SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Pomalidomid SK, 1 mg, kapsule, tvrde
Pomalidomid SK, 2 mg, kapsule, tvrde
Pomalidomid SK, 3 mg, kapsule, tvrde
Pomalidomid SK, 4 mg, kapsule, tvrde

INN: pomalidomid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Pomalidomid SK, 1 mg, kapsule, tvrde
Jedna kapsula, tvrda sadrži 1 mg pomalidomida.

Pomalidomid SK, 2 mg, kapsule, tvrde
Jedna kapsula, tvrda sadrži 2 mg pomalidomida.

Pomalidomid SK, 3 mg, kapsule, tvrde
Jedna kapsula, tvrda sadrži 3 mg pomalidomida.

Pomalidomid SK, 4 mg, kapsule, tvrde
Jedna kapsula, tvrda sadrži 4 mg pomalidomida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videte odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Pomalidomid SK, 1 mg, kapsue, tvrde
Kapsule (veličina 4), neprovidne, kape žute boje i tela žute boje, sa štampom „LP“ na kapi i „664“ na telu, crne boje, koje sadrže žuti granularni prašak.

Pomalidomid SK, 2 mg, kapsule, tvrde
Kapsule (veličina 3), neprovidne, kape narandžaste boje i tela narandžaste boje, sa štampom „LP“ na kapi i „665“ na telu, crne boje, koje sadrže žuti granularni prašak.

Pomalidomid SK, 3 mg, kapsule, tvrde
Kapsule (veličina 2), neprovidne, kape plave boje i tela plave boje, sa štampom „LP“ na kapi i „690“ na telu, crne boje, koje sadrže žuti granularni prašak.

Pomalidomid SK, 4 mg, kapsule, tvrde
Kapsule (veličina 2), neprovidne, kape plave boje i tela plave boje, sa štampom „LP“ na kapi i „667“ na telu, crne boje, koje sadrže žuti granularni prašak.\

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Pomalidomid SK u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom je indikovan za terapiju odraslih pacijenata sa multiplim mijelomom koji su pre toga primili barem jednu liniju lečenja uključujući lenalidomid.

Lek Pomalidomid SK u kombinaciji sa deksametazonom je indikovan za lečenje odraslih pacijenata sa relapsnim i refraktornim oblikom multiplog mijeloma koji su već primili bar dve linije lečenja, uključujući i lenalidomid i bortezomib, i kod kojih je bolest napredovala tokom poslednje terapije.

4.2. Doziranje i način primene

Terapija se mora započeti i sprovoditi pod nadzorom lekara sa iskustvom u lečenju multiplog mijeloma.

Doziranje se nastavlja ili prilagođava prema kliničkim i laboratorijskim nalazima (videti odeljak 4.4).

Doziranje

Pomalidomid u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom
Preporučena početna doza leka Pomalidomid SK iznosi 4 mg, uzetih oralno, jednom dnevno od 1. do 14. dana u ponavljanim 21-dnevnim ciklusima.

Pomalidomid se primenjuje u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom, kako je prikazano u Tabeli 1. Preporučena početna doza bortezomiba iznosi 1,3 mg/m2 intravenski ili supkutano, jednom dnevno, a primenjuje se na dane kako je označeno u Tabeli 1. Preporučena doza deksametazona je 20 mg, uzetih oralno, jednom dnevno, a primenjuje se na dane kako je označeno u Tabeli 1.

Terapiju pomalidomidom u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom treba primenjivati do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Tabela 1. Preporučena šema doziranja pomalidomida u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom

	Dan (21-dnevnog ciklusa)																				
Od 1. do 8. ciklusa	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.
Pomalidomid (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1.3 mg/m^2)	•			•				•			•										
Deksametazon (20 mg)*	•	•		•	•			•	•		•	•									

	Dan (21-dnevnog ciklusa)																				
Od 9. ciklusa nadalje	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.
Pomalidomid (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1.3 mg/m^2)	•							•													
Deksametazon (20 mg)*	•	•						•	•												

*Za pacijente starosti >75 godina videti *Posebne populacije*.

Prilagođavanje doze pomalidomida ili prekid lečenja
Da bi se započeo novi ciklus terapije pomalidomidom, broj neutrofila mora biti ≥1 x 10^9/L, a broj trombocita ≥50 x 10^9/L.

Uputstvo za prekid primene ili smanjenje doze pomalidomida usled neželjenih dejstava dato je u Tabeli 2, a doze su definisane u Tabeli 3 u nastavku.

Tabela 2. Uputstvo za prilagođavanje doze pomalidomida[∞]

Toksičnost	**Prilagođavanje doze**
Neutropenija* ABN** < 0,5 x 10^9/L ili febrilna neutropenija (povišena telesna temperatura ≥ 38,5 °C i ABN <1 x 10^9/L)	Prekinuti lečenje pomalidomidom do kraja ciklusa. Nedeljno pratiti KKS***.
Povratak ABN na ≥ 1 x 10^9/L	Nastaviti lečenje pomalidomidom dozom koja je manja za jedan nivo od prethodne doze.
Kod svakog sledećeg smanjenja na < 0,5 x 10^9/L	Prekinuti lečenje pomalidomidom.
ABN povratak na ≥ 1 x 10^9/L	Nastaviti lečenje pomalidomidom dozom koja je manja za jedan nivo od prethodne doze.
Trombocitopenija Broj trombocita < 25 x 10^9/L	Prekinuti lečenje pomalidomidom do kraja ciklusa. Nedeljno pratiti KKS***.
Povratak broja trombocita na ≥ 50 x 10^9/L	Nastaviti lečenje pomalidomidom dozom koja je manja za jedan nivo od prethodne doze.
Kod svakog sledećeg smanjenja na < 25 x 10^9/L	Prekinuti lečenje pomalidomidom.
Povratak broja trombocita na ≥ 50 x 10^9/L	Nastaviti lečenje pomalidomidom dozom koja je manja za jedan nivo od prethodne doze.
Osip Osip = 2. do 3. stepena	Razmotriti privremeni prekid primene iliprestanak lečenja pomalidomidom.
Osip = 4. stepena ili stvaranje plikova (uključujući angioedem, anafilaktičku reakciju, eksfolijativni ili bulozni osip ili ako se sumnja na *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) ili reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS))	Trajno prekinuti lečenje (videti odeljak 4.4).
Ostalo Drugi neželjeni događaji ≥ 3. stepena povezani sa pomalidomidom	Prekinuti lečenje pomalidomidom do kraja ciklusa. U sledećem ciklusu nastaviti lečenje u dozi koja je za jedan nivo manja od prethodne doze (pre ponovnog početka doziranja neželjeni događaj se mora povući ili smanjiti na ≤ 2. stepena).

[∞] Uputstvo za prilagođavanje doze u ovoj Tabeli se primenjuje za pomalidomid u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonomkao, kao i za pomalidomid u kombinaciji sa deksametazonom.
*U slučaju neutropenije, lekar treba da razmotri primenu faktora rasta;
** ABN - apsolutni broj neutrofila;
***KKS – kompletna krvna slika.

Tabela 3. Smanjenje doze pomalidomida[∞]

Doza	Oralna doza pomalidomida
Početna doza	4 mg
Nivo doze -1	3 mg
Nivo doze -2	2 mg
Nivo doze -3	1 mg

[∞] Smanjenje doze u ovoj Tabeli se primenjuje za pomalidomid u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom i za pomalidomid u kombinaciji sa deksametazonom.

Ako se neželjena dejstva jave nakon smanjenja doze na 1 mg, onda je potrebno prekinuti primenu leka.

Snažni inhibitori CYP1A2
Ako se snažni inhibitori CYP1A2 (npr. ciprofloksacin, enoksacin i fluvoksamin) primenjuju istovremeno sa pomalidomidom, dozu pomalidomida je potrebno smanjiti za 50% (videti odeljke 4.5 i 5.2).

Prilagođavanje doze ili prekid primene bortezomiba
Uputstvo za prekid primene ili smanjenje doze zbog pojave neželjenih reakcija povezanih sa bortezomibom lekar treba da pogleda u Sažetku karakteristika leka za bortezomib (SmPC).

Prilagođavanje doze ili prekid primene deksametazona
Uputstvo za prekid primene ili smanjenje doze zbog neželjenih reakcija povezanih sa malim dozama deksametazona navedene su u Tabelama 4 i 5 u nastavku. Međutim, odluke o prekidu primene ili nastavku lečenja donosi lekar u skadu sa Sažetkom karakteristika leka.

Tabela 4. Uputstvo za prilagođavanje doze deksametazona

Toksičnost	Prilagođavanje doze
Dispepsija = 1. - 2. stepena	Održavati dozu i lečiti blokatorima histaminskih (H_2) receptora ili ekvivalentom. Ako simptomi perzistiraju, smanjiti dozu za jedan nivo.
Dispepsija ≥ 3. stepena	Prekinuti doziranje dok se simptomi ne dovedu pod kontrolu. Dodati H_2 blokator ili ekvivalent i nastaviti lečenje sa dozom koja je manja za jedan nivo od prethodnedoze.
Edem ≥ 3. stepena	Primeniti diuretike prema potrebi i smanjiti dozu za jedan nivo.
Konfuzija ili promena raspoloženja ≥ 2. stepena	Prekinuti doziranje dok se simptomi ne povuku. Nastaviti lečenje sa dozom koja je manja za jedan nivo od prethodne doze.
Mišićna slabost ≥ 2. stepena	Prekinuti doziranje dok se ne postigne mišićna slabost ≤ 1. stepena. Nastaviti lečenje sa dozom koja je manja za jedan nivo od prethodne doze.
Hiperglikemija ≥ 3. stepena	Smanjiti dozu za jedan nivo. Lečiti insulinom ili oralnim hipoglikemicima prema potrebi.
Akutni pankreatitis	Ukinuti deksametazon iz terapijskog režima.
Drugi neželjeni događaji ≥ 3. stepena povezana sa deksametazonom	Prekinuti lečenje deksametazonom dok se neželjeni događaj ne povuče do ≤ 2. stepena. Nastaviti lečenje dozom koja je za jedan nivo manja od prethodne doze.

Ako se oporavak od toksičnosti produži na više od 14 dana, primenu deksametazona nastaviti dozom koja je za jedan nivo manja od prethodne doze.

Tabela 5. Smanjenje doze deksametazona

Doza	**Starost ≤ 75 godina** **Doza (od 1. do 8. ciklusa: 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. dan 21-dnevnog ciklusa; 9. ciklus i nadalje: 1., 2., 8., 9. dan 21-dnevnog ciklusa)**	**Starost > 75 godina** **Doza (od 1. do 8. ciklusa: 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. dan 21-dnevnog ciklusa; 9. ciklus i nadalje: 1., 2., 8., 9. dan 21-dnevnog ciklusa)**
Početna doza	20 mg	10 mg
Nivo doze -1	12 mg	6 mg
Nivo doze -2	8 mg	4 mg

Primenu deksametazona treba prekinuti u slučaju da pacijent ne podnosi dozu od 8 mg ako je starosti ≤75 godina ili dozu od 4 mg ako je starosti >75 godina.

U slučaju trajnog prekida primene bilo koje komponente terapijskog režima, o nastavku primene ostalih lekova odlučuje lekar.

Pomalidomid u kombinaciji sa deksametazonom
Preporučena početna doza leka Pomalidomid SK iznosi 4 mg, uzeta oralno, jednom dnevno od 1. do 21. dana svakog 28-dnevnog ciklusa.

Preporučena doza deksametazona iznosi 40 mg, uzeta oralno, jednom dnevno 1., 8., 15. i 22. dana svakog 28-dnevnog ciklusa.

Terapiju pomalidomidom u kombinaciji sa deksametazonom treba primenjivati do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Prilagođavanje doze ili prekid primene pomalidomida
Uputstva za prekid primene ili smanjenje doze zbog neželjenih reakcija povezanih sa pomalidomidom navedene su u Tabelama 2 i 3.

Prilagođavanje doze ili prekid primene deksametazona
Uputstvo za prilagođavanje doze zbog neželjenih reakcija povezanih sa deksametazonom navedene su u Tabeli 4. Uputstvo za smanjenje doze zbog neželjenih reakcija povezanih sa deksametazonom navedeno je u Tabeli 6. u nastavku. Međutim, odluke o prekidu primene doze/nastavku lečenja donosi lekar prema važećem Sažetku karakteristika leka.

Tabela 6. Smanjenje doze deksametazona

Doza	**Starost ≤ 75 godina** **1., 8., 15. i 22. dan svakog 28-dnevnogciklusa**	**Starost > 75 godina** **1., 8., 15. i 22. dan svakog 28-dnevnog ciklusa**
Početna doza	40 mg	20 mg
Nivo doze -1	20 mg	12 mg
Nivo doze -2	10 mg	8 mg

Primenu deksametazona treba prekinuti u slučaju da pacijent ne podnosi dozu od 10 mg ako je starosti ≤75 godina ili dozu od 8 mg ako je starosti >75 godina.

Posebne populacije

Starije osobe
Nije potrebno prilagođavanje doze pomalidomida.

