KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

POMALEM 4 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir kapsülde;

Etkin madde:

Pomalidomid.....4 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz anhidrus (inek sütünden elde edilir)…….....100 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül

Beyaz mürekkep ile "DEVA" baskılı, opak koyu mavi kapak ve beyaz mürekkep ile "4 mg" baskılı açık mavi opak gövdeli 2 numara kapsül içinde açık sarı renkli, yabancı partikül içermeyen toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

POMALEM, bortezomib ve deksametazon ile kombinasyon halinde, daha önce lenalidomid de dahil olmak üzere en az bir tedavi rejimi alan, bu tedavilere dirençli veya nüks eden multipl miyelomlu erişkin hastaların tedavisinde endikedir.

POMALEM, deksametazonla kombinasyon halinde, aşağıda belirtilen koşulları taşıyan multipl miyelom tanılı yetişkin hastaların tedavisinde endikedir:

1. Otolog kök hücre nakline uygun olmayan hastalarda bortezomib ve lenalidomid dahil en az iki dizi tedavi sonrası nüks eden veya bu tedavilere dirençli hastalık varlığında endikedir.

2. Otolog kök hücre nakline uygun hastalarda bortezomib, lenalidomid ve otolog nakil destekli yüksek doz kemoterapi dahil en az iki dizi tedavi sonrası nüks eden veya bu tedavilere dirençli hastalık varlığında endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, multipl miyelom tedavisinde deneyimli bir hekimin denetiminde başlatılmalı ve izlenmelidir.

Klinik veya laboratuvar bulgularına göre doza devam edilebilir veya doz ayarlaması yapılabilir (bkz. Bölüm 4.4).

• *Pomalidomidin bortezomib ve dekzametazon ile kombinasyonu*
Önerilen başlangıç dozu, tekrarlanan 21 günlük sikluslar halinde 1 ve 14. günler arası günde bir defa ağızdan alınan 4 mg POMALEM'dir.

Pomalidomid, Tablo 1'de gösterildiği gibi, bortezomib ve deksametazon ile kombinasyon halinde uygulanır.

Bortezomibin önerilen başlangıç dozu, Tablo 1'de gösterilen günlerde günde bir kez intravenöz veya subkütan olarak 1,3 mg/m^2'dir. Önerilen deksametazon dozu, Tablo 1'de gösterilen günlerde günde bir kez oral olarak alınan 20 mg'dır.

Bortezomib ve deksametazon ile kombine edilen pomalidomid tedavisi, hastalığın ilerlemesi veya kabul edilemez toksisite oluşana kadar verilmelidir.

Tablo 1. Bortezomib ve deksametazon ile kombinasyon halinde pomalidomid için önerilen dozaj şeması

1-8.Sikluslar	Gün (21 günlük siklus)																				
	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) *	•	•		•	•			•	•		•	•									
9.Siklus sonrası	Gün (21 günlük siklus)																				
	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) *	•	•						•	•												

* 75 yaş üstü hastalar için bkz. Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler.

Pomalidomid doz ayarlaması veya ara verilmesi
Yeni bir pomalidomid siklusunu başlatmak için nötrofil sayısının ≥1x10^9/L ve trombosit sayısının ≥50x 10^9/L olması gerekmektedir.

Advers reaksiyonlarla ilgili olarak pomalidomid tedavisine ara verilmesi veya dozunun azaltılması ile ilgili bilgiler, Tablo 2'de ve doz seviyeleri Tablo 3'de belirtilmiştir:

Tablo 2: Pomalidomidin doz ayarlaması için bilgiler

Toksisite	Doz ayarlaması
Nötropeni* MNS** <0,5 x 10^9/L veya Febril nötropenik ateş (ateş ≥ 38,5°C ve MNS <1x 10^9/L)	Siklusun geri kalanı için pomalidomid tedavisine ara verilir. Haftalık TKS** takibi yapılır.
MNS ≥1 x 10^9/L'ye döndüğünde	Pomalidomid tedavisine önceki dozdan bir seviye düşük doz ile tekrar başlanır.
Takip eden <0,5 x 10^9/L'nin altına her düşüşte	Pomalidomid tedavisine ara verilir.
MNS ≥1 x 10^9/L'ye döndüğünde	Pomalidomid tedavisine önceki dozdan bir seviye düşük doz ile tekrar başlanır.
Trombositopeni Trombosit sayısı <25 x 10^9/L	Siklusun geri kalanı için pomalidomid tedavisine ara verilir. Haftalık TKS** takibi yapılır.
Trombosit sayısı ≥50 x 10^9/L'ye döndüğünde	Pomalidomid tedavisine önceki dozdan bir seviye düşük doz ile tekrar başlanır.
Takip eden <25 x 10^9/L'nin altına her düşüşte	Pomalidomid tedavisine ara verilir.
Trombosit sayısı ≥50 x 10^9/L'ye döndüğünde	Pomalidomid tedavisine önceki dozdan bir seviye düşük doz ile tekrar başlanır.
Döküntü Döküntü = 2-3. Derece Döküntü = Derece 4 veya kabarma (anjiyoödem, anafilaktik reaksiyon, eksfolyatif veya büllöz döküntü veya Stevens-Johnson sendromu (SJS), Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) veya Eozinofili ve Sistemik Semptomlar (DRESS) ile ilaç reaksiyonu şüphesi varsa)	Doz kesilmesi veya pomalidomid tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir. Tedaviyi kalıcı olarak durdurun (bkz. Bölüm 4.4).
Diğer Diğer ≥ 3. derece pomalidomidle ilgili advers reaksiyonlar	Siklusun geri kalanı için pomalidomid tedavisi durdurulur. Bir sonraki döngüde tedaviye önceki dozdan bir seviye düşük doz ile devam edilir (Dozlama başlamadan önce advers reaksiyonlar geçmeli ya da ≤2. dereceye dönmelidir).

∞ Bu tabloda yer alan doz ayarlama bilgileri, hem pomalidomid, bortezomib ve deksametazon kombinasyonu hem de pomalidomid dekzametazon kombinasyonu için geçerlidir.
* Nötropeni durumunda hekim büyüme faktörlerinin kullanımını göz önünde bulundurmalıdır.
**MNS–Mutlak Nötrofil Sayısı; **TKS–Tam Kan Sayımı

Tablo 3. Pomalidomid doz azaltma basamakları ∞

Doz düzeyi	**Pomalidomid dozu**
Başlangıç dozu	4 mg
Doz düzeyi -1	3 mg
Doz düzeyi -2	2 mg
Doz düzeyi -3	1 mg

∞ Bu tabloda yer alan doz ayarlama bilgileri, hem pomalidomid, bortezomib ve deksametazon kombinasyonu hem de pomalidomid dekzametazon kombinasyonu için geçerlidir.

Dozun 1 mg'a düşürülmesi sonrasında advers reaksiyonlar ortaya çıkarsa, tedavi kesilmelidir.

Güçlü CYP1A2 inhibitörleri

Güçlü CYP1A2 inhibitörleri (örn., siprofloksasin, enoksasin ve fluvoksamin) pomalidomid ile birlikte uygulanırsa pomalidomid dozu %50 azaltılmalıdır.

Bortezomib doz modifikasyonu veya kesilmesi

Bortezomibe bağlı advers reaksiyonlar için doz kesilmesi veya azaltmaları ile ilgili talimatlar için, hekimler bortezomib KÜB'ne başvurmalıdır.

Deksametazon doz modifikasyonu veya kesilmesi

Düşük doz deksametazona bağlı advers reaksiyonlar için doz kesilmesi veya azaltması ile ilgili talimatlar Tablo 4 ve Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Deksametazon doz ayarlaması için bilgiler

Toksisite	**Doz Değişikliği**
Dispepsi = 1-2. derece	Aynı dozda devam edilir ve histamin (H_2) blokörleri veya eşdeğerleri ile tedavi edilir. Semptomlar devam ederse, doz bir düzey azaltılır.
Dispepsi ≥3. derece	Semptomlar kontrol altına alınana kadar tedaviye ara verilir. Deksametazona ara verilse dahi pomalidomid tedavisine devam edilir. Tedaviye önceki dozdan daha düşük bir doz düzeyinde devam edilir ve H2 blokörü veya eşdeğeri eklenir.
Ödem ≥3. derece	Gerektiğinde diüretikler kullanılır ve doz bir düzey azaltılır.
Konfüzyon veya duygu durum değişikliği ≥2. derece	Semptomlar düzelene kadar tedaviye ara verilir.

	Tedaviye önceki dozdan daha düşük bir doz düzeyinde devam edilir.
Kas güçsüzlüğü ≥2. derece	Kas güçsüzlüğü ≤1. dereceye dönene kadar tedaviye ara verilir. Tedaviye önceki dozdan daha düşük bir doz düzeyinde devam edilir.
Hiperglisemi ≥3. derece	Doz, bir düzey azaltılır. Gerektiğinde insülin veya oral hipoglisemik ilaçlarla tedavi edilir.
Akut pankreatit	Deksametazon tedavi rejiminden çıkarılır.
Diğer ≥ 3. derece deksametazonla ilgili advers reaksiyonlar	Advers reaksiyonlar ≤2. dereceye dönene kadar deksametazon dozu durdurulur. Tedaviye önceki dozdan daha düşük bir doz düzeyinde devam edilir.

Eğer toksisitelerin düzelmesi 14 günden fazla sürerse, deksametazon dozu bir önceki dozdan daha düşük bir doz seviyesinde devam edecektir.

