

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pomalidomide Viatris 1 mg kapsułki twarde
Pomalidomide Viatris 2 mg kapsułki twarde
Pomalidomide Viatris 3 mg kapsułki twarde
Pomalidomide Viatris 4 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pomalidomide Viatris 1 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 1 mg pomalidomidu.

Pomalidomide Viatris 2 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 2 mg pomalidomidu.

Pomalidomide Viatris 3 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 3 mg pomalidomidu.

Pomalidomide Viatris 4 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 4 mg pomalidomidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka)

Pomalidomide Viatris 1 mg kapsułki twarde

Niebieskie, nieprzezroczyste wieczko i jasnożółty, nieprzezroczysty korpus z nadrukowanym czarnym tuszem napisem „VIATRIS” nad „PM1”. Kapsułka żelatynowa twarda długości około 15,9 mm.

Pomalidomide Viatris 2 mg kapsułki twarde

Niebieskie, nieprzezroczyste wieczko i jasnopomarańczowy, nieprzezroczysty korpus z nadrukowanym czarnym tuszem napisem „VIATRIS” nad „PM2”. Kapsułka żelatynowa twarda długości około 15,9 mm.

Pomalidomide Viatris 3 mg kapsułki twarde

Niebieskie, nieprzezroczyste wieczko i jasnozielony nieprzezroczysty korpus, z nadrukowanym czarnym tuszem napisem „VIATRIS” nad „PM3”. Kapsułka żelatynowa twarda długości około 18 mm.

Pomalidomide Viatris 4 mg kapsułki twarde

Niebieskie, nieprzezroczyste wieczko i jasnoniebieski, nieprzezroczysty korpus z nadrukowanym czarnym tuszem napisem „VIATRIS” nad „PM4”. Kapsułka żelatynowa twarda długości około 18 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczęte i prowadzone pod nadzorem lekarzy, którzy mają doświadczenie w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

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

Dawkowanie

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

Zalecana dawka początkowa pomalidomidu to 4 mg, podanie doustne raz na dobę w dniach od 1. do 14., w powtarzanych 21-dniowych cyklach.

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

Zalecana dawka początkowa bortezomibu to 1,3 mg/m² pc. raz na dobę, dożylnie lub podskórnie, w dniach wskazanych w Tabeli 1. Zalecana dawka deksametazonu to 20 mg, podanie doustne raz na dobę, w dniach wskazanych w Tabeli 1.

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

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

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

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

Dostosowanie dawki pomalidomidu lub przerwanie leczenia

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

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

Tabela 2. Wytyczne dotyczące dostosowania dawki pomalidomidu[∞]

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

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

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

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

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

Tabela 3. Zmniejszanie dawki pomalidomidu[∞]

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

Poziom dawki	Doustna dawka pomalidomidu
Poziom dawki -3	1 mg

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

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

Silne inhibitory CYP1A2

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

Dostosowanie dawki bortezomibu lub przerwanie leczenia

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

Dostosowanie dawki deksametazonu lub przerwanie leczenia

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

Tabela 4. Wytyczne dotyczące dostosowania dawki deksametazonu

Toksyczność	Dostosowanie dawki
Dyspepsja = 1–2. stopnia	Utrzymać dawkę i zastosować leczenie antagonistami receptorów histaminowych (H ₂) lub odpowiednikiem. Jeśli objawy nie ustępują, zmniejszyć dawkę o jeden poziom.
Dyspepsja ≥ 3. stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu uzyskania kontroli nad objawami. Dodać antagonistę receptora H ₂ lub odpowiednik i wznowić leczenie w dawce zmniejszonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Obrzęk ≥ 3. stopnia	W razie potrzeby zastosować leki diuretyczne i zmniejszyć dawkę o jeden poziom.
Splątanie lub wahania nastroju ≥ 2. stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu ustąpienia objawów. Wznowić leczenie w dawce zmniejszonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Oslabienie mięśni ≥ 2. stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu osłabienia mięśni ≤ 1. stopnia. Wznowić leczenie w dawce zmniejszonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Hiperglikemia ≥ 3. stopnia	Zmniejszyć dawkę o jeden poziom. W razie konieczności zastosować insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące.
Ostre zapalenie trzustki	Przerwać stosowanie deksametazonu w schemacie leczenia.
Inne działania niepożądane związane z deksametazonem ≥ 3. stopnia	Zaprzestać podawania deksametazonu do momentu złagodzenia działań niepożądanych do ≤ 2. stopnia. Wznowić leczenie w dawce zmniejszonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.

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

Tabela 5. Zmniejszanie dawki deksametazonu

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

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

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

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

Zalecana dawka początkowa to 4 mg pomalidomidu, podanie doustne raz na dobę w dniach od 1. do 21., w każdym 28-dniowym cyklu.

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

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

Dostosowanie dawki pomalidomidu lub przerwanie leczenia

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

Dostosowanie dawki deksametazonu lub przerwanie leczenia

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

Tabela 6. Zmniejszanie dawki deksametazonu

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki pomalidomidu.

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

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

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

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

Brak wskazań do stosowania pomalidomidu u dzieci w wieku 0-17 lat w szpiczaku mnogim. Oprócz dopuszczonych wskazań badano zastosowanie pomalidomidu u dzieci w wieku od 4 do 18 lat, u których doszło do nawrotu albo progresji guza mózgu, jednak wyniki tych badań nie pozwoliły stwierdzić, że korzyści takiego zastosowania przeważają nad zagrożeniami. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki twarde Pomalidomide Viatris należy przyjmować doustnie o tej samej porze każdego dnia. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać (patrz punkt 6.6). Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą, razem z pokarmem lub bez pokarmu. Jeśli pacjent zapomniał przyjąć dawkę pomalidomidu w dniu, w którym powinna zostać przyjęta, należy przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

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

4.3 Przeciwwskazania

- Cięża.
- Kobiety mogące zajść w ciążę, chyba, że spełnione są wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

- Pacjenci płci męskiej niezdolni do przestrzegania metod antykoncepcji lub postępowania zgodnie z ich wymaganiami (patrz punkt 4.4).
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Teratogenność

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

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

Kryteria określające, że kobieta jest niezdolna do zajścia w ciążę

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

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

Poradnictwo

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

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

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

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

W przypadku mężczyzn zażywających pomalidomid, dane dotyczące farmakokinetyki wykazały, że pomalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w trakcie leczenia. W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególne populacje z potencjalnie wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności nerek, mężczyźni zażywający pomalidomid muszą spełniać następujące warunki:

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

Antykoncepcja

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

Odpowiednie metody zapobiegania ciąży mogą obejmować następujące przykłady:

- implant,
- wewnątrzmaciczny system hormonalny uwalniający lewonorgestrel,
- octan medroksyprogesteronu w postaci depot (o przedłużonym uwalnianiu),
- sterylizacja przez podwiązanie jajowodów,
- pożycie seksualne tylko z mężczyzną po wazektomii; wazektomia musi zostać potwierdzona dwoma ujemnymi badaniami spermy,
- pigułki hamujące owulację, zawierające tylko progesteron (tzn. dezogestrel).

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

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

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

Testy ciążowe

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

Przed rozpoczęciem leczenia

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

Obserwacja kontrolna i zakończenie leczenia

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

Dodatkowe środki ostrożności

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

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

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

Materiały edukacyjne, ograniczenia w zakresie przepisywania oraz wydawania leku

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dostarczy fachowym pracownikom opieki zdrowotnej materiały edukacyjne, aby pomóc pacjentom uniknąć ekspozycji płodu na pomalidomid i podkreślić ostrzeżenia dotyczące teratogenności pomalidomidu oraz dostarczyć porady na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem terapii i wskazówek o konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarz przepisujący lek musi poinformować pacjenta o znanym zagrożeniu związanym z działaniem teratogennym leku oraz o ścisłych zasadach postępowania dotyczących zapobiegania ciąży określonych w programie zapobiegania ciąży, a także musi przekazać odpowiednie materiały edukacyjne zgodnie z systemem wdrożonym w danym kraju. W sytuacji idealnej, przeprowadzenie testu ciążowego, wystawienie recepty oraz wydanie leku powinno mieć miejsce tego samego dnia. Wydanie pomalidomidu kobietom mogącym zajść w ciążę powinno nastąpić w ciągu 7 dni po wystawieniu recepty, po przeprowadzeniu nadzorowanego przez pracownika opieki zdrowotnej testu ciążowego z wynikiem negatywnym. Kobietom mogącym zajść w ciążę można przepisać produkt leczniczy maksymalnie na 4 tygodnie leczenia, zgodnie ze schematami dawkowania stosowanymi w zarejestrowanych wskazaniach (patrz punkt 4.2), natomiast wszystkim pozostałym pacjentom maksymalnie na 12 tygodni leczenia.

Hematologiczne zdarzenia niepożądane

Najczęściej zgłaszanym hematologicznym działaniem niepożądanym 3. lub 4. stopnia u pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim była neutropenia, a następnie niedokrwistość

i trombocytopenia. Pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich hematologiczne reakcje niepożądane, szczególnie neutropenia. Należy pouczyć pacjentów, aby bezzwłocznie zgłaszali epizody gorączki. Lekarze powinni obserwować, czy nie występują u pacjentów objawy krwawienia, w tym krwawienia z nosa, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że zwiększają ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.8). Morfologię krwi z rozmazem należy monitorować na początku leczenia, raz w tygodniu przez 8 pierwszych tygodni leczenia, a następnie raz w miesiącu. Konieczne może być dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2). U pacjentów może być konieczne zastosowanie produktów krwiopochodnych i (lub) czynników wzrostu.

Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe

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

Zaburzenia czynności tarczycy

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

Neuropatia obwodowa

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

Istotne zaburzenia czynności serca

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

Zespół rozpadu guza

Największe ryzyko zespołu rozpadu guza dotyczy pacjentów z dużą masą guza przed zastosowaniem leczenia. Tacy pacjenci powinni być dokładnie kontrolowani i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.

Drugie pierwotne nowotwory

U pacjentów otrzymujących pomalidomid zgłaszano występowanie drugich pierwotnych nowotworów, takich jak rak skóry niebędący czerniakiem (patrz punkt 4.8). Lekarze powinni dokładnie zbadać pacjentów przed leczeniem oraz w trakcie leczenia, czy nie wystąpiły u nich drugie pierwotne nowotwory, stosując standardowe metody przesiewowe właściwe dla nowotworów i wdrożyć leczenie zgodnie z zaleceniami.

Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne

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

Zawroty głowy i splątanie

Zgłaszano występowanie zawrotów głowy i splątania u pacjentów stosujących pomalidomid. Pacjenci muszą unikać sytuacji, w których problemem mogą być zawroty głowy lub splątanie. Pacjenci nie powinni przyjmować bez uprzedniej konsultacji z lekarzem innych produktów leczniczych, które mogą powodować zawroty głowy lub splątanie.

Śródmiąższowa choroba płuc

Podczas leczenia pomalidomidem obserwowano przypadki śródmiąższowej choroby płuc oraz schorzeń pokrewnych, w tym zapalenia płuc. Pacjentów, u których wystąpi ostry atak lub pogorszenie objawów ze strony płuc, należy starannie zdiagnozować w celu wykluczenia śródmiąższowej choroby płuc. Leczenie pomalidomidem należy przerwać do czasu zbadania tych objawów. W przypadku potwierdzenia śródmiąższowej choroby płuc należy rozpocząć odpowiednie leczenie. Leczenie pomalidomidem można wznowić wyłącznie po starannej ocenie korzyści i ryzyka.

Zaburzenia wątroby

U pacjentów leczonych pomalidomidem obserwowano znacząco podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej oraz stężenie bilirubiny (patrz punkt 4.8). Odnotowano również przypadki zapalenia wątroby skutkujące zakończeniem leczenia pomalidomidem. Przez pierwsze 6 miesięcy leczenia pomalidomidem zaleca się regularne monitorowanie czynności wątroby, a później zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zakażenia

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

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PWL)

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

Ocena PWL powinna opierać się na badaniu neurologicznym, obrazowaniu mózgu metodą rezonansu magnetycznego i analizie płynu mózgowo-rdzeniowego pod kątem DNA wirusa JC (JCV) za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) lub biopsji mózgu z badaniem w kierunku JCV. Ujemny wynik badania PCR w kierunku JCV nie wyklucza PWL. Jeśli nie będzie możliwe postawienie innej diagnozy, mogą być uzasadnione dodatkowe badania kontrolne i oceny.