Pomalidomid u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom
Kod pacijenata starosti >75 godina, početna doza deksametazona je:
- od 1. do 8. ciklusa: 10 mg jednom dnevno 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dana svakog 21-dnevnog ciklusa,
- od 9. ciklusa na dalje: 10 mg jednom dnevno 1, 2, 8. i 9. dana svakog 21-dnevnog ciklusa.

Pomalidomid u kombinaciji sa deksametazonom
Kod pacijenata starijih od 75 godina, početna doza deksametazona je:
- 20 mg jednom dnevno, i to 1., 8., 15. i 22. dana svakog 28-dnevnog ciklusa.

Oštećenje funkcije jetre
Pacijenti sa ukupnim bilirubinom u serumu >1,5 x GGN (gornja granica normalnih vrednosti) bili su isključeni iz kliničkih studija. Oštećenje funkcije jetre ima umeren uticaj na farmakokinetiku pomalidomida (videti odeljak 5.2). Nije potrebno prilagođavanje početne doze pomalidomida kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre definisanom na osnovu *Child-Pugh* kriterijuma. Međutim, pacijente sa oštećenjem funkcije jetre treba pažljivo pratiti zbog mogućih neželjenih reakcija i, po potrebi, smanjiti dozu ili prekinuti primenu pomalidomida.

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebno prilagođavanje doze pomalidomida kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Na dan hemodijalize, pacijent treba da primeni svoju dozu pomalidomida nakon hemodijalize.

Pedijatrijska populacija
Nema relevantne primene pomalidomida kod dece uzrasta od 0 do 17 godina u indikaciji multiplog mijeloma.

Osim u odobrenim indikacijama, pomalidomid je ispitivan kod dece uzrasta od 4 do 18 godina sa rekurentnim ili progresivnim tumorima na mozgu, međutim na osnovu rezultata studija nije se moglo zaključiti da je korist od takve upotrebe veća od rizika. Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2.

Način primene

Oralna upotreba.
Lek Pomalidomid SK, kapsule, tvrde treba uzimati oralnim putem svakoga dana u isto vreme. Kapsule se ne smeju otvarati, lomiti ili žvakati (videti odeljak 6.6). Kapsule treba progutati cele, najbolje sa vodom, sa hranom ili bez nje. Ako pacijent jedan dan zaboravi da uzme dozu pomalidomida, sledeći dan treba da uzme uobičajenu propisanu dozu prema rasporedu za taj dan. Pacijent ne sme prilagođavati dozu kako bi nadoknadio dozu propuštenu prethodnog dana.

Pri vađenju kapsule iz blistera preporučuje se pritisnuti samo jedan kraj kapsule, čime se smanjuje rizik od deformacije ili lomljenja kapsule.

4.3. Kontraindikacije

- Trudnoća.
- Žene u reproduktivnom periodu, osim ako su ispunjeni svi uslovi navedeni u Programu prevencije trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6.).
- Pacijenti muškog pola koji ne mogu da prate ili da se pridržavaju zahtevanih mera kontracepcije (videti odeljak 4.4).
- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci, navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Teratogenost
Pomalidomid se ne sme uzimati tokom trudnoće, jer se očekuje da ima teratogeni efekat. Pomalidomid je strukturno sličan talidomidu. Talidomid je poznat kao teratogena supstanca za ljude, koja izaziva teške životno ugrožavajuće anomalije. Utvrđeno je da je pomalidomid teratogen i kod pacova i kod kunića kada se primenjuje tokom perioda glavne organogeneze (videti odeljak 5.3).

Uslovi navedeni u Programu prevencije trudnoće se moraju ispuniti kod svih pacijenata osim ako postoji pouzdan dokaz da pacijentkinja nije u reproduktivnom periodu.

Kriterijumi za žene koje nisu u reproduktivnom periodu
Smatra se da pacijentkinja ili partnerka pacijenta muškog pola nije u reproduktivnom periodu ako ispunjava najmanje jedan od navedenih kriterijuma:

- starost ≥ 50 godina i prirodna amenoreja ≥ 1 godine (amenoreja nakon terapije kancera ili tokom dojenja ne isključuje reproduktivni potencijal);
- prevremena insuficijencija jajnika koju je potvrdio specijalista ginekologije;
- prethodna bilateralna salpingo-ooforektomija ili histerektomija;
- XY genotip, *Turner*-ov sindrom, ageneza uterusa.

Savetovanje
Kod žena u reproduktivnom periodu, pomalidomid je kontraindikovan osim ako se ispune sledeći uslovi:

- pacijentkinja razume kakav je očekivani teratogeni rizik za nerođeno dete;
- pacijentkinja razume potrebu za efikasnom kontracepcijom, bez prekida, najmanje 4 nedelje pre započinjanja lečenja, tokom celog perioda lečenja i namanje 4 nedelje nakon završetka lečenja;
- čak i ako žena u reproduktivnom periodu ima amenoreju, ona mora da se pridržava svih saveta za efektivnu kontracepciju:
- pacijentkinja mora biti u stanju da se pridržava mera efektivne kontracepcije;
- pacijentkinja je informisana i razume moguće posledice trudnoće i potrebu da se brzo obrati lekaru ako postoji rizik od trudnoće;
- pacijentkinja razume potrebu da započne sa terapijom odmah po izdavanju pomalidomida, a nakon negativnog testa na trudnoću;
- pacijentkinja razume potrebu i prihvata da bude podvrgnuta testovima za utvrđivanje trudnoće najmanje na svake 4 nedelje, osim u slučaju potvrđene sterilizacije podvezivanjem jajovoda;
- pacijentkinja potvrđuje da razume rizike i potrebne mere opreza povezane sa upotrebom pomalidomida.

Kod pacijentkinja u reproduktivnom periodu, lekar koji propisuje lek mora da osigura da:

- pacijentkinja zadovoljava uslove navedene u Programu prevencije trudnoće, uključujući potvrdu da kod pacijentkinje postoji odgovarajući nivo razumevanja;
- pacijentkinja je prihvatila prethodno navedene uslove.

Kod pacijenata muškog pola koji uzimaju pomalidomid, farmakokinetički podaci pokazuju da je pomalidomid prisutan u semenoj tečnosti tokom lečenja. Kao meru opreza i imajući u vidu posebne populacije sa potencijalno produženim vremenom eliminacije kao što je kod oštećenja funkcije jetre svi pacijenti muškog pola koji uzimaju pomalidomid moraju da ispune sledeće uslove:

- da razumeju kakav je očekivani teratogeni rizik ukoliko stupaju u seksualne odnose sa trudnicom ili ženom koja je u reproduktivnom periodu;
- da razumeju potrebu da koriste kondom u slučaju seksualnog odnosa sa trudnicom ili ženom u reproduktivnom periodu, koja ne koristi efektivnu kontracepciju, tokom celog trajanja lečenja, privremenih prekida primene leka i 7 dana nakon privremenih prekida primene leka i/ili obustave lečenja. Ovo uključuje muškarce koji su imali vazektomiju i koji moraju upotrebljavati kondom pri seksualnim odnosima sa trudnicom ili ženom u reproduktivnom periodu, jer semena tečnost može i dalje da sadrži pomalidomid čak i u odsutnosti spermatozoida;
- da razumeju da je potrebno odmah da obaveste svog lekara ako, u toku njihove terapije ili 7 dana

nakon prestanka uzimanja pomalidomida, njihova partnerka zatrudni, kao i da se preporučuje da se partnerka uputi lekaru specijalisti ili lekaru sa iskustvom u teratologiji radi procene i savetovanja.

Kontracepcija
Žene u reproduktivnom periodu moraju koristiti najmanje jedan efektivan metod kontracepcije najmanje 4 nedelje pre lečenja, tokom lečenja i najmanje 4 nedelje nakon završetka lečenja pomalidomidom čak i u slučajevima prekida primene leka, osim ako se pacijentkinja obaveže na apsolutnu i kontinuiranu apstinenciju što se mesečno potvrđuje. Ukoliko nije utvrđeno da je pacijentkinja na efikasnoj kontracepciji, u svrhu započinjanja kontracepcije mora se uputiti za savet kod odgovarajuće obučenog zdravstvenog radnika.

Sledeći primeri se mogu smatrati pogodnim metodama kontracepcije:
- Implant;
- Intrauterini dostavni sistem sa levonorgestrelom;
- Depo preparat medroksiprogesteron-acetata;
- Sterilizacija podvezivanjem jajovoda;
- Seksualni odnos samo sa partnerom koji je podvrgnut vazektomiju; vazektomija mora biti potvrđena sa dve negativne analize semene tečnosti;
- Tablete za inhibiciju ovulacije koje sadrže samo progesteron (tj. dezogestrel).

Zbog povećanog rizika od venske tromboembolije, kombinovane tablete za oralnu kontracepciju se ne preporučuju kod pacijentkinja sa multiplim mijelomom koji su na terapiji pomalidomidom i deksametazonom (takođe videti odeljak 4.5). Ukoliko pacijentkinja trenutno koristi kombinovane oralne kontraceptive, treba da pređe na jednu od prethodno navedenih efektivnih metoda kontracepcije. Rizik od venske tromboembolije postoji još 4-6 nedelja nakon prekida primene kombinovane oralne kontracepcije. Efikasnost steroidnih kontraceptiva može biti smanjena tokom istovremenog lečenja deksametazonom (videti odeljak 4.5).

Implanti i intrauterini dostavni sistemi koji oslobađaju levonorgestrel su povezani sa povećanim rizikom od infekcije u momentu postavljanja i neuobičajenim vaginalnim krvarenjem. Potrebno je razmotriti profilaksu antibioticima, naročito kod pacijentkinja sa neutropenijom.

Intrauterini ulošci koji oslobađaju bakar se ne preporučuju usled povećanog rizika od infekcije u momentu postavljanja i menstrualnog krvarenja koji može ugroziti pacijentkinje sa teškom neutropenijom ili trombocitopenijom.

Testovi za utvrđivanje trudnoće
U skladu sa lokalnom praksom, kod žena u reproduktivnom periodu, testovi za utvrđivanje trudnoće minimalne osetljivosti od 25 mIU/ml moraju se sprovesti pod medicinskim nadzorom kako je navedeno u nastavku. Ovaj zahtev se odnosi i na žene u reproduktivnom periodu, koje apsolutno i kontinuirano apstiniraju. Idealno bi bilo da test za utvrđivanje trudnoće, propisivanje lekarskog recepta i izdavanje leka budu istog dana. Izdavanje pomalidomida ženama u reproduktivnom periodu trebalo bi da bude u roku od 7 dana od propisivanja leka.

Pre početka lečenja
Test za utvrđivanje trudnoće pod medicinskim nadzorom treba izvršiti tokom konsultacija, u vreme kada je pomalidomid propisan ili 3 dana pre posete lekaru koji propisuje lek ukoliko je pacijentkinja koristila efikasnu kontracepciju najmanje 4 nedelje. Test treba da potvrdi da pacijentkinja nije trudna u trenutku započinjanja terapije pomalidomidom.

Praćenje i završetak lečenja
Test za utvrđivanje trudnoće pod medicinskim nadzorom treba ponavljati najmanje svake 4 nedelje, uključujući i najmanje 4 nedelje nakon završetka terapije, osim u slučaju potvrđene sterilizacije podvezivanjem jajovoda. Ove testove za utvrđivanje trudnoće treba sprovesti na dan propisivanja leka ili 3 dana pre posete lekaru koji propisuje lek.

Dodatne mere opreza
Pacijente bi trebalo upozoriti da nikad ne daju ovaj lek drugoj osobi i da po završetku lečenja neiskorišćene kapsule vrate svom farmaceutu.
Pacijenti ne smeju da doniraju krv, seme ili spermu tokom terapije (uključujući privremene prekide primene leka) i najmanje 7 dana nakon prestanka terapije pomalidomidom.

Pri rukovanju blisterima ili kapsulama zdravstveni radnici i negovatelji moraju nositi rukavice za jednokratnu upotrebu. Trudnice ili žene koje misle da bi mogle biti trudne ne smeju rukovati blisterima ili kapsulama (videti odeljak 6.6).

Edukativni materijali, ograničenja za propisivanje i izdavanje leka
Kako bi se pomoglo pacijentima da izbegnu izlaganje fetusa pomalidomidu, nosilac dozvole za lek će zdravstvenim radnicima obezbediti edukativni materijal koji će naglasiti upozorenje o očekivanoj teratogenosti pomalidomida, dati savet o kontracepciji pre početka terapije i dati smernice o potrebi za testovima za utvrđivanje trudnoće. Lekar koji propisuje lek mora informisati pacijente o očekivanom riziku od teratogenosti i strogim merama prevencije trudnoće, kako je to navedeno u Programu prevencije trudnoće i dati pacijentima odgovarajuću edukativnu brošuru, karticu za pacijenta i/ili drugo ekvivalentno sredstvo u skladu sa postojećim nacionalnim sistemom kartica. Nacionalni sistem kontrolisane distribucije uspostavlja se u saradnji sa ALIMS, nacionalnim nadležnim organom u Srbiji. Nacionalni sistem kontrolisane distribucije uključuje upotrebu kartice za pacijenta i/ili drugog ekvivalentnog načina za kontrolu propisivanja i/ili izdavanja i prikupljanje detaljnih podataka koji se odnose na indikaciju, sa ciljem da se pažljivo nadzire moguća neodobrena (off-label) upotreba leka na nacionalnoj teritoriji. Idealno bi bilo da test za utvrđivanje trudnoće, propisivanje recepta i izdavanje leka budu istog dana. Izdavanje pomalidomida ženama u reproduktivnom periodu trebalo bi da bude u roku od 7 dana od propisivanja lekarskog recepta i nakon negativnog testa za utvrđivanje trudnoće sprovedenog pod medicinskim nadzorom. Ženama u reproduktivnom periodu lekarski recept se može dati za najviše 4 nedelje terapije prema režimima doziranja za odobrene indikacije (videti odeljak 4.2), a svim drugim pacijentima za najviše 12 nedelja.