Tablo 5. Deksametazon doz azaltma basamakları

Doz düzeyi	**≤ 75 yaş** **Doz (Siklus 1-8: 21 günlük siklusun 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 günleri** **Siklus ≥ 9: 21 günlük siklusun 1, 2, 8, 9 günleri)**	**> 75 yaş** **Doz (Siklus 1-8: 21 günlük siklusun 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 günleri** **Siklus ≥ 9: 21 günlük siklusun 1, 2, 8, 9 günleri)**
Başlangıç dozu	20 mg	10 mg
Doz düzeyi -1	12 mg	6 mg
Doz düzeyi -2	8 mg	4 mg

Eğer 75 yaş ve altındaki hasta 8 mg'ı veya 75 yaş üstü hasta 4 mg'ı tolere edemezse deksametazon kesilmelidir.

Tedavi rejiminin herhangi bir bileşeninin kalıcı olarak kesilmesi durumunda, kalan diğer tıbbi ürünlerin devamlılığı doktorun takdirine bağlıdır.

• *Pomalidomidin dekzametazon ile kombinasyonu*
Pomalidomidin önerilen başlangıç dozu, her 28 günlük sikluslar halinde 1 ve 21. günler arası günde bir defa ağızdan alınan 4 mg'dır.

Deksametazon için önerilen doz, her 28 günlük siklusunun 1, 8, 15 ve 22. günlerinde günde bir defa ağızdan alınan 40 mg'dır.

Deksametazon ile kombine edilen pomalidomid tedavisi, hastalığın ilerlemesi veya kabul edilemez toksisite oluşana kadar verilmelidir.

Pomalidomid doz azaltma veya kesilmesi
Advers reaksiyonlarla ilgili olarak pomalidomid tedavisine ara verilmesi veya dozunun azaltılması ile ilgili bilgiler, Tablo 2 ve Tablo3'te özetlenmiştir.
Deksametazon doz azaltma veya kesilmesi
Deksametazona bağlı advers reaksiyonlar için doz azaltması ile ilgili talimatlar aşağıda Tablo 4 ve Tablo 6'de özetlenmiştir. Bununla birlikte, doz kesintisi / yeniden başlama kararları, güncel KÜB'ne göre hekimin takdirine bağlıdır.

Tablo 6. Deksametazon doz azaltma basamakları

Doz düzeyi	**≤ 75 yaş** **28 günlük her tedavi siklusunun 1, 8, 15 ve 22. günü**	**> 75 yaş** **28 günlük her tedavi siklusunun 1, 8, 15 ve 22. günü**
Başlangıç dozu	40 mg	20 mg
Doz düzeyi -1	20 mg	12 mg
Doz düzeyi -2	10 mg	8 mg

Eğer 75 yaş ve altındaki hasta 8 mg'ı veya 75 yaş üstü hasta 4 mg'ı tolere edemezse deksametazon kesilmelidir.

Uygulama şekli:
Oral yolla kullanım.
POMALEM sert kapsül, her gün aynı saatte alınmalıdır. Kapsüller açılmamalı, kırılmamalı veya çiğnenmemelidir (bkz. Bölüm 6.6). Bu kapsüller bir bütün halinde, tercihen suyla birlikte, gıda ile veya yalnız başına yutulmalıdır. Hasta bir gün pomalidomid almayı unutursa, ertesi gün reçete edilmiş olan normal dozu planlandığı şekilde kullanmalıdır. Hastalar, daha önceki günlerde unutulan dozu telafi etmek için dozu ayarlamamalıdır.

Blisterden çıkarmak için kapsülün yalnızca bir ucuna bastırmanız önerilmektedir; bu şekilde kapsül deformasyonu ya da kırılma riski azalacaktır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalar için pomalidomid dozunda ayarlama gerekli değildir.

Hemodiyaliz günlerinde, hastalar pomalidomid dozunu hemodiyalizi takiben almalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Serum total bilirubin değerleri >1,5 x NAÜS (normal aralığın üst sınırı) olan hastalar, klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Karaciğer yetmezliğinin, pomalidomidin farmakokinetiği üzerinde hafif bir etkisi vardır (bkz. Bölüm 5.2). Child-Pugh kriterine göre tanımlanan karaciğer yetmezliği olan hastalarda pomalidomid başlangıç dozunda ayarlama gerekli değildir. Bununla birlikte, karaciğer yetmezliği olan hastaların, advers reaksiyonlar açısından dikkatle takip edilmeleri gerekir ve gerekiyorsa pomalidomidin dozu azaltılmalı ya da pomalidomide ara verilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:
Multipl Miyelom endikasyonu için 0-17 yaş arası çocuklarda pomalidomidin uygun bir kullanımı yoktur.
Onaylanmış endikasyonları dışında, pomalidomid, tekrarlayan veya ilerleyen beyin tümörleri olan 4 ila 18 yaş arası çocuklarda incelenmiştir, ancak çalışmaların sonuçları, bu tür bir kullanımın yararlarının risklerden daha ağır bastığı sonucuna varılmasına izin vermemiştir. Mevcut veriler Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de açıklanmaktadır.

Geriyatrik popülasyon:
Pomalidomid için herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

• Pomalidomidin bortezomib ve dekzametazon ile kombinasyonu
75 yaş üzeri hastalar için, deksametazon başlangıç dozu:
- Siklus 1-8 için: 21 günlük siklusun 1, 2, 4, 5, 8, 9,11 ve 12. günlerinde günlük 10 mg
- Siklus 9 ve sonrası için: 21 günlük siklusun 1, 2, 8 ve 9. günlerinde günlük 10 mg

• Pomalidomidin deksametazon ile kombinasyonu
75 yaş üzeri hastalar için deksametazonun başlangıç dozu:
- Her 28 günlük tedavi siklusunun 1, 8, 15 ve 22. günlerinde günde bir defa 20 mg'dır.

4.3. Kontrendikasyonlar
- Gebelik,
- Gebelik önleme programının tüm koşullarına uymadığı takdirde, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6),
- Gerekli doğum kontrol önlemlerini takip edemeyen veya önlemlerine uyamayan erkek hastalar (bkz. Bölüm 4.4),
- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz Bölüm 6.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Teratojenisite
Pomalidomid ile teratojenik bir etki beklendiğinden gebelik sırasında alınmamalıdır. Pomalidomid yapısal olarak talidomide benzerdir. Talidomid, insanlarda yaşamı tehdit edici ciddi doğumsal kusurlara neden olduğu bilinen bir teratojendir. Pomalidomidin, sıçanlarda ve

tavşanlarda majör organogenez döneminde kullanıldığında teratojenik olduğu bulunmuştur (bkz. Bölüm 5.3).

Hastanın çocuk doğurma potansiyeline sahip olmadığına dair güvenilir kanıtlar olmadığı sürece, Gebelik Önleme Programının koşulları tüm hastalar için yerine getirilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olmayan kadınlar için kriterler

Aşağıdaki kriterlerden en az biri bulunduğunda, bir kadın hastanın ya da bir erkek hastanın eşinin çocuk doğurma potansiyelinin olmadığı düşünülür:

- Yaş ≥ 50 ve doğal olarak ≥ 1 yıl amenore durumunda (Kanser tedavisini takip eden veya laktasyon sürecindeki amenore, çocuk doğurma potansiyelini ekarte ettirmez.)
- Uzman bir jinekolog tarafından onaylanan prematüre over yetmezliği
- Bilateral salpingo-ooferektomi veya histerektomi hikayesi
- XY genotipi, Turner Sendromu, uterus agenezi

Danışmanlık

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar için aşağıdakilerin tümü sağlanmadıkça pomalidomid kullanımı kontrendikedir:

- Doğmamış çocuk için beklenen teratojenik riski anlaması,
- Tedaviye başlamadan en az 4 hafta önce, tüm tedavi boyunca (doza ara vermeler de dahil olmak üzere) ve tedavinin sonlanmasından en az 4 hafta sonrasına kadar, etkili bir doğum kontrol yönteminin kesintisiz olarak uygulanması gerektiğini anlaması,
- Çocuk doğurma potansiyeli bulunan bir kadın amenore olsa dahi, etkili doğum kontrolü konusundaki tüm önerileri izlemelidir,
- Etkili doğum kontrol yöntemlerine uyabilme kapasitesinde olması,
- Gebeliğin potansiyel sonuçlarını ve gebelik riski bulunuyorsa hemen doktoruna danışmasının gerekliliği konusunda bilgi verilmesi ve bunu anlaması,
- Negatif bir gebelik testini takiben pomalidomid reçete edilir edilmez tedaviye başlaması gerektiğini anlaması,
- Teyit edilmiş tubal sterilizasyon haricinde, en az her 4 haftada bir gebelik testi yapılması gereğini anlaması ve kabul etmesi,
- Pomalidomid kullanımı ile ilgili tehlikeleri ve gerekli önlemleri anladığını belirtmesi.

İlacı reçeteleyen doktorlar, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar için aşağıdakileri sağlamalıdır:

- Hastanın Gebelik Önleme Programının koşullarını yeterli derecede anlama kapasitesine sahip olduğundan ve bu koşullara uygun davranacağından emin olması,
- Hastanın önceden bahsedilen bu koşulları onaylamış olması.