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

Zawartość sodu

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ pomalidomidu na inne produkty lecznicze

Nie przewiduje się, aby pomalidomid podawany jednocześnie z substratami izoenzymów cytochromu P450 lub transporterów powodował istotne klinicznie interakcje farmakokinetyczne spowodowane hamowaniem bądź indukowaniem tych izoenzymów lub hamowaniem transporterów.

Prawdopodobieństwo wystąpienia takich interakcji, w tym możliwy wpływ pomalidomidu na farmakokinetykę złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie zostało ocenione klinicznie (patrz punkt 4.4 „Teratogenność”).

Wpływ innych produktów leczniczych na pomalidomid

Pomalidomid jest częściowo metabolizowany przez CYP1A2 i CYP3A4/5. Jest on również substratem dla glikoproteiny P. Jednoczesne podawanie pomalidomidu z ketokonazolem - silnym inhibitorem CYP3A4/5 i glikoproteiny P lub karbamazepiną - silnym induktorem CYP3A4/5, nie miało istotnego

kliniycznie wpływu na ekspozycję na pomalidomid. Jednoczesne stosowanie fluwoksaminy - silnego inhibitora CYP1A2 z pomalidomidem w obecności ketokonazolu, zwiększało średnią ekspozycję na pomalidomid o 107% z 90% przedziałem ufności [91% do 124%] w porównaniu do stosowania pomalidomidu z ketokonazolem. W drugim badaniu, oceniającym wyłącznie wpływ inhibitora CYP1A2 na metabolizm, jednoczesne podawanie samej fluwoksaminy z pomalidomidem, zwiększało średnią ekspozycję na pomalidomid o 125% z 90% przedziałem ufności [98% do 157%] w porównaniu do podawania samego pomalidomidu. Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), należy zmniejszyć dawkę pomalidomidu o 50%.

Deksametazon

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety mogące zajść w ciążę / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

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

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Częstości działań niepożądanych zdefiniowano zgodnie z aktualnymi wytycznymi jako następujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 7. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Leczenie skojarzone	Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem		Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem	
Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane	Działania niepożądane 3.-4. stopnia	Wszystkie działania niepożądane	Działania niepożądane 3.-4. stopnia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Zapalenie płuc	Bardzo często	Bardzo często	-	-
Zapalenie płuc (zakażenia bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze, w tym zakażenia oportunistyczne)	-	-	Bardzo często	Często
Zapalenie oskrzeli	Bardzo często	Często	Często	Niezbyt często
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często	Często	Często	Często
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często	-	-	-
Posocznica	Często	Często	-	-
Wstrząs septyczny	Często	Często	-	-
Posocznica neutropeniczna	-	-	Często	Często
Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i>	Często	Często	-	-
Bronchopneumonia	-	-	Często	Często
Zakażenie dróg oddechowych	Często	Często	Często	Często
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	Często	Często	-	-
Zakażenie płuc	Często	Niezbyt często	-	-
Grypa	Bardzo często	Często	-	-
Zapalenie oskrzelików	Często	Często	-	-
Zakażenie dróg moczowych	Bardzo często	Często	-	-
Zapalenie nosogardzieli	-	-	Często	-
Półpaśiec	-	-	Często	Niezbyt często
Reaktywacja zapalenia wątroby typu B	-	-	Częstość nieznana*	Częstość nieznana*
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
Rak podstawnokomórkowy	Często	Niezbyt często	-	-
Rak podstawnokomórkowy skóry	-	-	Niezbyt często	Niezbyt często
Rak płaskonabłonkowy skóry	-	-	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Neutropenia	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Trombocytopenia	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Leukopenia	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Niedokrwistość	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Gorączka neutropeniczna	Często	Często	Często	Często
Limfopenia	Często	Często	-	-
Pancytopenia	-	-	Często*	Często*
Zaburzenia układu immunologicznego				
Obrzęk naczynioruchowy	-	-	Często*	Niezbyt często*
Pokrzywka	-	-	Często*	Niezbyt często*
Reakcja anafilaktyczna	Częstość nieznana*	Częstość nieznana*	-	-
Odrzucenie przeszczepu narządu mięsznego	Częstość nieznana*	-	-	-
Zaburzenia endokrynologiczne				
Niedoczynność tarczycy	Niezbyt często*	-	-	-

Leczenie skojarzone	Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem		Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem	
Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane	Działania niepożądane 3.-4. stopnia	Wszystkie działania niepożądane	Działania niepożądane 3.-4. stopnia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Hipokaliemia	Bardzo często	Często	-	-
Hiperglikemia	Bardzo często	Często	-	-
Hipomagnezemia	Często	Często	-	-
Hipokalcemia	Często	Często	-	-
Hipofosfatemia	Często	Często	-	-
Hiperkaliemia	Często	Często	Często	Często
Hiperkalcemia	Często	Często	-	-
Hiponatremia	-	-	Często	Często
Zmniejszony apetyt	-	-	Bardzo często	Niezbyt często
Hiperurykemia	-	-	Często*	Często*
Zespół rozpadu guza	-	-	Niezbyt często*	Niezbyt często*
Zaburzenia psychiczne				
Bezsenna	Bardzo często	Często	-	-
Depresja	Często	Często	-	-
Splątanie	-	-	Często	Często
Zaburzenia układu nerwowego				
Neuropatia obwodowa czuciowa	Bardzo często	Często	Często	Niezbyt często
Zawroty głowy	Bardzo często	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Drżenie	Bardzo często	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Omdlenie	Często	Często	-	-
Neuropatia obwodowa czuciowo-ruchowa	Często	Często	-	-
Parestezje	Często	-	-	-
Zaburzenia smaku	Często	-	-	-
Zmniejszony poziom świadomości	-	-	Często	Często
Krwotok wewnątrzczaszkowy	-	-	Często*	Niezbyt często*
Udar mózgu	-	-	Niezbyt często*	Niezbyt często*
Zaburzenia oka				
Zaćma	Często	Często	-	-
Zaburzenia ucha i błędnika				
Zawroty głowy	-	-	Często	Często
Zaburzenia serca				
Migotanie przedsionków	Bardzo często	Często	Często*	Często*
Niewydolność serca	-	-	Często*	Często*
Zawał mięśnia sercowego	-	-	Często*	Niezbyt często*
Zaburzenia naczyniowe				
Zakrzepica żył głębokich	Często	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Niedociśnienie tętnicze	Często	Często	-	-
Nadciśnienie tętnicze	Często	Często	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Duszność	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Kaszel	Bardzo często	-	Bardzo często	Niezbyt często
Zatorowość płucna	Często	Często	Często	Niezbyt często
Krwawienie z nosa	-	-	Często*	Niezbyt często*
Śródmiąższowa choroba płuc	-	-	Często*	Niezbyt często*
Zaburzenia żołądka i jelit				
Biegunka	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Wymioty	Bardzo często	Często	Często	Często
Nudności	Bardzo często	Niezbyt często	Bardzo często	Niezbyt często
Zaparcie	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Ból brzucha	Bardzo często	Często	-	-

Leczenie skojarzone	Pomalidomid w skojarzeniu z bortezumibem i deksametazonem		Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem	
Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane	Działania niepożądane 3.-4. stopnia	Wszystkie działania niepożądane	Działania niepożądane 3.-4. stopnia
Ból nadbrzusza	Często	Niezbyt często	-	-
Zapalenie jamy ustnej	Często	Niezbyt często	-	-
Suchość w jamie ustnej	Często	-	-	-
Wzdęcie jamy brzusznej	Często	Niezbyt często	-	-
Krwawienie z przewodu pokarmowego	-	-	Często	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Hiperbilirubinemia	-	-	Niezbyt często	Niezbyt często
Zapalenie wątroby	-	-	Niezbyt często*	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Wysypka	Bardzo często	Często	Często	Często
Świąd	-	-	Często	-
Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi	-	-	Częstość nieznana*	Częstość nieznana*
Toksyczna rozplywna martwica naskórka	-	-	Częstość nieznana*	Częstość nieznana*
Zespół Stevensa-Johnsona	-	-	Częstość nieznana*	Częstość nieznana*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Oslabienie mięśni	Bardzo często	Często	-	-
Ból pleców	Bardzo często	Często	-	-
Ból kości	Często	Niezbyt często	Bardzo często	Często
Skurcze mięśni	Bardzo często	-	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Ostre uszkodzenie nerek	Często	Często	-	-
Przewlekłe uszkodzenie nerek	Często	Często	-	-
Zatrzymanie moczu	Często	Często	Często	Niezbyt często
Zaburzenie czynności nerek	-	-	Często	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
Ból w obrębie miednicy			Często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Zmęczenie	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Gorączka	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Obrzęk obwodowy	Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego	Często	Często	-	-
Obrzęk	Często	Często	-	-
Badania diagnostyczne				
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Często	Często	Często	Często
Zmniejszenie masy ciała	Często	Często	-	-
Zmniejszona liczba neutrofilii	-	-	Często	Często
Zmniejszona liczba białych krwinek	-	-	Często	Często
Zmniejszona liczba płytek krwi	-	-	Często	Często
Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi	-	-	Często*	Niezbyt często*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Upadek	Często	Często	-	-

* Zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Teratogenność

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

Neutropenia i trombocytopenia

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

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

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

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

Zakażenia

Zakażenia były najczęstszymi niehematologicznymi objawami toksyczności.

Zakażenie wystąpiło u 83,1% (Pom+Btz+Dex) i 55,0% (Pom+ Dex) pacjentów (stopnia 3. lub 4. u 34,9% (Pom+Btz+Dex) i 24,0% (Pom+ Dex)). Zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie płuc były najczęściej występującymi zakażeniami. Zakażenia ze skutkiem śmiertelnym (5. stopnia) wystąpiły u 4,0% (Pom+Btz+Dex) i 2,7% (Pom+ Dex) pacjentów. Zakażenia prowadziły do zakończenia leczenia pomalidomidem u 3,6% (Pom+Btz+Dex) i 2,0% (Pom+ Dex) pacjentów.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

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

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

Neuropatia obwodowa — pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

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

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

Neuropatia obwodowa — pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

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

Krwawienia

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

Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne

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

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

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

W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w małej dawce (Pom + Btz + LD-Dex) porównywano z bortezomibem i deksametazonem w małej dawce (Btz + LD-Dex) w wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym III fazy (badanie CC-4047-MM-007) u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, leczonych uprzednio co najmniej jednym schematem leczenia obejmującym lenalidomid, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu ostatniego leczenia. W sumie 559 pacjentów zostało włączonych do badania i poddanych randomizacji: 281 w grupie Pom + Btz + LD-Dex i 278 w grupie Btz + LD-Dex. Mężczyźni stanowili 54% pacjentów, a mediana wieku całej populacji wynosiła 68 lat (min, max: 27; 89 lat). W przybliżeniu 70% pacjentów było opornych na lenalidomid (71,2% w grupie Pom + Btz + LD-Dex, 68,7% w grupie Btz + LD-Dex). W przybliżeniu u 40% pacjentów występował pierwszy nawrót, a około 73% pacjentów otrzymywało bortezomib jako uprzednie leczenie.

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

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia wolny od progresji (ang. PFS — *Progression Free Survival*) według kryteriów IMWG (ang. *International Myeloma Working Group*) określany przez niezależną komisję oceniającą odpowiedź na leczenie (ang. IRAC — *Independent Response Adjudication Committee*) w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. ITT — *Intention to Treat*). Po okresie obserwacji o medianie równej 15,9 miesiąca mediana PFS

wynosiła 11,20 miesiąca (95% CI: 9,66; 13,73) w grupie Pom + Btz + LD-Dex. W grupie Btz + LD-Dex mediana PFS wynosiła 7,1 miesiąca (95% CI: 5,88; 8,48).