Hematološki događaji
Neutropenija je bila najčešće prijavljena hematološka neželjena reakcija 3. ili 4. stepena kod pacijenata sa relapsnim/refraktornim multiplim mijelomom, nakon kojeg su sledile anemija i trombocitopenija.
Pacijente treba pratiti zbog hematoloških neželjenih reakcija, naročito zbog neutropenije. Pacijente treba posavetovati da odmah prijave febrilne epizode. Lekari treba da prate pacijente zbog mogućih znakova krvarenja, uključujući epistakse, naročito u slučaju istovremene primene lekova za koje se zna da povećavaju rizik od krvarenja (videti odeljak 4.8). Laboratorijsku analizu kompletne krvne slike treba uraditi na početku, svake nedelje prvih 8 nedelja lečenja i zatim mesečno. Može biti potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 4.2). Pacijentima može biti potrebna suportivna terapija primenom krvnih derivata i/ili faktora rasta.

Tromboembolijski događaji
Kod pacijenata koji primaju pomalidomid bilo u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom ili u kombinaciji sa deksametazonom, nastali su venski tromboembolijski događaji (prvenstveno trombozu dubokih vena i plućna embolija) i arterijski tromboembolijski događaji (infarkt miokarda i cerebrovaskularni događaj) (videti odeljak .4.8). Pacijente sa poznatim faktorima rizika za tromboemboliju – uključujući prethodnu trombozu – treba pažljivo pratiti. Treba preduzeti mere u cilju minimizacije svih faktora rizika koji se mogu promeniti (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija). Savetuje se da pacijenti i lekari prate pojavu znakova i simptoma tromboembolije. Pacijente treba uputiti da potraže medicinsku pomoć ako se kod njih jave simptomi kao što su nedostatak vazduha, bol u grudima, oticanje ruku ili nogu. Preporučuje se antikoagulantna terapija (osim ako je kontraindikovana), na primer acetilsalicilnom kiselinom, varfarinom, heparinom ili klopidogrelom, naročito kod pacijenata sa dodatnim faktorima rizika za trombozu. Odluku o primeni profilaktičkih mera treba doneti na osnovu pažljive procene postojećih faktora rizika kod svakog pacijenta pojedinačno. U kliničkim studijama, pacijenti su primali profilaktičku terapiju acetilsalicilnom kiselinom ili neku drugu antitrombocitnu terapiju. Primena eritropoetskih lekova podrazumeva rizik od trombotskih događaja uključujući tromboemboliju. Zbog toga, eritropoetski lekovi kao i drugi lekovi koji mogu povećati rizik od tromboembolijskih događaja, treba da se koriste uz oprez.

Poremećaji funkcije štitaste žlezde
Prijavljeni su slučajevi hipotireoidizma. Pre početka lečenja preporučuje se optimalna kontrola pridruženih bolesti koje utiču na funkciju štitaste žlezde. Preporučuje se da se funkcija štitaste žlezde proveri na početku i prati tokom terapije.

Periferna neuropatija
Pacijenti sa prisutnom perifernom neuropatijom ≥ 2. stepena bili su isključeni iz kliničkih studija sa pomalidomidom. Kada se za takve pacijente razmatra mogućnost lečenja pomalidomidom potreban je odgovarajući oprez.

Značajni poremećaj funkcije srca
Pacijenti sa značajnim poremećajem srčane funkcije (kongestivna srčana insuficijencija [stepen III ili IV prema NYHA klasifikaciji]; infarkt miokarda u prvih 12 meseci od početka studije; nestabilna ili slabo kontrolisana angina pektoris) bili su isključeni iz kliničkih studija sa pomalidomidom. Srčani događaji, uključujući kongestivnu srčanu insuficijenciju, edem pluća i atrijalnu fibrilaciju (videti odeljak 4.8), prijavljeni su uglavnom kod pacijenata sa postojećom bolešću srca ili sa faktorima rizika za srčanu bolest. Kada se za takve pacijente razmatra mogućnost lečenja pomalidomidom, potreban je odgovarajući oprez, uključujući povremeno praćenje znakova ili simptoma srčanih događaja.

Sindrom lize tumora
Najveći rizik od sindroma lize tumora imaju pacijenti sa velikim tumorskim opterećenjem pre lečenja. Ove pacijente treba pažljivo pratiti i preduzeti odgovarajuće mere opreza.

Druge primarne maligne bolesti
Druge primarne maligne bolesti, kao što je nemelanomski kancer kože, prijavljene su kod pacijenata koji primaju pomalidomid (videti odeljak 4.8). Zbog moguće pojave drugih primarnih malignih bolesti potrebno je da lekar pažljivo proceni pacijente pre i tokom lečenja, koristeći standardne skrining testove za kancer i da započne terapiju ako je indikovano.

Alergijske reakcije i teške reakcije na koži
Prijavljeni su angioedem, anafilaktička reakcija i teške reakcije na koži uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom) kod pacijenata koji su uzimali pomalidomid (videti odeljak 4.8). Lekari koji propisuju lek treba da upozore pacijente na znake i simptome ovih reakcija i upute ih da odmah potraže medicinsku pomoć ako se navedeni simptomi pojave. Primena pomalidomida se mora prekinuti ako se pojave eksfolijativni ili bulozni osip, ili ako se sumnja na SJS, TEN ili DRESS i zbog ovakvih reakcija se ne sme ponovo započinjati terapija nakon prekida. Pacijenti koji su prethodno imali ozbiljne alergijske reakcije povezane sa talidomidom ili lenalidomidom bili su isključeni iz kliničkih studija. Takvi pacijenti mogu biti pod većim rizikom od reakcija preosetljivosti i ne smeju da primaju pomalidomid. Kod osipa na koži stepena 2 ili 3 treba razmotriti privremeni prekid ili obustavljanje terapije pomalidomidom. U slučaju angioedema i anafilaktičke reakcije terapija pomalidomidom se mora trajno obustaviti.

Vrtoglavica i konfuzija
Vrtoglavica i konfuzno stanje prijavljeni su pri primeni pomalidomida. Pacijenti moraju izbegavati situacije u kojima bi vrtoglavica ili konfuzija mogle predstavljati problem i ne smeju uzimati druge lekove koji mogu da izazovu vrtoglavicu ili konfuziju ako pre toga nisu zatražili savet lekara.

Intersticijalna bolest pluća (IBP)
Kod primene pomalidomida primećena je intersticijalna bolest pluća (IBP) i uz nju povezani događaji, uključujući slučajeve pneumonitisa. Kako bi se isključila IBP, potrebno je pažljivo proceniti pacijente sa akutnom pojavom plućnih simptoma ili neobjašnjivim pogoršanjem plućnih simptoma. Primenu pomalidomida treba prekinuti sve dok se ne ispitaju ovi simptomi, i ako se potvrdi IBP, potrebno je započeti odgovarajuće lečenje. Primena pomalidomida se može nastaviti samo nakon temeljne procene koristi i rizika.

Poremećaji funkcije jetre
Kod pacijenata lečenih pomalidomidom primećene su izrazito povećane vrednosti alanin aminotransferaze i koncentracije bilirubina (videti odeljak 4.8). Bilo je i slučajeva hepatitisa koji su doveli do prekida primene pomalidomida. Preporučuje se redovno praćenje funkcije jetre u prvih 6 meseci lečenja pomalidomidom, a nakon toga, kako je klinički indikovano.

Infekcije
Retko je prijavljena reaktivacija hepatitisa B kod pacijenata koji primaju pomalidomid u kombinaciji sa deksametazonom, a koji su prethodno bili inficirani virusom hepatitisa B (HBV). Neki od tih slučajeva napredovali su do akutne insuficijencije jetre, što je dovelo do prekida primene pomalidomida. Status infekcije virusom hepatitisa B treba ustanoviti pre započinjanja lečenja pomalidomidom. Pacijentima sa pozitivnim testom na HBV infekciju preporučuje se da zatraže savet lekara sa iskustvom u lečenju hepatitisa B. Potreban je oprez kada se pomalidomid u kombinaciji sa deksametazonom primenjuje kod pacijenata koji su prethodno bili inficirani virusom hepatitisa B, uključujući pacijente koji su anti-HBc pozitivni, ali HBsAg negativni. Te pacijente treba pažljivo pratiti radi uočavanja pojave znakova i simptoma aktivne HBV infekcije tokom cele terapije.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)
Prijavljeni su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije, uključujući smrtne ishode, kod upotrebe pomalidomida. PML je prijavljena u rasponu od nekoliko meseci do nekoliko godina nakon početka terapije pomalidomidom. Većina slučajeva je prijavljena kod pacijenata koji su istovremeno uzimali deksametazon ili koji su prethodno bili na terapiji drugom imunosupresivnom hemioterapijom. Lekari treba da prate pacijente u redovnim intervalima i da imaju u vidu PML kod postavljanja diferencijalne dijagnoze kod pacijenata sa novim ili pogoršanim neurološkim simptomima, kognitivnim ili bihejvioralnim znacima ili simptomima. Pacijentima takođe treba savetovati da obaveste svog partnera ili negovatelja o terapiji koju primaju, zato što oni mogu da primete simptome kojih pacijent nije svestan.

Procena PML treba da bude zasnovana na neurološkom pregledu, snimku mozga magnetnom rezonancom, i analizi cerebrospinalne tečnosti na prisustvo DNK JC virusa (JCV) metodom lančane reakcije polimeraze (PCR) ili biopsiji mozga uz test na JCV. Negativan rezultat kod PCR metode na JCV ne isključuje PML. Dodatno praćenje i procena mogu biti neophodni ako se ne može dati druga dijagnoza.

Ako se sumnja na PML, dalja primena leka mora biti obustavljena dok se ne isključi PML. Ako se potvrdi PML, primena pomalidomida mora se trajno prekinuti.

Sadržaj natrijuma
Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po kapsuli, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

Sadržaj izomalta
Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ne smeju da uzimaju ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaj pomalidomida na druge lekove
Ne očekuje se da će pomalidomid uzrokovati klinički važne farmakokinetičke interakcije usled inhibicije ili indukcije izoenzima P450 ili inhibicije transportera kad se primenjuje istovremeno sa supstratima tih enzima ili transportera. Potencijal za takve interakcije, uključujući mogući uticaj pomalidomida na farmakokinetiku kombinovanih oralnih kontraceptiva, nije klinički procenjen (videti odeljak 4.4 „Teratogenost“).

Uticaj drugih lekova na pomalidomid
Pomalidomid se delimično metaboliše preko CYP1A2 i CYP3A4/5. On je takođe substrat P-glikoproteina. Istovremena primena pomalidomida sa snažnim inhibitorom CYP3A4/5 i P-gp-a ketokonazolom, ili snažnim induktorom CYP3A4/5 karbamazepinom, nije imala klinički značajan uticaj na izloženost pomalidomidu. Istovremena primena snažnog inhibitora CYP1A2 fluvoksamina sa pomalidomidom u prisustvu ketokonazola, povećala je srednju vrednost izloženosti pomalidomidu za 107% uz 90%-tni interval pouzdanosti [91% do 124%] u poređenju sa pomalidomidom sa ketokonazolom. U drugoj studiji, u kojoj je

procenjen doprinos samo inhibitora CYP1A2 na promene metabolizma, istovremena primena samog fluvoksamina sa pomalidomidom povećala je srednju vrednost izloženosti pomalidomidu za 125% uz 90%-tni interval pouzdanosti [98% do 157%] u poređenju sa pomalidomidom primenjenim samostalno. Ako se snažni inhibitori CYP1A2 (npr. ciprofloksacin, enoksacin i fluvoksamin) primenjuju istovremeno sa pomalidomidom, dozu pomalidomida smanjiti za 50%.

Deksametazon
Istovremena primena višestrukih doza do 4 mg pomalidomida sa 20 mg do 40 mg deksametazona (slabog do umerenog induktora nekoliko CYP enzima uključujući CYP3A) kod pacijenata sa multiplim mijelomom nije uticala na farmakokinetiku pomalidomida u poređenju sa samostalno primenjenim pomalidomidom.