Pomalidomid kullanan erkek hastalar için farmakokinetik veriler, pomalidomidin tedavi süresince insan semenine geçebildiğini göstermiştir. Önlem olarak ve karaciğer yetmezliği gibi uzamış eliminasyon zamanına sahip özel popülasyonlar dikkate alınarak, pomalidomid kullanan tüm erkek hastalar aşağıdaki koşulları sağlamalıdır:

- Gebe veya çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadınla cinsel ilişkiye girmesi durumunda beklenen teratojenik riski anlamalıdır,
- Tedavi süresi boyunca, tedavi kesildikten sonra ve dozlara ara verildikten ve/veya tedavi kesildikten sonraki 7 gün süreyle gebe bir kadınla veya etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadınla cinsel ilişkiye girmesi durumunda prezervatif kullanması gerektiğini anlamalıdır. Sperm olmasa dahi seminal sıvı pomalidomid içerebileceğinden, vazektomi geçirmiş erkek hastalar da dahil olmak üzere gebe bir kadın veya çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadın ile cinsel ilişkiye girmesi durumunda prezervatif kullanmalıdır.
- Pomalidomid kullandığı süre içerisinde ya da pomalidomid kullanmayı bıraktıktan 7 gün sonra eğer eşi gebe kalırsa, derhal tedaviden sorumlu hekime haber vermesi gerektiğini ve eşi için, değerlendirme ve tavsiye amacıyla teratoloji konusunda uzman ya da deneyimli bir hekime başvurması gerektiğini anlamalıdır.

Doğum Kontrolü

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavinin en az 4 hafta öncesinden başlayarak, tedavi sırasında ve pomalidomid tedavisinden en az 4 hafta sonrasına kadar ve doza ara verildiğinde dahi; hasta cinsel ilişkiden bütünüyle ve sürekli olarak uzak duracağını her ay taahhüt etmedikçe, etkili bir doğum kontrol yöntemlerinden en az birini kullanmalıdır. Etkili bir yöntem belirlenmediyse, hasta etkili bir korunmanın başlatılması için uygun şekilde eğitim almış bir sağlık profesyoneline yönlendirilmelidir.

Aşağıdakiler uygun doğum kontrol yöntemlerine örnek olarak değerlendirilebilir:

- İmplant,
- Levonorgestrel salan rahim içi araçlar (RİA)
- Medroksiprogesteron asetat deposu
- Tubal sterilizasyon
- Sadece vazektomi uygulanmış erkek partner ile cinsel ilişki; vazektomi iki negatif semen analiziyle doğrulanmalıdır
- Sadece progesteron içeren ovülasyon inhibitörü haplar (örneğin, desogestrel).

Pomalidomid ve deksametazon kullanan multipl miyelomlu hastalarda venöz tromboembolizm riskinin artması nedeniyle, kombine oral kontraseptif haplar önerilmez (bkz. Bölüm 4.5). Eğer hasta kombine bir oral kontraseptif kullanıyorsa, yukarıda listelenen etkili yöntemlerden birine geçmelidir. Venöz tromboembolizm riski kombine oral kontrasepsiyonun kesilmesi sonrası 4-6 hafta boyunca sürer. Deksametazon ile birlikte kullanılması kontraseptif steroidlerin etkililiğini azaltabilir (bkz. Bölüm 4.5).

İmplantlar ve levonorgestrel salan rahim içi sistemler, düzensiz vajinal kanama ve yerleştirme anında artmış enfeksiyon riski ile ilişkilidir. Özellikle nötropenili hastalarda profilaktik antibiyotiklerin kullanılması düşünülmelidir.

Bakır salan rahim içi araçların, ciddi derecede nötropeni veya ciddi derecede trombositopenili hastalarda hastaları tehlikeye sokabilecek menstrüel kan kaybı ve yerleştirme sırasında olası enfeksiyon riski gibi potansiyel riskleri yüzünden önerilmemektedir.

Gebelik testleri

Yerel uygulamaya göre, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar için sensitivitesi minimum 25 mIU/mL olan ve tıbbi olarak denetlenmiş gebelik testleri aşağıda belirtildiği şekilde uygulanmalıdır. Bu gereklilik, bütünüyle ve sürekli olarak cinsel ilişkiden uzak duracağını taahhüt eden çocuk doğurma potansiyelindeki kadınları da kapsar. İdeal olarak gebelik testi, reçetenin yazılması ve ilacın verilmesi aynı gün içinde olmalıdır. Çocuk doğurma potansiyelinde olan kadınlara pomalidomid temin edilmesi, reçete tarihinden itibaren 7 gün içinde gerçekleşmelidir.

Tedaviye başlanmadan önce

Tıbbi olarak doğrulanmış gebelik testi, pomalidomid reçetelendiği konsültasyon sırasında uygulanmalı veya en az 4 hafta boyunca etkili bir korunma yöntemi kullanan hastanın reçeteyi yazacak doktoru ziyaret etmesinden önceki 3 gün içinde uygulanmalıdır. Bu test, hasta pomalidomid ile tedaviye başladığında gebelik olmadığını göstermelidir.

İzleme ve tedavinin sona ermesi

Onaylanmış tubal sterilizasyon durumu hariç, tıbbi olarak doğrulanmış gebelik testi, tedavinin sona ermesinden sonraki 4 hafta dahil en az her 4 haftada bir tekrarlanmalıdır. Bu gebelik testleri ilacın reçetelendiği gün veya reçeteyi yazacak doktoru ziyaretten önceki 3 gün içinde uygulanmış olmalıdır.

Ek önlemler

Hastalar, bu ilacı başka bir kişiye vermemeleri gerektiği ve kullanılmayan kapsüllerin tedavi sonunda eczacılara teslim edilmesi gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Hastalar tedavi sırasında (doza ara vermeler de dahil) ve pomalidomidin kesilmesini takip eden 7 gün boyunca kan, semen veya sperm bağışında bulunmamalıdır.

Sağlık profesyonelleri ve bakıcılar, blister veya kapsülü tutarken tek kullanımlık eldiven giymelidir. Hamile olan veya hamile olabileceğinden şüphelenen kadınlar, blister veya kapsüle dokunmamalıdır (bkz. Bölüm 6.6).

Eğitim malzemeleri, reçeteleme ve dağıtma kısıtlamaları

Pomalidomidin fetal maruziyetini önlemede hastalara yardımcı olmak amacıyla, Ruhsat Sahibi, pomalidomidin beklenen teratojenisitesi konusundaki uyarıları vurgulamak, tedaviye başlanmadan önce doğum kontrolü konusunda tavsiye ve gebelik testinin gerekliliği konusunda rehberlik sağlamak için sağlık profesyonellerine eğitim malzemesi temin edecektir. İlacı reçete eden hekim, hastayı beklenen teratojenik risk ve Gebelik Önleme Programında belirtilen sıkı gebelik önleme tedbirleri hakkında bilgilendirmeli ve hastalara her bir Ulusal Yetkili Otorite ile mutabık kalındığı şekilde uygun hasta eğitim broşürü sağlamalıdır. Her bir Ulusal Yetkili

Otorite ile iş birliği içerisinde ulusal kontrollü dağıtım programı uygulamaya konulmuştur. Kontrollü dağıtım sistemi, reçetelenme ve/veya dağıtım kontrolleri için hasta kartı ve/veya eşdeğer materyalin kullanımı ve ulusal olarak endikasyon dışı kullanımı izlemek amacıyla endikasyona ilişkin ayrıntılı verilerin toplanmasını içermektedir. Tercihen gebelik testi ve reçete yazma ile ilaç dağıtım işlemleri aynı gün olmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadına pomalidomid tıbbi olarak doğrulanmış, negatif hamilelik testi sonrası reçete edildikten itibaren 7 gün içinde sağlanmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara verilen reçeteler, onaylanmış endikasyonlara göre dozaj rejimleri maksimum 4 haftalık bir tedavi süresi ve diğer tüm hastalar için verilen reçeteler maksimum 12 hafta süresi için olabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Hematolojik olaylar

Nötropeni, nüks/dirençli multipl miyelom hastalarında en sık bildirilen 3. veya 4. derece hematolojik advers reaksiyondur, nötropeniyi anemi ve trombositopeni takip etmektedir. Hastalar, hematolojik advers reaksiyonlar, özellikle de nötropeni açısından izlenmelidir. Hastalara febril nöbetlerini derhal bildirmeleri konusunda tavsiyede bulunulmalıdır. Hekimler burun kanamaları dahil kanama belirtileri açısından, özellikle de kanama riskini artırdığı bilinen ilaçların eş zamanlı kullanımı sırasında, hastaları gözlemelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Tam kan sayımları
- tedaviye başlamadan,
- tedavinin ilk 8 haftası boyunca her hafta,
- İlk 8 haftadan sonra kullanım süresi boyunca en az ayda bir gerçekleştirilir.

Doz ayarlaması gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.2). Hastaların, kan ürünü desteği ve/veya büyüme faktörleri kullanması gerekli olabilir.

Tromboembolik olaylar

Bortezomib ve deksametazon ile veya deksametazon ile kombinasyon halinde pomalidomid kullanan hastalarda venöz tromboembolik olaylar (başlıca derin ven trombozu ve pulmoner embolizm) ve arteriyel trombotik olaylar (miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olay) gelişmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Tromboembolizm için bilinen risk faktörleri bulunan hastalar – daha önce tromboz geçiren hastalar dahil – yakından izlenmelidir. Tüm değiştirilebilir risk faktörlerini (örn., sigara kullanmak, hipertansiyon ve hiperlipidemi) en aza indirmek için gerekli işlemler yapılmalıdır. Hastalara ve hekimlere tromboembolizm belirti ve semptomlarına karşı dikkatli olmaları konusunda tavsiyede bulunulmalıdır. Hastalara, nefes darlığı, göğüs ağrısı, kol veya bacakta şişme gibi semptomlar görülmesi halinde tıbbi yardım istemeleri konusunda bilgi verilmelidir. Antikoagülan tedavi (kontrendike olmadıkça) (asetilsalisilik asit, varfarin, heparin veya klopidogrel gibi) özellikle ilave trombotik risk faktörleri bulunan hastalar için önerilmektedir. Profilaktik önlem alma kararı, bireysel olarak hastanın altta yatan risk faktörlerinin dikkatle değerlendirilmesi sonrasında alınmalıdır. Klinik çalışmalarda, hastalar profilaktik asetilsalisilik asit veya alternatif antitrombotik tedavi almışlardır. Eritropoietik ilaçların kullanılması, tromboembolizm dahil trombotik olaylar için bir risk taşır. Bu nedenle, eritropoietik ilaçların yanı sıra tromboembolik olayların riskini artırabilecek olan diğer ilaçlar dikkatle kullanılmalıdır.

