφάλι που καθιστά δύσκολη τη διατήρηση της ισορροπίας και τη φυσιολογική κίνηση.
- Πρήξιμο που προκαλείται από υγρό.
- Εξάνθημα (κνίδωση).
- Κνησμός στο δέρμα.
- Έρπης ζωστήρας.
- Καρδιακή προσβολή (πόνος στον θώρακα που εξαπλώνεται στους βραχίονες, τον αυχένα, τη γνάθο, με αίσθηση ιδρώτα και δύσπνοιας, αίσθηση ναυτίας ή έμετο).
- Πόνος στον θώρακα, λοίμωξη του θώρακα.
- Αυξημένη αρτηριακή πίεση.
- Μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων και λευκοκυττάρων, και αιμοπεταλίων ταυτόχρονα (πανκυτταροπενία) που θα σας δημιουργήσει αυξημένη τάση για αιμορραγία και μώλωπες. Μπορεί να αισθανθείτε κόπωση και αδυναμία, και δυσκολία στην αναπνοή και ακόμη μπορεί να έχετε αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσετε λοιμώξεις.
- Μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων (ένας τύπος λευκοκυττάρων) που συχνά προκαλείται από λοίμωξη (λεμφοπενία).
- Χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα (υπομαγνησιαιμία), που μπορεί να προκαλέσει κόπωση, γενικευμένη αδυναμία, μυϊκές κράμπες, ευερεθιστότητα και μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (υπασβεσταιμία), πράγμα που μπορεί να προκαλέσει μούδιασμα ή αίσθημα τσιμπήματος των χεριών, των ποδιών ή των χειλιών, μυϊκές κράμπες, μυϊκή αδυναμία, τάση λιποθυμίας, σύγχυση.
- Χαμηλό επίπεδο φωσφόρου στο αίμα (υποφωσφαταιμία) που μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία και ευερεθιστότητα ή σύγχυση.
- Υψηλό επίπεδο ασβεστίου στο αίμα (υπερασβεσταιμία) που μπορεί να προκαλέσει πιο αργά αντανάκλαστικά και αδυναμία των σκελετικών μυών.
- Υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα που μπορεί να προκαλέσουν ανώμαλο καρδιακό ρυθμό.
- Χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα που μπορεί να προκαλέσουν κόπωση και σύγχυση, μυϊκές συσπάσεις, κρίσεις (επιληπτικές κρίσεις) ή κόμα.
- Υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα που μπορεί να προκαλέσουν μια μορφή αρθρίτιδας που ονομάζεται ουρική αρθρίτιδα.
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση που μπορεί να προκαλέσει ζάλη ή λιποθυμία.
- Πόνος στο στόμα ή ξηροστομία.
- Αλλαγές στην αίσθηση της γεύσης.
- Πρησμένη κοιλιά.
- Αίσθηση σύγχυσης.
- Πεσμένη διάθεση (καταθλιπτική διάθεση).
- Απώλεια συνείδησης, λιποθυμία.
- Θόλωμα του ματιού σας (καταρράκτης).
- Βλάβη στα νεφρά.
- Αδυναμία ούρησης.
- Μη φυσιολογικές ηπατικές δοκιμασίες.
- Πόνος στην πύελο.
- Απώλεια βάρους.

Όχι συχνές (αυτές ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στους 100 ανθρώπους):

- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.
- Φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα) που μπορεί να προκαλέσει κνησμό στο δέρμα, κιτρίνισμα του δέρματος και του λευκού των ματιών (ίκτερος), ανοιχτόχρωμα κόπρανα, σκουρόχρωμα ούρα και κοιλιακό πόνο.
- Η αποδόμηση των καρκινικών κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση τοξικών ενώσεων στην κυκλοφορία του αίματος (σύνδρομο λύσης όγκου). Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε νεφρικά προβλήματα.
- Υπολειτουργία του θυρεοειδούς αδένος που μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως κούραση, λήθαργο, μυϊκή αδυναμία, αργό καρδιακό ρυθμό, αύξηση του σωματικού βάρους.