Uticaj deksametazona na varfarin nije poznat. Savetuje se pažljivo praćenje koncentracije varfarina tokom lečenja.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu / Kontracepcija kod muškaraca i žena
Žene u reproduktivnom periodu moraju koristiti efektivan metod kontracepcije. Ako dođe do trudnoće kod žena na terapiji pomalidomidom, terapija se mora obustaviti i pacijentkinja uputiti lekaru specijalisti ili lekaru sa iskustvom u teratologiji radi procene i savetovanja. Ako dođe do trudnoće kod partnerke muškarca koji dobija pomalidomid, preporučuje se da se partnerka uputi lekaru specijalisti ili lekaru sa iskustvom u teratologiji radi procene i savetovanja. Pomalidomid je prisutan u semenoj tečnosti kod ljudi. Kao mera opreza, svi pacijenti muškog pola koji uzimaju pomalidomid, treba da koriste kondom tokom trajanja lečenja, za vreme prekida doziranja i 7 dana nakon prestanka lečenja ukoliko je njihova partnerka trudna ili u reproduktivnom periodu, a ne koristi kontracepciju (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Trudnoća
Teratogeni efekat pomalidomida kod ljudi je očekivan. Pomalidomid je kontraindikovan u periodu trudnoće i kod žena u reproduktivnom periodu, osim kada su ispunjeni svi uslovi za prevenciju trudnoće, videti odeljke 4.3 i 4.4.

Dojenje
Nije poznato da li se pomalidomid izlučuje u majčino mleko. Pomalidomid je detektovan u mleku ženki pacova tokom laktacije nakon primene kod ženke. Zbog mogućih neželjenih dejstava pomalidomida kod dojene odojčadi, mora se odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti lečenje, uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije za ženu.

Plodnost
Utvrđeno je da pomalidomid negativno utiče na plodnost i da je teratogen kod životinja. Pomalidomid je prolazio placentu i detektovan je u fetalnoj krvi nakon primene na skotnim ženkama kunića (videti odeljak 5.3)

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pomalidomid ima neznatan ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Umor, snižen nivo svesti, konfuzija i vrtoglavica su prijavljeni kod upotrebe pomalidomida. Ako se kod pacijenta pojavi takvo dejstvo, treba ga upozoriti da ne upravlja vozilima, ne rukuje mašinama ili ne obavlja opasne zadatke za vreme lečenja pomalidomidom.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila,
Pomalidomid u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom
Najčešće zabeleženi poremećaji krvi i limfnog sistema bili su neutropenija (54,0 %), trombocitopenija (39,9%) i anemija (32,0%). Ostale najčešće zabeležene neželjene reakcije uključivale su perifernu senzornu neuropatiju (48,2%), umor (38,8%), dijareju (38,1%), konstipaciju (38,1%) i periferni edem (36,3%).

Najčešće zabeležene neželjene reakcije 3. ili 4. stepena bile su poremećaji krvi i limfnog sistema koji su uključivali neutropeniju (47,1%), trombocitopeniju (28,1%) i anemiju (15,1%). Najčešće zabeležena ozbiljna neželjena reakcija bila je pneumonija (12,2%). Ostale prijavljene ozbiljne neželjene reakcije uključivale su pireksiju (4,3%), infekciju donjeg respiratornog trakta (3,6%), grip (3,6%), plućnu emboliju (3,2%), atrijalnu fibrilaciju (3,2%) i akutno oštećenje bubrega (2,9%).

Pomalidomid u kombinaciji sa deksametazonom
U kliničkim studijama, najčešće prijavljene neželjene reakcije su bile poremećaji krvi i limfnog sistema uključujući anemiju (45,7%), neutropeniju (45,3%) i trombocitopeniju (27%); opšti poremećaji i reakcije na mestu primene uključujući umor (28,3%), pireksiju (21%) i periferne edeme (13%); i infekcije i infestacije uključujući pneumoniju (10,7%). Neželjene reakcije periferne neuropatije su prijavljene kod 12,3% pacijenata, a venske embolijske ili trombotske (VTE) neželjene reakcije kod 3,3% pacijenata. Najčešće prijavljene neželjene reakcije 3. ili 4. stepena su bile poremećaji krvi i limfnog sistema uključujući neutropeniju (41,7%), anemiju (27%) i trombocitopeniju (20,7%); infekcije i infestacije uključujući pneumoniju (9%); i opšti poremećaji i reakcije na mestu primene uključujući umor (4,7%), pireksiju (3%) i periferne edeme (1,3%). Najčešće prijavljena ozbiljna neželjena reakcija bila je pneumonija (9,3%). Ostale ozbiljne neželjene reakcije uključivale su febrilnu neutropeniju (4,0%), neutropeniju (2,0%), trombocitopeniju (1,7%) i VTE neželjene reakcije (1,7%).
Neželjene reakcije su se javljale češće tokom prva 2 ciklusa lečenja pomalidomidom.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija
Neželjene reakcije primećene kod pacijenata lečenih pomalidomidom u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom, pomalidomidom u kombinaciji sa deksametazonom i iz praćenja nakon stavljanja leka u promet, navedene su u Tabeli 7 prema klasifikaciji sistema organa i prema učestalosti svih neželjenih reakcija i neželjenih reakcija 3. ili 4. stepena.
Učestalosti neželjenih reakcija definisane su u skladu sa važećom smernicom kao: veoma često (≥1/10), često (≥1/100 do <1/10) i povremeno (≥1/1000 do <1/100) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 7. Neželjene reakcije (NR) prijavljene u kliničkom ispitivanju i nakon stavljanja leka u promet

Kombinacija terapije	**Pomalidomid/ bortezomib/deksametazon**		**Pomalidomid/ deksametazon**	
Klasa sistema organa / preporučeni termini	**Sve NR**	**NR 3. − 4. stepena**	**Sve NR**	**NR 3. − 4. stepena**
Infekcije i infestacije				
pneumonija	veoma često	veoma često	-	-
pneumonija (bakterijske, virusne i gljivične infekcije, uključujući oportunističke infekcije)	-	-	veoma često	često
bronhitis	veoma često	često	često	povremeno
infekcija gornjih disajnih puteva	veoma često	često	često	često
virusna infekcija gornjih disajnih puteva	veoma često	-	-	-
sepsa	često	često	-	-
septički šok	često	često	-	-
neutropenijska sepsa	-	-	često	često
kolitis uzrokovan bakterijom *Clostridium difficile*	često	često	-	-
bronhopneumonija	-	-	često	često

infekcija disajnih puteva	često	često	često	često
infekcija donjih disajnih puteva	često	često	-	-
infekcija pluća	često	povremeno	-	-
grip	veoma često	često	-	-
bronhiolitis	često	često	-	-
infekcija urinarnog sistema	veoma često	često	-	-
nazofaringitis	-	-	često	-
herpes zoster	-	-	često	povremeno
reaktivacija hepatitisa B	-	-	nepoznato*	nepoznato*
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)				
karcinom bazalnih ćelija	često	povremeno	-	-
karcinom bazalnih ćelija kože	-	-	povremeno	povremeno
karcinom skvamoznih ćelija kože	-	-	povremeno	povremeno
Poremećaji krvi i limfnog sistema				
neutropenija	veoma često	veoma često	veoma često	veoma često
trombocitopenija	veoma često	veoma često	veoma često	veoma često
leukopenija	veoma često	često	veoma često	često
anemija	veoma često	veoma često	veoma često	veoma često
febrilna neutropenija	često	često	često	često
limfopenija	često	često	-	-
pancitopenija	-	-	često*	često*
Poremećaji imunskog sistema				
angioedem	-	-	često*	povremeno*
urtikarija	-	-	često*	povremeno*
anafilaktička reakcija	nepoznato*	nepoznato*	-	-
odbacivanje transplantiranog solidnog organa	nepoznato*	-	-	-
Endokrini poremećaji				
hipotireoidizam	povremeno*	-	-	-
Poremećaji metabolizma i ishrane				
hipokalemija	veoma često	često	-	-
hiperglikemija	veoma često	često	-	-
hipomagnezemija	često	često	-	-
hipokalcemija	često	često	-	-
hipofosfatemija	često	često	-	-
hiperkalemija	često	često	često	često
hiperkalcemija	često	često	-	-

hiponatremija	-	-	često	često
smanjen apetit	-	-	veoma često	povremeno
hiperurikemija	-	-	često*	često*
sindrom lize tumora	-	-	povremeno*	povremeno*
Psihijatrijski poremećaji				
nesanica	veoma često	često	-	-
depresija	često	često	-	-
konfuzno stanje	-	-	često	često
Poremećaji nervnog sistema				
periferna senzornaneuropatija	veoma često	često	često	povremeno
vrtoglavica	veoma često	povremeno	često	povremeno
tremor	veoma često	povremeno	često	povremeno
sinkopa	često	često	-	-
periferna senzo-motorna neuropatija	često	često	-	-
parestezija	često	-	-	-
disgeuzija	često	-	-	-
smanjen nivo svesti	-	-	često	često
intrakranijalno krvarenje	-	-	često*	povremeno*
cerebrovaskularni incident	-	-	povremeno*	povremeno*
Poremećaji oka				
katarakta	često	često	-	-
Poremećaji uha i labirinta				
vrtoglavica	-	-	često	često
Kardiološki poremećaji				
atrijalna fibrilacija	veoma često	često	često*	često*
srčana insuficijencija	-	-	često*	često*
infarkt miokarda	-	-	često*	povremeno*
Vaskularni poremećaji				
tromboza dubokih vena	često	povremeno	često	povremeno
hipotenzija	često	često	-	-
hipertenzija	često	često	-	-
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji				
dispneja	veoma često	često	veoma često	često
kašalj	veoma često	-	veoma često	povremeno
plućna embolija	često	često	često	povremeno
epistaksa	-	-	često*	povremeno*

intersticijalna bolest pluća	-	-	često*	povremeno*
Gastrointestinalni poremećaji				
dijareja	veoma često	često	veoma često	često
povraćanje	veoma često	često	često	često
mučnina	veoma često	povremeno	veoma često	povremeno
konstipacija	veoma često	često	veoma često	često
bol u abdomenu	veoma često	često	-	-
bol u gornjem delu abdomena	često	povremeno	-	-
stomatitis	često	povremeno	-	-
suva usta	često	-	-	-
distenzija abdomena	često	povremeno	-	-
gastrointestinalno krvarenje	-	-	često	povremeno
Hepatobilijarni poremećaji				
hiperbilirubinemija	-	-	povremeno	povremeno
hepatitis	-	-	povremeno*	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
osip	veoma često	često	često	često
pruritus	-	-	često	-
reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	-	-	nepoznato*	nepoznato*
toksična epidermalna nekroliza	-	-	nepoznato*	nepoznato*
Stevens-Johnson-ov sindrom	-	-	nepoznato*	nepoznato*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva				
mišićna slabost	veoma često	često	-	-
bol u leđima	veoma često	često	-	-
bol u kostima	često	povremeno	veoma često	često
grčevi u mišićima	veoma često	-	veoma često	povremeno
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema				
akutno oštećenje bubrega	često	često	-	-
hronično oštećenje bubrega	često	često	-	-
urinarna retencija	često	često	često	povremeno
insuficijencija bubrega	-	-	često	često
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				
bol u karlici			često	često
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene				
umor	veoma često	često	veoma često	često
pireksija	veoma često	često	veoma često	često

periferni edem	veoma često	često	veoma često	često
nekardijalni bol u grudima	često	često	-	-
edem	često	često	-	-
Ispitivanja				
Povećana vrednost alanin aminotransferaze	često	često	često	često
smanjena telesna masa	često	često	-	-
smanjen broj neutrofila	-	-	često	čestp
smanjen broj belih krvnih ćelija	-	-	često	često
smanjen broj trombocita	-	-	često	često
povećana koncentracija mokraćne kiseline u krvi	-	-	često*	povremeno*
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije				
pad	često	često	-	-

*Prijavljeno u toku primene leka nakon stavljanja leka u promet

Opis odabranih neželjenih reakcija

Učestalosti u ovom odeljku su iz kliničkih studija kod pacijenata koji su primali terapiju pomalidomidom u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom (Pom+Btz+Dex) ili sa deksametazonom (Pom+Dex).

Teratogenost
Pomalidomid je strukturno sličan talidomidu. Talidomid je poznat kao teratogena supstanca za ljude, koja izaziva teške životno ugrožavajuće urođene anomalije. Utvrđeno je da je pomalidomid teratogen i kod pacova i kod kunića kad se primenjuje tokom perioda glavne organogeneze (videti odeljke 4.6 i 5.3). Ukoliko se pomalidomid uzima tokom trudnoće, teratogeni efekat pomalidomida kod ljudi je očekivan (videti odeljak 4.4).

Neutropenija i trombocitopenija
Neutropenija se javila kod do 54,0% (Pom+Btz+Dex) pacijenata (47,1% (Pom+Btz+Dex) 3. ili 4. stepena). Neutropenija je dovela do prestanka primene pomalidomida kod 0,7% svih pacijenata i retko je bila ozbiljna.

Febrilna neutropenija (FN) zabeležena je kod 3,2% (Pom+Btz+Dex) i kod 6,7% (Pom+Dex) pacijenata, a bila je ozbiljna kod 1,8% (Pom+Btz+Dex) pacijenata i kod 4,0% (Pom+ Dex) pacijenata (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Trombocitopenija se pojavila kod 39,9% (Pom+Btz+Dex) pacijenata i kod 27,0% (Pom+Dex) pacijenata. Trombocitopenija je bila 3. ili 4. stepena kod 28,1% (Pom+Btz+Dex) pacijenata i kod 20,7% (Pom+Dex) pacijenata i dovela je do prestanka primene pomalidomida kod 0,7% (Pom+Btz+Dex) pacijenata i kod 0,7% (Pom+Dex) pacijenata, a bila je ozbiljna kod 0,7% (Pom+Btz+Dex) i 1,7% (Pom+Dex) pacijenata (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Neutropenija i trombocitopenija obično su se češće pojavile u prva 2 ciklusa terapije pomalidomidom u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom ili sa deksametazonom.