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

Tabela 8. Podsumowanie ogólnych danych dotyczących skuteczności

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

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

^a Mediana w oparciu o estymację Kaplana-Meiera.

^b 95% CI dla mediany.

^c W oparciu o model proporcjonalnego ryzyka Coxa.

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

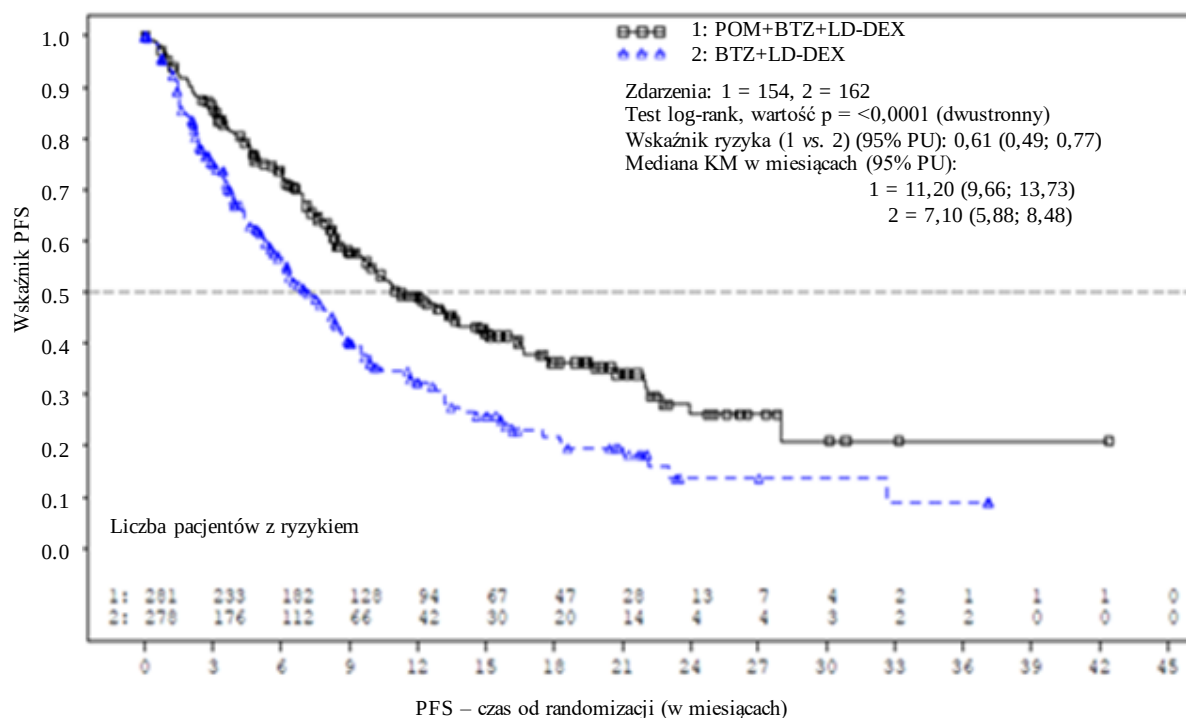
^e Iloraz szans dotyczy stosunku Pom + Btz + LD-Dex:Btz + LD-Dex.

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

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

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

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



Zakończenie zbierania danych: 26 października 2017 r.

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

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

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

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

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia wolny od progresji choroby według kryteriów IMWG (ang. *International Myeloma Working Group*). W populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention to Treat*, ITT), mediana czasu PFS określana przez niezależną komisję oceniającą odpowiedź na leczenie (ang. IRAC — *Independent Response*

Adjudication Committee) na podstawie kryteriów IMWG wynosiła 15,7 tygodnia (95% CI: 13,0; 20,1) w grupie Pom + LD-Dex; szacunkowy 26-tygodniowy współczynnik czasu wolnego od zdarzenia wyniósł 35,99% ($\pm 3,46\%$). W grupie HD-Dex mediana czasu PFS wyniosła 8 tygodni (95% CI: 7,0; 9,0); szacunkowy 26-tygodniowy wskaźnik czasu przeżycia wolnego od zdarzenia wyniósł 12,15% ($\pm 3,63\%$).

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

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

Tabela 9. Czas przeżycia wolny od progresji na podstawie przeglądu przez IRAC w oparciu o kryteria IMWG (stratyfikowany test log-rank) (populacja ITT)

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

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

^a Mediana w oparciu o estymację Kaplana-Meiera

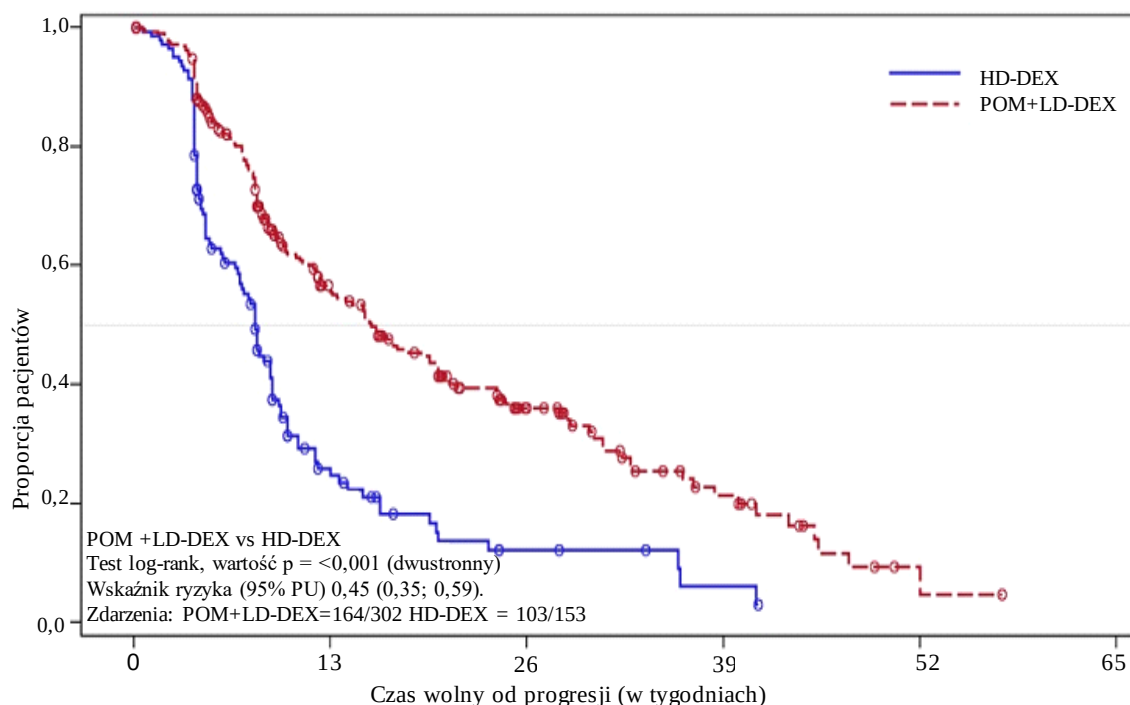
^b 95% przedział ufności dla mediany czasu przeżycia wolnego od progresji.

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

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

Zakończenie zbierania danych: 7. września 2012

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



Zakończenie zbierania danych: 7. września 2012

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

Przeżywalność ogółem (OS) populacji ITT jest podsumowana w Tabeli 10. Krzywą Kaplana-Meiera dla OS w populacji ITT przedstawiono na Rysunku 3.

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

Tabela 10. Przeżywalność ogółem (OS): Populacja ITT

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

Uwaga: CI = przedział ufności (Confidence Interval); IRAC (Independent Review Adjudication Committee); NE = niepodlegające estymacji (Not Estimable).

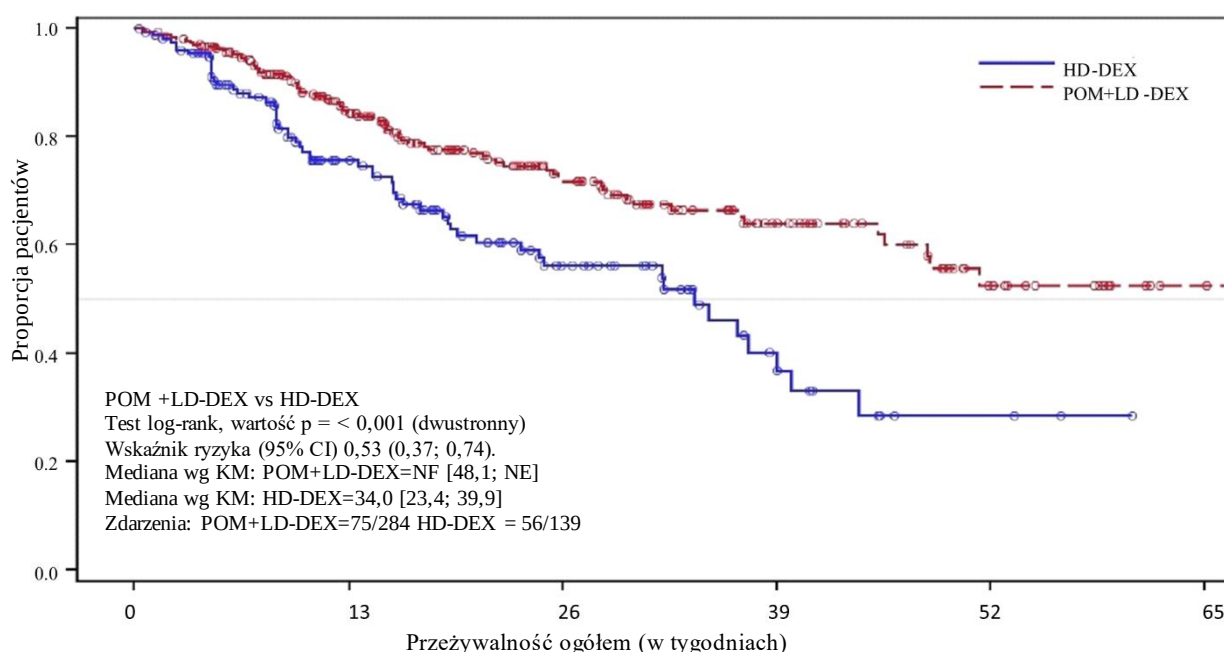
^a Mediana w oparciu o estymację Kaplana-Meiera

^b 95% przedział ufności dla mediany przeżywalności ogółem.

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

^d p - wartość w oparciu o niestratyfikowany test log-rank. Zakończenie zbierania danych: 7. września 2012

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



Zakończenie zbierania danych: 7. września 2012

Dzieci i młodzież

W prowadzonym metodą otwartej próby w jednej grupie badania fazy I, obejmującej zwiększanie dawki ustalono, że maksymalna dawka tolerowana (ang. *maximum tolerated dose*, MTD) lub zalecana dawka do stosowania w fazie II (ang. *recommended Phase2 dose*, RP2D) pomalidomidu u pacjentów pediatrycznych wynosi 2,6 mg/m² pc./dobę podawana doustnie od dnia 1. do dnia 21. w ramach powtarzającego się 28-dniowego cyklu.