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου (όπως καρδιάς ή ήπατος).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Pomalidomide Zentiva

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να μη χρησιμοποιείτε το Pomalidomide Zentiva εάν παρατηρήσετε τυχόν φθορά ή ίχνη παραβίασης στη συσκευασία του φαρμάκου.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Όλα τα μη χρησιμοποιημένα φάρμακα πρέπει να επιστρέφονται στον φαρμακοποιό στο τέλος της θεραπείας. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Pomalidomide Zentiva

- Η δραστική ουσία είναι η πομαλιδομίδη.
- Τα άλλα συστατικά είναι κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, μαλτοδεξτρίνη, στεατυλοφουμαρικό νάτριο ως περιεχόμενο καψακίου.

Pomalidomide Zentiva 1 mg σκληρά καψάκια

- Κάθε καψάκιο περιέχει 1 mg πομαλιδομίδης.
- Το κέλυφος καψακίου περιέχει: ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) και μελάνι εκτύπωσης.

Pomalidomide Zentiva 2 mg σκληρά καψάκια

- Κάθε καψάκιο περιέχει 2 mg πομαλιδομίδης.
- Το κέλυφος καψακίου περιέχει: ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) και μελάνι εκτύπωσης.

Pomalidomide Zentiva 3 mg σκληρά καψάκια

- Κάθε καψάκιο περιέχει 3 mg πομαλιδομίδης.
- Το κέλυφος καψακίου περιέχει: ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), ινδικοκαρμίνιο (E132) και μελάνι εκτύπωσης.

Pomalidomide Zentiva 4 mg σκληρά καψάκια

- Κάθε καψάκιο περιέχει 4 mg πομαλιδομίδης.
- Το κέλυφος καψακίου περιέχει: ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), ινδικοκαρμίνιο (E132), ερυθροσίνη (E127) και μελάνι εκτύπωσης.

Το μελάνι εκτύπωσης περιέχει κόμμεα λάκας (E904), διοξείδιο του τιτανίου (E171) και προπυλενογλυκόλη (E1520).

Εμφάνιση του Pomalidomide Zentiva και περιεχόμενα της συσκευασίας

Pomalidomide Zentiva 1 mg σκληρά καψάκια: Κόκκινο κάλυμμα και κίτρινο σώμα, τα οποία φέρουν την ένδειξη “PLM 1”.

Pomalidomide Zentiva 2 mg σκληρά καψάκια: Κόκκινο κάλυμμα και πορτοκαλί σώμα, τα οποία φέρουν την ένδειξη “PLM 2”.

Pomalidomide Zentiva 3 mg σκληρά καψάκια: Κόκκινο κάλυμμα και πράσινο σώμα, τα οποία φέρουν την ένδειξη “PLM 3”.

Pomalidomide Zentiva 4 mg σκληρά καψάκια: Κόκκινο κάλυμμα και σκούρο μπλε σώμα, τα οποία φέρουν την ένδειξη “PLM 4”.

Κυψέλες από OPA/Alu/PVC//Alu ή διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης.

Μέγεθος συσκευασιών: 14x1, 21x 1, 14 ή 21 καψακίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Τσεχική Δημοκρατία

Παρασκευαστής

Synthon Hispania S.L.

Calle De Castello 1

08830 Sant Boi de Llobregat

Ισπανία

ή

Synthon B.V.

Microweg 22

6545 CM Nijmegen

Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +32 (78) 700 112

PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.

Tel: +370 52152025

PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.

Тел: +359 244 17 136

PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.

Tel: +420 267 241 111

PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS

Tlf: +45 787 68 400

PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH

Tel: +49 (0) 800 53 53 010

PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.

Tel: +372 52 70308

PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.

Τηλ: +30 211 198 7510

PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.

Tel: +34 671 365 828

PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France

Tél: +33 (0) 800 089 219

PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.

Tel: +385 1 6641 830

PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.

Tel: +353 818 882 243

PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS

Sími: +354 539 5025

PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.

Tel: +39 800081631

PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.

Τηλ: +30 211 198 7510

PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

PV-Latvia@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +352 208 82330

PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.

Tel.: +36 1 299 1058

PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.

Tel: +356 2034 1796

PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.

Tel: +31 202 253 638

PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS

Tlf: +45 787 68 400

PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.

Tel: +43 720 778 877

PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 375 92 00

PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda

Tel: +351210601360

PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.

Tel: +4 021.304.7597

PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.

Tel: +386 360 00 408

PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.

Tel: +421 2 3918 3010

PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS

Puh/Tel: +358 942 598 648

PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS

Tel: +46 840 838 822

PV-Sweden@zentiva.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.