

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pomalidomida Accord 1 mg cápsulas
Pomalidomida Accord 2 mg cápsulas
Pomalidomida Accord 3 mg cápsulas
Pomalidomida Accord 4 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Pomalidomida Accord 1 mg cápsulas

Cada cápsula contém 1 mg de pomalidomida.

Pomalidomida Accord 2 mg cápsulas

Cada cápsula contém 2 mg de pomalidomida.

Pomalidomida Accord 3 mg cápsulas

Cada cápsula contém 3 mg de pomalidomida.

Pomalidomida Accord 4 mg cápsulas

Cada cápsula contém 4 mg de pomalidomida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Pomalidomida Accord 1 mg cápsulas

Cápsula de gelatina, com corpo amarelo e tampa vermelha, com “PLM 1” impresso em tinta branca no corpo da cápsula. Cápsula de tamanho 4 (aproximadamente 14 mm de comprimento).

Pomalidomida Accord 2 mg cápsulas

Cápsula de gelatina, com corpo cor-de-laranja e tampa vermelha, com “PLM 2” impresso em tinta branca no corpo da cápsula. Cápsula de tamanho 2 (aproximadamente 18 mm de comprimento).

Pomalidomida Accord 3 mg cápsulas

Cápsula de gelatina, com corpo de cor turquesa e tampa vermelha, com “PLM 3” impresso em tinta branca no corpo da cápsula. Cápsula de tamanho 2 (aproximadamente 18 mm de comprimento).

Pomalidomida Accord 4 mg cápsulas

Cápsula de gelatina, com corpo azul escuro e tampa vermelha, com “PLM 4” impresso em tinta branca no corpo da cápsula. Cápsula de tamanho 2 (aproximadamente 18 mm de comprimento).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Pomalidomida Accord em combinação com bortezomib e dexametasona é indicado no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos um tratamento prévio, incluindo a lenalidomida.

Pomalidomida Accord em combinação com a dexametasona é indicado no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recidiva e refratário que tenham recebido pelo menos dois tratamentos prévios, incluindo lenalidomida e bortezomib, e demonstraram progressão da doença na última terapêutica.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e monitorizado sob supervisão de médicos com experiência no tratamento de mieloma múltiplo.

A dose será mantida ou modificada em consequência dos resultados clínicos e laboratoriais (ver secção 4.4).

Posologia

Pomalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona

A dose inicial recomendada de pomalidomida é de 4 mg por dia, tomada por via oral, nos Dias 1 a 14 de ciclos repetidos de 21 dias.

A pomalidomida é administrada em combinação com bortezomib e dexametasona, tal como ilustrado na Tabela 1. A dose inicial recomendada de bortezomib é de 1,3 mg/m² uma vez por dia, por via intravenosa ou subcutânea, nos dias incluídos na tabela 1. A dose recomendada de dexametasona é de 20 mg uma vez por dia tomada por via oral, nos dias incluídos na tabela 1.

O tratamento com pomalidomida combinada com bortezomib e dexametasona deve ser administrado até ocorrer progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Tabela 1. Esquema posológico recomendado para pomalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona

Ciclos 1-8	Dia (de um ciclo de 21 dias)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomida (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	•			•				•			•										
Dexametasona (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•									

Ciclo 9 em diante	Dia (de um ciclo de 21 dias)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomida (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	•							•													
Dexametasona (20 mg) *	•	•						•	•												

* Para doentes com > 75 anos de idade, ver Populações especiais.

Modificação ou interrupção da dose de pomalidomida

Para iniciar um novo ciclo de pomalidomida, a contagem de neutrófilos tem de ser $\geq 1 \times 10^9/l$ e a contagem de plaquetas tem de ser $\geq 50 \times 10^9/l$.

As instruções relativas à interrupção ou diminuição da dose de pomalidomida relacionadas com reações adversas estão descritas na Tabela 2 e os níveis de dose estão definidos na Tabela 3 seguintes:

Tabela 2. Instruções para modificação da dose de pomalidomida[∞]

Toxicidade	Modificação da dose
Neutropenia*	
<ul style="list-style-type: none"> CAN** < 0,5 x 10⁹/l ou neutropenia febril (febre ≥ 38,5°C e CAN < 1 x 10⁹/l) 	Interromper o tratamento com pomalidomida durante o resto do ciclo. Verificar semanalmente o hemograma.
<ul style="list-style-type: none"> CAN regressa a ≥ 1 x 10⁹/l 	Reiniciar o tratamento com pomalidomida com um nível de dose inferior ao da dose anterior.
<ul style="list-style-type: none"> Em cada diminuição subsequente < 0,5 x 10⁹/l 	Interromper o tratamento com pomalidomida.
<ul style="list-style-type: none"> CAN volta a ≥ 1 x 10⁹/l 	Reiniciar o tratamento com pomalidomida com um nível de dose inferior ao da dose anterior.
Trombocitopenia	
<ul style="list-style-type: none"> Contagem de plaquetas < 25 x 10⁹/l 	Interromper o tratamento com pomalidomida durante o resto do ciclo. Verificar semanalmente o hemograma.
<ul style="list-style-type: none"> Contagem de plaquetas regressa a ≥ 50 x 10⁹/l 	Reiniciar o tratamento com pomalidomida com um nível de dose inferior ao da dose anterior.
<ul style="list-style-type: none"> Em cada diminuição subsequente < 25 x 10⁹/l 	Interromper o tratamento com pomalidomida.
<ul style="list-style-type: none"> Contagem de plaquetas regressa a ≥ 50 x 10⁹/l 	Reiniciar o tratamento com pomalidomida com um nível de dose inferior ao da dose anterior.
Erupção cutânea	
Erupção cutânea = Grau 2-3	Considerar a interrupção da dose ou a descontinuação do tratamento com pomalidomida.
Erupção cutânea = Grau 4 ou com formação de bolhas (incluindo angioedema, reação anafilática, erupção cutânea exfoliativa ou bolhosa, ou no caso de suspeita de síndrome de Stevens-Johnson [SSJ], necrólise epidérmica tóxica [NET] ou de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos [DRESS])	Descontinuar o tratamento permanentemente (ver secção 4.4).
Outra	
Outros acontecimentos adversos ≥ Grau 3 relacionados com a pomalidomida	Interromper o tratamento com pomalidomida durante o resto do ciclo. Reiniciar o tratamento com um nível de dose inferior ao da dose anterior no ciclo seguinte (o acontecimento adverso tem de estar resolvido ou ter melhorado para ≤ Grau 2 antes de reiniciar o tratamento).

[∞]As instruções para modificação de dose desta tabela aplicam-se à pomalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona e à pomalidomida em combinação com dexametasona.

*No caso de neutropenia, o médico deve ponderar a utilização de fatores de crescimento.

**CAN – contagem absoluta de neutrófilos.

Tabela 3. Redução da dose de pomalidomida[∞]

Nível de dose	Dose oral de pomalidomida
Dose inicial	4 mg
Nível de dose -1	3 mg
Nível de dose -2	2 mg

Nível de dose	Dose oral de pomalidomida
Nível de dose -3	1 mg

^aAs reduções da dose desta tabela são aplicáveis à pomalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona e à pomalidomida em combinação com dexametasona.

Se as reações adversas ocorrerem após diminuições da dose para 1 mg, o tratamento deve ser descontinuado.

Inibidores potentes da CYP1A2

Se forem coadministrados inibidores potentes da CYP1A2 (p. ex., ciprofloxacina, enoxacina e fluvoxamina) com a pomalidomida, a dose de pomalidomida deve ser reduzida em 50% (ver secções 4.5 e 5.2).

Interrupção ou modificação da dose de bortezomib

Para obter instruções sobre interrupções ou reduções de dose para o bortezomib relacionadas com reações adversas, os médicos devem consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do bortezomib.

Interrupção ou modificação da dose de dexametasona

As instruções sobre interrupções ou reduções da dose para a dexametasona em dose baixa relacionadas com reações adversas estão descritas nas Tabelas 4 e 5 apresentadas abaixo. Contudo, as decisões sobre interrupção ou recomeço ficam ao critério do médico segundo o Resumo das Características do Medicamento (RCM).

Tabela 4. Instruções para modificação da dose de dexametasona

Toxicidade	Modificação da dose
Dispepsia = Grau 1-2	Manter a dose e tratar com anti-histamínicos (H ₂) ou equivalente. Diminuir a dose em um nível caso os sintomas persistam.
Dispepsia ≥ Grau 3	Suspender a dose até ao controlo dos sintomas. Adicionar um anti-histamínico H ₂ ou equivalente e reiniciar com um nível de dose inferior ao da dose anterior.
Edema ≥ Grau 3	Utilizar diuréticos na medida do necessário e diminuir a dose em um nível.
Confusão ou alterações do humor ≥ Grau 2	Suspender a dose até à resolução dos sintomas. Reiniciar com um nível de dose inferior ao da dose anterior.
Fraqueza muscular ≥ Grau 2	Suspender a dose até a fraqueza muscular ser ≤ Grau 1. Reiniciar com um nível de dose inferior ao da dose anterior.
Hiperglicemia ≥ Grau 3	Diminuir a dose em um nível. Tratar com insulina ou hipoglicemiantes orais como necessário.
Pancreatite aguda	Descontinuar a dexametasona do regime de tratamento.
Outras reações adversas ≥ Grau 3 relacionadas com a dexametasona	Interromper o tratamento com dexametasona até à resolução do acontecimento adverso para ≤ Grau 2. Reiniciar com um nível de dose inferior ao da dose anterior.

Caso a recuperação das toxicidades se prolongue para além de 14 dias, a dose de dexametasona será reiniciada com um nível de dose inferior ao da dose anterior.

Tabela 5. Redução da dose de dexametasona

Nível de dose	≤ 75 anos de idade	> 75 anos de idade
	Dose (Ciclo 1-8: dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 de um ciclo de 21 dias Ciclo ≥ 9: dias 1, 2, 8, 9 de um ciclo de 21 dias)	Dose (Ciclo 1-8: dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 de um ciclo de 21 dias Ciclo ≥ 9: dias 1, 2, 8, 9 de um ciclo de 21 dias)
Dose inicial	20 mg	10 mg
Nível de dose -1	12 mg	6 mg
Nível de dose -2	8 mg	4 mg

A dexametasona deve ser descontinuada se o doente não conseguir tolerar 8 mg se tiver ≤ 75 anos de idade ou 4 mg se tiver > 75 anos de idade.

No caso de descontinuação permanente de qualquer componente do tratamento, a continuação dos restantes medicamentos fica ao critério do médico.

Pomalidomida em combinação com dexametasona

A dose inicial recomendada de pomalidomida é de 4 mg por dia, tomada por via oral, nos Dias 1 a 21 de cada ciclo de 28 dias.

A dose recomendada de dexametasona é de 40 mg uma vez por dia, tomada por via oral nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias.

O tratamento com pomalidomida combinada com dexametasona deve ser administrado até ocorrer progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Modificação ou interrupção da dose de pomalidomida

As instruções sobre interrupções ou reduções da dose para a pomalidomida relacionadas com reações adversas estão descritas nas Tabelas 2 e 3.

Interrupção ou modificação da dose de dexametasona

As instruções sobre modificação da dose para a dexametasona relacionada com reações adversas estão descritas na Tabela 4. As instruções sobre redução da dose para a dexametasona relacionadas com reações adversas estão descritas na Tabela 6 a seguir. Contudo, as decisões sobre interrupção/recomeço ficam ao critério do médico segundo o Resumo das Características do Medicamento (RCM) em vigor.

Tabela 6. Redução da dose de dexametasona

Nível de dose	≤ 75 anos de idade	> 75 anos de idade
	Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias	Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias
Dose inicial	40 mg	20 mg
Nível de dose -1	20 mg	12 mg
Nível de dose -2	10 mg	8 mg

A dexametasona deve ser descontinuada se o doente não conseguir tolerar 10 mg se tiver ≤ 75 anos de idade ou 8 mg se tiver > 75 anos de idade.

Populações Especiais

Idosos

Não são necessários ajustes posológicos para a pomalidomida.

Pomalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona

Para doentes com > 75 anos de idade, a dose inicial de dexametasona é de:

- Para os Ciclos 1 a 8: 10 mg uma vez por dia nos Dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 de cada ciclo de 21 dias;
- Para o Ciclo 9 e seguintes: 10 mg uma vez por dia nos Dias 1, 2, 8 e 9 de cada ciclo de 21 dias.

Pomalidomida em combinação com dexametasona

Em doentes com > 75 anos de idade, a dose inicial de dexametasona é de:

- 20 mg uma vez por dia nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias.

Compromisso hepático

Doentes com uma bilirrubina sérica total > 1,5 x LSN (limite superior da normalidade) foram excluídos dos estudos clínicos. O compromisso hepático tem um efeito modesto na farmacocinética da pomalidomida (ver secção 5.2). Não é necessário um ajuste da dose inicial de pomalidomida em doentes com compromisso hepático conforme definido pelos critérios de Child-Pugh. Contudo, os doentes com compromisso hepático devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente à ocorrência de reações adversas e deve proceder-se à redução ou interrupção da dose de pomalidomida, conforme necessário.

Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos para a pomalidomida em doentes com compromisso renal. Nos dias de hemodiálise, os doentes devem tomar a sua dose de pomalidomida a seguir à hemodiálise.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de pomalidomida em crianças entre os 0 e 17 anos de idade para a indicação de mieloma múltiplo.

Além das indicações autorizadas, a pomalidomida foi estudada em crianças com idade compreendida entre os 4 e os 18 anos e com tumores cerebrais recorrentes ou progressivos. No entanto, os resultados dos estudos não permitiram concluir que os benefícios decorrentes desse uso compensam os riscos do mesmo. Os dados disponíveis atualmente encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2.

Modo de administração

Via oral.

Pomalidomida Accord cápsulas deve ser tomado por via oral à mesma hora todos os dias. As cápsulas não devem ser abertas, partidas nem mastigadas (ver secção 6.6). As cápsulas devem ser engolidas inteiras, de preferência com água, com ou sem alimentos. Se o doente se esquecer de tomar uma dose de pomalidomida num dia, então o doente deve tomar a dose normal prescrita, como previsto, no dia seguinte. O doente não deve ajustar a dose para compensar uma dose esquecida nos dias anteriores.

Recomenda-se que se prima apenas uma extremidade da cápsula para a retirar do blister reduzindo, por conseguinte, o risco de deformação ou de quebra da cápsula.

4.3 Contraindicações

- Gravidez.
- Mulheres com potencial para engravidar, a não ser que sejam cumpridas todas as condições do Programa de Prevenção da Gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- Doentes do sexo masculino que não possam seguir ou cumprir as medidas contraceptivas requeridas (ver secção 4.4).
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Teratogenicidade

A pomalidomida não pode ser tomada durante a gravidez uma vez que é esperado um efeito teratogénico. A pomalidomida encontra-se estruturalmente relacionada com a talidomida. A talidomida é uma substância teratogénica conhecida no ser humano que causa malformações congénitas graves com perigo de vida. Verificou-se que a pomalidomida é teratogénica em ratos e coelhos quando administrada durante o período mais importante da organogénese (ver secção 5.3).

Todas as doentes têm de cumprir as condições do Programa de Prevenção da Gravidez a menos que exista uma prova segura de que a doente não tem potencial para engravidar.

Critérios para mulheres que não têm potencial para engravidar

A doente ou a parceira de um doente é considerada sem potencial para engravidar caso cumpra pelo menos um dos seguintes critérios:

- idade ≥ 50 anos e naturalmente amenorreica durante ≥ 1 ano (a amenorreia posterior à terapêutica antineoplásica ou durante a amamentação não exclui o potencial para engravidar)
- insuficiência ovárica prematura confirmada por um especialista em ginecologia
- salpingo-ooforectomia bilateral ou histerectomia prévias
- genótipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

Orientação

A pomalidomida está contraindicada em mulheres com potencial para engravidar, a menos que sejam cumpridos todos os seguintes pontos:

- a mulher compreende o risco teratogénico previsto para o feto;
- compreende a necessidade de uma contraceção eficaz, sem interrupção, pelo menos 4 semanas antes de iniciar o tratamento, ao longo de toda a duração do tratamento e pelo menos 4 semanas após o fim do tratamento;
- mesmo que uma mulher com potencial para engravidar tenha amenorreia, tem de seguir todos os conselhos sobre contraceção eficaz;
- deve ser capaz de cumprir as medidas contraceptivas eficazes;
- está informada e compreende as possíveis consequências da gravidez e a necessidade de consultar rapidamente um médico se existir o risco de gravidez;
- compreende a necessidade de iniciar o tratamento assim que a pomalidomida for dispensada, após obtenção de teste de gravidez negativo;
- compreende a necessidade e aceita submeter-se a um teste de gravidez pelo menos de 4 em 4 semanas, exceto no caso de laqueação das trompas confirmada;
- reconhece que compreende os perigos e as precauções necessárias associadas à utilização da pomalidomida.

O médico prescritor tem de certificar-se de que, em mulheres com potencial para engravidar:

- a doente cumpre as condições do Programa de Prevenção da Gravidez, incluindo confirmação de que possui um nível adequado de compreensão;
- a doente reconheceu as condições anteriormente mencionadas.