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

W badaniu II fazy, u dwóch pacjentów z grupy uczestników z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (N=19) wystąpiła odpowiedź zgodna z definicją w protokole; u jednego z tych pacjentów

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

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu u pacjentów pediatrycznych był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa u osób dorosłych. Parametry farmakokinetyczne (PK) oceniono w ramach zintegrowanej analizy farmakokinetycznej badań I i II fazy i stwierdzono, że nie występują istotne różnice względem tych zaobserwowanych u pacjentów dorosłych (patrz punkt 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Dominującymi szlakami metabolicznymi wydalanej radioaktywności są hydroksylacja z następującą glukuronidacją lub hydroliza. W badaniach *in vitro*, zidentyfikowano CYP1A2 i CYP3A4 jako podstawowe izoenzymy biorące udział w hydroksylacji pomalidomidu za pośrednictwem cytochromu P450 (CYP), dodatkowo z niewielkim udziałem CYP2C19 i CYP2D6. Pomalidomid *in vitro* jest również substratem glikoproteiny P (P-gp). Jednoczesne podawanie pomalidomidu z ketokonazolem - silnym inhibitorem CYP3A4/5 i glikoproteiny P lub karbamazepiną - silnym induktorem CYP3A4/5, nie miało istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na pomalidomid. Jednoczesne stosowanie fluwoksaminy - silnego inhibitora CYP1A2 z pomalidomidem w obecności ketokonazolu, zwiększało średnią ekspozycję na pomalidomid o 107% z 90% przedziałem ufności [91% do 124%],

w porównaniu do stosowania pomalidomidu z ketokonazolem. W drugim badaniu, oceniającym wyłącznie wpływ inhibitora CYP1A2 na metabolizm, jednoczesne podawanie samej fluwoksaminy z pomalidomidem, zwiększało średnią ekspozycję na pomalidomid o 125% z 90% przedziałem ufności [98% do 157%] w porównaniu do podawania samego pomalidomidu. Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), należy zmniejszyć dawkę pomalidomidu o 50%. Podawanie pomalidomidu palaczom tytoniu, o którym wiadomo, że indukuje izoformę CYP1A2, nie miało istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na pomalidomid w porównaniu z ekspozycją na pomalidomid obserwowaną u osób niepalących.

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

Eliminacja

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

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

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

Zależne od CYP metabolity stanowią około 43% całkowitej wydalonej radioaktywności, podczas, gdy niezależne od CYP metabolity hydrolityczne - 25%. Wydalony pomalidomid stanowił 10% całkowitej wydalonej radioaktywności (2% w moczu i 8% w kale).

Farmakokinetyka populacyjna

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

Dzieci i młodzież

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

Z danych wynika, że wartość AUC zwiększyła się w sposób niemal proporcjonalny do zwiększenia dawki pomalidomidu, a zwiększenie $C_{\max}$ było zasadniczo mniejsze niż proporcjonalne.

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza farmakokinetyki populacyjnej u zdrowych osób oraz u pacjentów ze szpiczakiem mnogim nie wykazała istotnego wpływu wieku (19 do 83 lat) na klirens pomalidomidu po podaniu doustnym. W badaniach klinicznych u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) narażonych na pomalidomid nie było potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym

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

Pomalidomid oceniano u małp w trwających do 9 miesięcy badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym. W badaniach tych małpy wykazywały większą od szczurów wrażliwość na działanie pomalidomidu. Główne objawy toksyczności obserwowane u małp dotyczyły układu krwiotwórczego/siateczkowo-śródbłonkowego. W 9-miesięcznym badaniu stosowano u małp dawki 0,05 mg/kg mc./dobę, 0,1 mg/kg mc./dobę i 1 mg/kg mc./dobę. W przypadku dawki 1 mg/kg mc./dobę obserwowano zachorowalność i wczesną eutanazję u 6 zwierząt, co przypisywano wynikom działania immunosupresyjnego (zakażeniom gronkowcowym, zmniejszeniu liczby limfocytów we krwi obwodowej, przewlekłemu zapaleniu jelita grubego, zmniejszeniu masy tkanki limfoidalnej oraz malej liczbie komórek szpiku kostnego) występującego w przypadku dużych ekspozycji na pomalidomid (15-krotny współczynnik ekspozycji względem dawki klinicznej 4 mg dawki). Te wyniki działania immunosupresyjnego zakończyły się eutanazją 4 małp z powodu złego stanu zdrowia (wodniste stolce, brak apetytu, zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu i utrata masy ciała); ocena histopatologiczna tych zwierząt wykazała przewlekłe zapalenie jelita grubego i atrofię kosmków jelita cienkiego. Zakażenie gronkowcem obserwowano u 4 małp; u 3 z tych zwierząt uzyskano pozytywną odpowiedź na leczenie antybiotykami, 1 zwierzę zmarło bez leczenia. Ponadto, u 1 z małp objawy odpowiadające ostrej białaczce szpikowej doprowadziły do eutanazji; obserwacje kliniczne oraz zmiany patologiczne pod względem klinicznym i (lub) zmiany w obrębie szpiku kostnego obserwowane u tego zwierzęcia były zgodne z objawami immunosupresji. Dla dawki 1 mg/kg mc./dobę obserwowano również minimalną lub łagodną proliferację przewodów żółciowych związaną ze wzrostem aktywności fosfatazy zasadowej i GGTP. Ocena zwierząt, które powróciły do zdrowia wskazywała, że wszystkie związane z leczeniem objawy ustępowały po 8 tygodniach od zaprzestania leczenia. Nie dotyczyło to proliferacji wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych obserwowanej u jednego zwierzęcia z grupy otrzymującej dawkę 1 mg/kg mc./dobę. Dawka, po której nie obserwowano działań niepożądanych (ang. *No observed adverse effect level*, NOAEL) wynosiła 0,1 mg/kg mc./dobę (0,5-krotny współczynnik ekspozycji względem dawki klinicznej 4 mg dawki).

Genotoksyczność/rakotwórczość

Pomalidomid podawany w dawkach do 2 000 mg/kg mc./dobę nie wykazywał działania mutagennego w badaniach mutagenności prowadzonych na komórkach bakteryjnych i komórkach ssaków, oraz nie wywoływał aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach krwi obwodowej lub powstawania mikrojąder w polichromatycznych erytrocytach szpiku kostnego szczura.

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości.

Płodność i wczesny rozwój zarodkowy

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

parametrów w grupie kontrolnej. Na podstawie tych wyników, obserwowane skutki przypisano leczeniu samic.

Rozwój zarodkowo-płodowy

Zarówno u szczurów jak i u królików stwierdzono teratogenne działanie pomalidomidu w okresie głównej organogenezy. W badaniu nad rozwojem zarodkowo-płodowym u szczurów ze wszystkimi wielkościami dawek (25 mg/kg mc./dobę, 250 mg/kg mc./dobę i 1 000 mg/kg mc./dobę) obserwowano wady wrodzone, jak brak pęcherza moczowego, brak gruczołu tarczycowego, unieruchomienie i pozaosiowe ustawienie elementów odcinka lędźwiowego i piersiowego kręgosłupa [łuki centralne i (lub) nerwowe].

W badaniu tym nie obserwowano toksycznego działania na samice. Z tego względu dawki NOAEL dla samic wynosiły 1 000 mg/kg mc./dobę, natomiast dawki NOAEL dla toksyczności rozwojowej były mniejsze niż 25 mg/kg mc./dobę (AUC_{24h} wynosiło 34 340 ng•godz./mL w 17. dniu ciąży dla najmniejszej badanej dawki, a współczynnik ekspozycji wyniósł 85 względem dawki klinicznej 4 mg). U królików, w zakresie dawek od 10 mg/kg mc. do 250 mg/kg mc., pomalidomid powodował wady rozwoju zarodkowo-płodowego. Większa liczba nieprawidłowości serca była widoczna po wszystkich dawkach, a znacznie większa po dawce 250 mg/kg mc./dobę. Po dawkach 100 mg/kg mc i 250 mg/kg mc. występował nieznaczny wzrost utraty zarodków po implantacji i nieznaczne zmniejszenie masy płodu. Po dawce 250 mg/kg mc. wady wrodzone płodu obejmowały anomalie kończyn [zgięte i (lub) zrotowane kończyny przednie i (lub) tylne, nieprzyłączony palec lub brak palca], anomalie związane ze szkieletem (brak skostnienia śródreżca, nierówne ustawienie paliczka i śródreżca, brak palca, brak skostnienia paliczka oraz krótka, bez cech kostnienia lub wygięta kość piszczelowa); nieznaczne rozszerzenie komory bocznej w mózgu; nienaturalne położenie prawej tętnicy podobojczykowej; brak środkowego płata płuc; niskie ułożenie nerki; zaburzenia morfologiczne wątroby; częściowo lub całkowicie nieskostniała miednica; zwiększona średnia częstość występowania dodatkowych żeber oraz zmniejszona średnia częstość występowania skostnienia kości stępu. Po dawkach 100 mg/kg mc./dobę oraz 250 mg/kg mc./dobę obserwowano niewielkie zmniejszenie przyrostu masy ciała samic, znaczące zmniejszenie stężenia trójglicerydów oraz znaczące zmniejszenia całkowitej i względnej masy śledziony. Dawki NOAEL dla samic wynosiły 10 mg/kg mc./dobę, natomiast dawki NOAEL dla toksyczności rozwojowej były mniejsze niż 10 mg/kg mc./dobę (AUC_{24h} wynosiło 418 ng•godz./mL w 19. dniu ciąży dla najmniejszej badanej dawki, podobnie do tego uzyskanego dla dawki klinicznej 4 mg).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Skrobia żelowana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Mannitol
Sodu kroskarmeloza

Otoczka kapsułki

Pomalidomide Viatris 1 mg, 2 mg kapsułki twarde
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Indygokarmin (E132)

Pomalidomide Viatris 3 mg kapsułki twarde
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Indygokarmin (E132)

Pomalidomide Viatris 4 mg kapsułki twarde
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Indygokarmin (E132)

Tusz nadruku

Pomalidomide Viatris 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg kapsułki twarde
Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Glikol propylenowy
Amonu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Pomalidomide Viatris dostępny jest w następujących opakowaniach:

Blister z PVC/PCTFE-aluminium zawierający 14 lub 21 kapsułek twardych.
Blister z PVC/PCTFE-alumimium podzielny na dawki pojedyncze, zawierający 14 x 1 lub 21 x 1 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Kapsułek nie wolno otwierać ani łamać. W razie kontaktu proszku z pomalidomidem ze skórą, należy natychmiast dokładnie ją umyć wodą z mydłem. W razie kontaktu pomalidomidu z błonami śluzowymi, należy je dokładnie przepłukać wodą.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego i opiekunowie podczas pracy z blistrem lub kapsułką powinni używać rękawiczek jednorazowych. Rękawiczki należy następnie ostrożnie zdjąć, aby uniknąć narażenia skóry, umieścić w zamkniętej polietylenowej torebce plastikowej i usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Następnie należy dokładnie umyć ręce mydłem i wodą. Kobiety w ciąży lub podejrzewające, że mogą być w ciąży, nie powinny dotykać blistra ani kapsułki (patrz punkt 4.4).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Po zakończeniu leczenia niewykorzystany produkt leczniczy musi zostać zwrócony do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pomalidomide Viatris 1 mg kapsułki twarde

EU/1/23/1785/001
EU/1/23/1785/002
EU/1/23/1785/003
EU/1/23/1785/004

Pomalidomide Viatris 2 mg kapsułki twarde

EU/1/23/1785/005
EU/1/23/1785/006
EU/1/23/1785/007
EU/1/23/1785/008

Pomalidomide Viatris 3 mg kapsułki twarde

EU/1/23/1785/009
EU/1/23/1785/010
EU/1/23/1785/011
EU/1/23/1785/012

Pomalidomide Viatris 4 mg kapsułki twarde

EU/1/23/1785/013
EU/1/23/1785/014
EU/1/23/1785/015
EU/1/23/1785/016

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 luty 2024
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: [DD miesiąc RRRR]

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

[MM/RRRR]

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1
Bad Homburg
61352
Niemcy

Mylan Hungary Kft. / Mylan Hungary Ltd.
Mylan Utca 1
Komárom
2900
Węgry

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

1. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien uzgodnić z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi szczegóły programu kontrolowanego dostępu i musi wdrożyć taki program na szczeblu krajowym, aby zapewnić, że:
 - przed przepisaniem (a także wydaniem) produktu leczniczego (gdzie stosowne i w uzgodnieniu z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi) wszyscy fachowi pracownicy medyczni, którzy mogą przepisywać (a także wydawać) pomalidomid, otrzymają zestaw edukacyjny dla fachowego personelu medycznego zawierający następujące elementy:
 - o broszurę edukacyjną dla fachowego personelu medycznego
 - o broszury edukacyjne dla pacjentów
 - o karty pacjenta
 - o formularze dotyczące świadomości ryzyka
 - o informację, gdzie można znaleźć najnowszą Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL).
2. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien wprowadzić program zapobiegania ciąży (ang. *Pregnancy Prevention Programme*, PPP) w każdym kraju członkowskim. Szczegóły programu zapobiegania ciąży (PPP) powinny zostać uzgodnione z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi w każdym kraju członkowskim i wdrożone przed wprowadzeniem produktu do obrotu.
3. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien uzgodnić zawartość zestawu edukacyjnego dla fachowego personelu medycznego z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi w każdym kraju członkowskim przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu i upewnić się, że materiały te zawierają kluczowe elementy określone poniżej.
4. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien uzgodnić sposób wdrażania programu kontrolowanego dostępu w każdym kraju członkowskim.