Infekcija
Infekcija je bila najčešća nehematološka toksičnost.

Infekcija se razvila kod 83,1% (Pom+Btz+Dex) pacijenata i kod 55,0% (Pom+Dex) pacijenata (34,9% (Pom+Btz+Dex) i 24,0% (Pom+Dex) 3. ili 4. stepena). Najčešće infekcije bile su infekcije gornjih disajnih

puteva i pneumonija. Infekcije sa smrtnim ishodom (5. stepena) nastale su kod 4,0% (Pom+Btz+Dex) pacijenata i kod 2,7% (Pom+Dex) pacijenata. Infekcije su dovele do prestanka primene pomalidomida kod 3,6% (Pom+Btz+Dex) pacijenata i kod 2,0% (Pom+Dex) pacijenata.

Tromboembolijski događaji
Profilaksa acetilsalicilnom kiselinom (i drugim antikoagulansima kod visokorizičnih pacijenata) bila je u kliničkim studijama obavezna za sve pacijente. Preporučuje se antikoagulantna terapija (osim ukoliko je kontraindikovana) (videti odeljak 4.4).

Venski tromboembolijski događaji (VTE) zabeleženi su kod 12,2% (Pom+Btz+Dex) pacijenata i kod 3,3% (Pom+Dex) pacijenata (5,8% (Pom+Btz+Dex) i 1,3% (Pom+Dex) bili su 3. ili 4. stepena). VTE je zabeležen kao ozbiljna neželjena reakcija kod 4,7% (Pom+Btz+Dex) i 1,3% (Pom+Dex) pacijenata, neželjene reakcije sa smrtnim ishodom nisu bile zabeležene, a usled VTE terapiju pomalidomidom prekinulo je do 2,2% (Pom+Btz+Dex) pacijenata.

Periferna neuropatija - Pomalidomid u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom
Pacijenti kod kojih je unutar 14 dana pre randomizacije bila prisutna periferna neuropatija ≥2. stepena sa bolovima bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Periferna neuropatija javila se kod 55,4% pacijenata (10,8% 3. stepena; 0,7% 4. stepena). Stope prilagođene za izloženost bile su slične u svim terapijskim grupama. Približno 30% pacijenata sa perifernom neuropatijom imalo je neuropatiju u anamnezi na početku ispitivanja. Periferna neuropatija dovela je do prestanka primene bortezomiba kod približno 14,4% pacijenata, pomalidomida kod 1,8% i deksametazona kod 1,8% pacijenata u grupi Pom+Btz+Dex i 8,9% pacijenata u grupi Btz+Dex.

Periferna neuropatija – pomalidomid u kombinaciji sa deksametazonom
Pacijenti sa prisutnom perifernom neuropatijom ≥2. stepena bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Periferna neuropatija pojavila se kod 12,3% pacijenata (1,0% 3. ili 4. stepena). Nijedna neželjena reakcija u vidu periferne neuropatije nije bila zabeležena kao ozbiljna, a periferna neuropatija dovela je do prestanka primene kod 0,3% pacijenata (videti odeljak 4.4).

Krvarenje
Hemoragijski poremećaji prijavljeni su uz primenu pomalidomida, naročito kod pacijenata sa faktorima rizika kao što je istovremena primena lekova koji povećavaju sklonost ka krvarenju. Hemoragijski događaji uključuju epistaksu, intrakranijalno krvarenje i gastrointestinalno krvarenje.

Alergijske reakcije i teške reakcije na koži
Prijavljeni su angioedem, anafilaktička reakcija i teške reakcije na koži uključujući SJS, TEN i DRESS kod pacijenata koji su uzimali pomalidomid. Pacijenti sa teškim osipom u anamnezi koji je udružen sa primenom lenalidomida ili talidomida ne smeju primati pomalidomid (videti poglavlje 4.4).

Pedijatrijska papulacija
Neželjene reakcije prijavljene kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 4 do 18 godina) sa rekurentnim ili progresivnim tumorima na mozgu bile su u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom pomalidomida kod odraslih pacijenata (videti odeljak 5.1).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Pomalidomid je ispitan kod zdravih dobrovoljaca kao pojedinačna doza do čak 50 mg, i nisu bile prijavljene ozbiljne neželjene reakcije povezane sa predoziranjem. Kod pacijenata sa multiplim mijelomom pri ponovljenim dozama do čak 10 mg jednom dnevno, bez prijavljenih ozbiljnih neželjenih reakcija povezanih sa predoziranjem. Toksičnost koja je ograničavala dozu bila je mijelosupresija. U studijama je utvrđeno da se pomalidomid uklanja hemodijalizom.

U slučaju predoziranja, savetuju se suportivne mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi, ostali imunosupresivi

ATC šifra: L04AX06

Mehanizam dejstva

Pomalidomid ima direktnu tumoricidnu aktivnost na ćelije mijeloma, ima imunomodulatorno delovanje i inhibira stromalnu potporu za rast tumorskih ćelija multiplog mijeloma. Konkretno, pomalidomid inhibira proliferaciju i indukuje apoptozu hematopoetskih tumorskih ćelija. Dodatno, pomalidomid inhibira proliferaciju ćelijskih linija multiplog mijeloma rezistentnih na lenalidomid i sinergistički deluje sa deksametazonom indukujući apoptozu tumorskih ćelija u ćelijskim linijama osetljivim i onima rezistentnim na lenalidomid. Pomalidomid pojačava imunitet posredovan T-ćelijama i ćelijama prirodnim ubicama (engl. *Natural Killer*, NK) i inhibira produkciju proinflamatornih citokina (npr. TNF-α i IL-6) od strane monocita. Pomalidomid takođe inhibira angiogenezu blokadom migracije i adhezije endotelnih ćelija.
Pomalidomid se vezuje direktno na protein cereblon (CRBN), deo kompleksa ligaze E3 koji uključuje protein 1 koji se veže na oštećeno mesto dezoksiribonukleinske kiseline (engl. deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1, DDB1), kulin 4 (CUL4) i regulator kulina 1 (Roc1) i može inhibirati autoubikvitinaciju CRBN-a unutar tog kompleksa. Ubikvitin ligaze E3 odgovorne su za poliubikvitinaciju različitih proteinskih supstrata, što može delimično objasniti pleiotropne uticaje na ćeliju primećene kod lečenja pomalidomidom.
U prisustvu pomalidomida in vitro, proteinski supstrati Aiolos i Ikaros podležu ubikvitinaciji i posledičnoj degradaciji, što dovodi do direktnih citotoksičnih i imunomodulatornih efekata. Terapija pomalidomidom dovela je in vivo do smanjenja nivoa Ikarosa kod pacijenata sa recidivom multiplog mijeloma refraktornog na lenalidomid.

Klinička efikasnost i bezbednost

Pomalidomid u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom
Efikasnost i bezbednost pomalidomida u kombinaciji sa bortezomibom i malom dozom deksametazona (Pom+Btz+LD-Dex) (engl. *low dose*, LD) upoređene su sa bortezomibom i malom dozom deksametazona (Btz+LD-Dex) u multicentričnom, randomizovanom, otvorenom ispitivanju faze III (CC-4047-MM-007) kod odraslih pacijenata sa multiplim mijelomom, koji su prethodno lečeni najmanje jednom linijom terapije, uključujući lenalidomid, i kod kojih je bolest napredovala tokom ili nakon poslednje terapije. U ispitivanje je bilo uključeno i randomizovano ukupno 559 pacijenata: 281 u grupi koja je primala Pom+Btz+LD-Dex i 278 u grupi koja je primala Btz+LD-Dex. Među pacijentima 54% bili su muškarci, prosečna starost za ukupnu populaciju je bila 68 godina (raspon: 27 – 89 godina). Približno 70% pacijenata bilo je refraktorno na lenalidomid (71,2% u grupi Pom+Btz+LD-Dex, 68,7% u grupi Btz+LD-Dex). Kod približno 40% pacijenata to je bio prvi recidiv, a oko 73% pacijenata primalo je bortezomib kao prethodnu terapiju.

Pacijenti u grupi Pom+Btz+LD-Dex primali su oralno dozu od 4 mg pomalidomida od 1. do 14. dana svakog 21- dnevnog ciklusa. Pacijenti iz obe grupe su primali bortezomib (1,3 mg/m2 po dozi) 1, 4, 8. i 11. dana 21-dnevnog ciklusa od 1. do 8. ciklusa, i 1. i 8. dana 21-dnevnog ciklusa od 9. ciklusa nadalje. Mala doza deksametazona (20 mg dnevno [pacijenti starosti ≤75 godina] ili 10 mg dnevno [pacijenti starosti >75 godina]) primenjivana je u obe ispitivane grupe pacijenata 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dana 21-dnevnog ciklusa od 1. do 8. ciklusa zatim 1., 2., 8. i 9. dana svakog narednog 21-dnevnog ciklusa od 9. ciklusa na dalje. Doze su smanjivane i lečenje je privremeno prekinuto ili zaustavljano prema potrebi kako bi se lečila toksičnost (videti odeljak 4.2).

Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je preživljavanje bez progresije bolesti (engl. Progression Free Survival, PFS) kod populacije predviđene za lečenje (engl. intent to treat, ITT) prema proceni nezavisne komisije za ocenu odgovora (engl. Independent Review Adjudication Committee, IRAC) na osnovu kriterijuma Međunarodne radne grupe za mijelom (engl. International Myeloma Working Group, IMWG). Nakon medijane praćenja od 15,9 meseci, medijana PFS-a u grupi Pom+Btz+LD-Dex iznosila je 11,20 meseci (95% CI: 9,66; 13,73), dok je u grupi Btz+LD-Dex medijana PFS-a bila 7,1 meseci (95% CI: 5,88; 8,48).

Sažetak ukupnih podataka o efikasnosti prikazan je u Tabeli 8. do datuma prestanka prikupljanja podataka 26. 10.2017. Kaplan-Meier-ova kriva za PFS u ITT populaciji prikazana je na Slici 1.

Tabela 8. Sažetak ukupnih podataka o efikasnosti

	Pom+Btz+LD-Dex (N = 281)	Btz+LD-Dex (N = 278)
PFS (meseci)		
Medijana[a] vremena (95% CI)[b]	11,20 (9,66; 13,73)	7,10 (5,88; 8,48)
HR[c] (95% CI), p-vrednost[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], p-vrednost[f]	5,02 (3,35; 7,52), <0,001	
Trajanje odgovora (meseci)		
Medijana[a] vremena (95% CI)[b]	13,7 (10,94; 18,10)	10,94 (8,11; 14,78)
HR[c] (95% CI)	0,76 (0,56; 1,02)	

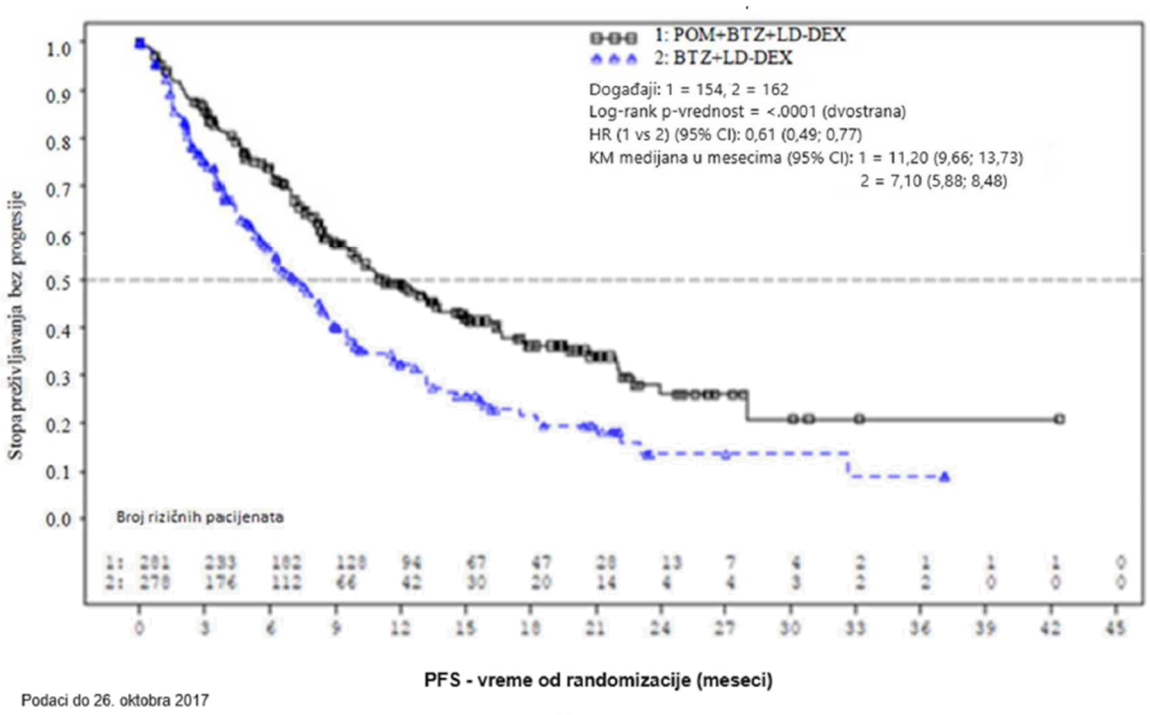
Btz = bortezomib; CI = interval pouzdanosti; CR = potpuni odgovor (engl. *complete response*); HR = odnos rizika (engl. *hazard ratio*); LD-Dex = mala doza;
deksametazona (engl. *low-dose dexamthasone*); OR = odnos verovatnoće (engl. *odds ratio*); ORR = stopa ukupnog odgovora (engl. *overall responserate*); PFS = preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*); POM = pomalidomid; PR = delimičan odgovor (engl. *partial response*); sCR = striktan potpuni odgovor (engl. *stringent complete response*); VGPR = veoma dobar delimičan odgovor (engl. *very good partial response*)

[a] Medijana se temelji na *Kaplan-Meier*-ovoj proceni.
[b] 95% CI za medijanu
[c] Na osnovu *Cox*-ovog modela proporcionalnih rizika.
[d] p-vrednost se zasniva na stratifikovanom log-rank testu
[e] Odnos verovatnoće odnosi se na Pom+Btz+LD-Dex:Btz+LD-Dex.
[f] p-vrednost se zasniva Cochran-Mantel-Haenszelovog testa stratifikovanom za uzrast (≤75 naspram >75 godina), broju prethodnih linija za lečenja mijeloma (1 naspram >1) i beta-2 mikroglobulinu na skriningu (<3,5 mg/l naspram ≥3,5 mg/l ≤5,5 mg/l naspram >5,5 mg/l).