Para os doentes do sexo masculino a tomarem pomalidomida, os dados farmacocinéticos demonstraram que a pomalidomida está presente no sêmen humano durante o tratamento. Como precaução, e tendo em consideração populações especiais com períodos de eliminação potencialmente prolongados como, por exemplo, no compromisso hepático, todos os doentes do sexo masculino a tomarem pomalidomida têm de cumprir as seguintes condições:

- o doente compreende o risco teratogénico previsto se tiver atividade sexual com uma mulher grávida ou uma mulher com potencial para engravidar;

- o doente compreende a necessidade de utilizar um preservativo se tiver atividade sexual com uma mulher grávida ou uma mulher com potencial para engravidar que não utiliza métodos contraceptivos eficazes, durante o tratamento, durante a interrupção da dose e durante 7 dias após interrupção da dose e/ou cessação do tratamento. Tal inclui homens vasectomizados, que devem utilizar um preservativo se tiverem atividade sexual com uma mulher grávida ou uma mulher com potencial para engravidar, pois o fluido seminal pode ainda conter pomalidomida mesmo na ausência de espermatozoides.
- o doente compreende que se a parceira engravidar enquanto ele estiver a tomar pomalidomida ou 7 dias após ele parar de tomar pomalidomida deve informar imediatamente o médico que o trata, e que se recomenda que a parceira seja encaminhada para um médico especializado ou com experiência em teratologia para avaliação e aconselhamento.

Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar pelo menos um método de contraceção eficaz durante pelo menos 4 semanas antes de iniciarem a terapêutica, durante a terapêutica e durante pelo menos 4 semanas após a terapêutica com pomalidomida e mesmo em caso de interrupção da dose, a menos que a doente se comprometa a manter uma abstinência absoluta e contínua confirmada mensalmente. Se não for estabelecida uma contraceção eficaz, a doente tem de ser encaminhada para um profissional de saúde qualificado para aconselhamento em contraceção, para que possa ser iniciada uma contraceção.

Podem considerar-se como exemplos de métodos de contraceção adequados, os seguintes:

- Implante
- Dispositivo intrauterino com levonorgestrel
- Depósito de acetato de medroxiprogesterona
- Laqueação das trompas
- Relações sexuais apenas com um parceiro vasectomizado; a vasectomia tem de ser confirmada por duas análises negativas ao sêmen
- Pílulas de inibição da ovulação só com progesterona (i.e. desogestrel)

Devido ao aumento do risco de tromboembolia venosa em doentes com mieloma múltiplo que estejam a tomar pomalidomida e dexametasona, os contraceptivos orais combinados não são recomendados (ver também secção 4.5). Se uma doente estiver a utilizar contraceção oral combinada, deve mudar para um dos métodos eficazes listados acima. O risco de tromboembolia venosa continua durante 4 a 6 semanas após a interrupção da contraceção oral combinada. A eficácia dos contraceptivos esteroides pode ser reduzida durante o tratamento concomitante com dexametasona (ver secção 4.5).

Os implantes e os dispositivos intrauterinos com levonorgestrel estão associados a um aumento do risco de infeção na altura da inserção e hemorragia vaginal irregular. Devem considerar-se antibióticos profiláticos, particularmente em doentes com neutropenia.

A inserção de dispositivos intrauterinos com cobre não é recomendada devido aos potenciais riscos de infeção na altura da inserção e perda de sangue menstrual que pode comprometer as doentes com neutropenia ou trombocitopenia grave.

Teste de gravidez

De acordo com a prática local, têm de ser efetuados testes de gravidez supervisionados por um médico com uma sensibilidade mínima de 25 mUI/ml em mulheres com potencial para engravidar, conforme descrito em seguida. Esta exigência inclui mulheres com potencial para engravidar que mantenham uma abstinência absoluta e contínua. O teste de gravidez, a prescrição e a dispensa devem ocorrer, de preferência, no mesmo dia. A dispensa da pomalidomida a mulheres com potencial para engravidar deve ocorrer num prazo de 7 dias após a prescrição.

Antes de iniciar o tratamento

Durante a consulta em que a pomalidomida é prescrita tem de ser efetuado um teste de gravidez supervisionado por um médico, ou nos 3 dias antes da visita ao médico prescritor, se a doente estiver a utilizar uma contraceção eficaz há, pelo menos, 4 semanas. O teste tem de assegurar que a doente não está grávida quando iniciar o tratamento com pomalidomida.

Seguimento e fim do tratamento

O teste de gravidez supervisionado por um médico tem de ser repetido pelo menos de 4 em 4 semanas, incluindo pelo menos 4 semanas após o fim do tratamento, exceto no caso de laqueação das trompas confirmada. Estes testes de gravidez devem ser efetuados no dia da visita da prescrição ou nos 3 dias anteriores à visita ao médico prescritor.

Precauções adicionais

Os doentes devem ser instruídos a não disponibilizar este medicamento a outra pessoa e a devolver todas as cápsulas não utilizadas ao seu farmacêutico no final do tratamento.

Os doentes não podem doar sangue, sémen ou espermatozoides durante o tratamento (incluindo durante interrupções da dose) e durante pelo menos 7 dias após descontinuação da pomalidomida.

Os profissionais de saúde e os prestadores de cuidados devem usar luvas descartáveis quando manuseiam o blister ou a cápsula. As mulheres que estejam grávidas ou suspeitem que possam estar grávidas não devem manusear o blister ou a cápsula (ver secção 6.6).

Materiais educacionais e restrições de prescrição e dispensa

A fim de ajudar os doentes a evitar a exposição fetal à pomalidomida, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado fornecerá material educacional aos profissionais de saúde para reforçar as advertências sobre a teratogenicidade prevista da pomalidomida, para fornecer aconselhamento relativamente à contraceção antes do início do tratamento e para fornecer orientação sobre a necessidade de efetuar testes de gravidez. O prescritor tem de informar o doente sobre o risco teratogénico previsto e sobre medidas rigorosas de prevenção da gravidez conforme especificado no Programa de Prevenção da Gravidez e fornecer aos doentes a brochura educacional do doente apropriada, cartão do doente e/ou ferramenta equivalente conforme acordado com cada Autoridade Nacional Competente. Em colaboração com cada Autoridade Nacional Competente, foi implementado um programa de acesso controlado que inclui o uso de um cartão do doente e/ou ferramenta equivalente para o controlo da prescrição e/ou da dispensa e a recolha de informação relacionada com a indicação a fim de monitorizar a utilização em indicações não aprovadas (off-label) no território nacional. Idealmente, o teste de gravidez, a emissão de uma prescrição e a dispensa devem ocorrer no mesmo dia. A dispensa de pomalidomida a mulheres com potencial para engravidar deve ocorrer nos 7 dias após a prescrição e depois de um resultado negativo do teste de gravidez supervisionado por um médico. As prescrições para mulheres com potencial para engravidar podem ter uma duração máxima de tratamento de 4 semanas, de acordo com os regimes posológicos das indicações aprovadas (ver secção 4.2), e as prescrições para todos os outros doentes podem ter uma duração máxima de 12 semanas.

Acontecimentos hematológicos

A neutropenia foi a reação adversa hematológica de Grau 3 ou 4 notificada com mais frequência em doentes com mieloma múltiplo em recidiva/refratário, seguida por anemia e trombocitopenia. Os doentes devem ser monitorizados para deteção de reações adversas hematológicas, especialmente neutropenia. Os doentes devem ser aconselhados a comunicar imediatamente episódios febris. Os médicos devem estar atentos aos sinais e sintomas de hemorragia dos doentes, incluindo epistaxe, especialmente em caso de medicação concomitante suscetível de poder induzir hemorragias (ver secção 4.8). No início do tratamento, deve realizar-se semanalmente a monitorização dos hemogramas, durante as primeiras 8 semanas e, em seguida, mensalmente. Pode ser necessária uma modificação da

dose (ver secção 4.2). Os doentes podem necessitar de suporte com produtos derivados do sangue e/ou de fatores de crescimento.

Acontecimentos tromboembólicos

Doentes medicados com pomalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona ou em combinação com dexametasona desenvolveram acontecimentos tromboembólicos venosos (predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar) e acontecimentos trombóticos arteriais (enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral) (ver secção 4.8). Os doentes com fatores de risco conhecidos para tromboembolia – incluindo trombose anterior – devem ser cuidadosamente monitorizados. Devem ser tomadas medidas para tentar minimizar todos os fatores de risco modificáveis (por exemplo, tabagismo, hipertensão e hiperlipidemia). Os doentes e os médicos são aconselhados a estarem atentos aos sinais e sintomas de tromboembolia. Os doentes devem ser instruídos a procurarem cuidados médicos se desenvolverem sintomas tais como falta de ar, dor no peito, inchaço dos braços ou das pernas. Recomenda-se (a menos que contraindicada) terapêutica anticoagulante (como por ex., ácido acetilsalicílico, varfarina, heparina ou clopidogrel), especialmente em doentes com fatores adicionais de risco trombóticos. A decisão de adotar medidas profiláticas deve ser tomada cuidadosamente após uma avaliação cuidadosa dos fatores de risco subjacentes de cada doente. Em ensaios clínicos, os doentes receberam doses profiláticas de ácido acetilsalicílico ou terapêutica antitrombótica alternativa. A utilização de agentes eritropoiéticos comporta o risco de acontecimentos trombóticos incluindo tromboembolia. Desta forma, os agentes eritropoiéticos, bem como outros agentes que possam aumentar o risco de acontecimentos trombóticos, devem ser utilizados com precaução.

Afeções da tiroide

Foram descritos casos de hipotireoidismo. Antes do início do tratamento, recomenda-se o controlo otimizado de afeções comórbidas que influenciem a função tiroideia. A monitorização inicial e contínua da função tiroideia é recomendada.

Neuropatia periférica

Os doentes com neuropatia periférica de Grau ≥ 2 foram excluídos dos ensaios clínicos com a pomalidomida. Devem ser tomadas as devidas precauções quando se considerar o tratamento destes doentes com pomalidomida.

Disfunção cardíaca significativa

Doentes com disfunção cardíaca significativa (insuficiência cardíaca congestiva [Classe III ou IV da *NY Heart Association*]; enfarte do miocárdio no prazo de 12 meses do início do tratamento; angina de peito instável ou pobremente controlada) foram excluídos dos ensaios clínicos com a pomalidomida. Foram notificados casos cardíacos, incluindo insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar e fibrilhação auricular (ver secção 4.8), principalmente em doentes com doença cardíaca pré-existente ou com fatores de risco cardíaco. Devem ser tomadas as devidas precauções quando se considerar o tratamento destes doentes com pomalidomida, incluindo a monitorização periódica de sinais ou sintomas de acontecimentos cardíacos.

Síndrome de lise tumoral

Os doentes em maior risco de síndrome de lise tumoral são aqueles que apresentam uma carga tumoral elevada antes do tratamento. Estes doentes devem ser monitorizados atentamente e devem ser tomadas as precauções adequadas.

Segundas neoplasias malignas primárias

Foram comunicadas segundas neoplasias malignas primárias, tais como cancro da pele de tipo não melanoma, em doentes a receber pomalidomida (ver secção 4.8). Os médicos devem avaliar

cuidadosamente os doentes antes e durante o tratamento utilizando o rastreio oncológico padrão para a ocorrência de segundas neoplasias malignas primárias e instituir o tratamento conforme indicado.

Reações alérgicas e reações cutâneas graves

Foram notificados casos de angioedema, reação anafilática e reações dermatológicas graves, incluindo SSJ, NET e DRESS, com a utilização de pomalidomida (ver secção 4.8). Os doentes devem ser informados acerca dos sinais e sintomas destas reações pelos médicos prescritores e receber instruções no sentido de procurar ajuda médica imediatamente se desenvolverem estes sintomas. A pomalidomida tem de ser descontinuada em caso de erupção cutânea esfoliativa ou bulhosa ou caso se suspeite de SSJ, NET ou DRESS, e não deve ser retomada caso tenha sido descontinuada devido a estas reações. Doentes com antecedentes de reações alérgicas graves associadas à talidomida ou à lenalidomida foram excluídos dos ensaios clínicos. Estes doentes podem estar em risco de reações de hipersensibilidade e não devem ser medicados com pomalidomida. Deve considerar-se a interrupção ou descontinuação da pomalidomida na erupção cutânea de Grau 2-3. A pomalidomida deve ser descontinuada permanentemente em caso de angioedema e reação anafilática.

Tonturas e confusão

Foram comunicados casos de tonturas e confusão com a pomalidomida. Os doentes devem evitar situações em que as tonturas e a confusão podem ser problemáticas e não devem tomar outros medicamentos que possam causar tonturas ou confusão sem primeiro procurarem aconselhamento médico.

Doença pulmonar intersticial (DPI)

Foi observada DPI e acontecimentos relacionados, incluindo casos de pneumonite, com a pomalidomida. Deve efetuar-se uma avaliação cuidadosa dos doentes com início agudo ou agravamento inexplicável dos sintomas pulmonares de modo a excluir a DPI. A pomalidomida deve ser interrompida mediante a investigação destes sintomas e se houver confirmação de DPI, deve iniciar-se um tratamento apropriado. A pomalidomida só deverá ser reiniciada após uma avaliação rigorosa dos benefícios e dos riscos.

Afeções hepáticas

Foram observados níveis acentuadamente elevados da alanina aminotransferase e da bilirrubina em doentes tratados com pomalidomida (ver secção 4.8). Também tem havido casos de hepatite que resultaram na descontinuação da pomalidomida. Recomenda-se a monitorização regular da função hepática durante os primeiros 6 meses de tratamento com pomalidomida e conforme clinicamente indicado daí em diante.

Infeções

A reativação da hepatite B foi notificada raramente em doentes a receberem pomalidomida em associação com dexametasona que foram anteriormente infetados com o vírus da hepatite B (VHB). Alguns destes casos progrediram para insuficiência hepática aguda, resultando em descontinuação da pomalidomida. Deve estabelecer-se o estado do vírus da hepatite B antes de se iniciar o tratamento com pomalidomida. Recomenda-se que os doentes com testes positivos para a infeção por VHB consultem um médico especializado no tratamento da hepatite B. Deve ter-se precaução quando se utiliza a pomalidomida em associação com dexametasona em doentes anteriormente infetados com o VHB, incluindo doentes que são positivos para o anti-HBc mas negativos para o HBsAg. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para despistar sinais e sintomas de infeção ativa pelo VHB durante a terapêutica.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

Foram notificados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva, incluindo casos fatais, com pomalidomida. A LMP foi notificada a partir de vários meses até vários anos após o início do tratamento com pomalidomida. Os casos foram normalmente relatados em doentes que tomavam concomitantemente dexametasona ou com tratamento anterior com outras quimioterapias imunossupressoras. Os médicos devem monitorizar os doentes em intervalos regulares e considerar a possibilidade de LMP no diagnóstico diferencial em doentes que apresentem sinais ou sintomas neurológicos, cognitivos ou comportamentais novos ou o agravamento dos mesmos. Os doentes também devem ser aconselhados a informar os companheiros ou cuidadores sobre o seu tratamento, dado que estes podem aperceber-se de sintomas de que o doente não tenha consciência.

A avaliação para despiste de LMP deve basear-se num exame neurológico, na imagem de ressonância magnética do cérebro e na análise do líquido cefalorraquidiano, para deteção de ADN do vírus JC (JCV) através da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) ou da biópsia cerebral com pesquisa de JCV. Um resultado de PCR negativo para a presença de JCV não exclui a possibilidade de LMP. Poderá ser necessário o acompanhamento e avaliação adicional, caso não seja possível estabelecer um diagnóstico alternativo.

Se houver suspeita de LMP, o tratamento com pomalidomida tem de ser suspenso até ter sido excluída a existência de LMP. Se a LMP se confirmar, a pomalidomida tem de ser descontinuada de forma permanente.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito da pomalidomida sobre outros medicamentos

Não se prevê que a pomalidomida cause interações farmacocinéticas clinicamente relevantes devido à inibição ou indução da isoenzima P450 ou inibição de transportadores quando coadministrada com substratos destas enzimas ou transportadores. Não foi avaliado clinicamente o potencial deste tipo de interações, incluindo o impacto potencial da pomalidomida na farmacocinética de contraceptivos orais combinados (ver secção 4.4 Teratogenicidade).

Efeito de outros medicamentos sobre a pomalidomida

A pomalidomida é parcialmente metabolizada pelas CYP1A2 e CYP3A4/5. Também é um substrato da glicoproteína-P. A coadministração de pomalidomida com o cetoconazol, inibidor potente das CYP3A4/5 e da P-gp, ou com a carbamazepina, indutor potente das CYP3A4/5, não teve um efeito clinicamente relevante na exposição da pomalidomida. A coadministração da fluvoxamina, inibidor potente da CYP1A2, com a pomalidomida na presença do cetoconazol, aumentou a exposição média à pomalidomida em 107% com um intervalo de confiança de 90% [91% a 124%] em comparação com pomalidomida mais cetoconazol. Num segundo estudo para avaliar a contribuição de um inibidor da CYP1A2 isoladamente para as alterações no metabolismo, a coadministração de fluvoxamina isoladamente com pomalidomida aumentou a exposição média à pomalidomida em 125% com um intervalo de confiança de 90% [98% a 157%] em comparação com a pomalidomida isoladamente. Se forem coadministrados inibidores potentes da CYP1A2 (por ex., ciprofloxacina, enoxacina e fluvoxamina) com a pomalidomida, reduzir a dose de pomalidomida em 50%.

Dexametasona

A coadministração de doses múltiplas de até 4 mg de pomalidomida com 20 mg a 40 mg de dexametasona (um indutor fraco a moderado de várias enzimas do CYP incluindo a CYP3A) a doentes

com mieloma múltiplo não teve qualquer efeito sobre a farmacocinética da pomalidomida em comparação com a administração isolada de pomalidomida.

O efeito da dexametasona sobre a varfarina é desconhecido. Aconselha-se a monitorização atenta da concentração da varfarina durante o tratamento.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método de contraceção eficaz. Se ocorrer uma gravidez numa mulher tratada com pomalidomida, o tratamento tem de ser interrompido e a doente tem de ser encaminhada para um médico especializado ou com experiência em teratologia para avaliação e aconselhamento. Se ocorrer uma gravidez na parceira de um doente que esteja a tomar pomalidomida, recomenda-se que esta seja encaminhada para um médico especializado ou com experiência em teratologia para avaliação e aconselhamento. A pomalidomida está presente no sémen humano. Como precaução, todos os doentes do sexo masculino a tomarem pomalidomida devem utilizar preservativos durante o tratamento, durante a interrupção da dose e durante 7 dias após a cessação do tratamento se a sua parceira estiver grávida ou tiver potencial para engravidar e não utilizar contraceção (ver secções 4.3 e 4.4).