Kluczowe elementy, które należy włączyć

Zestaw edukacyjny dla fachowego personelu medycznego

Zestaw edukacyjny dla fachowego personelu medycznego obejmuje następujące elementy:

Broszura edukacyjna dla fachowego personelu medycznego

- krótkie wprowadzenie dotyczące pomalidomidu
- maksymalny czas trwania przepisanego leczenia:
 - o 4 tygodnie u kobiet mogących zajść w ciążę
 - o 12 tygodni u mężczyzn i kobiet nie mających możliwości posiadania potomstwa
- konieczność unikania narażenia płodu na działanie leku, ze względu na działanie teratogenne pomalidomidu u zwierząt i spodziewane działanie teratogenne pomalidomidu u ludzi
- wskazówki dla osób należących do fachowego personelu medycznego i opiekunów dotyczące pracy z blistrem lub kapsułką produktu leczniczego Pomalidomide Viatrix
- obowiązki osób należących do fachowego personelu medycznego, które mogą przepisywać lub wydawać pomalidomid:
 - o konieczność przekazania pacjentowi wyczerpujących wskazówek i udzielenia porad,
 - o upewnienie się, że pacjenci są zdolni zastosować się do wymagań dotyczących bezpiecznego stosowania pomalidomidu,
 - o konieczność zapewnienia pacjentom odpowiedniej broszury edukacyjnej, karty pacjenta i (lub) równoważnego narzędzia
- Porady dotyczące bezpieczeństwa odnoszące się do wszystkich pacjentów:
 - o opis i procedury leczenia trombocytopenii wraz z częstością występowania uzyskaną na podstawie badań klinicznych
 - o opis procedury leczenia niewydolności serca

- specyficzne dla danego kraju ustalenia dotyczące przepisywania i wydawania pomalidomidu
 - informacja o tym, że po zakończeniu leczenia należy wszelkie niewykorzystane kapsułki zwrócić do apteki
 - informacja o tym, że pacjent nie powinien oddawać krwi w trakcie leczenia (łącznie z okresami przerw w dawkowaniu) oraz przez co najmniej 7 dni po zakończeniu przyjmowania produktu leczniczego Pomalidomide Viatrix.
- Opis programu zapobiegania ciąży (PPP) i klasyfikacja pacjentów w zależności od płci i możliwości zajścia w ciążę
 - algorytm wprowadzania programu zapobiegania ciąży (PPP)
 - definicja kobiety mogącej zajść w ciążę i działania jakie powinna podjąć osoba wystawiająca receptę w razie wątpliwości
- Wskazówki dotyczące bezpieczeństwa dla kobiet mogących zajść w ciążę
 - konieczność unikania narażenia płodu na produkt leczniczy
 - opis programu zapobiegania ciąży (PPP)
 - konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji (nawet jeśli u kobiety nie występuje menstruacja) i definicja skutecznej antykoncepcji
 - w razie zmiany lub zaprzestania stosowania antykoncepcji, konieczność zawiadomienia:
 - lekarza, który zapisał środek antykoncepcyjny, że pacjentka przyjmuje pomalidomid
 - lekarza, który przepisał pomalidomid, że pacjentka przestała stosować lub zmieniła metodę antykoncepcji
 - tryb postępowania przy przeprowadzaniu testów ciążowych:
 - porady dotyczące stosowania odpowiednich testów
 - przed rozpoczęciem leczenia
 - podczas leczenia, w zależności od metody antykoncepcji
 - po zakończeniu leczenia
 - konieczność natychmiastowego zaprzestania zażywania pomalidomidu przy podejrzeniu ciąży
 - konieczność natychmiastowego powiadomienia lekarza prowadzącego o podejrzeniu zajścia w ciążę.
- Wskazówki dotyczące bezpieczeństwa dla mężczyzn
 - konieczność unikania narażenia płodu na działanie produktu leczniczego
 - konieczność używania prezerwatyw, jeśli partnerka seksualna pacjenta jest w ciąży lub może zajść w ciążę i nie stosuje skutecznej antykoncepcji (nawet jeśli mężczyzna jest po wazektomii):
 - podczas leczenia pomalidomidem
 - przez tydzień po przyjęciu ostatniej dawki
 - pacjent nie powinien oddawać nasienia (spermy) w trakcie leczenia (w tym w trakcie przerw w dawkowaniu) i przez 7 dni po zakończeniu przyjmowania pomalidomidu
 - pacjent powinien bezzwłocznie poinformować lekarza prowadzącego, jeśli podczas zażywania przez niego pomalidomidu lub krótko po zaprzestaniu zażywania pomalidomidu jego partnerka zaszła w ciążę.
- Wymagania w przypadku zajścia w ciążę
 - instrukcja natychmiastowego zaprzestania zażywania pomalidomidu przez pacjentkę przy podejrzeniu zajścia w ciążę
 - konieczność skierowania pacjentki do specjalisty doświadczonego w ocenie teratogennego skutku leczenia w celu przeprowadzenia takiej oceny i uzyskania odpowiedniej porady
 - dane adresowe miejscowego ośrodka, gdzie należy bezzwłocznie zgłosić podejrzenie zajścia w ciążę
 - formularz zgłoszenia ciąży.

- Dane adresowe miejscowego ośrodka gdzie należy zgłaszać działania niepożądane.

Broszury edukacyjne dla pacjentów

Należy przygotować trzy typy broszur edukacyjnych dla pacjentów:

- broszura dla kobiet mogących zajść w ciążę i ich partnerów
- broszura dla kobiet niemogących zajść w ciążę
- broszura dla mężczyzn

Wszystkie broszury edukacyjne dla pacjentów powinny zawierać następujące elementy:

- informację, że pomalidomid wykazuje działanie teratogenne u zwierząt i że należy spodziewać się działania teratogennego pomalidomidu u ludzi
- informację, że pomalidomid może powodować trombocytopenię oraz o konieczności wykonywania regularnych badań krwi
- opis Karty pacjenta i konieczności jej stosowania
- wskazówki dotyczące postępowania z pomalidomidem dla pacjentów, opiekunów oraz członków rodziny
- krajowe i inne zasady dotyczące wydawania pomalidomidu na receptę
- informację, że pacjent nie może przekazywać pomalidomidu żadnej innej osobie
- informację, że pacjent nie powinien oddawać krwi w trakcie leczenia (w tym podczas przerw w dawkowaniu) i przez co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia pomalidomidem
- informację, że pacjent powinien powiadomić lekarza o wszelkich zdarzeniach niepożądanych
- informację, że po zakończeniu leczenia wszystkie niewykorzystane kapsułki trzeba oddać do apteki.

Poniższe informacje powinny być również dostarczone w stosownej broszurze:

Broszura dla kobiet mogących zajść w ciążę

- konieczność unikania narażenia płodu
- opis programu zapobiegania ciąży (PPP)
- konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji i definicja skutecznej antykoncepcji
- w razie zmiany lub zaprzestania stosowania antykoncepcji, konieczność zawiadomienia:
 - o lekarza, który zapisał środek antykoncepcyjny, że pacjentka przyjmuje pomalidomid
 - o lekarza, który przepisał pomalidomid, że pacjentka przestała stosować lub zmieniła metodę antykoncepcji
- tryb postępowania przy przeprowadzaniu testów ciążowych:
 - o przed rozpoczęciem leczenia
 - o nie rzadziej niż co 4 tygodnie podczas leczenia (w tym w trakcie przerw w dawkowaniu), z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji w wyniku podwiązania jajowodów
 - o po zakończeniu leczenia
- konieczność natychmiastowego zaprzestania zażywania pomalidomidu przy podejrzeniu zajścia w ciążę
- konieczność natychmiastowego powiadomienia lekarza prowadzącego przy podejrzeniu zajścia w ciążę.

Broszura dla mężczyzn

- konieczność unikania narażenia płodu
- konieczność używania prezerwatyw, jeśli partnerka seksualna pacjenta jest w ciąży lub może zajść w ciążę i nie stosuje antykoncepcji (nawet jeśli mężczyzna jest po wazektomii):
 - o podczas leczenia pomalidomidem (w tym w trakcie przerw w dawkowaniu)
 - o przez co najmniej 7 dni po podaniu ostatniej dawki
- informacja, że jeśli partnerka pacjenta zajdzie w ciążę, powinien on natychmiast powiadomić o tym lekarza prowadzącego

- informacja, że nie powinien on oddawać nasienia (spermy) w trakcie leczenia (w tym w trakcie przerw w dawkowaniu) i przez 7 dni po zakończeniu przyjmowania pomalidomidu.

Karta pacjenta lub równoważne narzędzie

Karta pacjenta powinna zawierać następujące elementy:

- potwierdzenie, że pacjentowi zapewniono indywidualne poradnictwo z udziałem osoby należącej do fachowego personelu medycznego
- dokumentację dotyczącą zdolności do rozrodu
- pole wyboru (lub podobne), które lekarz zaznacza, aby potwierdzić, że pacjentka stosuje skuteczną antykoncepcję (w przypadku kobiety w wieku rozrodczym)
- daty i wyniki testów ciążowych.

Formularze dotyczące świadomości ryzyka

Powinny istnieć 3 rodzaje formularzy dotyczących świadomości ryzyka:

- o dla kobiet mogących zajść w ciążę
- o dla kobiet niemogących zajść w ciążę
- o dla mężczyzn.

Wszystkie formularze dotyczące świadomości ryzyka powinny zawierać następujące elementy:

- ostrzeżenie o ryzyku teratogenicznego działania produktu leczniczego
- informację, że pacjenci otrzymują odpowiednie porady przed rozpoczęciem leczenia
- potwierdzenie zrozumienia ryzyka związanego ze stosowaniem pomalidomidu oraz zrozumienia środków zapobiegawczych przewidzianych w opisie programu zapobiegania ciąży
- termin konsultacji
- dane pacjenta, podpis i datę
- imię i nazwisko lekarza przepisującego produkt leczniczy, podpis i datę
- cel niniejszego dokumentu, tak jak określono to w programie zapobiegania ciąży: „Celem formularza dotyczącego świadomości ryzyka jest ochrona pacjentów i ewentualnych płodów poprzez zapewnienie, że pacjenci są w pełni poinformowani i rozumieją ryzyko działania teratogenicznego i innych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem pomalidomidu. Jednocześnie dokument nie jest umową i nie zwalnia nikogo z odpowiedzialności za bezpieczne stosowanie produktu leczniczego i zapobieganie ekspozycji płodu.”

Formularz dotyczący świadomości ryzyka dla kobiet mogących zajść w ciążę, powinien zawierać dodatkowo:

- potwierdzenie, że lekarz omówił następujące kwestie:
 - konieczność unikania narażenia płodu
 - że jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę, to nie może przyjmować pomalidomidu
 - że pacjentka rozumie konieczność unikania stosowania pomalidomidu w czasie ciąży oraz konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji, kontynuowanej nieprzerwanie przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, przez cały okres leczenia oraz przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia
 - że w razie konieczności zmiany lub zaprzestania stosowania antykoncepcji, pacjentka musi zawiadomić:
 - lekarza, który zapisał środek antykoncepcyjny, że przyjmuje produkt leczniczy Pomalidomide Viatrix
 - lekarza, który przepisał produkt leczniczy Pomalidomide Viatrix, że przestała stosować lub zmieniła metodę antykoncepcji
 - o konieczności wykonywania testów ciążowych przed rozpoczęciem leczenia, co najmniej co cztery tygodnie w trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia
 - o konieczności natychmiastowego zaprzestania stosowania produktu leczniczego Pomalidomide Viatrix w razie podejrzenia ciąży

- o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem w przypadku podejrzenia ciąży
- że pacjentka nie może dzielić się produktem leczniczym z żadną inną osobą
- że pacjentka nie może oddawać krwi podczas leczenia (w tym podczas przerw w dawkowaniu) i przez co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Pomalidomide Viatrix
- o konieczności zwrotu niewykorzystanych kapsułek do apteki po zakończeniu leczenia.