Medijana trajanja lečenja bila je 8,8 meseci (12 ciklusa lečenja) u grupi Pom+Btz+LD-Dex i 4,9 meseci (7 ciklusa lečenja) u grupi Btz+LD-Dex.

Korist za PFS bila je izraženija kod pacijenata koji su primili samo jednu prethodnu liniju terapije. Kod pacijenata koji su primili jednu prethodnu liniju terapije za lečenje mijeloma, medijana PFS bila je 20,73 meseci (95% CI: 15,11; 27,99) u grupi Pom+Btz+LD-Dex i 11,63 meseca (95% CI: 7,52; 15,74) u grupi Btz+LD-Dex. Zapaženo je smanjenje rizika od 46% kod primene terapije Pom+Btz+LD-Dex (HR = 0,54, 95% CI: 0,36; 0,82).

Slika 1. Preživljavanje bez progresije bolesti na osnovu IRAC analize odgovora prema IMWG kriterijumima (stratifikovani log-rang test) (ITT populacija)



Prema finalnoj analizi ukupnog preživljavanja (engl. *overall survival*, OS), sa datumom prestanka prikupljanja podataka, 13. maj 2022. (medijana perioda praćenja od 64,5 meseci), medijana ukupnog preživljavanja na osnovu *Kaplan-Meier*-ove procene bila je 35,6 meseci u grupi Pom+Btz+LD-Dex i 31,6 meseci u grupi Btz+LD-Dex, HR = 0,94; 95% CI: 0,77; 1,15, sa ukupnom stopom događaja od 70,0%. Analiza OS nije bila prilagođena za naredne primljene terapije.

Pomalidomid u kombinaciji sa deksametazonom
Efikasnost i bezbednost pomalidomida u kombinaciji sa deksametazonom procenjena je u multicentričnom, randomizovanom, otvorenom ispitivanju faze III (CC-4047-MM-003), u kojem je terapija pomalidomidom sa dodatkom male doze deksametazoma (Pom + LD-Dex) bila poređena sa monoterapijom velikim dozama deksametazona (HD-Dex) (engl. *high dose*, HD) kod prethodno lečenih odraslih pacijenata sa relapsnim i refraktornim oblikom multiplog mijeloma, koji su prethodno lečeni sa najmanje dve linije terapije, uključujući lenalidomid i bortezomib i kod kojih je bolest napredovala tokom poslednje terapije. Ukupno je 455 pacijenata bilo uključeno u ispitivanje: 302 u grupu koja je primala Pom + LD-Dex i 153 u grupu koja je primala HD-Dex. Većina pacijenata bili su muškarci (59%) i pripadnici bele rase (79%); medijana starosti u populaciji bila je 64 godine (raspon 35-87 godina).

Pacijenti u grupi koja je primala Pom + LD-Dex primali su dozu od 4 mg pomalidomida oralno od 1. do 21. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. LD-Dex (40 mg) primenjivan je jednom dnevno 1, 8, 15. i 22. dana 28-dnevnog ciklusa. U grupi koja je primala HD-Dex, deksametazon (40 mg) je primenjivan jednom dnevno od

1. do 4. dana, od 9. do 12. dana i od 17. do 20. dana 28-dnevnog ciklusa. Pacijenti starosti >75 godina počeli su lečenje dozom od 20 mg deksametazona. Lečenje je nastavljeno sve do progresije bolesti kod pacijenata.

Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je preživljavanje bez progresije bolesti prema kriterijumima Međunarodne radne grupe za mijelom (engl. International Myeloma Working Group, IMWG-kriterijumi). U analizi populacije pacijenata predviđenih za lečenje (engl. *intention-to-treat*, ITT populacija) medijana PFS prema proceni *Independent Review Adjudication Committee* (IRAC) a na bazi IMWG kriterijuma, bila je 15,7 nedelja (95% CI: 13,0; 20,1) u grupi pacijenata koji su primali Pom + LD-Dex; procenjena stopa preživljavanja bez događaja iznosila je 35,99% (±3,46%) u periodu na 26 nedelja. U grupi koja je primala HD-Dex, medijana PFS-a bila je 8,0 nedelja (95% CI: 7,0; 9,0) uz stopu preživljavanja bez događaja od 12,15% (±3,63%) procenjenu na 26 nedelja.

PFS je procenjivan u nekoliko važnih podgrupa: prema polu, rasi, ECOG funkcionalnom statusu, stratifikacionim faktorima (starost, populacija sa bolešću, prethodne antimijelomske terapije [2, >2]), odabranim prognostički značajnim parametrima (početna vrednost beta-2 mikroglobulina, početna vrednost albumina, početno oštećenje funkcije bubrega i citogenetski rizik) i prema izloženosti i refraktornosti u prethodnim antimijelomskim terapijama. Bez obzira na procenjivanu podgrupu, PFS je generalno bio u skladu sa onim u analizi ITT populacije u obe terapijske grupe.

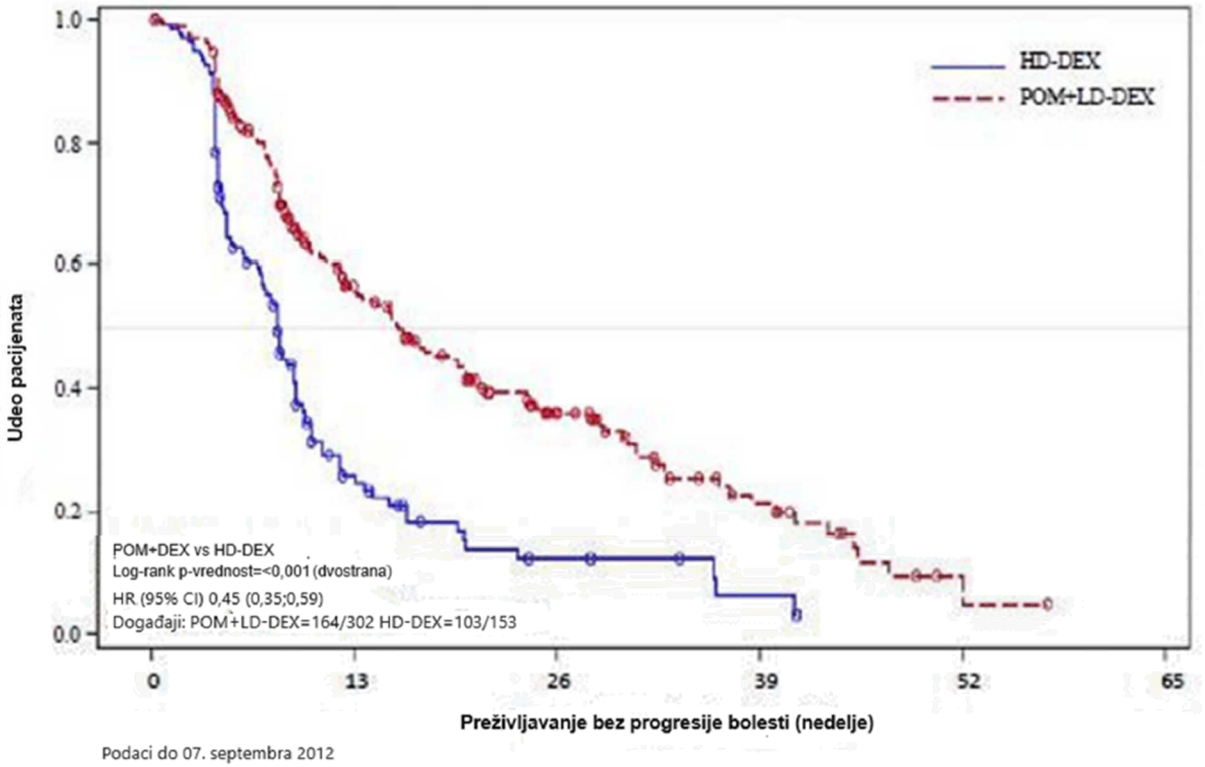
Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) u ITT populaciji prikazano je u Tabeli 9. Pripadajuća *Kaplan-Meier*-ova kriva za PFS u ITT populaciji prikazana je na Slici 2.

Tabela 9. Vreme preživljavanja bez progresije bolesti prema pregledu IRAC zasnovano na IMWG kriterijumima (stratifikovani log-rank test) (ITT populacija)

	Pom+LD-Dex (N=302)	**HD-Dex (N=153)**
Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS), N	302 (100,0)	153 (100,0)
cenzurisano, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
sa progresijom/umrli, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Vreme preživljavanja bez progresije bolesti (nedelje)		
Medijana[a]	15,7	8,0
Dvostrani 95% CI[b]	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
Hazard Ratio (Pom+LD-Dex:HD-Dex) dvostrani 95% CI[c]	0,45 [0,35; 0,59]	
Dvostrana p-vrednost log-rank testa[d]	<0,001	

Napomena: CI= interval pouzdanosti; IRAC= Nezavisni komitet koji daje konačnu ocenu kliničkog ispitivanja (engl. *Independent Review AdjudicationCommittee*); NP = ne može se proceniti (engl. *not estimable*).
[a] Medijana je zasnovana na *Kaplan-Meier*-ovoj proceni.
[b] 95% interval pouzdanosti za medijanu vremena ukupnog preživljavanja bez progresije bolesti.
[c] Zasnovano na Cox-ovom modelu proporcionalnih rizika kojim su se uporedile funkcije rizika u terapijskim grupama; stratifikovano prema starosti (≤75 prema >75), populaciji s bolešću (refraktornom i na lenalidomid i na bortezomib prema onoj koja nije refraktorna ni na jednu od te dveaktivne supstance) i prethodnom broju antimijelomskih terapija (=2 prema >2).
[d] p-vrednost zasniva se na stratifikovanom log-rank testu sa istim faktorima stratifikacije kao i u prethodno navedenom *Cox*-ovom modelu.
Podaci zaključeni: 07. septembra 2012.

Slika 2. Preživljavanje bez progresije bolesti zasnovano na IRAC analizi odgovora prema IMWG kriterijumima (stratifikovani log rank test) (ITT populacija)



Ukupno preživljavanje bilo je ključni sekundarni parametar praćenja ishoda ispitivanja. Ukupno je 226 (74,8%) pacijenata koji su primali Pom + LD-Dex i 95 (62,1%) pacijenata koji su primali HD-Dex bilo živo do datuma zaključenja podataka (07. septembar 2012.). Medijana vremena ukupnog preživljavanja prema *Kaplan-Meier*-ovoj proceni u grupi koja je primala Pom + LD-Dex nije bila postignuta, ali očekuje se da bi iznosila najmanje 48 nedelja, što je donja granica 95% CI. Medijana vremena ukupnog preživljavanja u grupi koja je primala HD-Dex iznosila je 34 nedelje (95% CI: 23,4; 39,9). Jednogodišnja stopa bez događaja iznosila je 52,6% (±5,72%) u grupi Pom + LD-Dex i 28,4% (±7,51%) u grupi HD-Dex. Razlika u ukupnom preživljavanju između dve terapijske grupe bila je statistički značajna (p<0,001).

Ukupno preživljavanje u ITT populaciji prikazano je u Tabeli 10. *Kaplan-Meier*-ova kriva za ukupno preživljavanje u ITT populaciji prikazana je na Slici 3.

Na osnovu rezultata oba parametra praćenja, PFS-a i ukupnog preživljavanja, Komitet za praćenje podataka uspostavljen za ovo ispitivanje preporučio je da se ispitivanje dovrši i da se pacijenti iz grupe HD-Dex prebace u grupu Pom + LD-Dex.