Tiroid bozuklukları
Hipotiroidizm vakaları bildirilmiştir. Tedaviye başlamadan önce tiroid fonksiyonunu etkileyen komorbid durumların optimum kontrolü önerilir. Tiroid fonksiyonunun başlangıç ve devam eden durumunun izlenmesi önerilir.

Periferik nöropati
Devam eden 2. derece veya daha yüksek periferik nöropatisi olan hastalar, pomalidomid ile yapılan klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu tür hastaların pomalidomid ile tedavisi düşünüldüğünde gerekli dikkat gösterilmelidir.

Belirgin kardiyak disfonksiyon
Belirgin kardiyak disfonksiyonu olan hastalar (konjestif kalp yetmezliği [New York Kalp Derneği Sınıf III veya IV]; tedaviye başlamadan önceki 12 ay içinde miyokard enfarktüsü; stabil olmayan veya yeterince kontrol altına alınmamış olan anjina pektoris) pomalidomid ile yapılan klinik çalışmaların dışında bırakılmışlardır. Özellikle önceden kardiyak hastalığı veya kardiyak risk faktörleri olan hastalarda konjestif kalp yetmezliği, pulmoner ödem ve artriyal fibrasyonu içeren kardiyak olaylar (bkz. Bölüm 4.8) bildirilmiştir. Pomalidomid alan bu hastaların tedavisi düşünüldüğünde, kardiyak olayların belirti veya bulgularının periyodik takibini içeren uygun önlemler alınmalıdır.

Tümör lizis sendromu
Tümör lizis sendromu için en yüksek risk altında olan hastalar tedavi öncesinde yüksek tümör yükü olan hastalardır. Bu hastalar yakından takip edilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

İkinci primer maligniteler
Pomalidomid kullanan hastalarda melanom harici deri kanseri gibi ikinci primer maligniteler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hekimler, hastaları tedavi öncesinde ve tedavi sırasında ikinci primer malignitelerin ortaya çıkması açısından standart kanser taramaları kullanarak dikkatle değerlendirmeli ve endike olduğu şekilde bu hastalıkların tedavisini başlatmalıdır.

Alerjik reaksiyon ve ciddi deri reaksiyonları
Pomalidomid kullanımı ile anjioödem, anaflaktik reaksiyon ve SJS, TEN ve DRESS'i içeren ciddi dermatolojik reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar reçete eden doktor tarafından bu reaksiyonların belirti ve semptomları hakkında bilgilendirilmeli ve eğer bu semptomlar gelişirse derhal tıbbi yardım almaları hastalara anlatılmalıdır. Eksfolyatif veya büllöz döküntü durumunda veya SJS, TEN ya da DRESS şüphesi olduğunda pomalidomid kullanımı bırakılmalı ve bu reaksiyonların düzelmesinin ardından tekrar başlatılmamalıdır. Daha öncesinde talidomid veya lenalidomid kullanımı ile ilişkili ciddi alerjik reaksiyon öyküsü olan hastalar, klinik çalışmalara dahil edilmemişlerdir. Bu tür hastalar aşırı duyarlılık reaksiyonları için daha yüksek risk altında olabilirler ve bu hastalar pomalidomid kullanmamalıdır. İkinci veya üçüncü derece deri döküntüsü durumunda pomalidomide ara verilmesi veya pomalidomidin kesilmesi düşünülmelidir. Anjiyoödem ve anaflaktik reaksiyon durumunda pomalidomid kalıcı olarak kesilmelidir.

Baş dönmesi ve konfüzyon

Pomalidomid ile baş dönmesi ve konfüzyon bildirilmiştir. Hastalar, baş dönmesi veya konfüzyonun bir sorun oluşturabileceği durumlardan ve tıbbi tavsiye almaksızın baş dönmesi ve konfüzyona neden olabilecek diğer ürünleri almaktan kaçınmalıdırlar.

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH)

Pomalidomid ile, pnömonit vakaları dahil interstisyel akciğer hastalığı ve ilişkili olaylar gözlenmiştir. Pulmoner semptomlarda akut başlangıçlı veya açıklanamayan kötüleşme görülen hastalar interstisyel akciğer hastalığını elemek üzere dikkatlice değerlendirilmelidir. Pomalidomid bu semptomlar araştırılırken kesilmeli ve interstisyel akciğer hastalığı doğrulanırsa uygun tedavi başlatılmalıdır. Pomalidomid sadece kapsamlı bir yarar ve risk değerlendirmesi sonrasında yeniden başlatılmalıdır.

Karaciğer bozuklukları

Pomalidomid ile tedavi edilen hastalarda belirgin olarak artmış alanin aminotransferaz ve bilirubin düzeyleri gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Ayrıca pomalidomidin kesilmesi ile sonuçlanan birkaç hepatit vakası da gözlenmiştir. Pomalidomid ile tedavinin ilk 6 ayı boyunca ve ardından klinik olarak endike olduğunda düzenli karaciğer fonksiyonu takibi önerilmektedir.

Enfeksiyonlar

Önceden hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olan hastalarda deksametazon ile kombinasyon halinde pomalidomid kullanımı sırasında nadir olarak hepatit B reaktivasyonu bildirilmiştir. Bazı hastalarda akut viral hepatit sebebiyle gelişen yetmezliğe bağlı pomalidomid tedavisinin kesilmesi gerekebilir. Pomalidomid tedavisi başlatılmadan önce hepatit B virüsü durumu belirlenmelidir. HBV enfeksiyonu bakımından pozitif olan hastalarda, hepatit B tedavisinde uzman bir hekim ile konsültasyon önerilmektedir. Pomalidomidin deksametazon ile kombinasyon halinde kullanılacağı önceden HBV ile enfekte olmuş hastalarda, Anti-HBc'si pozitif ancak HBsAg'si negatif olanlar da dahil olmak üzere, dikkatli olunmalıdır. Bu hastalar tedavi boyunca aktif HBV enfeksiyonu belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir.

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)

Pomalidomid ile ölümcül vakaları içeren progresif multifokal lökoensefalopati vakaları bildirilmiştir. PML, pomalidomid ile tedaviye başladıktan birkaç ay ila birkaç yıl sonra rapor edilmiştir. Vakalar genellikle eşzamanlı deksametazon alan veya diğer immünosupresif kemoterapi ile daha önce tedavi alan hastalarda bildirilmiştir. Hekimler hastaları düzenli aralıklarla izlemeli ve yeni veya kötüleşen nörolojik semptomları, bilişsel veya davranışsal belirti veya semptomları olan hastalarda ayırıcı teşhis koyarak PML'yi dikkate almalıdır. Hastanın farkında olmadığı semptomları fark edebileceklerinden, hastalara ayrıca eşlerini veya bakıcılarını tedavileri hakkında bilgilendirmeleri tavsiye edilmelidir.

PML değerlendirmesi; nörolojik muayeneye, beynin manyetik rezonans görüntülemesine ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile JC virüsü (JCV), DNA için beyin omurilik sıvısı analizine veya JCV testi ile beyin biyopsisine dayanmalıdır. Negatif bir JCV PCR, PML'yi hariç tutmamaktadır. Alternatif tanı konulamazsa ek bir takip ve değerlendirme gerekebilir.

PML'den şüpheleniliyorsa, PML hariç tutulana kadar daha fazla dozlama yapılmamalıdır. PML doğrulanırsa, pomalidomid kalıcı olarak kesilmelidir.

Kullanılmamış kapsüller
Hastalara, bu tıbbi ürünü kesinlikle başka bir kişiye vermemeleri ve varsa kullanılmamış kapsülleri tedavi sonunda eczacılarına iade etmeleri söylenmelidir.

POMALEM kapsüller açılmamalı veya ezilmemelidir. Pomalidomid tozu deriye temas ederse, deri derhal ve sabunlu su ile iyice yıkanmalıdır. Pomalidomid mukoz membranlarla temas ederse, bunlar su ile iyice yıkanmalıdır.