Gravidez

É de prever um efeito teratogénico da pomalidomida no ser humano. A pomalidomida é contraindicada durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar, a menos que sejam satisfeitas todas as condições do Programa de Prevenção da Gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

Amamentação

Desconhece-se se a pomalidomida é excretada no leite humano. A pomalidomida foi detetada no leite de ratos fêmea lactantes após administração à mãe. Devido ao potencial de reações adversas em lactentes causadas pela pomalidomida, tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação do medicamento tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Verificou-se que a pomalidomida tem um impacto negativo na fertilidade e é teratogénica em animais. A pomalidomida atravessou a placenta e foi detetada no sangue fetal após administração a coelhas gestantes (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de pomalidomida sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Foram notificados casos de fadiga, nível de consciência diminuído, confusão e tonturas com a utilização de pomalidomida. Caso sejam afetados, os doentes devem ser instruídos no sentido de não conduzir, utilizar máquinas ou realizar atividades perigosas enquanto estiverem a ser tratados com pomalidomida.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Pomalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona

As doenças do sangue e do sistema linfático notificadas com mais frequência foram neutropenia (54,0%), trombocitopenia (39,9%) e anemia (32,0%). As outras reações adversas notificadas com mais frequência incluíram neuropatia sensorial periférica (48,2%), fadiga (38,8%), diarreia (38,1%), obstipação (38,1%) e edema periférico (36,3%). As reações adversas de Grau 3 ou 4 notificadas com mais frequência foram doenças do sangue e do sistema linfático, incluindo neutropenia (47,1%), trombocitopenia (28,1%) e anemia (15,1%). A reação adversa grave notificada mais frequentemente foi pneumonia (12,2%). Outras reações adversas graves notificadas incluíram pirexia (4,3%), infecção das vias respiratórias inferiores (3,6%), gripe (3,6%), embolia pulmonar (3,2%), fibrilhação auricular (3,2%) e lesão aguda do rim (2,9%).

Pomalidomida em combinação com dexametasona

As reações adversas notificadas com mais frequência em estudos clínicos foram as doenças do sangue e do sistema linfático incluindo anemia (45,7%), neutropenia (45,3%) e trombocitopenia (27%); perturbações gerais e alterações no local de administração incluindo fadiga (28,3%), pirexia (21%) e edema periférico (13%), e infecções e infestações incluindo pneumonia (10,7%). Foram notificadas reações adversas de neuropatia periférica em 12,3% dos doentes e reações adversas embólicas ou trombóticas venosas em 3,3% dos doentes. As reações adversas de Grau 3 ou 4 notificadas com mais frequência foram doenças do sangue e do sistema linfático incluindo neutropenia (41,7%), anemia (27%) e trombocitopenia (20,7%); infecções e infestações incluindo pneumonia (9%) e perturbações gerais e alterações no local de administração incluindo fadiga (4,7%), pirexia (3%) e edema periférico (1,3%). A reação adversa grave notificada com mais frequência foi a pneumonia (9,3%). Outras reações adversas graves notificadas incluíram neutropenia febril (4,0%), neutropenia (2,0%), trombocitopenia (1,7%) e reações adversas embólicas ou trombóticas venosas (1,7%).

As reações adversas tiveram a tendência de ocorrer mais frequentemente nos primeiros 2 ciclos de tratamento com pomalidomida.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas em doentes tratados com pomalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona, pomalidomida em combinação com dexametasona e da vigilância pós-comercialização estão indicadas na Tabela 7 por classe de sistemas de órgãos (CSO) e frequência para todas as reações adversas e para as reações adversas de Grau 3 ou 4.

As frequências são definidas de acordo com a orientação atual como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 7. Reações adversas (RAMs) notificadas em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização.

Combinação de tratamento	Pomalidomida/ bortezomib/dexametasona		Pomalidomida/ dexametasona	
	Todas as RAMs	RAMs Grau 3–4	Todas as RAMs	RAMs Grau 3–4
Infeções e infestações				
Pneumonia	Muito frequentes	Muito frequentes	-	-

Combinação de tratamento	Pomalidomida/ bortezomib/dexametasona		Pomalidomida/ dexametasona	
	Todas as RAMs	RAMs Grau 3-4	Todas as RAMs	RAMs Grau 3-4
Pneumonia (infecções bacterianas, virais e fúngicas, incluindo infecções oportunistas)	-	-	Muito frequentes	Frequentes
Bronquite	Muito frequentes	Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Infeção das vias respiratórias superiores	Muito frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Infeção viral das vias respiratórias superiores	Muito frequentes	-	-	-
Sépsis	Frequentes	Frequentes	-	-
Choque séptico	Frequentes	Frequentes	-	-
Sépsis neutropénica	-	-	Frequentes	Frequentes
Colite por <i>Clostridium difficile</i>	Frequentes	Frequentes	-	-
Broncopneumonia	-	-	Frequentes	Frequentes
Infeção das vias respiratórias	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Infeção das vias respiratórias inferiores	Frequentes	Frequentes	-	-
Infeção pulmonar	Frequentes	Pouco frequentes	-	-
Gripe	Muito frequentes	Frequentes	-	-
Bronquiolite	Frequentes	Frequentes	-	-
Infeção das vias urinárias	Muito frequentes	Frequentes	-	-
Nasofaringite	-	-	Frequentes	-
Herpes zoster	-	-	Frequentes	Pouco frequentes
Reativação da hepatite B	-	-	Desconhecido*	Desconhecido *
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)				
Carcinoma basocelular	Frequentes	Pouco frequentes	-	-
Carcinoma basocelular da pele	-	-	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Carcinoma das células escamosas da pele	-	-	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático				
Neutropenia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes

Combinação de tratamento	Pomalidomida/ bortezomib/dexametasona		Pomalidomida/ dexametasona	
	Todas as RAMs	RAMs Grau 3–4	Todas as RAMs	RAMs Grau 3–4
Trombocitopenia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Leucopenia	Muito frequentes	Frequentes	Muito frequentes	Frequentes
Anemia	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Neutropenia febril	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Linfopenia	Frequentes	Frequentes	-	-
Pancitopenia	-	-	Frequentes*	Frequentes*
Doenças do sistema imunitário				
Angioedema	-	-	Frequentes*	Pouco frequentes*
Urticária	-	-	Frequentes*	Pouco frequentes*
Reação anafilática	Desconhecido*	Desconhecido*	-	-
Rejeição de transplante de órgão sólido	Desconhecido*	-	-	-
Doenças endócrinas				
Hipotiroidismo	Pouco frequentes*	-	-	-
Doenças do metabolismo e da nutrição				
Hipocaliemia	Muito frequentes	Frequentes	-	-
Hiperglicemia	Muito frequentes	Frequentes	-	-
Hipomagnesemia	Frequentes	Frequentes	-	-
Hipocalcemia	Frequentes	Frequentes	-	-
Hipofosfatemia	Frequentes	Frequentes	-	-
Hipercalemia	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Hipercalcemia	Frequentes	Frequentes	-	-
Hiponatremia	-	-	Frequentes	Frequentes
Diminuição do apetite	-	-	Muito frequentes	Pouco frequentes
Hiperuricemia	-	-	Frequentes*	Frequentes*
Síndrome de lise tumoral	-	-	Pouco frequentes*	Pouco frequentes*

Combinação de tratamento	Pomalidomida/ bortezomib/dexametasona		Pomalidomida/ dexametasona	
	Todas as RAMs	RAMs Grau 3-4	Todas as RAMs	RAMs Grau 3-4
Perturbações do foro psiquiátrico				
Insónia	Muito frequentes	Frequentes	-	-
Depressão	Frequentes	Frequentes	-	-
Estado confusional	-	-	Frequentes	Frequentes
Doenças do sistema nervoso				
Neuropatia sensorial periférica	Muito frequentes	Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Tonturas	Muito frequentes	Pouco frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Tremores	Muito frequentes	Pouco frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Síncope	Frequentes	Frequentes	-	-
Neuropatia sensório-motora periférica	Frequentes	Frequentes	-	-
Parestesia	Frequentes	-	-	-
Disgeusia	Frequentes	-	-	-
Diminuição do nível de consciência	-	-	Frequentes	Frequentes
Hemorragia intracraniana	-	-	Frequentes*	Pouco frequentes*
Acidente vascular cerebral	-	-	Pouco frequentes*	Pouco frequentes*
Afeções oculares				
Cataratas	Frequentes	Frequentes	-	-
Afeções do ouvido e do labirinto				
Vertigens	-	-	Frequentes	Frequentes
Cardiopatias				
Fibrilhação auricular	Muito frequentes	Frequentes	Frequentes*	Frequentes*
Insuficiência cardíaca	-	-	Frequentes*	Frequentes*
Enfarte do miocárdio	-	-	Frequentes*	Pouco frequentes*
Vasculopatias				
Trombose venosa profunda	Frequentes	Pouco frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Hipotensão	Frequentes	Frequentes	-	-
Hipertensão	Frequentes	Frequentes	-	-

Combinação de tratamento	Pomalidomida/ bortezomib/dexametasona		Pomalidomida/ dexametasona	
	Todas as RAMs	RAMs Grau 3-4	Todas as RAMs	RAMs Grau 3-4
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
Dispneia	Muito frequentes	Frequentes	Muito frequentes	Frequentes
Tosse	Muito frequentes	-	Muito frequentes	Pouco frequentes
Embolia pulmonar	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Epistaxe	-	-	Frequentes*	Pouco frequentes*
Doença pulmonar intersticial	-	-	Frequentes*	Pouco frequentes*
Doenças gastrointestinais				
Diarreia	Muito frequentes	Frequentes	Muito frequentes	Frequentes
Vômitos	Muito frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Náuseas	Muito frequentes	Pouco frequentes	Muito frequentes	Pouco frequentes
Obstipação	Muito frequentes	Frequentes	Muito frequentes	Frequentes
Dor abdominal	Muito frequentes	Frequentes	-	-
Dor abdominal superior	Frequentes	Pouco frequentes	-	-
Estomatite	Frequentes	Pouco frequentes	-	-
Boca seca	Frequentes	-	-	-
Distensão abdominal	Frequentes	Pouco frequentes	-	-
Hemorragia gastrointestinal	-	-	Frequentes	Pouco frequentes
Afeções hepatobiliares				
Hiperbilirrubinemia	-	-	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Hepatite	-	-	Pouco frequentes*	-
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
Erupção cutânea	Muito frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Prurido	-	-	Frequentes	-

Combinação de tratamento	Pomalidomida/ bortezomib/dexametasona		Pomalidomida/ dexametasona	
	Todas as RAMs	RAMs Grau 3-4	Todas as RAMs	RAMs Grau 3-4
Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos	-	-	Desconhecido*	Desconhecido *
Necrólise epidérmica tóxica	-	-	Desconhecido *	Desconhecido *
Síndrome de Stevens-Johnson	-	-	Desconhecido *	Desconhecido *
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				
Fraqueza muscular	Muito frequentes	Frequentes	-	-
Dorsalgia	Muito frequentes	Frequentes	-	-
Dor óssea	Frequentes	Pouco frequentes	Muito frequentes	Frequentes
Espasmos musculares	Muito frequentes	-	Muito frequentes	Pouco frequentes
Doenças renais e urinárias				
Lesão aguda dos rins	Frequentes	Frequentes	-	-
Lesão crónica dos rins	Frequentes	Frequentes	-	-
Retenção urinária	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Insuficiência renal	-	-	Frequentes	Frequentes
Doenças dos órgãos genitais e da mama				
Dor pélvica			Frequentes	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
Fadiga	Muito frequentes	Frequentes	Muito frequentes	Frequentes
Pirexia	Muito frequentes	Frequentes	Muito frequentes	Frequentes
Edema periférico	Muito frequentes	Frequentes	Muito frequentes	Frequentes
Dor torácica não cardíaca	Frequentes	Frequentes	-	-
Edema	Frequentes	Frequentes	-	-
Exames complementares de diagnóstico				
Aumento da alanina aminotransferase	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Perda de peso	Frequentes	Frequentes	-	-
Diminuição da contagem de neutrófilos	-	-	Frequentes	Frequentes

Combinação de tratamento	Pomalidomida/ bortezomib/dexametasona		Pomalidomida/ dexametasona	
	Todas as RAMs	RAMs Grau 3–4	Todas as RAMs	RAMs Grau 3–4
Diminuição da contagem de leucócitos	-	-	Frequentes	Frequentes
Diminuição da contagem de plaquetas	-	-	Frequentes	Frequentes
Aumento do ácido úrico sérico	-	-	Frequentes*	Pouco frequentes*
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações				
Queda	Frequentes	Frequentes	-	-

* Comunicadas durante a experiência pós-comercialização

Descrição de reações adversas selecionadas

As frequências indicadas nesta secção são as dos estudos clínicos em doentes a receber tratamento com pomalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona (Pom+Btz+Dex) ou com dexametasona (Pom+Dex).

Teratogenicidade

A pomalidomida encontra-se estruturalmente relacionada com a talidomida. A talidomida é uma substância ativa teratogénica humana conhecida que causa malformações congénitas graves com perigo de vida. Verificou-se que a pomalidomida é teratogénica em ratos e coelhos quando administrada durante o período mais importante da organogénese (ver secção 4.6 e 5.3). Se a pomalidomida for tomada durante a gravidez é de esperar um efeito teratogénico no ser humano (ver secção 4.4).

Neutropenia e trombocitopenia

Ocorreu neutropenia em até 54,0% (Pom+Btz+Dex) dos doentes (47,1% (Pom+Btz+Dex) de Grau 3 ou 4). A neutropenia resultou em descontinuação da pomalidomida em 0,7% de quaisquer doentes e raramente foi grave.

Foi notificada neutropenia febril (NF) em 3,2% (Pom+Btz+Dex) dos doentes e 6,7% (Pom+Dex) dos doentes e foi grave em 1,8% (Pom+Btz+Dex) dos doentes e 4,0% (Pom+Dex) dos doentes (ver secções 4.2 e 4.4).

Ocorreu trombocitopenia em 39,9% (Pom+Btz+Dex) dos doentes e 27,0% (Pom+Dex) dos doentes. A trombocitopenia foi de Grau 3 ou 4 em 28,1% (Pom+Btz+Dex) dos doentes e 20,7% (Pom+Dex) dos doentes, e levou a descontinuação da pomalidomida em 0,7% (Pom+Btz+Dex) dos doentes e 0,7% (Pom+Dex) dos doentes e foi grave em 0,7% (Pom+Btz+Dex) e 1,7% (Pom+Dex) dos doentes (ver secções 4.2 e 4.4).

A neutropenia e a trombocitopenia tiveram tendência para ocorrer mais frequentemente nos primeiros 2 ciclos de tratamento com pomalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona ou com dexametasona.

Infeção

A infeção foi a toxicidade não hematológica mais frequente.

Ocorreu infeção em 83,1% (Pom+Btz+Dex) dos doentes e 55,0% (Pom+Dex) dos doentes (34,9% (Pom+Btz+Dex) e 24,0% (Pom+Dex)) de Grau 3 ou 4). A infeção das vias respiratórias superiores e a pneumonia foram as infeções que ocorreram mais frequentemente. Ocorreram infeções fatais (Grau 5) em 4,0% (Pom+Btz+Dex) dos doentes e 2,7% (Pom+Dex) dos doentes. As infeções levaram a

descontinuação da pomalidomida em 3,6% (Pom+Btz+Dex) dos doentes e 2,0% (Pom+Dex) dos doentes.

Acontecimentos tromboembólicos

A profilaxia com ácido acetilsalicílico (e com outros anticoagulantes em doentes de alto risco) foi obrigatória em todos os doentes dos estudos clínicos. Recomenda-se terapêutica anticoagulante (a menos que contraindicada) (ver secção 4.4).

Ocorreram acontecimentos tromboembólicos venosos (ATV) em 12,2% (Pom+Btz+Dex) dos doentes e 3,3% (Pom+Dex) dos doentes (5,8% (Pom+Btz+Dex) e 1,3% (Pom+Dex) de Grau 3 ou 4). Os ATV foram notificados como graves em 4,7% (Pom+Btz+Dex) dos doentes e 1,7% (Pom+Dex) dos doentes, não foram notificadas reações fatais e os ATV foram associados à descontinuação da pomalidomida num máximo de 2,2% (Pom+Btz+Dex) dos doentes.

Neuropatia periférica - Pomalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona

Os doentes com neuropatia periférica persistente de Grau ≥ 2 com dor nos 14 dias anteriores à aleatorização foram excluídos dos estudos clínicos. Ocorreu neuropatia periférica em 55,4% dos doentes (10,8% de Grau 3; 0,7% de Grau 4). As taxas ajustadas para a exposição eram comparáveis entre os braços de tratamento. Aproximadamente 30% dos doentes que tiveram neuropatia periférica tinham antecedentes de neuropatia no início do estudo. A neuropatia periférica levou à descontinuação do bortezomib em cerca de 14,4% dos doentes, da pomalidomida em 1,8% e da dexametasona em 1,8% dos doentes no braço Pom+Btz+Dex e 8,9% dos doentes no braço Btz+Dex.

Neuropatia periférica - Pomalidomida em combinação com dexametasona

Os doentes com neuropatia periférica persistente de Grau ≥ 2 foram excluídos dos estudos clínicos. Ocorreu neuropatia periférica em 12,3% dos doentes (1,0% de Grau 3 ou 4). Não foram notificadas reações de neuropatia periférica como sendo graves e a neuropatia periférica levou à descontinuação da dose em 0,3% dos doentes (ver secção 4.4).