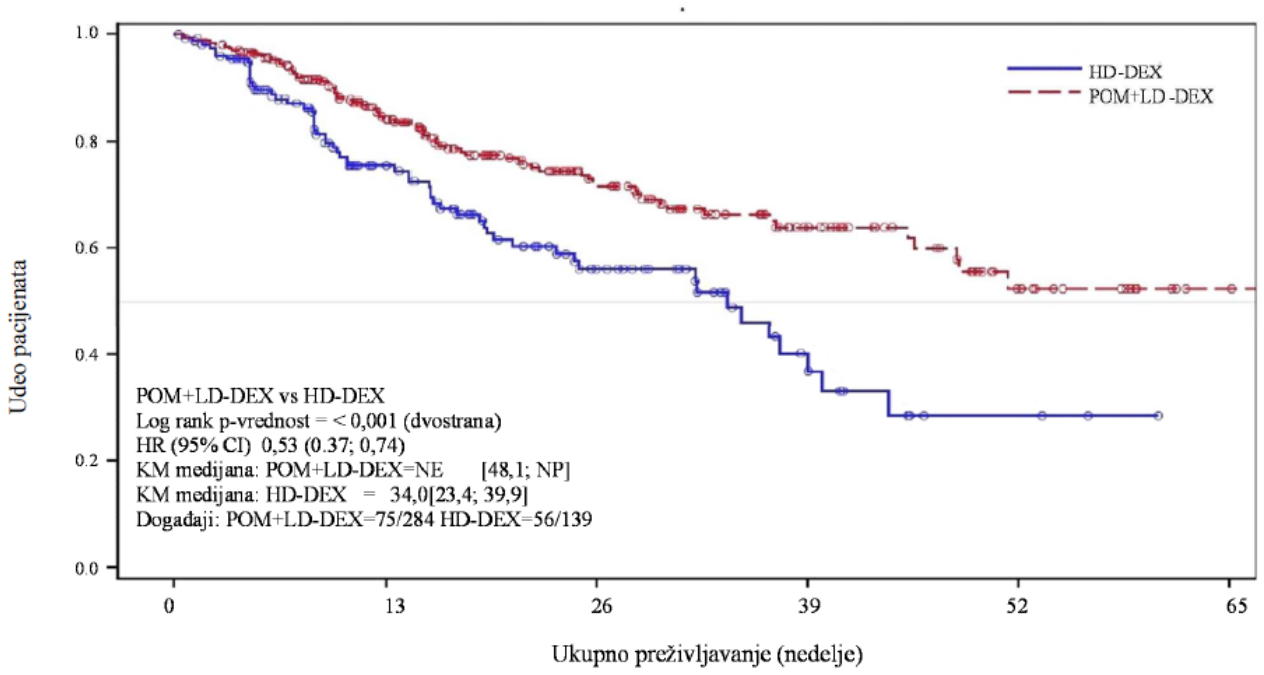
Tabela 10. Ukupno preživljavanje: analiza ITT populacije

	Statistika	**Pom+LD-Dex (N=302)**	**HD-Dex (N=153)**
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Cenzurisano	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Umrli	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)

Vreme preživljavanja (nedelje)	Medijana[a]	N P	34, 0
	Dvostrani 95% CI[b]	[48,1; NP]	[23,4; 39,9]
Hazard Ratio (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [dvostrani 95%CI[c]]		0,53 [0,37; 0,74]	
Dvostrana p-vrednost log-rank testa[d]		<0, 00 1	

Napomena: CI= interval pouzdanosti; NP = ne može se proceniti.
[a] Medijana je zasnovana na *Kaplan-Meier*-ovoj proceni (KM).
[b] 95% interval pouzdanosti za medijanu ukupnog perioda preživljavanja.
[c] Zasnovano na Cox-ovom modelu proporcionalnih rizika kojima su se uporedile funkcije rizika u terapijskim grupama.
[d] p-vrednost zasniva se na nestratifikovanom *log-rank* testu.
Podaci zaključeni: 07. septembra 2012.

Slika 3. *Kaplan-Meier*-ova kriva ukupnog preživljavanja (analiza ITT populacije)



Pedijatrijska populacija

U otvorenom ispitivanju faze 1 u kome je ispitivano povećanje (eskalacija) doze u jednoj grupi, utvrđeno je da je maksimalna doza koja se dobro podnosi (engl. *maximum tolerated dose*, MTD) i/ili preporučena doza faze 2 (engl. *recommended Phase 2 dose*, RP2D) pomalidomida kod pedijatrijskih pacijenata 2,6 mg/m^2/na dan primenjena oralno od 1. do 21. dana ponavljanih 28-dnevnih ciklusa.

U multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 2 u sa paralelnim grupama koje je sprovedeno kod 52 pedijatrijska pacijenta lečena pomalidomidom, uzrasta od 4 do 18 godina sa ponavljanim ili progresivnim gliomom visokog stepena, meduloblastomom, ependimomom ili difuznim intrinzičkim gliomom ponsa (engl. *diffuse intrinsic pontine glioma*, DIPG) sa primarnom lokacijom u centralnom nervnom sistemu (CNS), nije dokazana efikasnost.

U ispitivanja faze 2, kod dva pacijenta iz grupe sa gliomom visokog stepena (N=19) postignut je odgovor definisan protokolom; jedan od ovih pacijenata je dostigao delimičan odgovor (engl. *partial response*, PR), a drugi pacijent je dostigao dugoročno stabilnu bolest (engl. *stable disease*, SD), što je rezultiralo objektivnim odgovorom (engl. *objective response*, OR) i dugoročnom stopom SD od 10,5 % (95% CI: 1,3; 33,1). Jedan pacijent iz grupe sa ependimomom (N=9) dostigao je dugoročno SD što je rezultiralo OR i dugoročnom stopom SD od 11,1% (95% CI: 0,3; 48,2). Nije bilo potvrđenih OR ili dugoročnih SD kod nijednog procenjivog pacijenta, ni u grupi sa difuznim intrinzičkim gliomom ponsa (DIPG) (N=9) ni u grupi pacijenata sa meduloblastomom (N=9). Nijedna od 4 paralelne grupe procenjivane u ovoj fazi 2

ispitivanja nije dostigla objektivan odgovor ili dugoročnu stopu stabilne bolesti kao primarne parametre efikasnosti.
Ukupan bezbednosni profil pomalidomida kod pedijatrijskih pacijenata bio je u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom pomalidomida kod odraslih. Farmakokinetički (engl. *pharmacokinetic*, PK) parametri su procenjeni u integrisanoj PK analizi studija faze 1 i faze 2 i utvrđeno je da nema značajne razlike u odnosu na one kod odraslih pacijenata (videti odeljak 5.2).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Pomalidomid se resorbuje uz maksimalnu koncentraciju u plazmi (Cmax) koja nastaje između 2. i 3. sata uz najmanje 73% resorpcije nakon primene jedne oralne doze. Sistemska izloženost (AUC) pomalidomida povećava se približno linearno i proporcionalno sa povećanjem doze. Nakon višestukih doza, stepen nakupljanja pomalidomida u AUC iznosi od 27 do 31%.

Istovremena primena sa punomasnim i visokokaloričnim obrocima usporava brzinu resorpcije, smanjujući srednju vrednost Cmax u plazmi za približno 27%, ali minimalno utiče na ukupni opseg resorpcije uz 8% smanjenja srednje vrednosti AUC. Zbog toga se pomalidomid može primenjivati bez obzira na unos hrane.

Distribucija

Pomalidomid ima srednji prividni volumen distribucije (Vd/F) između 62 i 138 litara u stanju ravnoteže. Pomalidomid se distribuira u seme zdravih ispitanika u koncentraciji od približno 67% koncentracije u plazmi 4 sata nakon primene (približno Tmax) nakon 4 dana primene doze od 2 mg jednom dnevno. In vitro vezanje enantiomera pomalidomida za proteine humane plazme kreće se u rasponu od 12% do 44% i ne zavisi od koncentracije.

Biotransformacija

Pomalidomid je glavna komponenta u cirkulaciji (približno 70% radioaktivnosti u plazmi) in vivo kod zdravih ispitanika koji su primili pojedinačnu oralnu dozu [14C]-pomalidomida (2 mg). Nije bilo prisutnih metabolita u procentu većem od 10% u odnosu na nepromenjeno jedinjenje ili ukupnu radioaktivnost u plazmi.

Glavni metabolički putevi kojima se izlučuje radioaktivnost su hidroksilacija sa naknadnom glukuronidacijom ili hidroliza. In vitro, CYP1A2 i CYP3A4 bili su utvrđeni kao primarni enzimi uključeni u hidroksilaciju pomalidomida posredovanu CYP-om, uz dodatni manji doprinos CYP2C19 i CYP2D6. Pomalidomid je takođe supstrat P-glikoproteina in vitro. Istovremena primena pomalidomida sa snažnim inhibitorom CYP3A4/5 i P-gp-a ketokonazolom, ili snažnim induktorom CYP3A4/5 karbamazepinom, nije imala klinički važnog efekta na izloženost pomalidomidu. Istovremena primena snažnog inhibitora CYP1A2 fluvoksamina sa pomalidomidom u prisustvu ketokonazola, povećala je srednju vrednost izloženosti pomalidomidu za 107% uz 90%-tni interval pouzdanosti [91% do 124%] u poređenju sa pomalidomidom sa ketokonazolom. U drugom ispitivanju, u kojem je procenjen doprinos samo inhibitora CYP1A2 na promene metabolizma, istovremena primena samog fluvoksamina sa pomalidomidom povećala je srednju vrednost izloženosti pomalidomidu za 125% uz 90%-tni interval pouzdanosti [98% do 157%] u poređenju sa samim pomalidomidom. Ako se snažni inhibitori CYP1A2 (npr. ciprofloksacin, enoksacin i fluvoksamin) primenjuju istovremeno sa pomalidomidom, dozu pomalidomida smanjiti za 50%. Primena pomalidomida kod pušača, pri čemu je poznato kako pušenje duvana indukuje izoformu CYP1A2, nije imala klinički važan efekat na izloženost pomalidomidu u poređenju sa izloženošću pomalidomidu opaženoj kod nepušača.
Na osnovu in vitro podataka, pomalidomid nije ni inhibitor niti induktor izoenzima citohroma P-450 i ne inhibira nijedan od transportera koji su bili ispitivani. Ne očekuju se klinički važne interakcije lekova kad se pomalidomid primenjuje istovremeno sa supstratima ovih puteva.

Eliminacija

Pomalidomid se eliminiše uz medijanu poluvremena eliminacije u plazmi od približno 9,5 sati kod zdravih ispitanika i približno 7,5 sati kod pacijenata sa multiplim mijelomom. Srednja vrednost ukupnog klirensa pomalidomida iz organizma (CL/F) je približno 7-10 l/h.

Nakon jednokratne oralne primene [14C]-pomalidomida (2 mg) kod zdravih ispitanika, približno se 73% radioaktivne doze eliminisalo urinom, a 15% stolicom, s tim da se približno 2% doze radioaktivnog izotopa ugljenika eliminisalo kao pomalidomid urinom, a 8% stolicom.
Pomalidomid se obimno metaboliše pre izlučivanja, a nastali metaboliti eliminišu se prvenstveno urinom. Tri glavna metabolita u urinu (nastala hidrolizom ili hidroksilacijom uz naknadnu glukuronidaciju) čine 23%, 17% odnosno 12% doze u urinu.

Metaboliti zavisni od CYP čine približno 43% ukupno izlučene radioaktivnosti, metaboliti koji ne zavise od CYP čine 25%, dok je izlučivanje neizmenjenog pomalidomida činilo 10% (2% u urinu i 8% u stolici).

Populaciona farmakokinetika (PK)

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize primenom dvoprostornog modela, zdravi ispitanici i pacijenti sa multiplim mijelomom imali su uporediv prividni klirens (CL/F) i prividni centralni volumen distribucije (V2/F). U perifernim tkivima pomalidomid su preuzimali prvenstveno tumori sa prividnim klirensom periferne distribucije (Q/F) 3,7 puta većim i prividnim perifernim volumenom distribucije (V3/F) 8 puta većim nego što je to bilo kod zdravih ispitanika.

Pedijatrijska populacija

Nakon primene jedne doze pomalidomida oralnim putem kod dece i mladih odraslih osoba sa rekurentnim ili progresivnim primarnim tumorima na mozgu, medijana Tmax je bila 2 do 4 sata nakon primene doze i odgovara geometrijskoj sredini Cmax vrednosti (CV%) vrednosti 74,8 (59,4%), 79,2 (51,7%), i 104 (18,3%) nanograma/ml pri dozama od 1,9, 2,6, i 3,4 mg/m2, redom. AUC_{0-24} i AUC_{0-inf} pratile su slične trendove, sa ukupnom izloženošću u opsegu od približno 700 do 800 h·nanogram/mL za 2 manje doze i približno 1200 h·nanogram/ml za velike doze. Procenjeno poluvreme eliminacije je bilo u opsegu od približno 5 do 7 sati.
Nije bilo jasnih trendova koji bi se mogli pripisati stratifikaciji prema starosti i upotrebi steroida pri maksimalnoj dozi koja se dobro podnosi (engl. maximum tolerated dose, MTD.
Ukupno, podaci ukazuju da se vrednost AUC povećala skoro proporcionalno sa povećanjem doze pomalidomida, dok je povećanje Cmax generalno bilo manje od proporcionalnog.