POMALEM kapsül laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Diğer tıbbi ürünlere pomalidomidin etkisi
Pomalidomidin, P450 izoenzimlerinin substratları veya taşıyıcıları ile birlikte uygulanmasının, P450 izoenzim inhibisyonu veya indüksiyonu veya taşıyıcı inhibisyonuna bağlı klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşmelerine neden olması beklenmemektedir. Bu tür etkileşim potansiyeli, pomalidomidin kombine oral kontraseptiflerin farmakokinetiği üzerine potansiyel etkisi dahil olmak üzere, klinik olarak değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Diğer tıbbi ürünlerin pomalidomide etkisi
Pomalidomid, CYP1A2 ve CYP3A4/5 tarafından kısmi olarak metabolize edilir. Ayrıca P-glikoproteinin de bir substratıdır. Pomalidomidin güçlü CYP3A4/5 ve P-gp inhibitörü olan ketokonazol ile veya güçlü CYP3A4/5 indükleyicisi olan karbamazepin ile eş zamanlı uygulanmasının, pomalidomide maruziyet üzerinde klinik olarak anlamlı etkisi bulunmamaktadır. Güçlü CYP1A2 inhibitörü olan fluvoksaminin pomalidomid ile ketokonazol varlığında eş zamanlı olarak uygulanması, pomalidomid ve ketokonazole kıyasla, pomalidomide ortalama maruziyeti %90 güven aralığı ile [%91 ila %124] %107 oranında artırmıştır. Tek başına bir CYP1A2 inhibitörünün metabolizma değişikliklerine katkısını değerlendirmek üzere yapılan ikinci bir çalışmada, pomalidomid ile tek başına fluvoksaminin eş zamanlı olarak uygulanması pomalidomide ortalama maruziyeti, tek başına pomalidomide kıyasla %90 güven aralığı ile [%98 ila %157) %125 artırmıştır. Güçlü CYP1A2 inhibitörleri (örn., siprofloksasin, enoksasin ve fluvoksamin) pomalidomid ile eş zamanlı olarak uygulanırsa, pomalidomid dozu %50 azaltılmalıdır.

Pomalidomidin güçlü CYP1A2 inhibitörleri (örn., siprofloksasin, enoksasin ve fluvoksamin) ile eşzamanlı uygulanması halinde, hastalar advers reaksiyonlar açısından yakından takip edilmelidir.

Deksametazon

Multipl miyelom hastalarında 4 mg'a kadar olan çoklu pomalidomid dozlarıyla, 20 mg ila 40 mg arasında deksametazonun (CYP3A dahil çeşitli CYP enzimlerinin hafif ila orta derecede indükleyicisi) eş zamanlı olarak uygulanmasının, pomalidomidin tek başına uygulanmasına kıyasla, pomalidomidin farmakokinetiği üzerine herhangi bir etkisi olmamıştır.

Deksametazonun, varfarin üzerine olan etkisi bilinmemektedir. Tedavi sırasında varfarin konsantrasyonunun yakından takip edilmesi tavsiye edilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Multipl Miyelom endikasyonu için 0-17 yaş arası çocuklarda pomalidomidin uygun bir kullanımı yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar etkili doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Pomalidomid insan semeninde bulunmaktadır. Önlem olarak pomalidomid kullanmakta olan tüm erkek hastalar, eşleri gebe ise ya da eşlerin çocuk doğurma potansiyelinin olması ve herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaması durumunda tedavi süresince, tedaviye ara verilmesi sırasında ve tedavi kesildikten sonra 7 gün süreyle prezervatif kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedaviye başlamadan 4 hafta önce ve süresince (ve tedavinin ardından 4 haftaya kadar) etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Pomalidomid gebelik boyunca ve gebeliği önlemek için tüm koşullara uyulmadıkça, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebelik dönemi

POMALEM gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Pomalidomidin insanlarda teratojenik etkisi olması beklenmektedir.

Pomalidomid ile tedavi edilen kadınlarda gebelik ortaya çıkması halinde, tedavi durdurulmalıdır ve hasta değerlendirme ve tavsiye için teratoloji konusunda uzman veya deneyimli bir hekime sevk edilmelidir. Pomalidomid kullanmakta olan bir erkeğin eşinde gebelik ortaya çıkması halinde, erkeğin eşinin değerlendirme ve tavsiye için teratoloji konusunda uzman veya deneyimli bir hekime sevk edilmesi önerilir.

Laktasyon dönemi
Pomalidomidin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Pomalidomid anneye uygulandıktan sonra, emziren sıçanların sütünde tespit edilmiştir. Anne sütü alan bebeklerde pomalidomide bağlı advers reaksiyon görülme olasılığı nedeniyle, çocuk için emzirmenin ve kadın için terapinin faydalarını dikkate alarak, emzirmenin mi yoksa tedavinin mi kesileceğine dair bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Pomalidomidin hayvanlarda fertiliteyi olumsuz olarak etkilediği ve hayvanlarda teratojenik olduğu gösterilmiştir. Gebe tavşanlara uygulandıktan sonra, pomalidomid plasentaya geçmiştir ve fetal kanda tespit edilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Pomalidomidin araç ve makine kullanma yeteneği üzerine hafif veya orta derecede bir etkisi bulunmaktadır.

Pomalidomid kullanımı ile yorgunluk, depresif bilinç düzeyi, konfüzyon ve baş dönmesi bildirilmiştir. Hastalar pomalidomid ile tedavi edilirken araç, makine kullanmamaları veya tehlikeli işler yapmamaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler
Güvenlilik profili özeti
•*Pomalidomidin bortezomib ve dekzametazon ile kombinasyonu*
En sık bildirilen kan ve lenf sistemi hastalıkları nötropeni (%54), trombositopeni (%39,9) ve anemidir (%32). En sık bildirilen diğer advers reaksiyonlar periferik duyusal nöropati (%48,2), yorgunluk (%38,8), diyare (%38,1), kabızlık (%38,1) ve periferik ödemdir (%36,3). En sık bildirilen 3. veya 4. derece advers reaksiyonlar, nötropeni (%47,1), trombositopeni (%28,1) ve anemi (15,1) gibi kan ve lenf sistemi hastalıklarıdır. En sık bildirilen ciddi advers reaksiyon pnömonidir (%12,2). Bildirilen diğer ciddi advers reaksiyonlar arasında pireksi (%4,3), alt solunum yolu enfeksiyonu (%3,6), influenza (%3,6), pulmoner emboli (%3,2), atriyal fibrilasyon (%3,2) ve akut böbrek hasarı (%2,9) yer almaktadır.

•*Pomalidomidin dekzametazon ile kombinasyonu*
Klinik çalışmalarda en yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar, anemi (%45,7), nötropeni (%45,3) ve trombositopeniyi (%27) içeren kan ve lenf sistemi hastalıkları; yorgunluk (%28,3), pireksi (%21) ve periferik ödemi (%13) içeren genel bozukluklar ve uygulama bölgesi ile ilişkili durumlar; pnömoniyi (%10,7) içeren enfeksiyonlar ve enfestasyonlar olmuştur. Periferik nöropati advers reaksiyonu hastaların %12,3'ünde ve venöz embolik veya trombotik (VTE) advers reaksiyonlar hastaların %3,3'ünde bildirilmiştir. En yaygın olarak bildirilen 3 veya 4. derece advers reaksiyonlar, nötropeni (%41,7), anemi (%27) ve trombositopeniyi (%20,7) içeren kan ve lenf sistemi hastalıkları; pnömoniyi (%9) içeren enfeksiyonlar ve enfestasyonlar; yorgunluk (%4,7), pireksi (%3) ve periferik ödemi (%1,3) içeren genel bozukluklar ve uygulama bölgesi ile ilişkili durumlar olmuştur. Bildirilen en yaygın ciddi advers reaksiyon

pnömonidir (%9,3). Bildirilen diğer ciddi advers reaksiyonlar febril nötropeni (%4), nötropeni (%2), trombositopeni (%1,7) ve VTE advers reaksiyonlarıdır (%1,7).
Advers reaksiyonlar daha sık olarak pomalidomid ile tedavinin ilk 2 siklusu sırasında ortaya çıkma eğilimi göstermektedir.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi
Pomalidomidin bortezomib ve deksametazon kombinasyonu ve pomalidomidin deksametazon ile kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda gözlenen ve pazarlama sonrası gözlenen advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfına (SOS) ve tüm advers reaksiyonların sıklığına ve 3. veya 4. derece advers reaksiyonlara göre aşağıda Tablo 7'de listelenmiştir.

Her SOS ve sıklık gruplamasında, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasıyla sunulmaktadır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 7. Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası bildirilen advers reaksiyonlar (Advers Reaksiyonlar)

Tedavi kombinasyonu	**Pomalidomid/ bortezomib/deksametazon**		**Pomalidomid/ deksametazon**	
Sistem Organ Sınıfı /Tercih edilen terim	**Tüm Advers Reaksiyonlar**	**Derece 3−4 Advers Reaksiyonlar**	**Tüm Advers Reaksiyonlar**	**Derece 3−4 Advers Reaksiyonlar**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar				
Pnömoni	Çok Yaygın:	Çok Yaygın:	-	-
Pnömoni (fırsatçı enfeksiyonlar dahil bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonları)	-	-	Çok Yaygın:	Yaygın:
Bronşit	Çok Yaygın:	Yaygın:	Yaygın:	Yaygın Olmayan:
Üst solunum yolu enfeksiyonu	Çok Yaygın:	Yaygın:	Yaygın:	Yaygın:
Viral üst solunum yolu enfeksiyonu	Çok Yaygın:	-	-	-
Sepsis	Yaygın:	Yaygın:	-	-
Septik şok	Yaygın:	Yaygın:	-	-