Hemorragia

Foram comunicados distúrbios hemorrágicos com a pomalidomida, especialmente em doentes com fatores de risco, tais como medicamentos concomitantes que aumentam a susceptibilidade à hemorragia. Os acontecimentos hemorrágicos incluíram epistaxe, hemorragia intracraniana e hemorragia gastrointestinal.

Reações alérgicas e reações cutâneas graves

Foram notificados casos de angioedema, reação anafilática e reações cutâneas graves, incluindo SSJ, NET e DRESS com a utilização de pomalidomida. Os doentes com antecedentes de erupção cutânea grave associada ao tratamento com lenalidomida ou talidomida não devem receber pomalidomida (ver secção 4.4).

População pediátrica

As reações adversas notificadas nos doentes pediátricos (entre os 4 e os 18 anos de idade) com tumores cerebrais recorrentes ou progressivos foram consistentes com o perfil de segurança da pomalidomida já descrito nos doentes adultos (ver secção 5.1).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Foram estudadas doses de Pomalidomida até 50 mg em dose única em voluntários saudáveis sem notificação de reações adversas graves relacionadas com a sobredosagem. Foram estudadas doses até

10 mg como doses múltiplas uma vez por dia em doentes com mieloma múltiplo sem terem sido notificadas reações adversas graves relacionadas com a sobredosagem. A toxicidade limitante da dose foi a mielossupressão. Nos estudos, observou-se que a pomalidomida é removida por hemodiálise.

Em caso de sobredosagem aconselha-se cuidados de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, Outros imunossupressores, Código ATC: L04AX06

Mecanismo de ação

A pomalidomida tem uma atividade tumoricida direta antimieloma, atividades imunomoduladoras e inibe o suporte de células do estroma necessário ao crescimento de células tumorais do mieloma múltiplo. Especificamente, a pomalidomida inibe a proliferação e induz a apoptose de células tumorais hematopoiéticas. Além disso, a pomalidomida inibe a proliferação de linhas celulares de mieloma múltiplo resistentes à lenalidomida e cria uma sinergia com a dexametasona nas linhas celulares de mieloma múltiplo, resistentes à lenalidomida e sensíveis à lenalidomida, para induzir a apoptose das células tumorais. A pomalidomida aumenta a imunidade mediada pelas células T e pelas células *natural killer* (NK) e inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, TNF- α e IL-6) pelos monócitos. A pomalidomida também inibe a angiogénese bloqueando a migração e adesão de células endoteliais.

A pomalidomida liga-se diretamente à proteína cereblon (CRBN), que faz parte do complexo da E3 ligase que inclui a proteína 1 ligante do ácido desoxirribonucleico (ADN) danificado (DDB1; *Damage-specific DNA Binding protein 1*), a culina 4 (CUL4), e o regulador de culinas-1 (Roc1), e pode inibir a auto-ubiquitinação da CRBN dentro do complexo. As E3 ubiquitina ligases são responsáveis pela poli-ubiquitinação de uma variedade de substratos proteicos e isso pode explicar parcialmente os efeitos celulares pleiotrópicos observados com o tratamento com pomalidomida.

Na presença de pomalidomida *in vitro*, os substratos proteicos Aiolos e Ikaros tornam-se alvos para ubiquitinação e subsequente degradação, resultando em efeitos citotóxicos e imunomoduladores diretos. *In vivo*, a terapêutica com pomalidomida resultou na redução dos níveis de Ikaros em doentes com mieloma múltiplo recidivante refratário à lenalidomida.

Eficácia e segurança clínicas

Pomalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona

A eficácia e segurança da pomalidomida em associação com bortezomib e dexametasona em dose baixa (Pom+Btz+LD-Dex) foi comparada com bortezomib e dexametasona em dose baixa (Btz+LD-Dex) num estudo de fase III, multicêntrico, aleatorizado, aberto (CC-4047-MM-007) em doentes adultos com mieloma múltiplo anteriormente tratados, que tinham recebido pelo menos um regime anterior, incluindo a lenalidomida e que tinham demonstrado progressão da doença durante ou após a última terapêutica. O estudo incluiu e aleatorizou um total de 559 doentes: 281 no braço da Pom+Btz+LD-Dex e 278 no braço do Btz+LD-Dex. Dos doentes, 54% eram do sexo masculino, com uma idade mediana para a população global de 68 anos (mín., máx.: 27, 89 anos). Aproximadamente 70% dos doentes eram refratários à lenalidomida (71,2% no braço da Pom+Btz+LD-Dex e 68,7% no braço do Btz+LD-Dex). Aproximadamente 40% dos doentes estavam na 1.^a recidiva e cerca de 73% dos doentes receberam bortezomib como tratamento anterior.

Aos doentes no braço de Pom+Btz+LD-Dex administraram-se 4 mg de pomalidomida, por via oral, nos Dias 1 a 14 em cada ciclo de 21 dias. O bortezomib (1,3 mg/m²/dose) foi administrado a doentes de ambos os braços do estudo nos Dias 1, 4, 8 e 11 de um ciclo de 21 dias para os Ciclos 1 a 8 e nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias para o Ciclo 9 e seguintes. A dexametasona em dose baixa

(20 mg/dia [≤ 75 anos de idade] ou 10 mg/dia [> 75 anos de idade]) foi administrada a doentes de ambos os braços do estudo nos Dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 de um ciclo de 21 dias para os Ciclos 1 a 8 e nos Dias 1, 2, 8 e 9 de cada ciclo subsequente de 21 dias do Ciclo 9 e seguintes. As doses foram reduzidas e o tratamento foi temporariamente interrompido ou parado, conforme necessário, para tratar a toxicidade (ver secção 4.2).

O objetivo primário de eficácia foi a sobrevida sem progressão (*progression free survival* - PFS) avaliada por uma Comissão de Adjudicação de Resposta Independente (*Independent Response Adjudication Committee* - IRAC) de acordo com os critérios do *International Myeloma Working Group* (critérios IMWG), utilizando a população intenção-de-tratar (ITT). Após um seguimento mediano de 15,9 meses, o tempo mediano da PFS foi de 11,20 meses (IC 95%: 9,66; 13,73) no braço da Pom+Btz+LD-Dex. No braço do Btz+LD-Dex, o tempo mediano da PFS foi de 7,1 semanas (IC 95%: 5,88; 8,48).

O resumo dos dados da eficácia global estão apresentados na Tabela 8 utilizando uma data limite de 26 de outubro de 2017. A curva de Kaplan-Meier para a PFS da população ITT é apresentada na Figura 1.

Tabela 8. Resumo dos dados da eficácia global

	Pom+Btz+LD-Dex (N = 281)	Btz+LD-Dex (N = 278)
PFS (meses)		
Tempo mediano ^a (IC 95%) ^b	11,20 (9,66; 13,73)	7,10 (5,88; 8,48)
HR ^c (IC 95%), valor 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 , valor p ^f	5,02 (3,35; 7,52), <0,001	
DoR (meses)		
Tempo mediano ^a (IC 95%) ^b	13,7 (10,94; 18,10)	10,94 (8,11; 14,78)
HR ^c (IC 95%)	0,76 (0,56; 1,02)	

Btz = bortezomib; IC = intervalo de confiança; CR = resposta completa; DoR = Duração da resposta; HR = razão de riscos; LD-Dex = dexametasona em baixa dose; OR = razão de chances; ORR = taxa de resposta global; PFS = sobrevida sem progressão; POM = pomalidomida; PR = resposta parcial; sCR = resposta completa rigorosa VGPR = resposta parcial muito boa

^a A mediana baseia-se na estimativa de Kaplan-Meier.

^b IC 95% sobre a mediana.

^c Baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox.

^d O valor p baseia-se num teste "log-rank" estratificado.

^e A razão de chances é para Pom+Btz+LD-Dex:Btz+LD-Dex.

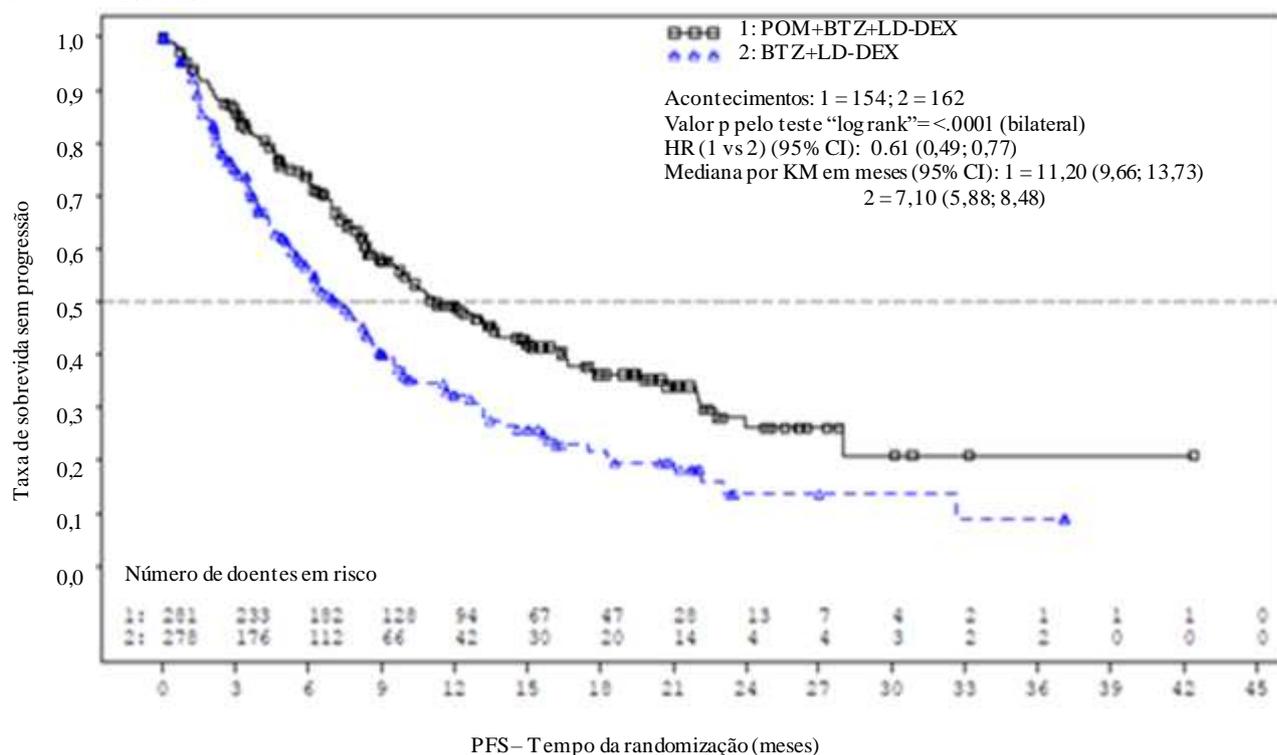
^f O valor p baseia-se num teste de CMH estratificado por idade (≤ 75 vs > 75), número anterior de regimes antimiteloma (1 vs > 1) e valor de beta-2 microglobulina na seleção ($< 3,5$ mg/l versus $\geq 3,5$ mg/l, $\leq 5,5$ mg/l versus $> 5,5$ mg/l).

A duração mediana do tratamento foi de 8,8 meses (12 ciclos de tratamento) no braço da Pom+Btz+LD-Dex e de 4,9 meses (7 ciclos de tratamento) no braço do Btz+LD-Dex.

A vantagem da PFS foi mais pronunciada em doentes que receberam apenas uma única linha de tratamento anterior. Nos doentes que receberam uma linha antimiteloma anterior, o tempo mediano da PFS foi de 20,73 meses (IC 95%: 15,11; 27,99) no braço da Pom+Btz+LD-Dex e de 11,63 meses (IC 95%: 7,52; 15,74) no braço do Btz+LD-Dex. Foi observada uma redução do risco de 46% com o tratamento com Pom+Btz+LD-Dex (HR = 0,54, IC 95%: 0,36; 0,82).

Figura 1. Sobrevida sem progressão por revisão da resposta pela IRAC com base nos critérios do IMWG (teste de “log rank” estratificado) (população ITT)

Data limite: 26 out 2017



A análise final para a sobrevida global (OS), usando como data limite o 13 de maio de 2022 (período mediano de seguimento de 64,5 meses), o tempo mediano de OS das estimativas de Kaplan-Meier foi de 35,6 meses para o braço Pom + Btz + LD-Dex e de 31,6 meses para o braço Btz + LD-Dex; HR = 0,94, IC 95%: -0,77; 1,15, com uma taxa global de acontecimentos de 70,0%. A análise da OS não foi ajustada para ter em conta as terapêuticas subsequentes recebidas.

Pomalidomida em combinação com dexametasona

A eficácia e segurança da pomalidomida em associação com a dexametasona foram avaliadas num estudo aberto multicêntrico de fase III, aleatorizado, (CC-4047-MM-003), no qual a terapêutica com pomalidomida mais dexametasona em dose baixa (Pom+LD-Dex) foi comparada com a dexametasona isolada em dose alta (HD-Dex) em doentes adultos com mieloma múltiplo em recidiva e refratário previamente tratados, que receberam pelo menos dois tratamentos prévios, que incluíram tanto a lenalidomida como o bortezomib, e demonstraram progressão da doença com a última terapêutica. O estudo incluiu um total de 455 doentes: 302 no braço de Pom+LD-Dex e 153 no braço de HD-Dex. A maioria dos doentes eram do sexo masculino (59%) e de raça branca (79%), a idade mediana para a população global foi de 64 anos (mín., máx.: 35, 87 anos).

Aos doentes no braço de Pom+LD-Dex administraram-se 4 mg de pomalidomida, por via oral, nos dias 1 a 21 em cada ciclo de 28 dias. A LD-Dex (40 mg) foi administrada uma vez por dia nos dias 1, 8, 15 e 22 de um ciclo de 28 dias. No braço da HD-Dex, a dexametasona (40 mg) foi administrada uma vez por dia nos dias 1 a 4, 9 a 12 e 17 a 20 de um ciclo de 28 dias. Os doentes com mais de 75 anos de idade iniciaram o tratamento com 20 mg de dexametasona. O tratamento continuou até os doentes apresentarem progressão da doença.

O objetivo primário de eficácia foi a sobrevida sem progressão, de acordo com o *International Myeloma Working Group* (critérios IMWG). No que respeita à população intenção-de-tratar (ITT), o tempo mediano de PFS por revisão da Comissão de Adjudicação de Revisão Independente (IRAC) com base nos critérios do IMWG foi de 15,7 semanas (IC 95%: 13,0; 20,1) no braço de Pom + LD-Dex; a taxa estimada de sobrevida sem acontecimentos às 26 semanas foi de 35,99% ($\pm 3,46\%$). No

braço da HD-Dex, o tempo mediano de PFS foi de 8,0 semanas (IC 95%: 7,0; 9,0); a taxa estimada de sobrevida sem acontecimentos às 26 semanas foi de 12,15% ($\pm 3,63\%$).

A PFS foi avaliada em vários subgrupos relevantes: gênero, raça, índice de desempenho do ECOG, fatores de estratificação (idade, população de doença, terapêuticas anteriores antimieloma [2, > 2]), parâmetros selecionados com significado prognóstico (nível inicial de microglobulina beta-2, níveis iniciais de albumina, compromisso renal inicial e risco citogenético), e exposição e refratoriedade a terapêuticas anteriores antimieloma. Independentemente do subgrupo avaliado, a PFS foi geralmente consistente com a observada na população ITT nos dois grupos de tratamento.

A PFS da população ITT é resumida na Tabela 9. A curva de Kaplan-Meier da PFS da população ITT é apresentada na Figura 2.

Tabela 9. Tempo de sobrevida sem progressão por revisão da IRAC com base nos critérios do IMWG (teste de “log rank” estratificado) (População ITT)

	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
Sobrevida sem progressão (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Censurados, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Com progressão/Mortos, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Tempo de sobrevida sem progressão (semanas)		
Mediana ^a	15,7	8,0
IC 95% bilateral ^b	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
IC 95% bilateral da razão de risco (Pom+LD-Dex:HD-Dex) ^c	0,45 [0,35; 0,59]	
Valor p bilateral pelo teste do “log-rank” ^d	< 0,001	

Nota: IC=Intervalo de confiança; IRAC=Comissão de Adjudicação de Revisão Independente; NE = não estimável.

^a A mediana baseia-se na estimativa de Kaplan-Meier.