Formularz dotyczący świadomości ryzyka dla kobiet niemogących zajść w ciążę, powinien zawierać dodatkowo:

- potwierdzenie, że lekarz omówił następujące kwestie:
 - że pacjentka nie może dzielić się produktem leczniczym z żadną inną osobą
 - że pacjentka nie może oddawać krwi podczas leczenia (w tym podczas przerw w dawkowaniu) i przez co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Pomalidomide Viatrix
 - o konieczności zwrotu niewykorzystanych kapsułek do apteki po zakończeniu leczenia.

Formularz dotyczący świadomości ryzyka dla mężczyzn powinien zawierać dodatkowo:

- potwierdzenie, że lekarz omówił następujące kwestie:
 - konieczność unikania narażenia płodu
 - że pomalidomid znajduje się w nasieniu i konieczne jest stosowanie prezerwatyw w przypadku gdy partnerka seksualna jest w ciąży lub jest kobietą mogącą zajść w ciążę, która nie stosuje skutecznej antykoncepcji (również jeśli partner przeszedł zabieg wazektomii)
 - że w przypadku gdy partnerka zajdzie w ciążę, pacjent musi natychmiast zawiadomić o tym lekarza prowadzącego i zawsze stosować prezerwatywy
 - że pacjent nie może dzielić się produktem leczniczym z żadną inną osobą
 - że nie powinien oddawać krwi lub nasienia w trakcie leczenia (łącznie z okresami przerw w dawkowaniu) i przez co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Pomalidomide Viatrix
 - o konieczności zwrotu niewykorzystanych kapsułek do apteki po zakończeniu leczenia.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pomalidomide Viatris 1 mg kapsułki twarde
pomalidomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 1 mg pomalidomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

14 kapsułek twardych

14 x 1 kapsułek twardych

21 kapsułek twardych

21 x 1 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

OSTRZEŻENIE: Ryzyko ciężkich wad rozwojowych. Nie stosować w okresie ciąży lub karmienia piersią. Pacjent musi przestrzegać warunków programu zapobiegania ciąży dla Pomalidomide Viatris.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystany produkt leczniczy należy zwrócić farmaceutyce do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1785/001
EU/1/23/1785/002
EU/1/23/1785/003
EU/1/23/1785/004

13. NUMER SERII, KODY DONACJI PRODUKTU

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Pomalidomide Viartis 1 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pomalidomide Viatris 1 mg kapsułki
pomalidomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII, KODY DONACJI PRODUKTU

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pomalidomide Viatris 2 mg kapsułki twarde
pomalidomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 2 mg pomalidomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

14 kapsułek twardych

14 x 1 kapsułek twardych

21 kapsułek twardych

21 x 1 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

OSTRZEŻENIE: Ryzyko ciężkich wad rozwojowych. Nie stosować w okresie ciąży lub karmienia piersią. Pacjent musi przestrzegać warunków programu zapobiegania ciąży dla Pomalidomide Viatris.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystany produkt leczniczy należy zwrócić farmaceutyce do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viartis Limited Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1785/005
EU/1/23/1785/006
EU/1/23/1785/007
EU/1/23/1785/008

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Pomalidomide Viartis 2 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pomalidomide Viatris 2 mg kapsułki
pomalidomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pomalidomide Viatris 3 mg kapsułki twarde
pomalidomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 3 mg pomalidomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

14 kapsułek twardych

14 x 1 kapsułek twardych

21 kapsułek twardych

21 x 1 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

OSTRZEŻENIE: Ryzyko ciężkich wad rozwojowych. Nie stosować w okresie ciąży lub karmienia piersią. Pacjent musi przestrzegać warunków programu zapobiegania ciąży dla Pomalidomide Viatris.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystany produkt leczniczy należy zwrócić farmaceutyce do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1785/009
EU/1/23/1785/010
EU/1/23/1785/011
EU/1/23/1785/012

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Pomalidomide Viartis 3 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pomalidomide Viatris 3 mg kapsułki
pomalidomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pomalidomide Viatris 4 mg kapsułki twarde
pomalidomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 4 mg pomalidomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

14 kapsułek twardych

14 x 1 kapsułek twardych

21 kapsułek twardych

21 x 1 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

OSTRZEŻENIE: Ryzyko ciężkich wad rozwojowych. Nie stosować w okresie ciąży lub karmienia piersią. Pacjent musi przestrzegać warunków programu zapobiegania ciąży dla Pomalidomide Viatris.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystany produkt leczniczy należy zwrócić farmaceutyce do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1785/013
EU/1/23/1785/014
EU/1/23/1785/015
EU/1/23/1785/016

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Pomalidomide Viartis 4 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pomalidomide Viatris 4 mg kapsułki
pomalidomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Pomalidomide Viatris 1 mg kapsułki twarde
Pomalidomide Viatris 2 mg kapsułki twarde
Pomalidomide Viatris 3 mg kapsułki twarde
Pomalidomide Viatris 4 mg kapsułki twarde

pomalidomid

Należy spodziewać się, że lek Pomalidomide Viatris spowoduje ciężkie wady rozwojowe i może prowadzić do śmierci płodu.

- Nie wolno przyjmować leku jeśli pacjentka jest w ciąży lub może zajść w ciążę.
- Trzeba stosować się do porad dotyczących antykoncepcji przedstawionych w niniejszej ulotce.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Pomalidomide Viatris i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pomalidomide Viatris
3. Jak przyjmować lek Pomalidomide Viatris
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pomalidomide Viatris
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Pomalidomide Viatris i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Pomalidomide Viatris

Lek Pomalidomide Viatris zawiera substancję czynną pomalidomid. Lek ten jest podobny do talidomidu i należy do grupy leków, które wpływają na działanie układu immunologicznego (naturalnej odporności organizmu).

W jakim celu stosuje się lek Pomalidomide Viatris

Lek Pomalidomide Viatris stosowany jest do leczenia osób dorosłych, u których występuje rodzaj nowotworu złośliwego zwany „szpiczakiem mnogim”.

Lek Pomalidomide Viatris stosuje się jednocześnie z:

- **dwoma innymi lekami**, bortezomibem (rodzaj leku stosowanego w chemioterapii) i deksametazonem (lek przeciwzapalny) u pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jeden inny rodzaj leczenia zawierający lenalidomid

lub

- **jednym innym lekiem**, deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem, których stan uległ pogorszeniu, mimo że w przeszłości otrzymali już co najmniej dwa inne rodzaje leczenia zawierające lenalidomid i bortezomib.

Co to jest szpiczak mnogi

Szpiczak mnogi jest nowotworem, który atakuje pewien rodzaj białych krwinek (nazywanych komórkami plazmatycznymi). Komórki te ulegają niekontrolowanemu wzrostowi i gromadzą się w szpiku kostnym, co powoduje uszkodzenie kości i nerek.

Szpiczaka mnogiego na ogół nie można wyleczyć. Jednakże leczenie może złagodzić objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby lub spowodować ich ustąpienie na pewien czas - nazywane jest to „odpowiedzią” na leczenie.

W jaki sposób działa lek Pomalidomide Viatris

Lek Pomalidomide Viatris działa na wiele różnych sposobów:

- przez zahamowanie rozwoju komórek szpiczakowych
- przez pobudzanie układu immunologicznego tak, aby atakował komórki nowotworowe
- hamując tworzenie się naczyń krwionośnych zaopatrujących komórki nowotworowe.

Korzyści ze stosowania leku Pomalidomide Viatris z bortezomibem i deksametazonem

Pomalidomid stosowany jednocześnie z bortezomibem i deksametazonem u pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jeden inny rodzaj leczenia, może zahamować rozwój szpiczaka mnogiego.

- Pomalidomid stosowany z bortezomibem i deksametazonem zwykle opóźniał nawrót szpiczaka mnogiego do 11 miesięcy - w porównaniu z 7 miesiącami u pacjentów, którzy przyjmowali jedynie bortezomib i deksametazon.

Korzyści ze stosowania leku Pomalidomide Viatris z deksametazonem

Pomalidomid stosowany jednocześnie z deksametazonem u pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej dwa inne rodzaje leczenia, może zahamować rozwój szpiczaka mnogiego.

- Pomalidomid stosowany z deksametazonem zwykle opóźniał nawrót szpiczaka mnogiego do 4 miesięcy - w porównaniu z 2 miesiącami u pacjentów, którzy przyjmowali jedynie deksametazon.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pomalidomide Viatris

Kiedy nie przyjmować leku Pomalidomide Viatris:

- jeśli pacjentka jest w ciąży, podejrzewa, że może być w ciąży lub planuje zajście w ciążę - ponieważ należy spodziewać się, że **lek Pomalidomide Viatris będzie szkodliwy dla płodu** (mężczyźni i kobiety przyjmujący ten lek muszą przeczytać punkt „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność – informacja dla kobiet i mężczyzn” zamieszczony poniżej).
- jeśli pacjentka może zajść w ciążę, chyba że stosuje wszystkie niezbędne metody zapobiegania ciąży (patrz punkt „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność – informacja dla kobiet i mężczyzn”). Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, lekarz podczas przepisywania leku odnotuje podjęcie niezbędnych działań i przekaze pacjentce to potwierdzenie.
- jeśli pacjent ma uczulenie na pomalidomid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). W przypadku podejrzenia uczulenia na lek, należy zwrócić się do lekarza po poradę.

Jeśli pacjent nie jest pewien czy którakolwiek z powyższych sytuacji go dotyczy, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed rozpoczęciem przyjmowania leku Pomalidomide Viatris.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Pomalidomide Viatris należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli:

- u pacjenta występowały kiedykolwiek w przeszłości zakrzepy krwi. Podczas leczenia lekiem Pomalidomide Viatris występuje zwiększone ryzyko powstawania zakrzepów krwi w żyłach i tętnicach. Lekarz może zalecić dodatkowe leczenie (np. warfaryną) lub zmniejszyć dawkę leku Pomalidomide Viatris w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zakrzepów krwi.

- u pacjenta wystąpiła kiedykolwiek reakcja nadwrażliwości jak, wysypka, świąd, obrzęk, zawroty głowy lub problemy z oddychaniem w trakcie przyjmowania podobnych leków o nazwach „talidomid” i „lenalidomid”
- pacjent miał zawał mięśnia sercowego, ma niewydolność serca, występują u niego trudności w oddychaniu lub jeśli pali papierosy, ma duże ciśnienie tętnicze krwi lub duże stężenia cholesterolu
- u pacjenta występują rozległe zmiany nowotworowe w organizmie, w tym w szpiku kostnym. Mogą one prowadzić do stanu, w którym guzy ulegają rozpadowi, przyczyniając się do wystąpienia nietypowych stężeń składników chemicznych, co może prowadzić do niewydolności nerek. Pacjent może również odczuwać nierówne bicie serca. Stan ten nazywany jest zespołem rozpadu guza.
- u pacjenta występuje lub występowała neuropatia (uszkodzenie nerwu powodujące mrowienie lub ból dłoni lub stóp)
- u pacjenta występuje lub występowało zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B. Przyjmowanie leku Pomalidomide Viatris może spowodować reaktywację wirusa u wcześniej zakażonych pacjentów, prowadząc do nawrotu zakażenia. Lekarz powinien sprawdzić, czy pacjent był w przeszłości zakażony wirusem zapalenia wątroby typu B.
- u pacjenta występuje lub wystąpiło w przeszłości połączenie którychkolwiek z następujących objawów: wysypka na twarzy lub rozległa wysypka, zaczerwienienie skóry, wysoka gorączka, objawy grypopodobne, powiększone węzły chłonne (obserwowane przez pacjenta objawy ciężkiej reakcji skórnej określanej jako „wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi” (ang. *DRESS — Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) lub zespół nadwrażliwości na lek, toksyczna rozplywna martwica naskórka (TEN) lub zespół Stevensa-Johnsona (SJS), patrz również punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

Należy podkreślić, że u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych pomalidomidem może dojść do rozwoju dodatkowych rodzajów raka. Z tego względu lekarz prowadzący powinien dokładnie ocenić korzyści i ryzyko związane z przepisaniem tego leku pacjentowi.