Tedavi kombinasyonu	**Pomalidomid/ bortezomib/deksametazon**		**Pomalidomid/ deksametazon**	
Sistem Organ Sınıfı /Tercih edilen terim	**Tüm Advers Reaksiyonlar**	**Derece 3−4 Advers Reaksiyonlar**	**Tüm Advers Reaksiyonlar**	**Derece 3−4 Advers Reaksiyonlar**
Nötropenik sepsis	-	-	Yaygın:	Yaygın:
Clostridium difficile koliti	Yaygın:	Yaygın:	-	-
Bronkopnömoni	-	-	Yaygın:	Yaygın:
Solunum yolu enfeksiyonu	Yaygın:	Yaygın:	Yaygın:	Yaygın:
Alt solunum yolu enfeksiyonu	Yaygın:	Yaygın:	-	-
Akciğer enfeksiyonu	Yaygın:	Yaygın Olmayan:	-	-
İnfluenza	Çok Yaygın:	Yaygın:	-	-
Bronşiyolit	Yaygın:	Yaygın:	-	-
İdrar yolu enfeksiyonu	Çok Yaygın:	Yaygın:	-	-
Nazofarenjit	-	-	Yaygın:	-
Zona	-	-	Yaygın:	Yaygın Olmayan:
Hepatit B reaktivasyonu	-	-	Bilinmiyor*	Bilinmiyor*
Malign ve malign olmayan ve tanımlanmamış neoplazmalar (Kist ve polipler dahil olmak üzere)				
Bazal hücreli karsinom	Yaygın:	Yaygın Olmayan:	-	-
Derinin bazal hücreli karsinomu	-	-	Yaygın Olmayan:	Yaygın Olmayan:
Derinin skuamöz hücreli karsinomu	-	-	Yaygın Olmayan:	Yaygın Olmayan:
Kan ve lenf sistemi hastalıkları				
Nötropeni	Çok Yaygın:	Çok Yaygın:	Çok Yaygın:	Çok Yaygın:
Trombositopeni	Çok Yaygın:	Çok Yaygın:	Çok Yaygın:	Çok Yaygın:
Lökopeni	Çok Yaygın:	Yaygın:	Çok Yaygın:	Yaygın:
Anemi	Çok Yaygın:	Çok Yaygın:	Çok Yaygın:	Çok Yaygın:
Febril nötropeni	Yaygın:	Yaygın:	Yaygın:	Yaygın:
Lenfopeni	Yaygın:	Yaygın:	-	-
Pansitopeni	-	-	Yaygın:*	Yaygın:*

Tedavi kombinasyonu	**Pomalidomid/ bortezomib/deksametazon**		**Pomalidomid/ deksametazon**	
Sistem Organ Sınıfı /Tercih edilen terim	**Tüm Advers Reaksiyonlar**	**Derece 3−4 Advers Reaksiyonlar**	**Tüm Advers Reaksiyonlar**	**Derece 3−4 Advers Reaksiyonlar**
Bağışıklık sistemi hastalıkları				
Anjioödem	-	-	Yaygın:*	Yaygın Olmayan*
Ürtiker	-	-	Yaygın:*	Yaygın Olmayan*
Anaflaktik reaksiyon	Bilinmiyor*	Bilinmiyor*	-	-
Katı organ nakli reddi	Bilinmiyor*	-	-	-
Endokrin hastalıkları				
Hipotiroidizm	Yaygın Olmayan*	-	-	--
Metabolizma ve beslenme hastalıkları				
Hipokalemi	Çok Yaygın:	Yaygın:	-	-
Hiperglisemi	Çok Yaygın:	Yaygın:	-	-
Hipomagnezemi	Yaygın:	Yaygın:	-	-
Hipokalsemi	Yaygın:	Yaygın:	-	-
Hipofosfatemi	Yaygın:	Yaygın:	-	-
Hiperkalemi	Yaygın:	Yaygın:	Yaygın:	Yaygın:
Hiperkalsemi	Yaygın:	Yaygın:	-	-
Hiponatremi	-	-	Yaygın:	Yaygın:
İştah azalması	-	-	Çok Yaygın	Yaygın Olmayan:
Hiperürisemi	-	-	Yaygın:*	Yaygın:*
Tümör lizis sendromu	-	-	Yaygın Olmayan:*	Yaygın Olmayan:*
Psikiyatrik hastalıklar				
Uykusuzluk	Çok Yaygın:	Yaygın:	-	-
Depresyon	Yaygın:	Yaygın:	-	-
Kafa karışıklığı durumu	-	-	Yaygın:	Yaygın:
Sinir sistemi hastalıkları				
Periferik duyusal nöropati	Çok Yaygın:	Yaygın:	Yaygın:	Yaygın Olmayan:
Baş dönmesi	Çok Yaygın:	Yaygın Olmayan:	Yaygın:	Yaygın Olmayan:

Tedavi kombinasyonu	**Pomalidomid/ bortezomib/deksametazon**		**Pomalidomid/ deksametazon**	
Sistem Organ Sınıfı /Tercih edilen terim	**Tüm Advers Reaksiyonlar**	**Derece 3−4 Advers Reaksiyonlar**	**Tüm Advers Reaksiyonlar**	**Derece 3−4 Advers Reaksiyonlar**
Tremor	Çok Yaygın:	Yaygın Olmayan:	Yaygın:	Yaygın Olmayan
Senkop	Yaygın:	Yaygın:	-	-
Periferik sensorimotor nöropati	Yaygın:	Yaygın:	-	-
Parestezi	Yaygın:	-	-	-
Tat alma bozukluğu	Yaygın:	-	-	-
Depresif bilinç düzeyi	-	-	Yaygın:	Yaygın:
Kafa içi kanama	-	-	Yaygın:*	Yaygın Olmayan: *
Serebrovasküler kaza	-	-	Yaygın Olmayan: *	Yaygın Olmayan: *
Göz hastalıkları				
Katarakt	Yaygın:	Yaygın:	-	-
Kulak ve iç kulak hastalıkları				
Vertigo	-	-	Yaygın:	Yaygın:
Kardiyak hastalıklar				
Atriyal fibrilasyon	Çok Yaygın:	Yaygın:	Yaygın:*	Yaygın:*
Kalp yetmezliği	-	-	Yaygın:*	Yaygın:*
Miyokardiyal enfarktüs	-	-	Yaygın:*	Yaygın Olmayan: *
Vasküler hastalıklar				
Derin ven trombozu	Yaygın:	Yaygın Olmayan:	Yaygın:	Yaygın Olmayan:
Hipotansiyon	Yaygın:	Yaygın:	-	-
Hipertansiyon	Yaygın:	Yaygın:	-	-
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları				
Dispne	Çok Yaygın:	Yaygın:	Çok Yaygın:	Yaygın:
Öksürük	Çok Yaygın:	-	Çok Yaygın:	Yaygın Olmayan:
Pulmoner embolizm	Yaygın:	Yaygın:	Yaygın:	Yaygın Olmayan:
Epistaksis	-	-	Yaygın:*	Yaygın Olmayan:*

Tedavi kombinasyonu	**Pomalidomid/ bortezomib/deksametazon**		**Pomalidomid/ deksametazon**	
Sistem Organ Sınıfı /Tercih edilen terim	**Tüm Advers Reaksiyonlar**	**Derece 3−4 Advers Reaksiyonlar**	**Tüm Advers Reaksiyonlar**	**Derece 3−4 Advers Reaksiyonlar**
İnterstisyel akciğer hastalığı	-	-	Yaygın:*	Yaygın Olmayan:*
Gastrointestinal hastalıklar				
Diyare	Çok Yaygın:	Yaygın:	Çok Yaygın:	Yaygın:
Kusma	Çok Yaygın:	Yaygın:	Yaygın:	Yaygın:
Bulantı	Çok Yaygın:	Yaygın Olmayan:	Çok Yaygın:	Yaygın Olmayan:
Konstipasyon	Çok Yaygın:	Yaygın:	Çok Yaygın:	Yaygın:
Karın ağrısı	Çok Yaygın:	Yaygın:	-	-
Üst karın ağrısı	Yaygın:	Yaygın Olmayan:	-	-
Stomatit	Yaygın:	Yaygın Olmayan:	-	-
Ağız kuruluğu	Yaygın:	-	-	-
Abdominal distansiyon	Yaygın:	Yaygın Olmayan:	-	-
Gastrointestinal kanama	-	-	Yaygın:	Yaygın Olmayan:
Hepatobilier bozukluklar				
Hiperbilirubinemi	-	-	Yaygın Olmayan:	Yaygın Olmayan:
Hepatit	-	-	Yaygın Olmayan:*	-
Deri ve deri altı doku hastalıkları				
Deri döküntüsü	Çok Yaygın:	Yaygın:	Yaygın:	Yaygın:
Kaşıntı	-	-	Yaygın:	-
Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla Birlikte İlaç Reaksiyonu	-	-	Bilinmiyor:*	Bilinmiyor:*
Toksik epidermal nekroliz	-	-	Bilinmiyor:*	Bilinmiyor:*
Stevens-Johnson Sendromu	-	-	Bilinmiyor:*	Bilinmiyor:*