Farmakokinetika pomalidomida nakon oralne primene doza nivoa od 1,9 mg/m2/na dan do 3,4 mg/m2/na dan je utvrđena kod 70 pacijenata uzrasta od 4 do 20 godina u integrisanoj analizi studija faze 1 i faze 2 kod ponavljanih ili progresivnih pedijatrijskih tumora na mozgu. Profili pomalidomida koncentracija-vreme su adekvatno opisani korišćenjem jednoprostornog PK modela sa resorpcijom i eliminacijom prvog reda. Pomalidomid je pokazao linearnu i vremenski nepromenljivu PK sa umerenom varijabilnošću. Tipične vrednosti CL/F, Vc/F, Ka, vremena kašnjenja (engl. lag time) pomalidomidaiznosile su 3,94 L/h, 43,0 L, 1,45 h-1 i 0,454 h, redom. Terminalno poluvreme eliminacije pomalidomida je bilo 7,33 h. Osim površine tela (engl. body surface area, BSA), nijedna od testiranih kovarijanti, uključujući starost i pol, nisu imale efekta na PK pomalidomida. Mada je BSA identifikovana kao statistički značajna kovarijanta za CL/F i Vc/F pomalidomida, uticaj BSA na parametre izloženosti nije se smatrao klinički relevantnim.
Generalno, ne postoji značajna razlika PK pomalidomida kod dece i odraslih pacijenata.

Starije osobe

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize kod zdravih ispitanika i pacijenata sa multiplim mijelomom nije primećen značajni uticaj starosti (19-83 godina) na oralni klirens pomalidomida. U kliničkim ispitivanjima nije bilo potrebno prilagođavanje doze kod starijih (> 65 godina) pacijenata izloženih pomalidomidu (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Populaciona farmakokinetička analiza pokazala je da farmakokinetički parametri pomalidomida nisu bili značajno promenjeni kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (definisanim kroz klirens kreatinina ili procenjeni stepen glomerularne filtracije [eGFR]) u poređenju sa pacijentima sa očuvanom renalnom funkcijom (CLCr ≥60 ml/minut). Srednja normalizovana AUC izloženost pomalidomidu bila je 98,2 % sa 90%-tnim intervalom pouzdanosti [77,4% do 120,6%] kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR ≥30 do ≤45 ml/minut/1,73 m2) u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega. Srednja normalizovana AUC izloženost pomalidomidu bila je 100,2 % sa 90%-tnim intervalom pouzdanosti [79,7% do 127,0%] kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega koje ne zahteva dijalizu (CLCr <30 ili eGFR <30 ml/minut/1,73 m2) u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega. Srednja normalizovana AUC izloženost pomalidomidu povećala se za 35,8 % sa 90%-tnim intervalom pouzdanosti [7,5% do 70,0%] kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega koje zahteva dijalizu (CLCr <30 ml/min koji
zahteva dijalizu) u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega. Srednje vrednosti promena izloženosti pomalidomidu u svakoj od ovih grupa sa oštećenjem funkcije bubrega nisu takvog stepena da bi zahtevale prilagođavanje doze.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetički parametri bili su umereno promenjeni kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (definisanim na osnovu Child-Pugh kriterijuma) u poređenju sa zdravim ispitanicima. Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre, srednja vrednost izloženosti pomalidomidu povećala se za 51% uz 90%-tni interval pouzdanosti [9% do 110%] u poređenju sa zdravim ispitanicima. Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre, srednja vrednost izloženosti pomalidomidu povećala se za 58% uz 90%-tni interval pouzdanosti [13% do 119%] u poređenju sa zdravim ispitanicima. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, srednja vrednost izloženosti pomalidomidu povećala se za 72% uz 90%-tni interval pouzdanosti [24% do 138%] u poređenju sa zdravim ispitanicima. Srednje vrednosti povećanja izloženosti pomalidomidu u svakoj od ovih grupa sa oštećenjem funkcije jetre nisu takvog stepena da bi zahtevale prilagođavanje rasporeda primene ili doze (videti odeljak 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza

Pacovi su dobro podnosili hroničnu primenu pomalidomida u dozama od 50, 250 i 1000 mg/kg na dan tokom 6 meseci. Nisu zabeležena štetna dejstava pri dozama do 1000 mg/kg na dan (175 puta veći opseg izloženosti u odnosu na kliničku dozu od 4 mg).

Kod majmuna je pomalidomid procenjen tokom ispitivanja ponovljenih doza u trajanju do 9 meseci. U tim ispitivanjima su majmuni pokazali veću osetljivost na dejstva pomalidomida nego pacovi. Primarne toksičnosti uočene kod majmuna bile su povezane sa hematopoetskim/limforetikularnim sistemima. Tokom 9-mesečnog ispitivanja sprovedenog na majmunima sa dozama od 0,05, 0,1 i 1 mg/kg na dan, morbiditet i rana eutanazija 6 životinja bila je uočena pri dozi od 1 mg/kg na dan i pripisana je imunosupresivnim efektima (stafilokoknoj infekciji, smanjenom broju limfocita u perifernoj krvi, hroničnom zapaljenju debelog creva, histološkoj lifmoidnoj depleciji i hipocelularnosti koštane srži) pri velikoj izloženosti pomalidomidu (15 puta veći opseg izloženosti u odnosu na kliničku dozu od 4 mg). Ovi imunosupresivni efekti rezultirali su ranom eutanazijom 4 majmuna zbog lošeg zdravstvenog stanja (vodenasta stolica, nedostatak apetita, smanjen unos hrane i gubitak telesne mase); patohistološki pregled ovih životinja pokazao je hroničnu inflamaciju debelog creva i atrofiju resica tankog creva. Stafilokokna infekcija javila se kod 4 majmuna; 3 su odgovorila na antibiotsko lečenje, dok je 1 uginuo bez lečenja. Uz to, nalazi u skladu sa akutnom mijeloidnom leukemijom doveli su do eutanazije 1 majmuna; klinička praćenja i klinička patologija i/ili promene koštane srži uočene kod te životinje odgovarali su imunosupresiji. Pri dozi od 1 mg/kg na dan takođe se javila minimalna ili blaga proliferacija žučnog kanala povezana sa povećanjem vrednosti ALP i GGT. Evaluacijom oporavka životinja pokazalo se da su svi nalazi povezani sa lečenjem bili reverzibilni posle 8 nedelja od prestanka primene leka, osim proliferacije

intrahepatičkih žučnih kanala primećene kod 1 životinje u grupi koja je primala 1 mg/kg na dan. Doza bez štetnog dejstva (engl. No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) bila je 0,1 mg/kg na dan (0,5 puta veći opseg izloženosti u odnosu na kliničku dozu od 4 mg).

Genotoksičnost/karcinogenost

Pomalidomid nije bio mutagen u testovima mutacije na bakterijama i ćelijama sisara i nije indukovao hromozomske aberacije limfocitima periferne humane krvi ili stvaranje mikronukleusa u polihromatskm eritrocitima u koštanoj srži pacova kojima su primenjene doze do 2000 mg/kg na dan. Ispitivanja karcinogenosti nisu sprovedena.

Plodnost i rani embrionalni razvoj

Tokom ispitivanja efekata na plodnost i rani embrionalni razvoj pacova, pomalidomid je bio primenjivan mužjacima i ženkama u dozama od 25, 250 i 1000 mg/kg na dan. Pregled uterusa 13. dana gestacije pokazao je smanjenje prosečnog broja viabilnih embriona i povećanje broja postimplantacionih gubitaka pri svim dozama. Zbog toga, za ove primećene efekte, NOAEL je bio <25 mg/kg na dan (AUC_{24h} je bio 39960 nanogram•h/ml (nanogram•sat/mililitri) pri ovoj najmanjoj ispitanoj dozi, a opseg izloženosti bio je 99 puta veći u odnosu na kliničku dozu od 4 mg). Kad su se lečeni mužjaci iz ovog ispitivanja parili sa nelečenim ženkama, svi uterini parametri bili su uporedivi sa kontrolama. Na osnovu tih rezultata, primećeni efekti pripisani su lečenju ženki.

Embriofetalni razvoj

Utvrđeno je da je pomalidomid teratogen i kod pacova i kod kunića kada se primenjuje tokom perioda glavne organogeneze. U ispitivanju toksičnosti za embriofetalni razvoj kod pacova, opažene su malformacije u vidu odsutnosti mokraćne bešike, odsutnosti štitaste žlezde i fuzije i neusklađenosti lumbalnih i torakalnih kičmenih pršljenova (centralni i/ili neuralni lukovi) pri primeni svih nivoa doza (25, 250 i 1000 mg/kg na dan).

U tom ispitivanju nije opažena toksičnost za majku. Tako je NOAEL za majke iznosio 1000 mg/kg na dan, a NOAEL za razvojnu toksičnost <25 mg/kg na dan (AUC_{24h} je bio 34340 ng•h/ml 17. dana gestacije pri ovoj najnižoj ispitanoj dozi, a opseg izloženosti bio je 85 puta veći u odnosu na kliničku dozu od 4 mg). Kod kunića, pomalidomid je u dozama u rasponu od 10 do 250 mg/kg izazvao embriofetalne razvojne malformacije. Uočen je povećan broj srčanih anomalija pri svim dozama uz značajna povećanja pri dozi od 250 mg/kg na dan. Pri dozama od 100 i 250 mg/kg na dan, uočeno je blago povećanje postimplantacionih gubitaka i blago smanjenje fetalne telesne mase. Pri dozi od 250 mg/kg na dan, fetalne malformacije uključivale su anomalije udova (savijeni i/ili rotirani prednji i zadnji udovi, nespojeni ili odsutni prst) i sa time povezane malformacije skeleta (neosifikovane metakarpalne kosti, neporavnate falangealne i metakarpalne kosti, odsutnost prsta, neosifikovane falange i kratka neosifikovana ili svijena tibija); umereno proširena lateralna moždana komora; abnormalna lokalizacija desne arterije subklavije; odsutnost srednjeg režnja pluća; nisko postavljen bubreg; promenjena morfologija jetre; nepotpuno osifikovana ili neosifikovana karlica; povišen prosečni broj prekobrojnih torakalnih rebara i smanjen prosečni broj osifikovanih tarzalnih kostiju. Blaga redukcija povećanja telesne mase majki, značajno smanjenje koncentracije triglicerida i značajno smanjenje apsolutne i relativne mase slezine bili su opaženi pri dozama od 100 i 250 mg/kg na dan. NOAEL majki bio je 10 mg/kg na dan, a razvojni NOAEL iznosio je <10 mg/kg na dan (AUC_{24h} je bio 418 nanogram•h/ml 19. dana gestacije pri ovoj najmanjoj ispitanoj dozi, što je bilo slično onome koji se dobio pri kliničkoj dozi od 4 mg).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:
Izomalt 801
Izomalt 721
Skrob, preželatinizovan
Natrijum-stearilfumarat

Sastav omotača kapsule:
Pomalidomid SK, 1 mg, kapsula, tvrda
Želatin
Titan-dioksid (E171)
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)

Pomalidomid SK, 2 mg, kapsula, tvrda
Želatin
Titan-dioksid (E171)
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)
Gvožđe (III)-oksid, žuti

Pomalidomid SK, 3 mg, kapsula, tvrda
Želatin
Titan-dioksid (E171)
Brilliant blue FCF-FD&C Blue 1 (E133)

Pomalidomid SK, 4 mg, kapsula, tvrda
Želatin
Brilliant blue FCF-FD&C Blue 1 (E133)
Titan-dioksid (E171)
FD&C Red #3 (E127)

Sastav mastila za štampu:
Šelak
Propilenglikol
Kalijum-hidroksid
Gvožđe-oksid, crni

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kapsule, tvrde se nalaze u PVC/PCTFE (ACLAR) - Aluminijumskom blisteru.

Pakovanje sadrži 21 kapsulu.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Kapsule se ne smeju otvarati ili lomiti. Ako prašak pomalidomida dođe u kontakt sa kožom, kožu treba odmah i temeljno oprati vodom i sapunom. Ako pomalidomid dođe u kontakt sa sluznicama, treba ih temeljno isprati vodom.

Pri rukovanju blisterima ili kapsulama zdravstveni radnici i negovatelji moraju nositi rukavice za jednokratnu upotrebu. Rukavice potom treba pažljivo skinuti kako bi se sprečilo izlaganje kože, staviti u polietilensku plastičnu vrećicu koja se može nepropusno zatvoriti i odložiti u skladu sa važećim propisima. Nakon toga ruke treba temeljno oprati vodom i sapunom. Trudnice ili žene koje misle da bi mogle biti trudnene smeju rukovati blisterima ili kapsulama (videti odeljak 4.4).

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

K.S. KIM INTERNATIONAL LTD. PREDSTAVNIŠTVO BEOGRAD-VRAČAR
Krunska 80, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Pomalidomid SK, 1 mg, kapsule: 000462029 2023
Pomalidomid SK, 2 mg, kapsule: 000462031 2023
Pomalidomid SK, 3 mg, kapsule: 000462032 2023
Pomalidomid SK, 4 mg, kapsule: 000462033 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 14.01.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2026.