W dowolnym momencie leczenia lub też po jego zakończeniu należy bezzwłocznie powiadomić lekarza lub pielęgniarkę, gdy wystąpią: zaburzenia widzenia, utrata wzroku lub podwójne widzenie, trudności w mówieniu, osłabienie rąk lub nóg, zmiana sposobu chodzenia lub problemy z równowagą, utrzymujące się zdrętwienie, zmniejszone czucie lub utrata czucia, utrata pamięci lub dezorientacja. Wszystkie powyższe objawy mogą wskazywać na ciężką i potencjalnie śmiertelną chorobę mózgu zwaną postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PWL). Jeśli objawy te wystąpiły przed stosowaniem leku Pomalidomide Viatris, należy powiadomić lekarza o wszelkich zmianach tych objawów.

Po zakończeniu leczenia wszystkie niewykorzystane kapsułki należy zwrócić farmaceutce do apteki.

Ciąża, antykoncepcja i karmienie piersią - informacja dla kobiet i mężczyzn

Jak wskazano poniżej, podczas stosowania leku Pomalidomide Viatris muszą być przestrzegane warunki programu zapobiegania ciąży. Kobietom przyjmującym lek Pomalidomide Viatris nie wolno zajść w ciążę, nie wolno też zachodzić w ciążę partnerce mężczyzny leczonego pomalidomidem, ponieważ należy spodziewać się, że lek ten uszkodzi płód. Dlatego zarówno pacjent jak i jego partnerka powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie przyjmowania tego leku.

Kobiety

Nie należy stosować leku Pomalidomide Viatris jeśli pacjentka jest w ciąży, podejrzewa, że może być w ciąży lub planuje zajść w ciążę, ponieważ należy spodziewać się, że lek ten uszkodzi płód. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentka powinna powiedzieć lekarzowi prowadzącemu o tym czy może zajść w ciążę, nawet jeśli uważa to za nieprawdopodobne.

Jeśli pacjentka może zajść w ciążę:

- musi stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, przez cały czas w trakcie leczenia i co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu

leczenia. Pacjentka powinna porozmawiać z lekarzem prowadzącym o tym, która metoda zapobiegania ciąży jest dla niej najlepsza.

- za każdym razem podczas przepisywania leku, lekarz prowadzący upewni się, że pacjentka zrozumiała wszystkie niezbędne metody zapobiegania ciąży, które musi stosować, aby zapobiec zajściu w ciążę
- lekarz prowadzący zleci wykonanie testów ciążowych przed leczeniem, nie rzadziej niż co 4 tygodnie w trakcie leczenia i po co najmniej 4 tygodniach od zakończenia leczenia.

Jeśli pomimo zastosowania środków zapobiegawczych pacjentka zajdzie w ciążę:

- musi natychmiast przerwać leczenie i natychmiast poinformować o tym lekarza prowadzącego.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy lek Pomalidomide Viatris przenika do mleka ludzkiego. Jeśli pacjentka karmi piersią lub zamierza karmić piersią, musi powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu. Lekarz prowadzący poinformuje pacjentkę czy powinna przerwać, czy kontynuować karmienie piersią.

Mężczyźni

Lek Pomalidomide Viatris przenika do nasienia ludzkiego.

- Jeśli partnerka jest w ciąży lub może zajść w ciążę, mężczyzna musi stosować prezerwatywy podczas całego okresu leczenia i przez 7 dni po zakończeniu leczenia.
- Jeśli partnerka mężczyzny będącego w trakcie leczenia lekiem Pomalidomide Viatris zajdzie w ciążę, należy natychmiast poinformować o tym lekarza. Partnerka również powinna natychmiast zwrócić się do lekarza.

Pacjent nie powinien być dawcą nasienia lub spermy podczas leczenia i przez 7 dni po zakończeniu leczenia.

Oddawanie krwi i badania krwi

Podczas leczenia i przez 7 dni po zakończeniu leczenia pacjent nie powinien oddawać krwi.

Przed leczeniem i podczas leczenia lekiem Pomalidomide Viatris u pacjenta będą wykonywane regularne badania krwi. Postępuje się tak, ponieważ lek ten może spowodować zmniejszenie liczby komórek krwi, które pomagają zwalczać zakażenia (białych krwinek) oraz zmniejszenie liczby komórek, które pomagają zahamować krwawienia (płytek krwi).

Lekarz prowadzący powinien zlecić pacjentowi wykonanie badania krwi:

- przed leczeniem
- co tydzień podczas pierwszych 8 tygodni leczenia
- następnie co najmniej raz w miesiącu tak długo, jak pacjent przyjmuje lek Pomalidomide Viatris.

Lekarz prowadzący może zmienić dawkę leku Pomalidomide Viatris lub przerwać leczenie na podstawie wyników badań krwi pacjenta. Lekarz prowadzący może również zmienić dawkę lub zaprzestać stosowania leku z uwagi na ogólny stan zdrowia pacjenta.

Dzieci i młodzież

Lek Pomalidomide Viatris nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Pomalidomide Viatris a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, ponieważ lek Pomalidomide Viatris może wpływać na działanie innych leków. Również inne leki mogą wpływać na działanie leku Pomalidomide Viatris.

Przed przyjęciem leku Pomalidomide Viatris należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, w szczególności, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- niektóre leki o działaniu przeciwgrzybiczym, takie jak ketokonazol
- niektóre antybiotyki (na przykład cyprofloksacyna, enoksacyna)
- niektóre leki przeciwdepresyjne, takie jak fluwoksamina.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas przyjmowania leku Pomalidomide Viatris niektóre osoby mogą odczuwać zmęczenie, mieć zawroty głowy, omdlenie, splątanie lub zmniejszoną czujność. Jeśli takie objawy wystąpią u pacjenta, nie należy prowadzić pojazdów, posługiwać się narzędziami ani obsługiwać maszyn.

Lek Pomalidomide Viatris zawiera sól

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

3. Jak przyjmować lek Pomalidomide Viatris

Lek Pomalidomide Viatris musi zostać zalecony przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Kiedy przyjmować lek Pomalidomide Viatris z innymi lekami

Lek Pomalidomide Viatris z bortezomibem i deksametazonem

- Należy zapoznać się z ulotkami dołączonymi do leków bortezomib i deksametazon w celu uzyskania dalszych informacji na temat ich zastosowania i działania.
- Lek Pomalidomide Viatris, bortezomib i deksametazon stosuje się w cyklach leczenia. Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie).
- Poniższa tabela pozwala sprawdzić, jakie leki należy przyjmować w poszczególnych dniach 3-tygodniowego cyklu:
 - o Każdego dnia należy odnaleźć w tabeli odpowiedni dzień i sprawdzić, jakie leki trzeba przyjąć.
 - o W niektóre dni należy przyjąć wszystkie 3 leki, w niektóre dni tylko 2 leki lub 1 lek, a w niektóre dni nie należy przyjmować żadnych leków.

POM: Pomalidomide Viatris; **BOR:** bortezomib; **DEX:** deksametazon

Cykle od 1 do 8

Dzień	Nazwa leku		
	POM	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√	√	√
5	√		√
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√	√	√
12	√		√
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

Cykl 9 i kolejne

Dzień	Nazwa leku		
	POM	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√		
5	√		
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√		
12	√		
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

- Po zakończeniu każdego 3-tygodniowego cyklu należy rozpocząć nowy cykl.

Lek Pomalidomide Viatris tylko z deksametazonem

- Należy zapoznać się z ulotką dołączoną do leku deksametazon w celu uzyskania dalszych informacji na temat jego zastosowania i działania.
- Lek Pomalidomide Viatris i deksametazon stosuje się w cyklach leczenia. Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).
- Poniższa tabela pozwala sprawdzić, jakie leki należy przyjmować w poszczególnych dniach 4-tygodniowego cyklu:
 - Każdego dnia należy odnaleźć w tabeli odpowiedni dzień i sprawdzić, jakie leki trzeba przyjąć.
 - W niektóre dni należy przyjąć oba leki, w niektóre dni tylko 1 lek, a w niektóre dni nie należy przyjmować żadnego leku.

POM: Pomalidomide Viatris; **DEX:** deksametazon

Dzień	Nazwa leku	
	POM	DEX
1	√	√
2	√	
3	√	
4	√	
5	√	
6	√	
7	√	
8	√	√
9	√	
10	√	
11	√	
12	√	
13	√	
14	√	
15	√	√
16	√	
17	√	
18	√	
19	√	
20	√	
21	√	
22		√
23		
24		
25		
26		
27		
28		

- Po zakończeniu każdego 4-tygodniowego cyklu należy rozpocząć nowy cykl.

Jaką dawkę leku Pomalidome Viatris należy przyjmować z innymi lekami

Lek Pomalidomide Viatris z bortezomibem i deksametazonem

- Zalecana dawka początkowa leku Pomalidomide Viatris to 4 mg na dobę.
- Zalecana dawka początkowa bortezomibu zostanie ustalona przez lekarza na podstawie wzrostu i masy ciała pacjenta (1,3 mg/m² powierzchni ciała).
- Zalecana dawka początkowa deksametazonu to 20 mg na dobę. Jednak u pacjenta w wieku powyżej 75 lat, zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg na dobę.

Lek Pomalidomide Viatris tylko z deksametazonem

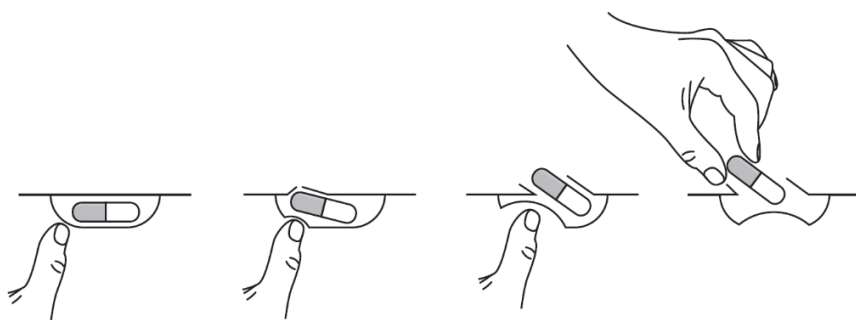
- Zalecana dawka leku Pomalidomide Viatris to 4 mg na dobę.
- Zalecana dawka początkowa deksametazonu to 40 mg na dobę. Jednak u pacjenta w wieku powyżej 75 lat, zalecana dawka początkowa wynosi 20 mg na dobę.

Lekarz może zmniejszyć dawkę leku Pomalidomide Viatris, bortezomibu lub deksametazonu albo zalecić przerwanie stosowania jednego lub więcej z tych leków, w zależności od wyników badań krwi pacjenta, jego ogólnego stanu zdrowia, stosowania innych leków (np. cyprofloksacyny, enoksacyny i fluwoksaminy) oraz jeśli u pacjenta wystąpią wynikające z leczenia działania niepożądane (szczególnie wysypka oraz obrzęk). Jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby lub nerek, lekarz prowadzący będzie bardzo dokładnie sprawdzał stan zdrowia pacjenta w trakcie przyjmowania tego leku.

Jak przyjmować lek Pomalidomide Viatris

- Nie łamać, nie otwierać, ani nie rozgryzać kapsułek. Jeśli proszek z uszkodzonej kapsułki miał kontakt ze skórą, należy natychmiast dokładnie umyć skórę wodą z mydłem.
- Osoby należące do fachowego personelu medycznego, opiekunowie i członkowie rodziny powinni podczas pracy z blistrem lub kapsułką używać rękawiczek jednorazowych. Rękawiczki należy następnie ostrożnie zdjąć, aby uniknąć narażenia skóry, umieścić w zamykanej polietylenowej torebce plastikowej i usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Następnie należy dokładnie umyć ręce mydłem i wodą. Kobiety w ciąży lub podejrzewające, że mogą być w ciąży, nie powinny dotykać blistra ani kapsułki.
- Kapsułki należy połykać w całości najlepiej popijając wodą.
- Kapsułki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.
- Pomalidomide Viatris należy przyjmować w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia.