Tedavi kombinasyonu	**Pomalidomid/ bortezomib/deksametazon**		**Pomalidomid/ deksametazon**	
Sistem Organ Sınıfı /Tercih edilen terim	**Tüm Advers Reaksiyonlar**	**Derece 3−4 Advers Reaksiyonlar**	**Tüm Advers Reaksiyonlar**	**Derece 3−4 Advers Reaksiyonlar**
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları				
Kas güçsüzlüğü	Çok Yaygın:	Yaygın:	-	-
Sırt ağrısı	Çok Yaygın:	Yaygın:	-	-
Kemik ağrısı	Yaygın:	Yaygın Olmayan:	Çok Yaygın:	Yaygın:
Kas spazmları	Çok Yaygın:	-	Çok Yaygın:	Yaygın Olmayan:
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları				
Akut böbrek yetmezliği	Yaygın:	Yaygın:	-	-
Kronik böbrek yetmezliği	Yaygın:	Yaygın:	-	-
Üriner retansiyon	Yaygın:	Yaygın:	Yaygın:	Yaygın Olmayan:
Böbrek yetmezliği	-	-	Yaygın:	Yaygın:
Üreme sistemi ve meme hastalıkları				
Pelvik ağrısı			Yaygın:	Yaygın:
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar				
Yorgunluk	Çok Yaygın:	Yaygın:	Çok Yaygın:	Yaygın:
Pireksi	Çok Yaygın:	Yaygın:	Çok Yaygın:	Yaygın:
Periferik ödem	Çok Yaygın:	Yaygın:	Çok Yaygın:	Yaygın:
Kalp dışı göğüs ağrısı	Yaygın:	Yaygın:	-	-
Ödem	Yaygın:	Yaygın:	-	-
Araştırmalar				
Alanin aminotransferaz artışı	Yaygın:	Yaygın:	Yaygın:	Yaygın:
Kilo kaybı	Yaygın:	Yaygın:	-	-
Düşük nötrofil sayısı	-	-	Yaygın:	Yaygın:
Düşük beyaz kan hücresi sayısı	-	-	Yaygın:	Yaygın:
Düşük trombosit sayısı	-	-	Yaygın:	Yaygın:
Yüksek kan ürik asidi	-	-	Yaygın:*	Yaygın Olmayan:*

Yaralanma ve zehirlenme				
Düşme	Yaygın:	Yaygın:	-	-

* Pazarlama sonrası kullanım sırasında bildirilmiştir.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Bu bölümdeki sıklıklar, bortezomib ve deksametazon (Pom+Btz+Dex) veya deksametazon (Pom+Dex) ile kombinasyon halinde pomalidomid tedavisi alan hastalarda yapılan klinik çalışmalardan alınmıştır.

Teratojenisite

Pomalidomid yapısal olarak talidomid ile benzerdir. Talidomid insanlarda teratojenik etkisi olduğu bilinen ve yaşamı tehdit edici ciddi doğumsal kusurlara neden olan etkin bir maddedir. Pomalidomidin, majör organogenez dönemi sırasında uygulandığında, sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik etki gösterdiği bulunmuştur. Eğer gebelik sırasında alınırsa, pomalidomidin insanlarda teratojenik bir etki göstermesi beklenir (bkz. Bölüm 4.4).

Nötropeni ve trombositopeni

Nötropeni hastaların %54'üne (Pom+Btz+Dex) kadarında (%47,1'i (Pom+Btz+Dex) 3. veya 4. derece) ortaya çıkmıştır. Nötropeni, seyrek olarak ciddidir ve hastaların %0,7'sinde pomalidomid tedavisinin kesilmesine yol açmıştır.

Febril nötropeni (FN) hastaların %3,2 (Pom+Btz+Dex) ila %6,7'sinde (Pom+Dex) bildirilmiştir ve hastaların %1,8 (Pom+Btz+Dex) ila %4'ünde (Pom+Dex) ciddidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Trombositopeni hastaların %39,9'u (Pom+Btz+Dex) ila %27'sinde (Pom+Dex) meydana gelmiştir. Trombositopeni hastaların %28,1 (Pom+Btz+Dex) ila %20,7'sinde (Pom+Dex) 3. derece veya 4. derecedir, hastaların %0,7'si (Pom+Btz+Dex) ila %1,7'sinde (Pom+Dex) ciddidir ve hastaların %0,7'sinde (Pom+Dex) pomalidomid tedavisinin kesilmesine yol açmıştır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Nötropeni ve trombositopeni, bortezomib ve deksametazon veya deksametazon ile kombinasyon halinde pomalidomid ile tedavinin ilk 2 döngüsünde daha sık ortaya çıkma eğilimindedir.

Enfeksiyon

Enfeksiyon en sık görülen hematolojik olmayan toksisitedir.

Hastaların %55 (Pom+Dex) ila %83,1'inde (Pom+Btz+Dex) (%34,9 (Pom+Btz+Dex) ila %24'ü (Pom+Dex) 3 veya 4. derecedir) enfeksiyon meydana gelmiştir. Üst solunum yolu enfeksiyonu ve pnömoni en sık görülen enfeksiyonlardır. Ölümcül enfeksiyonlar (5. derece) hastaların %2,7'si (Pom+Dex) ila %4'ünde (Pom+Btz+Dex) gerçekleşmiştir. Enfeksiyonlar,

hastaların %3,6'sı (Pom+Btz+Dex) ila %2'sinde (Pom+Dex) pomalidomid tedavisinin kesilmesine yol açmıştır.

Tromboembolik olaylar
Klinik çalışmalardaki tüm hastalar için asetilsalisilik asit (ve yüksek riskli bireylerde diğer antikoagülanlar) ile profilaksi, zorunlu tutulmuştur. Antikoagülan tedavi (kontrendike olmadıkça) önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Hastaların %3,3'ü ila %12,2'sinde (Pom+Btz+Dex) (%1,3 (Pom+Dex) ila 5,8'i (Pom+Btz+Dex) 3. veya 4. derecedir) venöz tromboembolik olaylar (VTE) meydana gelmiştir. Hastaların %1,7'si (Pom+Dex) ila %4,7'sinde (Pom+Btz+Dex) VTE ciddi olarak rapor edilmiş, ölümcül reaksiyon bildirilmemiş ve hastaların %2,2'sine (Pom+Btz+Dex) kadarında VTE pomalidomid kesilmesi ile ilişkiliydi.

Periferik nöropati
•*Pomalidomidin bortezomib ve deksametazon ile kombinasyon tedavisinde* Randomizasyondan 14 gün öncesine kadar ağrı ve ≥2. derece periferik nöropatisi olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Periferik nöropati hastaların %55,4'ünde (%10,8'i 3. derece; %0,7'si 4. derece) meydana gelmiştir. Tedavi kollarında maruz kalma ayarlanmış oranları karşılaştırılabilirdir. Periferik nöropati yaşayan hastaların yaklaşık %30'unda başlangıçta nöropati öyküsü vardı. Periferik nöropati, Pom+Btz+Dex kolundaki hastaların yaklaşık %14,4'ünde bortezomib, hastaların %1,8'inde pomalidomid ve %1,8'i ve Btz+Dex kolundaki hastaların %8,9'unda deksametazon tedavisinin kesilmesine yol açmıştır.

•*Pomalidomidin deksametazon ile kombinasyon tedavisinde*
Devam etmekte olan ≥2. derece periferik nöropatisi olan hastalar, klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Periferik nöropati, hastaların %12,3'ünde ortaya çıkmıştır(%1 3. veya 4. derece). Hiçbir periferik nöropati reaksiyonu ciddi olarak bildirilmemiştir ve periferik nöropati hastaların %0,3'ünde tedavinin kesilmesine yol açmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

<u>Hemoraji</u>
Pomalidomid ile hemorajik bozukluklar özellikle risk faktörü taşıyan ve kanamaya eğilimi artıran tıbbi ürünleri eş zamanlı kullanan hastalarda bildirilmiştir. Hemorajik olaylar burun kanaması, intrakranial kanama ve gastrointestinal kanamaları içerir.

<u>Alerjik reaksiyonlar ve ciddi deri reaksiyonları</u>
Pomalidomid kullanımı ile anjioödem, anaflaktik reaksiyon ve Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz ve DRESS'i içeren ciddi kutanöz reaksiyonlar bildirilmiştir. Lenalidomid veya talidomid tedavisi ile ilişkili şiddetli döküntü öyküsü olan hastalar pomalidomid kullanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon
Tekrarlayan veya ilerleyen beyin tümörleri olan pediyatrik hastalarda (4 ila 18 yaş arası) bildirilen advers reaksiyonlar, yetişkin hastalarda bilinen pomalidomid güvenlilik profiliyle uyumludur (bkz. Bölüm 5.1).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Sağlıklı gönüllülerde tek doz olarak 50 mg'a kadar yüksek pomalidomid dozları incelenmiş ve aşırı doza bağlı ciddi advers reaksiyonlar bildirilmemiştir. Multipl miyelom hastalarında günde bir kez 10mg'a kadar yüksek çoklu dozlar incelenmiş ve aşırı doza bağlı ciddi advers reaksiyonlar bildirilmemiştir. Doz sınırlayıcı toksisite miyelosupresyon olmuştur. Çalışmalarda, pomalidomidin hemodiyaliz ile uzaklaştırılabildiği bulunmuştur.
Doz aşımı durumunda, destek tedavisi tavsiye edilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: İmmünosupresanlar, diğer immünosupresanlar
ATC kodu: L04AX06

Etki mekanizması:
Pomalidomid direkt antimiyelom tümorisidal ve immünomodülatör aktiviteye sahiptir ve multipl miyelom tümör hücrelerinin çoğalmasında rol oynayan stromal hücre desteğini inhibe eder. Pomalidomid spesifik olarak hematopoietik tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder ve apopitozisi indükler. Ek olarak, pomalidomid lenalidomide dirençli multipl miyelom hücre dizilerinin proliferasyonunu inhibe eder ve lenalidomide duyarlı ve lenalidomide dirençli hücre dizilerinin her ikisinde de tümör hücrelerinin apopitozisi indüklemede deksametazon ile sinerjistik etki gösterir. Pomalidomid T hücreleri ve Doğal Öldürücü (Natural Killer, NK) hücrelerinin düzenlediği bağışıklığı güçlendirir ve monositler tarafından pro-enflamatuvar sitokinlerin (örn., TNF-α ve IL-6) üretilmesini inhibe eder. Pomalidomid, endotel hücrelerinin göçü ve adhezyonunu engelleyerek, anjiyogenezi de inhibe eder.