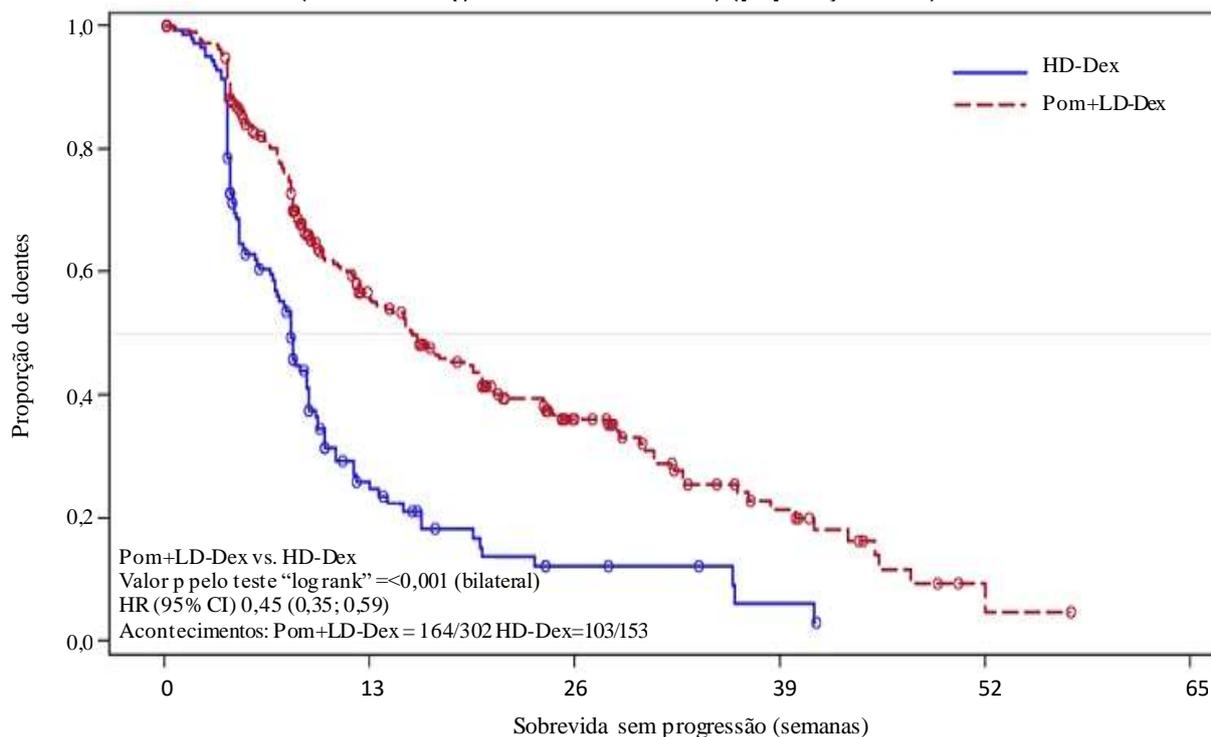
^b Intervalo de confiança de 95% sobre o tempo mediano da sobrevida sem progressão

^c Baseado no modelo de risco proporcional de Cox que compara as funções de risco associadas aos grupos de tratamento, estratificados por idades

(≤ 75 vs. > 75), população de doença (refratária a lenalidomida e a bortezomib vs. não refratária às duas substâncias ativas), e número anterior de terapêuticas antimieloma ($=2$ vs. > 2).

^d O valor p baseia-se no teste do “log-rank” estratificado com os mesmos fatores de estratificação que o modelo de Cox acima referido. Data limite (*Data cutoff*): 07 Set. 2012

Figura 2. Sobrevida sem progressão por revisão da resposta pela IRAC com base nos critérios do IMWG (teste de “log rank” estratificado) (população ITT)



Data limite 07 Set. 2012

A sobrevida global foi o objetivo secundário chave do estudo. Um total de 226 (74,8%) dos doentes do grupo de Pom + LD-Dex e 95 (62,1%) dos doentes do grupo de HD-Dex estavam vivos na data do fecho dos dados (07 Set. 2012). O tempo mediano de sobrevida global (*overall survival* - OS) com base nas estimativas de Kaplan-Meier não foi atingido para Pom + LD-Dex, mas previa-se que fosse pelo menos de 48 semanas, que é o limite inferior do IC 95%. O tempo mediano de OS no braço de HD-Dex foi de 34 semanas (IC 95%: 23,4; 39,9). A taxa sem acontecimentos ao fim de 1 ano foi de 52,6% ($\pm 5,72\%$) no braço de Pom + LD-Dex e de 28,4% ($\pm 7,51\%$) no braço de HD-Dex. A diferença na OS entre os dois grupos de tratamento foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

A sobrevida global da população ITT é resumida na Tabela 10. A curva de Kaplan-Meier da OS da população ITT é apresentada na Figura 3.

Com base nos resultados dos objetivos da PFS e da OS, a Comissão de Monitorização de Dados estabelecida para este estudo, recomendou que o estudo fosse completado e que os doentes do braço de HD-Dex passassem para o braço de Pom + LD-Dex.

Tabela 10. Sobrevida global: População ITT

	Estatística	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Censurados	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Mortos	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Tempo de sobrevida (semanas)	Mediana ^a	NE	34,0
	IC 95% bilateral ^b	[48,1; NE]	[23,4; 39,9]
Razão de risco (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [IC 95% bilateral ^c]		0,53 [0,37; 0,74]	
Valor p bilateral pelo teste do “log-rank” ^d		< 0,001	

Nota: IC=Intervalo de confiança; NE = não estimável.

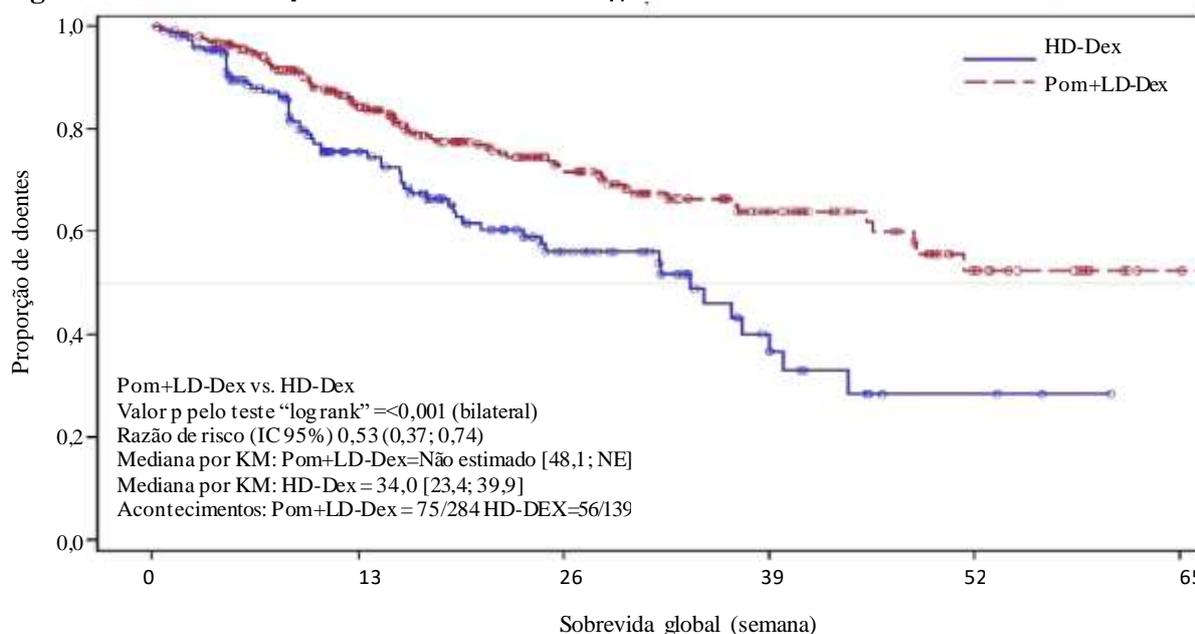
^a A mediana baseia-se na estimativa de Kaplan-Meier.

^b Intervalo de confiança de 95% sobre o tempo mediano da sobrevida sem progressão

^c Baseado no modelo de risco proporcional de Cox que compara as funções de risco associadas aos grupos de tratamento, estratificados por idades

^d O valor p baseia-se no teste do “log-rank” não estratificado.

Data limite (*Data cutoff*): 07 Set. 2012

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier da sobrevida global

Data limite: 07 Set. 2012

População pediátrica

Num estudo aberto de Fase 1 de escalonamento de dose, com um único braço, a dose máxima tolerada (MTD) e/ou dose recomendada para a Fase 2 (RP2D) da pomalidomida em doentes pediátricos foi determinada como sendo 2,6 mg/m²/dia, administrados oralmente, do Dia 1 ao Dia 21 de um ciclo repetido a cada 28 dias.

A eficácia não foi demonstrada num estudo aberto e multicêntrico de Fase 2, com grupos paralelos, realizado em 52 doentes pediátricos entre os 4 e os 18 anos de idade com glioma, meduloblastoma, ependimoma ou glioma pontino intrínseco difuso (DIPG) com localização primária no sistema nervoso central (SNC), tratados com pomalidomida.

No estudo de Fase 2, dois doentes no grupo de gliomas de alto grau (N=19) atingiram resposta tal como definida no protocolo; um desses doentes atingiu uma resposta parcial (RP) e o outro doente atingiu doença estável (DE) a longo prazo, que resultou numa resposta objetiva (RO) e taxa de DE a

longo prazo de 10,5% (IC 95%: 1,3, 33,1). Um doente do grupo de ependimomas (N=9) atingiu DE a longo prazo, que resultou numa RO e taxa de DE a longo prazo de 11,1% (IC 95%: 0,3, 48,2). Não foi observada RO ou DE a longo prazo em qualquer dos doentes avaliáveis no grupo de gliomas pontinos intrínsecos difusos (DIPG) (N=9) ou no grupo de meduloblastomas (N=9). Nenhum dos 4 grupos paralelos avaliados neste estudo de Fase 2 atingiu o parâmetro de avaliação primário de resposta objetiva ou taxa de doença estável a longo prazo.

O perfil de segurança geral da pomalidomida em doentes pediátricos foi consistente com o perfil de segurança conhecido em adultos. Os parâmetros farmacocinéticos (FC) foram avaliados numa Análise FC Integrada dos estudos de Fase 1 e Fase 2 e não foram encontradas diferenças significativas em relação aos observados em doentes adultos (ver secção 5.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A pomalidomida é absorvida, com uma concentração plasmática máxima (C_{max}) que ocorre entre 2 e 3 horas, sendo absorvida pelo menos 73% após administração de uma dose oral única. A exposição sistémica (AUC) da pomalidomida aumenta de maneira aproximadamente linear e proporcional à dose. Após doses múltiplas, a pomalidomida apresenta uma taxa de acumulação de 27 a 31% na AUC.

A coadministração com uma refeição de elevado teor de gorduras e de calorias diminui a velocidade de absorção, diminuindo a C_{max} plasmática média em aproximadamente 27%, mas tem um efeito mínimo na extensão global da absorção com uma diminuição da AUC média de 8%. Portanto, a pomalidomida pode ser administrada sem ter em consideração a ingestão de alimentos.

Distribuição

A pomalidomida tem um volume de distribuição aparente médio (Vd/F) entre 62 e 138 l no estado de equilíbrio. A pomalidomida distribui-se no sémén humano de indivíduos saudáveis numa concentração de aproximadamente 67% do nível no plasma 4 horas pós-dose (aproximadamente o T_{max}), após 4 dias de uma administração diária única de 2 mg. A ligação *in vitro* dos enantiómeros da pomalidomida às proteínas do plasma humano varia entre 12% e 44% e não depende da concentração.

Biotransformação

A pomalidomida é o principal componente circulante (aproximadamente 70% da radioatividade no plasma) *in vivo* em indivíduos saudáveis que receberam uma dose única oral de [^{14}C]- pomalidomida (2 mg). Os metabolitos presentes não correspondiam a > 10% do composto de origem ou da radioatividade total no plasma.

As vias metabólicas predominantes da radioatividade excretada são a hidroxilação com subsequente glucuronidação, ou a hidrólise. *In vitro*, as CYP1A2 e CYP3A4 foram identificadas como as principais enzimas envolvidas na hidroxilação da pomalidomida mediada pelas CYP, com contribuições menos importantes das CYP2C19 e CYP2D6. A pomalidomida também é um substrato da glicoproteína-P *in vitro*. A coadministração de pomalidomida com o inibidor potente das CYP3A4/5 e da P-gp, o cetoconazol, ou com o indutor potente das CYP3A4/5, a carbamazepina, não teve um efeito clinicamente relevante na exposição da pomalidomida. A coadministração da fluvoxamina, inibidor potente da CYP1A2, com a pomalidomida na presença do cetoconazol, aumentou a exposição média à pomalidomida em 107% com um intervalo de confiança de 90% [91% a 124%] em comparação com pomalidomida mais cetoconazol. Num segundo estudo para avaliar o efeito de um inibidor da CYP1A2 isoladamente no metabolismo, a coadministração de fluvoxamina isoladamente com pomalidomida aumentou a exposição média à pomalidomida em 125% com um intervalo de confiança de 90% [98% a 157%] em comparação com a pomalidomida isoladamente. Se forem coadministrados inibidores potentes da CYP1A2 (por ex., ciprofloxacina, enoxacina e fluvoxamina) com a pomalidomida, reduzir a dose de pomalidomida em 50%. A administração de pomalidomida em fumadores, sabendo-se que fumar tabaco induz a isoforma CYP1A2, não teve um efeito clinicamente

relevante na exposição à pomalidomida em comparação com a exposição à pomalidomida observada em não fumadores.

Com base em dados *in vitro*, a pomalidomida não é um inibidor ou indutor das isoenzimas do citocromo P-450 e não inibe qualquer dos transportadores estudados. Não são de prever interações clinicamente relevantes quando a pomalidomida é coadministrada com substratos destas vias.

Eliminação

A pomalidomida é eliminada com uma semivida plasmática mediana de aproximadamente 9,5 horas em indivíduos saudáveis e aproximadamente 7,5 horas em doentes com mieloma múltiplo. A pomalidomida sofre uma depuração corporal total média (CL/F) de aproximadamente 7-10 l/h.

Após a administração oral única de [¹⁴C]-pomalidomida (2 mg) em indivíduos saudáveis, aproximadamente 73% e 15% da dose radioativa foi eliminada respetivamente na urina e nas fezes, sendo aproximadamente 2% e 8% do carbono radioativo administrado eliminado na forma de pomalidomida na urina e fezes.

A pomalidomida é extensivamente metabolizada antes da excreção, sendo os metabolitos resultantes eliminados principalmente na urina. Os 3 metabolitos predominantes na urina (formados por hidrólise ou hidroxilação com subsequente glucuronidação) correspondem respetivamente a cerca de 23%, 17% e 12% da dose na urina.

Os metabolitos dependentes da CYP correspondem a aproximadamente 43% da radioatividade total excretada, enquanto que os metabolitos hidrolíticos não dependentes das CYP correspondem a 25% e a excreção de pomalidomida não alterada corresponde a 10% (2% na urina e 8% nas fezes).

Farmacocinética populacional

Com base na análise farmacocinética populacional utilizando um modelo bicompartimental, indivíduos saudáveis e doentes com MM apresentaram uma depuração aparente (CL/F) e um volume de distribuição central aparente (V_2/F) comparáveis. Nos tecidos periféricos, a pomalidomida foi captada preferencialmente por tumores com uma depuração da distribuição periférica aparente (Q/F) e um volume de distribuição periférico aparente (V_3/F) respetivamente 3,7 vezes e 8 vezes mais elevados do que nos de indivíduos saudáveis.

População pediátrica

Após uma dose oral única de pomalidomida em crianças e adultos jovens com tumores cerebrais recorrentes ou progressivos, o T_{max} mediano foi de 2 a 4 horas pós-dose e correspondeu a valores de média geométrica da C_{max} (CV%) de 74,8 (59,4%), 79,2 (51,7%) e 104 (18,3%) ng/ml nos níveis de dose de 1,9, 2,6 e 3,4 mg/m², respetivamente. Foram observadas tendências semelhantes na AUC_{0-24} e na AUC_{0-inf} com exposição total num intervalo de aproximadamente 700 a 800 h·ng/ml nas 2 doses mais baixas, e aproximadamente 1200 h·ng/ml na dose elevada. As estimativas para o tempo de meia-vida encontram-se num intervalo de aproximadamente 5 a 7 horas.

Não existiram tendências claras atribuíveis à estratificação por idades e uso de esteroides aquando da MTD.

Em geral, os dados sugerem que a AUC aumenta quase proporcionalmente ao aumento de dose da pomalidomida, enquanto que o aumento da C_{max} foi geralmente inferior à proporcionalidade.

A farmacocinética da pomalidomida após administração oral de níveis de dose compreendidos entre 1,9 mg/m²/dia a 3,4 mg/m²/dia foi determinada em 70 doentes com idades entre os 4 e os 20 anos numa análise integrada de um Estudo de Fase 1 e Fase 2 em tumores cerebrais recorrentes ou progressivos. Os perfis de concentração-tempo da pomalidomida foram descritos adequadamente com um modelo FC de compartimento único, com absorção e eliminação de primeira ordem. A pomalidomida exibiu uma FC linear e invariante no tempo, com variabilidade moderada. Os valores típicos da CL/F, V_c/F , K_a e tempo de latência da pomalidomida foram 3,94 l/h, 43,0 l, 1,45 h⁻¹ e

0,454 h, respetivamente. O tempo de meia-vida de eliminação terminal da pomalidomida foi 7,33 horas. Com exceção da área de superfície corporal (ASC), nenhuma das covariáveis testadas, incluindo a idade e o sexo, tiveram efeito na FC da pomalidomida. Embora a ASC tenha sido identificada como uma covariável estatisticamente significativa da CL/F e Vc/F da pomalidomida, o impacto da ASC nos parâmetros de exposição não foi considerado clinicamente relevante. Em geral, a FC da pomalidomida não difere significativamente entre doentes adultos e pediátricos.

Idosos

Com base nas análises de farmacocinética populacional em indivíduos saudáveis e em doentes com mieloma múltiplo, não se observou uma influência significativa da idade (19-83 anos) na depuração oral da pomalidomida. Em estudos clínicos, não foram necessários ajustes posológicos em doentes idosos expostos à pomalidomida (> 65 anos de idade) (ver secção 4.2).

Compromisso renal

As análises de farmacocinética populacional mostraram que os parâmetros farmacocinéticos da pomalidomida não foram notavelmente afetados em doentes com compromisso renal (definido pela depuração da creatinina ou pela taxa de filtração glomerular estimada [TFGe]) em comparação com doentes com uma função renal normal ($CrCl \geq 60$ ml/minuto). A exposição média normalizada da AUC à pomalidomida foi de 98,2% com um intervalo de confiança de 90% [77,4% a 120,6%] em doentes com compromisso renal moderado ($TFGe \geq 30$ a ≤ 45 ml/minuto/ $1,73 \text{ m}^2$) em comparação com doentes com uma função renal normal. A exposição média normalizada da AUC à pomalidomida foi de 100,2% com um intervalo de confiança de 90% [79,7% a 127,0%] em doentes com compromisso renal grave que não requerem diálise ($CrCl < 30$ ou $TFGe < 30$ ml/minuto/ $1,73 \text{ m}^2$) em comparação com doentes com uma função renal normal. A exposição média normalizada da AUC à pomalidomida aumentou 35,8% com um IC de 90% [7,5% a 70,0%] em doentes com compromisso renal grave que requerem diálise ($CrCl < 30$ ml/minuto que requer diálise) em comparação com doentes com uma função renal normal. As alterações médias na exposição à pomalidomida em cada um destes grupos de compromisso renal não apresentam uma magnitude que requeira ajustes posológicos.