W celu wyjęcia kapsułki z blistra, należy nacisnąć blister wyłącznie z jednego końca kapsułki i wypchnąć ją następnie przez folię. Nie należy naciskać blistra na środku kapsułki, ponieważ może to spowodować uszkodzenie kapsułki.



Jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami i pacjent jest dializowany, lekarz prowadzący doradzi, jak i kiedy przyjmować lek Pomalidomide Viatris.

Czas trwania leczenia lekiem Pomalidomide Viatris

Należy kontynuować cykle leczenia do czasu aż lekarz zaleci zaprzestanie leczenia.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Pomalidomide Viatris

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Pomalidomide Viatris należy natychmiast powiadomić o tym lekarza lub udać się do szpitala. Pacjent powinien zabrać ze sobą opakowanie leku.

Pominięcie przyjęcia leku Pomalidomide Viatris

Jeśli pacjent pominął przyjęcie leku Pomalidomide Viatris w dniu, kiedy lek powinien zostać przyjęty, należy przyjąć kolejną kapsułkę o wyznaczonej porze następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki Pomalidomide Viatris.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych, należy przerwać przyjmowanie leku Pomalidomide Viatris i natychmiast zwrócić się do lekarza – może być konieczne natychmiastowe leczenie:

- gorączka, dreszcze, ból gardła, kaszel, owrzodzenia w jamie ustnej lub jakiegokolwiek inne objawy zakażenia (z uwagi na mniejszą liczbę białych krwinek, które zwalczają zakażenie)
- krwawienie lub siniaki występujące bez przyczyny, w tym krwawienie z nosa, jelit lub żołądka (z uwagi na wpływ leku na komórki krwi zwane płytkami krwi)
- szybkie oddychanie, szybkie tętno, gorączka i dreszcze, oddawanie bardzo niewielkiej ilości lub brak oddawania moczu, nudności i wymioty, splątanie, utrata przytomności (z powodu zakażenia krwi nazywanego posocznicą lub wstrząsem septycznym)
- ciężka, utrzymująca się lub krwawa biegunka (także z bólem brzucha lub gorączką) wywołana przez bakterie zwane *Clostridium difficile*
- ból w klatce piersiowej lub ból nóg i obrzęk, szczególnie podudzia i łydki (spowodowane występowaniem zakrzepów krwi)
- płytki oddech (ze względu na ciężkie zakażenia w obrębie klatki piersiowej, zapalenie płuc, niewydolność serca lub zakrzep krwi)
- obrzęk twarzy, ust, języka i gardła, mogące powodować trudności w oddychaniu (z powodu poważnych postaci reakcji alergicznej nazywanych obrzękiem naczynioruchowym i reakcją anafilaktyczną)
- niektóre rodzaje raka skóry (rak płaskonabłonkowy oraz rak podstawnokomórkowy), które mogą powodować zmianę wyglądu skóry lub powstanie narośli na skórze. Jeśli pacjent zauważy jakiegokolwiek zmiany na skórze podczas przyjmowania leku Pomalidomide Viatris, należy zgłosić to lekarzowi tak szybko, jak to możliwe.
- nawrót zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, co może spowodować zażółcenie skóry i białek oczu, ciemne zabarwienie moczu, ból brzucha po prawej stronie, gorączkę, nudności i wymioty. Należy natychmiast zwrócić się do lekarza w przypadku zaobserwowania tych objawów.
- rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała, powiększone węzły chłonne i zajęcie innych narządów (wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi określana również jako DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek, toksyczna rozplywna martwica naskórka lub zespół Stevensa-Johnsona). W przypadku wystąpienia tych objawów należy natychmiast zaprzestać stosowania pomalidomidu oraz skontaktować się z lekarzem lub niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną. Patrz również punkt 2.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek z powyższych ciężkich działań niepożądanych, **należy przerwać przyjmowanie leku Pomalidomide Viatris i natychmiast zwrócić się do lekarza – może być konieczne natychmiastowe leczenie.**

Inne działania niepożądane

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10):

- brak tchu (duszność)
- zakażenia płuc (zapalenie płuc i zapalenie oskrzeli)
- zakażenia nosa, zatok i gardła wywołane przez bakterie lub wirusy
- objawy grypopodobne (grypa)
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek mogące spowodować niedokrwistość prowadzącą do zmęczenia oraz osłabienia
- małe stężenia potasu we krwi (hipokaliemia) mogące powodować osłabienie, skurcze mięśni, bóle mięśni, kołatanie serca, mrowienie lub drętwienie, duszność, zmiany nastroju
- duże stężenia cukru we krwi
- szybkie i nieregularne bicie serca (migotanie przedsionków)

- utrata apetytu
- zaparcie, biegunka lub nudności
- wymioty
- ból brzucha
- brak energii
- trudności w zasypianiu lub utrzymaniu ciągłości snu
- zawroty głowy, drżenie
- skurcze mięśni, osłabienie mięśni
- ból kości, ból pleców
- drętwienie, uczucie mrowienia lub pieczenia skóry, bóle rąk lub stóp (neuropatia obwodowa czuciowa)
- obrzęk ciała, w tym obrzęk rąk i nóg
- wysypka
- zakażenie dróg moczowych mogące powodować pieczenie w czasie oddawania moczu lub potrzebę częstszego oddawania moczu.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10):

- upadek
- krwawienie wewnątrz czaszki
- zmniejszona zdolność do poruszania się lub czucia w obrębie rąk, ramion, stóp i nóg z powodu uszkodzenia nerwów (neuropatia obwodowa czuciowo-ruchowa)
- drętwienie, świąd i mrowienie skóry (parestezje)
- uczucie wirowania w głowie utrudniające zachowanie prawidłowej pozycji stojącej i prawidłowe poruszanie
- obrzęk wywołany gromadzeniem się płynu
- pokrzywka
- świąd skóry
- półpasiec
- zawał serca (ból w klatce piersiowej rozprzestrzeniający się do ramion, szyi, szczęki, uczucie pocenia się i braku tchu, nudności lub wymioty)
- ból w klatce piersiowej, zakażenie w obrębie klatki piersiowej
- zwiększone ciśnienie tętnicze krwi
- jednoczesne zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi (pancytopenia), przez co występuje większa podatność na krwawienia i siniaczenie. Pacjent może czuć się zmęczony, osłabiony oraz mieć duszności, a także jest bardziej podatny na zakażenia
- zmniejszenie liczby limfocytów (rodzaju krwinek białych), często wywołane przez zakażenie (limfopenia)
- małe stężenia magnezu we krwi (hipomagnezemia) mogące powodować zmęczenie, uogólnione osłabienie, skurcze mięśni, drażliwość oraz prowadzić do małych stężeń wapnia we krwi (hipokalcemia), które mogą wywoływać drętwienie i (lub) mrowienie rąk, stóp lub warg, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, zawroty głowy, splątanie
- małe stężenia fosforanów we krwi (hipofosfatemia) mogące powodować osłabienie mięśni i drażliwość lub splątanie
- duże stężenie wapnia we krwi (hiperkalcemia) mogące powodować spowolnienie odruchów i osłabienie mięśni szkieletowych
- duże stężenia potasu we krwi mogące powodować nieprawidłowy rytm serca
- małe stężenia sodu we krwi mogące powodować zmęczenie i splątanie, drżenie mięśni, drgawki (napady padaczkowe) lub śpiączkę
- duże stężenie kwasu moczowego we krwi, które może prowadzić do zapalenia stawów w postaci dny moczanowej
- niskie ciśnienie krwi mogące powodować zawroty głowy lub omdlenia
- ból lub suchość w jamie ustnej
- zmiany w odczuwaniu smaku
- obrzęk brzucha
- uczucie splątania

- uczucie przygnębienia (depresja)
- utrata przytomności, omdlenie
- zmętnienie w oku (zaćma)
- uszkodzenie nerek
- niezdolność oddawania moczu
- nieprawidłowe wyniki badań wątroby
- ból w miednicy
- zmniejszenie masy ciała.

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100):

- udar
- zapalenie wątroby, które może powodować świąd skóry, zażółcenie skóry i białek oczu (żółtaczka), jasne zabarwienie stolca, ciemne zabarwienie moczu oraz ból brzucha
- rozpad komórek nowotworowych prowadzący do uwolnienia się toksycznych związków do krwi (zespół rozpadu guza). Może to prowadzić do problemów z nerkami.
- niedoczynność tarczycy, która może powodować takie objawy jak, zmęczenie, letarg, osłabienie mięśni, wolne tętno, zwiększenie masy ciała.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- odrzucenie przeszczepionego narządu mięszonego (takiego jak serce lub wątroba).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Pomalidomide Viatris

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku odpowiednio po: EXP lub Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się jakiegokolwiek uszkodzenia lub ślady otwierania opakowania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Po zakończeniu leczenia niewykorzystany lek należy zwrócić farmaceutce w aptecę. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Pomalidomide Viatris

- Substancją czynną leku jest pomalidomid.
- Pozostałe składniki to: skrobia żelowana, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, mannitol oraz sodu kroskarmeloza.
- Tusz nadruku zawiera: szelak, żelaza tlenek czarny (E172), glikol propylenowy i amonu wodorotlenek.

Pomalidomide Viatris 1 mg kapsułka twarda:

- Każda kapsułka zawiera 1 mg pomalidomidu.
- Otoczka kapsułki zawiera: żelatynę, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172) oraz indygokarmin (E132).

Pomalidomide Viatris 2 mg kapsułka twarda:

- Każda kapsułka zawiera 2 mg pomalidomidu.
- Otoczka kapsułki zawiera: żelatynę, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172) oraz indygokarmin (E132).

Pomalidomide Viatris 3 mg kapsułka twarda:

- Każda kapsułka zawiera 3 mg pomalidomidu.
- Otoczka kapsułki zawiera: żelatynę, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172) oraz indygokarmin (E132).

Pomalidomide Viatris 4 mg kapsułka twarda:

- Każda kapsułka zawiera 4 mg pomalidomidu.
- Otoczka kapsułki zawiera: żelatynę, tytanu dwutlenek (E171) oraz indygokarmin (E132).

Jak wygląda lek Pomalidomide Viatris i co zawiera opakowanie

Lek Pomalidomide Viatris 1 mg kapsułki twarde ma niebieskie nieprzezroczyste wieczko i jasnożółty nieprzezroczysty korpus z nadrukowanym napisem „VIATRIS” nad „PM1”.

Lek Pomalidomide Viatris 2 mg kapsułki twarde ma niebieskie nieprzezroczyste wieczko i jasnopomarańczowy nieprzezroczysty korpus z nadrukowanym napisem „VIATRIS” nad „PM2”.

Lek Pomalidomide Viatris 3 mg kapsułki twarde ma niebieskie nieprzezroczyste wieczko i jasnozielony nieprzezroczysty korpus z nadrukowanym napisem „VIATRIS” nad „PM3”.

Lek Pomalidomide Viatris 4 mg kapsułki twarde ma niebieskie nieprzezroczyste wieczko i jasnoniebieski nieprzezroczysty korpus z nadrukowanym napisem „VIATRIS” nad „PM4”.

Pomalidomide Viatris dostępny jest w blisterach po 14 lub 21 kapsułek twardych oraz w blisterach perforowanych po 14x1 lub 21x1 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

Wytwórca

Mylan Hungary Kft. / Mylan Hungary Ltd.
Mylan Utca 1
Komárom
2900
Węgry

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1
Bad Homburg
61352,
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Viatris

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatris CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatris ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatris OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatris Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatris Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatris Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatris Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatris Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatris Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0)2 612 46921

Lietuva

Viatris UAB

Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viatris

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatris AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatris Austria GmbH

Tel: +43 186390

Polska

Viatris Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatris d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatris Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatris Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Sverige

Viatris AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija

Viatris SIA

Tel: +371 676 055 80

Data ostatniej aktualizacji ulotki: [MM/RRRR].**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.