Compromisso hepático

Os parâmetros farmacocinéticos alteraram-se de forma modesta em doentes com compromisso hepático (definido pelos critérios de Child-Pugh) em comparação com indivíduos saudáveis. A exposição média à pomalidomida aumentou em 51% com um intervalo de confiança de 90% [9% a 110%] em doentes com compromisso hepático ligeiro em comparação com indivíduos saudáveis. A exposição média à pomalidomida aumentou em 58% com um intervalo de confiança de 90% [13% a 119%] em doentes com compromisso hepático moderado em comparação com indivíduos saudáveis. A exposição média à pomalidomida aumentou em 72% com um intervalo de confiança de 90% [24% a 138%] em doentes com compromisso hepático grave em comparação com indivíduos saudáveis. Os aumentos médios na exposição à pomalidomida em cada um destes grupos de compromisso não são de uma magnitude que exijam ajustes posológicos ou no regime de tratamento (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicologia de dose repetida

Em ratos, a administração crónica da pomalidomida em doses de 50, 250 e 1000 mg/kg/dia durante 6 meses foi bem tolerada. Não se observaram resultados adversos até 1000 mg/kg/dia (razão de exposição de 175 vezes uma dose clínica de 4 mg).

Em macacos, a pomalidomida foi avaliada em estudos de dose repetida com uma duração até 9 meses. Nestes estudos, os macacos apresentaram uma maior sensibilidade aos efeitos da pomalidomida do que os ratos. As toxicidades principais observadas em macacos estavam associadas aos sistemas hematopoiético e linforeticular. No estudo de 9 meses em macacos com doses de 0,05, 0,1 e

1 mg/kg/dia, observaram-se morbidade e eutanásia precoce de 6 animais com a dose de 1 mg/kg/dia que foram atribuídas a efeitos imunossupressores (infecção estafilocócica, diminuição de linfócitos no sangue periférico, inflamação crônica do intestino grosso, depleção linfóide a nível histológico e hipocelularidade da medula óssea) em exposição elevadas à pomalidomida (razão de exposição 15 vezes uma dose clínica de 4 mg). Estes efeitos imunossupressores resultaram em eutanásia precoce de 4 macacos devido a um mau estado de saúde (fezes líquidas, inapetência, ingestão alimentar diminuída e perda de peso); a avaliação histopatológica destes animais revelou inflamação crônica do intestino grosso e atrofia das vilosidades do intestino delgado. A infecção estafilocócica foi observada em 4 macacos, dos quais 3 responderam a tratamento com antibióticos e 1 morreu sem tratamento. Além disso, observações consistentes com leucemia mieloide aguda levou à eutanásia de 1 macaco; as observações clínicas e a patologia clínica e/ou alterações da medula óssea observadas neste animal foram consistentes com imunossupressão. Também se observou proliferação mínima ou ligeira dos canais biliares com aumentos associados da ALP e da GGT na dose de 1 mg/kg/dia. A avaliação dos animais que recuperaram indicou que todas as observações relacionadas com o tratamento foram reversíveis decorridas 8 semanas após interrupção da administração, com exceção da proliferação dos canais biliares intra-hepáticos observada num animal no grupo de 1 mg/kg/dia. O nível de efeito adverso não observado (*No Observed Adverse Effect Level* – NOAEL) foi de 0,1 mg/kg/dia (razão de exposição 0,5 vezes uma dose clínica de 4 mg).

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

A pomalidomida não foi mutagénica em ensaios de mutação em bactérias e mamíferos e não induziu alterações cromossómicas em linfócitos de sangue periférico humano ou na formação de micronúcleos em eritrócitos policromáticos da medula óssea de ratos aos quais se administraram doses até 2000 mg/kg/dia. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade.

Fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial

Num estudo de fertilidade e do desenvolvimento embrionário inicial em ratos, a pomalidomida foi administrada a machos e fêmeas nas doses de 25, 250 e 1000 mg/kg/dia. O exame uterino do Dia 13 da gestação revelou uma diminuição do número médio de embriões viáveis e um aumento de perdas pós-implantação em todos os níveis de dose. Portanto, o NOAEL para estes efeitos observados foi < 25 mg/kg/dia (AUC_{24h} foi de 39.960 ng•h/ml (nanogramas•hora/mililitros) neste nível de dose mais baixa testado e a razão de exposição foi 99 vezes uma dose clínica de 4 mg). Quando os machos tratados neste estudo foram acasalados com fêmeas não tratadas, todos os parâmetros uterinos foram comparáveis aos dos controlos. Com base nestes resultados, os efeitos observados foram atribuídos ao tratamento das fêmeas.

Desenvolvimento embriofetal

Verificou-se que a pomalidomida é teratogénica em ratos e coelhos quando administrada durante o período mais importante da organogénese. No estudo de toxicidade do desenvolvimento embriofetal no rato, observaram-se malformações de ausência de bexiga, ausência de tiroide, e fusão e alinhamento incorreto dos elementos vertebrais dorsais e lombares (arcos central e/ou neural) em todos os níveis de dose (25, 250 e 1000 mg/kg/dia).

Não se observou toxicidade materna neste estudo. Portanto, o NOAEL materno foi de 1000 mg/kg/dia e o NOAEL para a toxicidade do desenvolvimento foi < 25 mg/kg/dia (AUC_{24h} foi de 34.340 ng•h/ml no Dia 17 da gestação neste nível de dose mais baixa testado e a razão de exposição foi 85 vezes uma dose clínica de 4 mg). Em coelhos, a pomalidomida em doses que variaram entre 10 a 250 mg/kg produziu malformações do desenvolvimento embriofetal. Observou-se, em todas as doses, aumento das anomalias cardíacas com aumento significativo na dose de 250 mg/kg/dia. Nas doses de 100 e 250 mg/kg/dia, observaram-se aumentos ligeiros das perdas pós-implantação e diminuições ligeiras dos pesos corporais fetais. Na dose de 250 mg/kg/dia, as malformações fetais incluíram anomalias dos membros (membros anteriores e posteriores em flexão e/ou rotação, dedos separados e ou ausentes) e malformações esqueléticas associadas (metacarpo não ossificado, falange e metacarpo mal alinhados, dedo ausente, falange não ossificada e tibia curta não ossificada ou curva); dilatação moderada do

ventrículo lateral do cérebro; posicionamento anormal da artéria subclávia direita; lobo médio dos pulmões ausente; rim com posicionamento baixo; morfologia do fígado alterada; pélvis incompleta ou não ossificada; uma média aumentada de costelas torácicas supranumerárias e uma média diminuída de tarsos ossificados. Observou-se diminuição ligeira do ganho de peso corporal materno, diminuição significativa dos triglicéridos e diminuição significativa dos pesos absoluto e relativo do baço nas doses de 100 e 250 mg/kg/dia. O NOAEL materno foi de 10 mg/kg/dia e o NOAEL do desenvolvimento foi < 10 mg/kg/dia (AUC_{24h} foi de 418 ng•h/ml no Dia 19 da gestação neste nível de dose mais baixa testado, que foi semelhante ao obtido com uma dose clínica de 4 mg).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina
Maltodextrina
Fumarato sódico de estearilo

Invólucro da cápsula

Pomalidomida Accord 1 mg cápsulas

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Pomalidomida Accord 2 mg cápsulas

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Pomalidomida Accord 3 mg cápsulas

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Laca de alumínio índigo-carmim (E132)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Pomalidomida Accord 4 mg cápsulas

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Laca de alumínio índigo-carmim (E132)
Eritrosina (E127)

Tinta da impressão (tinta branca)

Goma-laca
Dióxido de titânio (E171)
Propilenoglicol (E1520)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens blister de OPA/Al/PVC/Al de 7, 14 ou 21 cápsulas ou blisters destacáveis para dose unitária de 7 x 1, 14 x 1 ou 21 x 1 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

As cápsulas não devem ser abertas ou mastigadas. Se o pó de pomalidomida entrar em contacto com a pele, a pele deve ser lavada de imediato e muito bem com água e sabão. Se a pomalidomida entrar em contacto com as mucosas, estas devem ser abundantemente lavadas com água.

Os profissionais de saúde e os prestadores de cuidados devem usar luvas descartáveis quando manuseiam o blister ou a cápsula. As luvas devem ser posteriormente retiradas cuidadosamente para evitar a exposição da pele, colocadas num saco de plástico selável de polietileno e descartado de acordo com as exigências locais. As mãos devem ser muito bem lavadas com água e sabão. As mulheres que estejam grávidas ou suspeitem que possam estar grávidas não devem manusear o blister ou a cápsula (ver secção 4.4).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. O medicamento não utilizado deve ser devolvido ao farmacêutico no fim do tratamento.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Espanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Cápsula de 1 mg

EU/1/24/1831/001 7 cápsulas
EU/1/24/1831/002 14 cápsulas
EU/1/24/1831/003 21 cápsulas
EU/1/24/1831/004 7 x 1 cápsulas (dose unitária)
EU/1/24/1831/005 14 x 1 cápsulas (dose unitária)
EU/1/24/1831/006 21 x 1 cápsulas (dose unitária)

Cápsula de 2 mg

EU/1/24/1831/007 7 cápsulas
EU/1/24/1831/008 14 cápsulas
EU/1/24/1831/009 21 cápsulas
EU/1/24/1831/010 7 x 1 cápsulas (dose unitária)
EU/1/24/1831/011 14 x 1 cápsulas (dose unitária)
EU/1/24/1831/012 21 x 1 cápsulas (dose unitária)

Cápsula de 3 mg

EU/1/24/1831/013 7 cápsulas
EU/1/24/1831/014 14 cápsulas
EU/1/24/1831/015 21 cápsulas
EU/1/24/1831/016 7 x 1 cápsulas (dose unitária)
EU/1/24/1831/017 14 x 1 cápsulas (dose unitária)
EU/1/24/1831/018 21 x 1 cápsulas (dose unitária)

Cápsula de 4 mg

EU/1/24/1831/019 7 cápsulas
EU/1/24/1831/020 14 cápsulas
EU/1/24/1831/021 21 cápsulas
EU/1/24/1831/022 7 x 1 cápsulas (dose unitária)
EU/1/24/1831/023 14 x 1 cápsulas (dose unitária)
EU/1/24/1831/024 21 x 1 cápsulas (dose unitária)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Synthon Hispania S.L.
Castello, 1
Poligono Las Salinas
08830 Sant Boi de Llobregat, Espanha

Synthon B.V.
Microweg 22
6545 CM Nijmegen, Países Baixos

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polónia

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

1. O Titular da AIM deve acordar os detalhes de um programa de acesso controlado com as Autoridades Nacionais Competentes e tem de implementar esse programa a nível nacional de modo a garantir que:

- Antes da prescrição (quando apropriado, e de acordo com a Autoridade Nacional Competente, da dispensa) é fornecido, a todos os profissionais de saúde que pretendam prescrever (e dispensar) Pomalidomida Accord, um kit educacional do profissional de saúde contendo o seguinte:
 - Brochura educacional do profissional de saúde
 - Brochuras educacionais para os doentes
 - Cartão do doente
 - Formulários de consciencialização dos riscos
 - Informação sobre onde encontrar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) mais recente.
- 2. O Titular da AIM deve implementar um Programa de Prevenção da Gravidez (PPG) em cada Estado Membro. Os detalhes do PPG devem ser acordados com as Autoridades Nacionais Competentes de cada Estado Membro e postos em prática antes do lançamento do medicamento.
- 4. O Titular da AIM deve acordar os conteúdos do kit educacional do profissional de saúde com as Autoridades Nacionais Competentes em cada Estado Membro antes do lançamento do medicamento e garantir que os materiais contêm os elementos-chave como descrito abaixo.

Elementos-chave a ser incluídos

Kit educacional do profissional de saúde

O kit educacional do profissional de saúde deve conter os seguintes elementos:

Brochura educacional do profissional de saúde

- Breve resumo sobre a pomalidomida
- Duração máxima do tratamento prescrito
 - 4 semanas para mulheres com potencial para engravidar
 - 12 semanas para homens e mulheres sem potencial para engravidar
- A necessidade de evitar exposição fetal devido à teratogenicidade da pomalidomida em animais e ao efeito teratogénico previsto da pomalidomida no ser humano
- Orientação sobre como manusear o blister ou a cápsula de pomalidomida para os profissionais de saúde e os prestadores de cuidados
- Obrigações dos profissionais de saúde que tencionam prescrever ou dispensar pomalidomida
 - Necessidade de fornecer amplo aconselhamento e orientação aos doentes
 - Os doentes devem ser capazes de cumprir com os requisitos para a utilização segura de pomalidomida
 - Necessidade de fornecer aos doentes a brochura educacional, o cartão do doente apropriados e/ou ferramentas equivalentes
- Conselhos de segurança relevantes para todos os doentes
 - Descrição e procedimento em caso de trombocitopenia incluindo taxas de incidência de estudos clínicos
 - Descrição e procedimento em caso de insuficiência cardíaca
 - Procedimentos específicos locais do país para uma prescrição de pomalidomida ser dispensada
 - Que quaisquer cápsulas não usadas devem ser devolvidas ao farmacêutico no fim do tratamento
 - Que o doente não deve doar sangue durante o tratamento (incluindo durante as interrupções da dose) e durante, pelo menos, 7 dias após a descontinuação de pomalidomida
- Descrição do PPG e categorização dos doentes com base no sexo e no potencial para engravidar
 - Algoritmo para a implementação do PPG
 - Definição de mulheres com potencial para engravidar (MPE) e ações que o prescritor deve tomar se tiver dúvidas
- Conselhos de segurança para mulheres com potencial para engravidar
 - A necessidade de evitar exposição fetal
 - Descrição do PPG

- Necessidade de contraceção eficaz (mesmo que a mulher tenha amenorreia) e definição de contraceção eficaz
- Se necessitar de alterar ou interromper a utilização de método de contraceção deverá informar:
 - O médico que prescreveu a contraceção de que está a tomar pomalidomida
 - O médico que prescreveu a pomalidomida de que interrompeu ou alterou o método de contraceção
- Regime de teste de gravidez
 - Conselho sobre testes adequados
 - Antes de iniciar o tratamento
 - Durante o tratamento, consoante o método de contraceção
 - Após terminar o tratamento
- Necessidade de parar de tomar pomalidomida imediatamente se houver suspeita de gravidez
- Necessidade de informar imediatamente o médico que a trata se houver suspeita de gravidez
- Conselhos de segurança para homens
 - A necessidade de evitar exposição fetal
 - A necessidade de usar preservativos se a sua parceira sexual estiver grávida ou for uma MPE que não esteja a utilizar contraceção eficaz (mesmo que o homem tenha feito uma vasectomia)
 - Durante o tratamento com pomalidomida
 - Durante, pelo menos, 7 dias após a última dose
 - Que não deve doar sémen ou esperma durante o tratamento (incluindo durante as interrupções da dose) e durante, pelo menos, 7 dias após descontinuação de pomalidomida
 - Que se a sua parceira engravidar enquanto está a tomar pomalidomida ou pouco tempo após parar de tomar pomalidomida, deve informar imediatamente o médico que o trata
- Requisitos em caso de gravidez
 - Instruções para parar de tomar pomalidomida imediatamente se houver suspeita de gravidez, se o doente for do sexo feminino
 - Necessidade de o doente consultar um médico especializado ou com experiência em teratologia e o seu diagnóstico, para avaliação e aconselhamento
 - Detalhes do contacto local para notificar imediatamente alguma suspeita de gravidez
 - Formulário de notificação de gravidez
- Detalhes do contacto local para notificar reações adversas

Brochuras educacionais para os doentes

As brochuras educacionais para os doentes devem ser de 3 tipos:

- Brochura para doentes do sexo feminino com potencial para engravidar e para o seu parceiro
- Brochura para doentes do sexo feminino que não têm potencial para engravidar
- Brochura para doentes do sexo masculino

Todas as brochuras educacionais para os doentes devem conter os elementos seguintes:

- Que a pomalidomida é teratogénica em animais e prevê-se que seja teratogénica no ser humano
- Que a pomalidomida pode causar trombocitopenia e a necessidade de análises regulares ao sangue
- Descrição do cartão do doente e da sua necessidade
- Orientação sobre o manuseamento de pomalidomida para doentes, prestadores de cuidados e familiares
- Procedimentos específicos nacionais ou outros procedimentos aplicáveis para uma prescrição de pomalidomida ser dispensada
- Que o doente não pode dar pomalidomida a nenhuma outra pessoa
- Que o doente não deve doar sangue durante o tratamento (incluindo durante as interrupções da dose) e durante, pelo menos, 7 dias após a descontinuação do tratamento com pomalidomida
- Que o doente deve informar o seu médico sobre quaisquer acontecimentos adversos

- Que quaisquer cápsulas não usadas devem ser devolvidas ao farmacêutico no fim do tratamento

A informação seguinte também deve ser fornecida na brochura apropriada:

Brochura para doentes do sexo feminino com potencial para engravidar

- A necessidade de evitar exposição fetal
- Descrição do PPG
- A necessidade de usar contraceção eficaz e definição de contraceção eficaz
- Se necessitar de alterar ou interromper a utilização de método de contraceção deverá informar:
 - O médico que prescreveu a contraceção de que está a tomar pomalidomida
 - O médico que prescreveu a pomalidomida de que interrompeu ou alterou o método de contraceção
- Regime de teste de gravidez
 - Antes de iniciar o tratamento
 - Durante o tratamento (incluindo durante interrupções da dose), pelo menos de 4 em 4 semanas, exceto no caso de laqueação das trompas confirmada
 - Após terminar o tratamento
- A necessidade de parar de tomar pomalidomida imediatamente se houver suspeita de gravidez
- A necessidade de contactar o seu médico imediatamente se houver suspeita de gravidez

Brochura para doentes do sexo masculino

- A necessidade de evitar exposição fetal
- A necessidade de usar preservativos se a sua parceira sexual estiver grávida ou for uma MPE e que não esteja a utilizar contraceção eficaz (mesmo que o homem tenha feito uma vasectomia)
 - Durante o tratamento com pomalidomida (incluindo durante interrupções da dose)
 - Durante, pelo menos, 7 dias após a última dose
- Que se a sua parceira engravidar deve informar imediatamente o médico que o trata
- Que não deve doar sémen ou esperma durante o tratamento (incluindo durante as interrupções da dose) e durante, pelo menos, 7 dias após descontinuação do tratamento com pomalidomida

Cartão do doente ou ferramenta equivalente

O cartão do doente deve conter os elementos seguintes:

- Verificação de que decorreram sessões de orientação pessoal apropriadas
- Documentação do *status* do potencial para engravidar
- Lista de verificação (ou similar) que o médico assinala para confirmar que a doente está a utilizar contraceção eficaz (se for mulher com potencial para engravidar)
- Datas e resultados dos testes de gravidez

Formulários de consciencialização dos riscos

Há 3 tipos de formulários de consciencialização dos riscos:

- Mulheres com potencial para engravidar
- Mulheres que não têm potencial para engravidar
- Doente do sexo masculino

Todos os formulários de consciencialização dos riscos devem conter os seguintes elementos:

- aviso sobre teratogenicidade
- doentes recebem aconselhamento adequado antes de iniciar o tratamento
- confirmação do doente em como compreende o risco da pomalidomida e as medidas de PPG
- data do aconselhamento
- detalhes do doente, assinatura e data
- nome do prescritor, assinatura e data
- objetivo deste documento, i.e., como mencionado no PPG: “O objetivo do formulário de consciencialização dos riscos é proteger os doentes e quaisquer possíveis fetos, assegurando que os doentes estão completamente informados e compreendem o risco de teratogenicidade e outras reações

adversas associadas à utilização de pomalidomida. Não se trata de um contrato nem absolve ninguém das responsabilidades relativamente à utilização segura do medicamento e prevenção da exposição fetal.”

Os formulários de consciencialização dos riscos deverão conter ainda para as mulheres com potencial para engravidar:

- Confirmação que o médico discutiu o seguinte:

- necessidade de evitar a exposição fetal
- de que se ela estiver grávida ou planear engravidar, não pode tomar pomalidomida
- de que ela compreende a necessidade de evitar a utilização da pomalidomida durante a gravidez e de aplicar medidas de contraceção eficazes sem interrupção, pelo menos, 4 semanas antes de iniciar o tratamento, durante toda a duração do tratamento e até, pelo menos, 4 semanas após o fim do tratamento
- de que caso ela tenha de mudar ou parar o método contraceptivo, ela deverá informar:
 - o médico que lhe prescreve a contraceção de que está a tomar pomalidomida
 - o médico que lhe prescreve pomalidomida de que parou de tomar ou mudou o método contraceptivo
- da necessidade de efetuar testes de gravidez, i.e., antes do tratamento, em intervalos de, pelo menos, 4 semanas durante o tratamento e após o tratamento
- da necessidade de parar de tomar pomalidomida imediatamente se houver suspeita de uma gravidez
- da necessidade de contactar o seu médico imediatamente se houver suspeita de uma gravidez
- de que ela não deve partilhar o medicamento com qualquer outra pessoa
- de que ela não deve doar sangue durante o tratamento (incluindo durante as interrupções da dose) e durante, pelo menos, 7 dias após a descontinuação de pomalidomida
- de que ela deve devolver as cápsulas não usadas ao farmacêutico no fim do tratamento

Os formulários de consciencialização dos riscos deverão conter ainda para as mulheres que não têm potencial para engravidar:

- Confirmação que o médico discutiu o seguinte:

- de que ela não deve partilhar o medicamento com qualquer outra pessoa
- de que ela não deve doar sangue durante o tratamento (incluindo durante as interrupções da dose) e durante, pelo menos, 7 dias após a descontinuação de pomalidomida
- de que ela deve devolver as cápsulas não usadas ao farmacêutico no fim do tratamento

Os formulários de consciencialização dos riscos deverão conter ainda para os doentes do sexo masculino:

- Confirmação que o médico discutiu o seguinte:

- necessidade de evitar a exposição fetal
- de que a pomalidomida se encontra no sémen e a necessidade de usar preservativos se a parceira sexual estiver grávida ou se for uma MPE que não esteja a utilizar contraceção eficaz (mesmo que o homem tenha feito uma vasectomia)
- de que se a sua parceira engravidar, ele deverá informar o seu médico assistente imediatamente e utilizar sempre um preservativo
- de que ele não deve partilhar o medicamento com qualquer outra pessoa

- de que não deverá doar sangue ou sémen durante o tratamento (incluindo durante as interrupções da dose) e durante, pelo menos, 7 dias após a descontinuação de pomalidomida
- de que ele deve devolver as cápsulas não usadas ao farmacêutico no fim do tratamento

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Pomalidomida Accord 1 mg cápsulas

pomalidomida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 1 mg de pomalidomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 cápsulas

14 cápsulas

21 cápsulas

7 x 1 cápsulas

14 x 1 cápsulas

21 x 1 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

AVISO: Risco de malformações congénitas graves. Não usar durante a gravidez ou amamentação. Tem de seguir o Programa de Prevenção da Gravidez para Pomalidomida Accord.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado deve ser devolvido ao farmacêutico.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1831/001
EU/1/24/1831/002
EU/1/24/1831/003
EU/1/24/1831/004
EU/1/24/1831/005
EU/1/24/1831/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Pomalidomida Accord 1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER OU BLISTER PARA DOSE UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pomalidomida Accord 1 mg cápsulas

pomalidomida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via oral

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Pomalidomida Accord 2 mg cápsulas

pomalidomida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 2 mg de pomalidomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 cápsulas

14 cápsulas

21 cápsulas

7 x 1 cápsulas

14 x 1 cápsulas

21 x 1 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

AVISO: Risco de malformações congénitas graves. Não usar durante a gravidez ou amamentação. Tem de seguir o Programa de Prevenção da Gravidez para Pomalidomida Accord.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado deve ser devolvido ao farmacêutico.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1831/007
EU/1/24/1831/008
EU/1/24/1831/009
EU/1/24/1831/010
EU/1/24/1831/011
EU/1/24/1831/012

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Pomalidomida Accord 2 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER OU BLISTER PARA DOSE UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pomalidomida Accord 2 mg cápsulas

pomalidomida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via oral

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Pomalidomida Accord 3 mg cápsulas

pomalidomida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 3 mg de pomalidomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 cápsulas

14 cápsulas

21 cápsulas

7 x 1 cápsulas

14 x 1 cápsulas

21 x 1 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

AVISO: Risco de malformações congênitas graves. Não usar durante a gravidez ou amamentação. Tem de seguir o Programa de Prevenção da Gravidez para Pomalidomida Accord.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado deve ser devolvido ao farmacêutico.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1831/013
EU/1/24/1831/014
EU/1/24/1831/015
EU/1/24/1831/016
EU/1/24/1831/017
EU/1/24/1831/018

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Pomalidomida Accord 3 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER OU BLISTER PARA DOSE UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pomalidomida Accord 3 mg cápsulas

pomalidomida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via oral

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Pomalidomida Accord 4 mg cápsulas

pomalidomida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 4 mg de pomalidomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 cápsulas

14 cápsulas

21 cápsulas

7 x 1 cápsulas

14 x 1 cápsulas

21 x 1 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

AVISO: Risco de malformações congênitas graves. Não usar durante a gravidez ou amamentação. Tem de seguir o Programa de Prevenção da Gravidez para Pomalidomida Accord.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado deve ser devolvido ao farmacêutico.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1831/019
EU/1/24/1831/020
EU/1/24/1831/021
EU/1/24/1831/022
EU/1/24/1831/023
EU/1/24/1831/024

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Pomalidomida Accord 4 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER OU BLISTER PARA DOSE UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pomalidomida Accord 4 mg cápsulas

pomalidomida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via oral

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Pomalidomida Accord 1 mg cápsulas

Pomalidomida Accord 2 mg cápsulas

Pomalidomida Accord 3 mg cápsulas

Pomalidomida Accord 4 mg cápsulas

pomalidomida

Prevê-se que Pomalidomida Accord provoque graves malformações congénitas e possa levar à morte de um feto.

- Não tome este medicamento se estiver grávida ou puder vir a engravidar.
- Tem de seguir os conselhos sobre contraceção descritos neste folheto.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Pomalidomida Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Pomalidomida Accord
3. Como tomar Pomalidomida Accord
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Pomalidomida Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Pomalidomida Accord e para que é utilizado

O que é Pomalidomida Accord

Pomalidomida Accord contém a substância ativa ‘pomalidomida’. Este medicamento está relacionado com a talidomida e pertence a um grupo de medicamentos que afetam o sistema imunitário (as defesas naturais do corpo).

Para que é utilizado Pomalidomida Accord

Pomalidomida Accord é utilizado para tratar adultos com um tipo de cancro chamado “mieloma múltiplo”.

Pomalidomida Accord é utilizado com:

- **dois outros medicamentos** chamados “bortezomib” (um tipo de medicamento utilizado em quimioterapia) e “dexametasona” (um medicamento anti-inflamatório) em pessoas que tiveram pelo menos um outro tratamento, incluindo a lenalidomida.

Ou

- um **outro medicamento** chamado “dexametasona” em pessoas cujo mieloma se agravou apesar de terem feito pelo menos dois outros tratamentos, incluindo lenalidomida e bortezomib.

O que é o mieloma múltiplo

O mieloma múltiplo é um tipo de cancro que afeta um determinado tipo de glóbulos brancos (chamados ‘células plasmáticas’). Estas células dividem-se de forma descontrolada e acumulam-se na medula óssea. Isto provoca danos nos ossos e nos rins.

O mieloma múltiplo normalmente não tem cura. No entanto, o tratamento pode reduzir os sinais e sintomas da doença ou pode fazê-los desaparecer, por um período de tempo, quando tratados. Quando isto acontece, chama-se ‘resposta’.

Como funciona Pomalidomida Accord

Pomalidomida Accord funciona de várias formas diferentes:

- impedindo o desenvolvimento das células de mieloma
- estimulando o sistema imunitário para atacar as células cancerosas
- parando a formação de vasos sanguíneos que abastecem as células cancerosas.

O benefício de utilizar Pomalidomida Accord com bortezomib e dexametasona

Quando Pomalidomida Accord é utilizado com bortezomib e dexametasona, em pessoas que tiveram pelo menos um outro tratamento, pode impedir o agravamento do mieloma múltiplo:

- Pomalidomida Accord, quando utilizado com bortezomib e dexametasona, impediu, em média, o regresso do mieloma múltiplo até 11 meses em comparação com 7 meses para os doentes que utilizaram apenas bortezomib e dexametasona.

O benefício de utilizar Pomalidomida Accord com dexametasona

Quando Pomalidomida Accord é utilizado com dexametasona, em pessoas que tiveram pelo menos dois outros tratamentos, pode impedir o agravamento do mieloma múltiplo:

- Pomalidomida Accord, quando utilizado com dexametasona, impediu, em média, o regresso do mieloma múltiplo até 4 meses em comparação com 2 meses para os doentes que utilizaram apenas dexametasona.

2. O que precisa de saber antes de tomar Pomalidomida Accord

Não tome Pomalidomida Accord:

- se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, porque se prevê que **Pomalidomida Accord seja nocivo para o feto**. (Os homens e mulheres que estiverem a tomar este medicamento devem ler a secção abaixo “Gravidez, contraceção e amamentação - informação para mulheres e homens”).
- se puder engravidar, a menos que tome todas as medidas necessárias para evitar engravidar (ver “Gravidez, contraceção e amamentação - informação para mulheres e homens”). Se puder engravidar, o seu médico irá registar, com cada prescrição, que foram tomadas as medidas necessárias e fornecer-lhe-á esta confirmação.
- se tem alergia à pomalidomida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se pensa poder ser alérgico, consulte o seu médico.

Se não tem a certeza de que alguma destas condições se aplica a si, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Pomalidomida Accord.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Pomalidomida Accord se:

- já teve coágulos de sangue no passado. Durante o tratamento com Pomalidomida Accord existe um risco aumentado de desenvolver coágulos de sangue nas suas veias e artérias. O seu médico pode recomendar-lhe que faça tratamentos adicionais (por exemplo, varfarina) ou baixar a dose de Pomalidomida Accord para reduzir a possibilidade de vir a ter coágulos no sangue.
- já teve uma reação alérgica como uma erupção na pele, comichão, inchaço, sensação de tonturas ou dificuldade em respirar enquanto estava a tomar medicamentos relacionados chamados ‘talidomida’ ou ‘lenalidomida’.

- teve um ataque cardíaco, tem insuficiência cardíaca, tem dificuldades em respirar ou se é fumador, tem tensão alta ou elevados níveis de colesterol.
- tem uma quantidade grande de tumor no seu corpo, incluindo na medula óssea. Este pode levar a uma condição em que o tumor se desintegra e provoca níveis anormalmente elevados de compostos químicos no sangue que podem provocar falência renal. Pode também sentir um batimento cardíaco irregular. Esta condição chama-se síndrome de lise tumoral.
- tem ou já teve neuropatia (danos nos nervos que provocam sensação de formigueiro ou dores nas mãos e nos pés).
- tem ou teve alguma vez uma infeção pelo vírus da hepatite B. O tratamento com Pomalidomida Accord pode fazer com que o vírus da hepatite B se torne novamente ativo em doentes que são portadores do vírus, resultando numa recorrência da infeção. O seu médico deverá verificar se alguma vez teve uma infeção por hepatite B.
- tem atualmente ou já teve no passado uma combinação de qualquer um dos seguintes sintomas: erupção da face ou erupção prolongada, pele vermelha, febre alta, sintomas gripais, gânglios linfáticos aumentados (sinais de uma reação cutânea grave chamada reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), ou síndrome de hipersensibilidade induzida por fármaco, necrólise epidérmica tóxica (NET) ou síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), ver também secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).

É importante notar que os doentes com mieloma múltiplo tratados com pomalidomida podem vir a desenvolver outros tipos de cancro. Desta forma, o seu médico deve avaliar cuidadosamente o benefício e o risco quando lhe for prescrito este medicamento.

Em qualquer momento, durante ou após o tratamento, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro caso ocorra: visão turva, perda de visão ou visão dupla, dificuldade em falar, fraqueza num braço ou perna, alteração na forma de andar ou problemas de equilíbrio, dormência persistente, diminuição ou perda da sensibilidade, perda de memória ou confusão. Estes podem ser sintomas de uma doença cerebral grave e potencialmente fatal conhecida como leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). Se tinha estes sintomas antes do tratamento com Pomalidomida Accord, informe o seu médico de qualquer alteração nestes sintomas.

No final do tratamento deve devolver todas as cápsulas não usadas ao farmacêutico.

Gravidez, contraceção e amamentação – informação para mulheres e homens

A informação abaixo tem de ser seguida tal como indicado no Programa de Prevenção da Gravidez para Pomalidomida Accord.

As mulheres e os homens a tomarem Pomalidomida Accord não devem engravidar ou conceber uma criança com uma mulher. Isto porque se espera que o medicamento seja nocivo para o feto. Você e o(a) seu(ua) parceiro(a) devem utilizar métodos contraceptivos eficazes enquanto estiver a tomar este medicamento.

Mulheres

Não tome Pomalidomida Accord se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar. Isto porque se espera que o medicamento seja nocivo para o feto. Antes de começar o tratamento, deve informar o seu médico se puder engravidar, mesmo que pense que isso seja improvável.

Se puder engravidar:

- deve utilizar métodos de contraceção eficazes durante pelo menos 4 semanas antes de começar o tratamento, durante todo o período em que estiver a tomar o tratamento e até pelo menos 4 semanas após o tratamento ter terminado. Fale com o seu médico sobre o melhor método contraceptivo para si.
- sempre que o seu médico lhe passar uma receita, este deverá assegurar que compreende as medidas necessárias que têm de ser tomadas para evitar uma gravidez.
- o seu médico organizará testes de gravidez antes do tratamento, pelo menos de 4 em 4 semanas durante o tratamento, e pelo menos 4 semanas após o tratamento ter terminado.

Se engravidar apesar das medidas de prevenção:

- deve parar o tratamento e falar imediatamente com o seu médico

Amamentação

Desconhece-se se Pomalidomida Accord passa para o leite materno. Informe o seu médico se estiver a amamentar ou pretender vir a fazê-lo. O seu médico irá aconselhar se deve interromper ou continuar a amamentar.

Homens

Pomalidomida Accord passa para o sêmen humano.

- Se a sua parceira estiver grávida ou puder engravidar, tem de utilizar preservativos durante todo o período em que estiver a tomar o tratamento e durante 7 dias após o fim do tratamento.
- Se a sua parceira engravidar enquanto estiver a tomar Pomalidomida Accord, fale imediatamente com o seu médico. A sua parceira também deve informar imediatamente o médico dela.

Não deve doar sêmen ou esperma durante o tratamento e durante 7 dias após o fim do tratamento.

Doações de sangue e análises ao sangue

Não deve doar sangue durante o tratamento e durante 7 dias após o fim do tratamento.

Fará análises regulares ao sangue antes e durante o tratamento com Pomalidomida Accord. Isto porque o seu medicamento pode causar uma diminuição do número das células do sangue que ajudam a lutar contra infeções (glóbulos brancos) e do número das células que ajudam a impedir hemorragias (plaquetas).

O seu médico deve pedir-lhe para fazer análises ao sangue:

- antes do tratamento
- todas as semanas durante as primeiras 8 semanas de tratamento
- depois disso, pelo menos uma vez por mês, enquanto estiver a tomar Pomalidomida Accord.

Em consequência destes testes, o seu médico pode mudar a sua dose de Pomalidomida Accord ou parar o seu tratamento. O médico pode também mudar a sua dose ou parar o medicamento devido ao seu estado geral de saúde.

Crianças e adolescentes

A utilização de Pomalidomida Accord não é recomendada em crianças e jovens com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Pomalidomida Accord

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Pomalidomida Accord pode afetar o modo como outros medicamentos funcionam. Também outros medicamentos podem afetar o modo como Pomalidomida Accord funciona.

Em particular, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Pomalidomida Accord se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- alguns antifúngicos como o cetoconazol
- alguns antibióticos (por ex., ciprofloxacina, enoxacina)
- certos antidepressivos, tais como a fluvoxamina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Algumas pessoas sentem-se cansadas, com tonturas, desmaios, confusas ou com diminuição do estado de alerta enquanto estão a tomar Pomalidomida Accord. Se isto lhe acontecer, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas.

Pomalidomida Accord contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Pomalidomida Accord

Pomalidomida Accord deve ser-lhe administrado por um médico com experiência no tratamento do mieloma múltiplo.

Tome sempre os seus medicamentos exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Quando tomar Pomalidomida Accord com outros medicamentos

Pomalidomida Accord com bortezomib e dexametasona

- Consulte os folhetos informativos do bortezomib e da dexametasona para obter informações adicionais sobre a sua utilização e efeitos.
- Pomalidomida Accord, bortezomib e dexametasona são tomados em “ciclos de tratamento”. Cada ciclo dura 21 dias (3 semanas).
- Consulte o gráfico a seguir para ver o que deve tomar em cada dia do ciclo de 3 semanas:
 - A cada dia, olhe para o gráfico e encontre o dia correto para ver que medicamentos deve tomar.
 - Em alguns dias, toma os 3 medicamentos, noutros dias só toma 1 ou 2 medicamentos e nalguns dias não toma nenhum medicamento.

POM: Pomalidomida Accord; **BOR:** Bortezomib; **DEX:** Dexametasona

Ciclo 1 a 8

Dia	Nome do medicamento		
	POM	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√	√	√
5	√		√
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√	√	√
12	√		√
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

Ciclo 9 e seguintes

Dia	Nome do medicamento		
	POM	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√		
5	√		
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√		
12	√		
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

- Depois de concluir cada ciclo de 3 semanas, inicie um novo.

Pomalidomida Accord com dexametasona apenas

- Consulte o folheto informativo da dexametasona para obter informações adicionais sobre a sua utilização e efeitos.

Pomalidomida Accord e a dexametasona são tomadas em “ciclos de tratamento”.

- Cada ciclo dura 28 dias (4 semanas).
- Consulte o gráfico a seguir para ver o que deve tomar em cada dia do ciclo de 4 semanas:
 - A cada dia, olhe para o gráfico e encontre o dia correto para ver que medicamentos deve tomar.
 - Em alguns dias, toma os dois medicamentos, noutros dias só toma 1 medicamento e alguns dias não toma nenhum medicamento.

POM: Pomalidomida Accord; **DEX:** Dexametasona

Dia	Nome do medicamento	
	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		

- Depois de concluir cada ciclo de 4 semanas, inicie um novo.

Quanto Pomalidomida Accord deve tomar com outros medicamentos

Pomalidomida Accord com bortezomib e dexametasona

- A dose inicial recomendada de Pomalidomida Accord é de 4 mg por dia.
- A dose inicial recomendada de bortezomib será determinada pelo seu médico e com base no seu peso e altura (1,3 mg/m² de área de superfície corporal).
- A dose inicial recomendada de dexametasona é de 20 mg por dia. Contudo, se tiver mais de 75 anos de idade, a dose inicial recomendada é de 10 mg por dia.

Pomalidomida Accord com dexametasona apenas

- A dose recomendada de Pomalidomida Accord é de 4 mg por dia.
- A dose inicial recomendada de dexametasona é de 40 mg por dia. Contudo, se tiver mais de 75 anos de idade, a dose inicial recomendada é de 20 mg por dia.

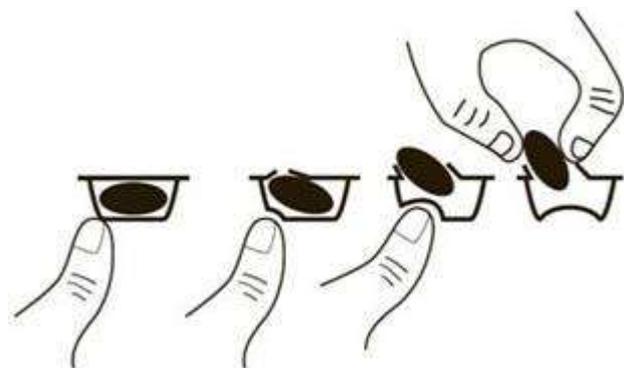
O seu médico pode ter de reduzir a dose de Pomalidomida Accord, bortezomib ou de dexametasona ou interromper um ou mais destes medicamentos com base nos resultados das suas análises ao sangue, no seu estado geral de saúde, outros medicamentos que possa estar a tomar (p. ex. ciprofloxacina, enoxacina e fluvoxamina) e se tiver efeitos indesejáveis (especialmente erupção na pele ou inchaço) com o tratamento.

Se sofrer de problemas hepáticos ou renais o seu médico irá verificar cuidadosamente a sua condição enquanto estiver a receber este medicamento.

Como tomar Pomalidomida Accord

- Não parta, abra ou mastigue as cápsulas. Se o pó de uma cápsula partida entrar em contacto com a pele, lave a pele imediata e cuidadosamente com água e sabão.
- Os profissionais de saúde, prestadores de cuidados e membros da família devem usar luvas descartáveis quando manuseiam o blister ou a cápsula. As luvas devem ser posteriormente retiradas cuidadosamente para evitar a exposição da pele, colocadas num saco de plástico selável de polietileno e descartado de acordo com as exigências locais. As mãos devem ser muito bem lavadas com água e sabão. As mulheres que estejam grávidas ou suspeitem que possam estar grávidas não devem manusear o blister ou a cápsula.
- Engula as cápsulas inteiras, de preferência com água.
- Pode tomar as cápsulas com ou sem alimentos.
- Tome as suas cápsulas aproximadamente à mesma hora todos os dias.

Para retirar a cápsula do blister, prima apenas uma extremidade da cápsula para a fazer sair da folha de alumínio. Não aplique pressão no centro da cápsula já que isto poderá fazer com que esta se parta.



O seu médico aconselhá-lo-á sobre como e quando tomar Pomalidomida Accord se tiver problemas renais e estiver a receber tratamento com diálise.

Duração do tratamento com Pomalidomida Accord

Deve continuar com os ciclos de tratamento até que o seu médico lhe diga para parar.

Se tomar mais Pomalidomida Accord do que deveria

Se tomar mais Pomalidomida Accord do que deveria, fale com um médico ou dirija-se imediatamente para um hospital. Leve a embalagem do medicamento consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Pomalidomida Accord

No caso de se esquecer de tomar Pomalidomida Accord num dia em que estava previsto tomar, tome a sua próxima cápsula à hora habitual no dia seguinte. Não aumente o número de cápsulas que toma para compensar a dose esquecida de Pomalidomida Accord do dia anterior.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Pare de tomar Pomalidomida Accord e consulte um médico imediatamente se notar qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves – pode precisar de tratamento médico urgente:

- Febre, arrepios, dores de garganta, tosse, úlceras na boca ou quaisquer outros sinais de infeção (devido a menos glóbulos brancos, que combatem as infeções).
- Sangramento ou formação de nódulos negros sem haver uma causa, incluindo sangrar do nariz e sangrar dos intestinos ou estômago (devido a efeitos sobre as células do sangue chamadas “plaquetas”).
- Respiração rápida, pulsação rápida, febre e arrepios, urinar muito pouco ou nada, náuseas e vômitos, confusão, perda de consciência (devido a uma infeção do sangue chamada sépsis ou choque séptico).
- Diarreia grave, persistente ou com sangue (com dores de barriga ou febre) causada por uma bactéria chamada *Clostridium difficile*.
- Dores no peito, ou dor e inchaço nas pernas, especialmente na parte inferior da perna ou na barriga da perna (causados por coágulos de sangue).
- Falta de ar (devido a uma infeção grave no peito, inflamação do pulmão, insuficiência cardíaca ou um coágulo de sangue).
- Inchaço da face, lábios, língua e garganta, os quais podem causar dificuldade em respirar (devido a tipos de reação alérgica grave chamados angioedema e reação anafilática).
- Certos tipos de cancro da pele (carcinoma das células escamosas e carcinoma basocelular), os quais podem causar alterações no aspeto da sua pele ou crescimentos na sua pele. Se detetar quaisquer alterações na sua pele enquanto estiver a tomar Pomalidomida Accord, informe o seu médico assim que possível.
- Recorrência da infeção por hepatite B, a qual pode causar o amarelecimento da pele e dos olhos, urina de cor castanha escura, dor abdominal do lado direito, febre e sentir-se enjoado ou com vômitos. Informe o seu médico imediatamente se detetar qualquer um destes sintomas.
- Erupção cutânea generalizada, temperatura corporal alta, gânglios linfáticos aumentados e envolvimento de outros órgãos (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos que também é conhecida como DRESS ou síndrome de hipersensibilidade induzida pelo medicamento, necrólise epidérmica tóxica ou síndrome de Stevens-Johnson). Pare de utilizar a pomalidomida se desenvolver estes sintomas e fale com o seu médico ou procure ajuda médica imediatamente. Ver também a secção 2.

Pare de tomar Pomalidomida Accord e consulte um médico imediatamente se sentir algum dos efeitos indesejáveis graves listados acima – pode necessitar de tratamento médico urgente.

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- Falta de ar (dispneia).
- Infecções nos pulmões (pneumonite e bronquite).
- Infecções do nariz, seios nasais e garganta, causadas por bactérias ou vírus.
- Sintomas de tipo gripal (gripe)
- Número baixo de glóbulos vermelhos, o qual pode provocar anemia que leva a cansaço e fraqueza.
- Níveis baixos de potássio no sangue (hipocaliemia), o que pode causar fraqueza, câibras musculares, dores musculares, palpitações, formiguesiros e/ou dormência, dispneia, alterações do humor.
- Níveis elevados de açúcar no sangue.
- Um batimento cardíaco rápido e irregular (fibrilhação auricular).
- Perda de apetite.
- Prisão de ventre, diarreia ou náuseas.
- Vômitos.
- Dor abdominal.
- Falta de energia.
- Dificuldade em adormecer ou em permanecer a dormir.
- Tonturas, tremores.
- Espasmos musculares, fraqueza muscular.
- Dor nos ossos, dor nas costas.
- Dormência, formigueiro ou sensação de queimadura na pele, dores nas mãos ou pés (neuropatia sensorial periférica).
- Inchaço do corpo, incluindo inchaço dos braços ou das pernas.
- Erupções na pele.
- Infecção urinária que pode causar uma sensação de ardor ao urinar ou uma necessidade de urinar mais frequentemente.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Queda.
- Hemorragia no crânio.
- Diminuição da capacidade de mexer ou sentir (sensação) nas mãos, braços, pés e pernas devido a lesão nos nervos (neuropatia sensorio-motora periférica).
- Dormência, comichão e sensação de picadas na pele (parestesia).
- Sensação de rotação da cabeça, tornando difícil manter-se de pé ou mover-se normalmente.
- Inchaço causado por fluidos.
- Urticária.
- Pele com comichão.
- Zona.
- Ataque de coração (dor no peito que alastra para os braços, pescoço e maxilares, sensação de suores e falta de ar, sentir-se enjoado ou com vômitos).
- Dor no tórax, infecção no tórax.
- Aumento da tensão arterial.
- Uma descida simultânea do número de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e de plaquetas do sangue (pancitopenia), que fará com que tenha mais tendência para sangrar ou fazer nódos negros. Pode sentir-se cansado e fraco e com falta de ar e também tem mais probabilidades de ter infecções.
- Diminuição do número de linfócitos (um tipo de glóbulo branco), frequentemente causada por uma infecção (linfopenia).
- Níveis baixos de magnésio no sangue (hipomagnesemia), o que pode causar cansaço, fraqueza generalizada, câibras musculares, irritabilidade e que pode resultar em níveis baixos de cálcio no sangue (hipocalcemia), o que por sua vez pode causar dormência e/ou formigueiro nas mãos, pés ou lábios, câibras musculares, fraqueza muscular, sensação de desmaio, confusão.

- Nível baixo de fosfatos no sangue (hipofosfatemia), o que pode causar fraqueza muscular e irritabilidade ou confusão.
- Nível elevado de cálcio no sangue (hipercalcemia), o que pode causar reflexos lentos e fraqueza musculoesquelética.
- Níveis elevados de potássio no sangue, os quais podem causar um ritmo cardíaco anormal.
- Níveis baixos de sódio no sangue, os quais podem causar cansaço e confusão, contração muscular, convulsões (ataques epiléticos) ou coma.
- Níveis elevados de ácido úrico no sangue que podem causar uma forma de artrite chamada gota.
- Tensão arterial baixa, o que pode causar tonturas ou desmaios.
- Boca seca ou dorida.
- Alterações do paladar.
- Abdômen inchado.
- Sensação de confusão.
- Sentir-se em baixo (humor depressivo).
- Perda de consciência, desmaios.
- Visão embaçada (catarata).
- Lesão nos rins.
- Incapacidade de urinar.
- Testes do fígado anormais.
- Dor pélvica.
- Perda de peso.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- Acidente vascular cerebral.
- Inflamação do fígado (hepatite) que pode causar comichão na pele, amarelamento da pele e da parte branca dos olhos (icterícia), fezes de cor pálida, urina de cor escura e dor abdominal.
- A decomposição das células cancerosas resulta na liberação de compostos tóxicos na corrente sanguínea (síndrome de lise tumoral). Pode causar problemas nos rins.
- Tireoide hipotativa, que pode provocar sintomas como cansaço, letargia, fraqueza muscular, ritmo cardíaco lento, aumento de peso.

Desconhecidos (frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis):

- Rejeição de transplante de órgão sólido (como o coração ou fígado).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Pomalidomida Accord

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize Pomalidomida Accord se verificar quaisquer danos ou sinais de abertura da embalagem do medicamento.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Qualquer medicamento não utilizado deve ser devolvido ao farmacêutico no final do tratamento. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Pomalidomida Accord

- A substância ativa é a pomalidomida.
- Os outros componentes são celulose microcristalina, maltodextrina e fumarato sódico de estearilo.

Pomalidomida Accord 1 mg cápsulas:

- Cada cápsula contém 1 mg de pomalidomida.
- O invólucro da cápsula contém: gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro vermelho (E172).
- A tinta de impressão contém: goma-laca, dióxido de titânio (E171) e propilenoglicol (E1520).

Pomalidomida Accord 2 mg cápsulas:

- Cada cápsula contém 2 mg de pomalidomida.
- O invólucro da cápsula contém: gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro vermelho (E172).
- A tinta de impressão contém: goma-laca, dióxido de titânio (E171) e propilenoglicol (E1520).

Pomalidomida Accord 3 mg cápsulas:

- Cada cápsula contém 3 mg de pomalidomida.
- O invólucro da cápsula contém: gelatina, dióxido de titânio (E171), laca de alumínio índigo-carmim (E132), óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro vermelho (E172).
- A tinta de impressão contém: goma-laca, dióxido de titânio (E171) e propilenoglicol (E1520).

Pomalidomida Accord 4 mg cápsulas:

- Cada cápsula contém 4 mg de pomalidomida.
- O invólucro da cápsula contém: gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), laca de alumínio índigo carmim (E132) e eritrosina (E127).
- A tinta de impressão contém: goma-laca, dióxido de titânio (E171) e propilenoglicol (E1520).

Qual o aspeto de Pomalidomida Accord e conteúdo da embalagem

Pomalidomida Accord 1 mg cápsulas: cápsula de gelatina com corpo amarelo e tampa vermelha, com “PLM 1” impresso em tinta branca no corpo da cápsula.

Pomalidomida Accord 2 mg cápsulas: cápsula de gelatina com corpo cor-de-laranja e tampa vermelha, com “PLM 2” impresso em tinta branca no corpo da cápsula.

Pomalidomida Accord 3 mg cápsulas: cápsula de gelatina com corpo de cor turquesa e tampa vermelha, com “PLM 3” impresso em tinta branca no corpo da cápsula.

Pomalidomida Accord 4 mg cápsulas: cápsula de gelatina com corpo azul escuro e tampa vermelha, com “PLM 4” impresso em tinta branca no corpo da cápsula.

Pomalidomida Accord está disponível em embalagens blister de 7, 14 ou 21 cápsulas ou em blisters destacáveis para dose unitária de 7 x 1, 14 x 1 ou 21 x 1 cápsulas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,

08039 Barcelona,
Espanha

Fabricante

Synthon Hispania S.L.
Castello, 1
Poligono Las Salinas
08830 Sant Boi de Llobregat, Espanha

Synthon B.V.
Microweg 22
6545 CM Nijmegen, Países Baixos

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polónia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.