Pomalidomid, deoksiribonükleik asit (DNA) hasar bağlayıcı protein 1 (DDB1), cullin 4 (CUL4) ve cullins-1 regülatörünü (Roc1) içeren bir E3 ligaz kompleksinin bir parçası olan protein sereblonuna (CRBN) doğrudan bağlanır ve kompleks içinde CRBN'nin otomatik ubikütinasyonunu inhibe edebilir. E3 ubikütin ligazları, çeşitli substrat proteinlerinin poli-ubikütinasyonundan sorumludur ve pomalidomid tedavisi ile gözlenen pleyiotropik hücresel etkileri kısmen açıklayabilir.

Pomalidomid *in vitro* varlığında substrat proteinleri Aiolos ve İkaros, ubikütinasyon ve daha sonra doğrudan sitotoksik ve immünomodülatör etkilere yol açan bozulma için hedeflenir. *İn vivo* olarak, pomalidomid tedavisi, nükseden lenalidomid-refrakter multipl miyelomlu hastalarda İkaros seviyelerinde azalmaya yol açmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

•*Pomalidomidin bortezomib ve deksametazon ile kombinasyon tedavisinde*

Lenalidomid de dahil olmak üzere en az bir dizi tedavi almış ve son tedavide veya sonrasında hastalık progresyonu göstermiş daha önce tedavi edilen multipl miyelomlu erişkin hastalarda bortezomib ve düşük doz deksametazon (Pom+Btz+DD-Deks) ile kombinasyon halinde pomalidomidin etkililiği ve güvenliliği, Faz III çok merkezli, randomize, açık etiketli çalışmada (CC-4047-MM-007) bortezomib ve düşük doz deksametazon (Btz+DD-Dks) ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya toplam 559 hasta katılmıştır. 281 hasta Pom+Btz+DD-Deks kolunda ve 278 hasta Btz+DD-Deks kolunda randomize edilmiştir. Hastaların %54'ü erkektir ve genel nüfusun medyan yaşı 68'dir (min: 27 – maks: 89 yaş). Hastaların yaklaşık %70'i lenalidomid tedavisine cevap vermemiştir (Pom+Btz+DD-Deks'te %71,2, Btz+DD-Deks'te %68,7). Hastaların yaklaşık %40'ı 1. relapstadır ve hastaların yaklaşık %73'ü önceki tedavi olarak bortezomib almıştır.

Pom+Btz+DD-deks kolundaki hastalara uygulanmıştır. Her 21 günlük siklusun 1 ila 14. günlerinde oral olarak 4 mg pomalidomid uygulanmıştır. Her iki çalışma kolundaki hastalara, 1 ila 8 siklusları için 21 günlük bir siklusun 1, 4, 8 ve 11. günlerinde ve 9 ve sonrası sikluslar için 21 günlük bir siklusun 1 ve 8. günlerinde bortezomib (1,3 mg/m2/doz) uygulanmıştır. Her iki çalışma kolundaki hastalara 1 ila 8 arasındaki sikluslar için 21 günlük bir siklusun 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ve 12. günlerinde ve 9. siklustan itibaren sonraki 21 günlük döngünün 1, 2, 8 ve 9 günlerinde düşük doz deksametazon (20 mg/gün [≤ 75 yaşında] veya 10 mg/gün [> 75 yaşında]) uygulanmıştır. Toksisiteyi yönetmek için gerektiğinde dozlar azaltılmış ve tedavi geçici olarak kesilmiş veya durdurulmuştur. (bkz. Bölüm 4.2).

Tedavi amaçlı popülasyon (ITT) için birincil etkililik sonlanım noktası, IMWG kriterlerine dayalı olarak Bağımsız Değerlendirme Kararlaştırma Kurulunun (IRAC) değerlendirmesine göre progresyonsuz sağkalım (Progression Free Survival - PFS)'dır. Ortalama 15,9 aylık takipten sonra, Pom+Btz+DD-deks kolunda medyan PFS süresi 11,20 aydır (%95 GA: 9,66; 13,73). Btz + DD-deks kolunda, medyan PFS süresi 7,1 aydır (%95 GA: 5,88; 8,48).

26 Ekim 2017 tarihli veri kesme tarihi kullanılarak genel etkililik veri özeti Tablo 8'de sunulmuştur. ITT popülasyonunda PFS için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 1'de gösterilmektedir.

Tablo 8- Genel etkililik özeti

	Pom+Btz+DD-Deks (N = 281)	Btz+DD-Deks (N = 278)
PFS (ay)		
Medyana zaman (% 95 GA)[b]	11,20 (9,66; 13,73)	7,10 (5,88; 8,48)
HR [c] (% 95 GA), P-değeri[d]	0,61 (0,49; 0,77); <0,0001	

ORR, n (%)	%82,2	%50
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 GA) [e], P-değeri[f]	5,02 (3,35; 7,52); <0,001	
DoR (ay)		
Medyana zaman (% 95 GA)[b]	13,7 (10,94 ; 18,10)	10,94 (8,11 ; 14,78)
HR[c] (% 95 GA)	0,76 (0,56; 1,02)	

Btz = bortezomib; GA = Güven aralığı; CR = Tam yanıt; DoR = Yanıt süresi; HR = Tehlike oranı; DD-Deks = düşük doz deksametazon; OR = Olasılık oranı; ORR = Genel yanıt oranı; PFS = progresyonsuz sağkalım; POM = pomalidomid; PR = Kısmi yanıt; sCR = Kati tam yanıt VGPR = Çok iyi kısmi yanıt.

[a] Medyan Kaplan-Meier tahminine dayanmaktadır.

[b] Medyan için % 95 GA.

[c] Cox orantısal tehlike modeline dayanmaktadır.

[d] P-değeri sınıflandırılmamış log sıra testine dayanmaktadır.

[e] Pom+Btz+DD-Deks : Btz+DD-Deks için olasılık oranı.

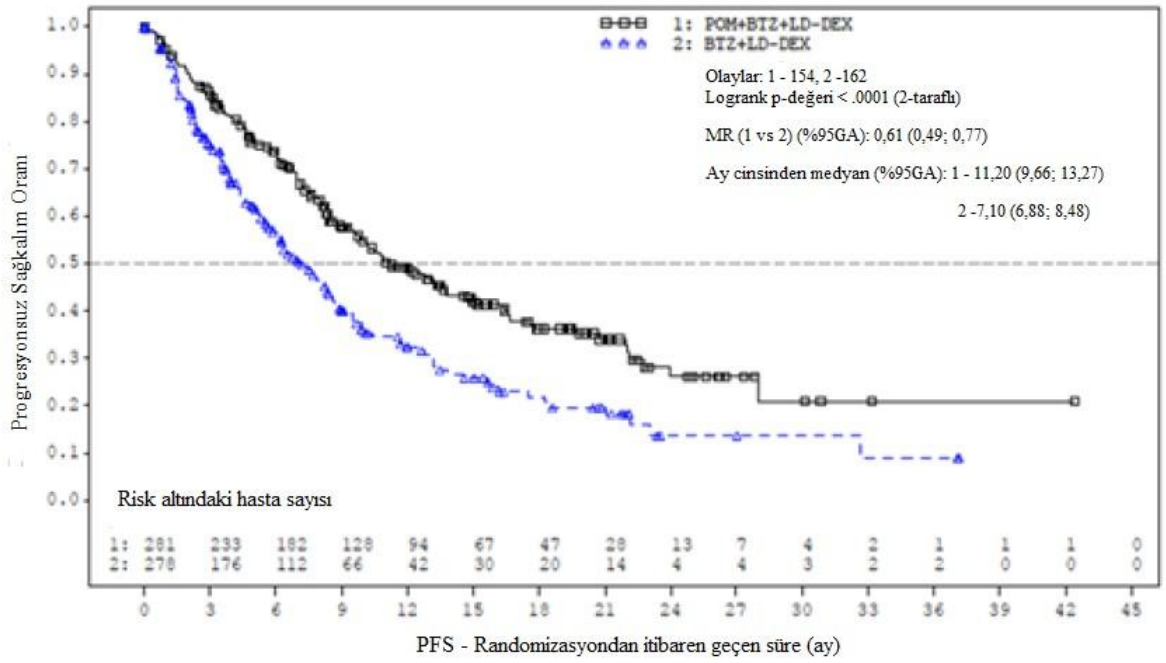
[f] P-değeri, yaş ile sınırlandırılmış (<=75'e karşı >75), antimiyelom tedavi rejimlerinin önceki sayısına (1'e karşı >1), ve gözlemde beta-2 mikroglobulin (< 3,5 mg/L'ye karşı ≥ 3,5 mg/L — ≤ 5,5 mg/L'ye karşı> 5,5 mg/L) ile CMH testine bağlıdır.

Pom+Btz+DD-deks kolunda medyan tedavi süresi 8,8 ay (12 tedavi siklusu) ve Btz+DD-deks kolunda 4,9 aydır (7 tedavi siklusu).

PFS avantajı, yalnızca bir önceki tedavi rejimini alan hastalarda daha belirgindir. Önceden bir antimiyelom tedavisi alan hastalarda ortalama PFS süresi Pom+Btz+DD-deks kolunda 20,73 ay (% 95 GA: 15,11; 27,99) ve Btz+DD-deks kolunda 11,63 aydır (%95 GA: 7,52, 15,74).

Pom+Btz+DD-deks tedavisi ile %46 risk azalması gözlendi (HR = 0,54; %95 GA: 0,36; 0,82).

Şekil 1. IMWG Kriterlerine Dayalı olarak IRAC Değerlendirmesi ile Progresyonsuz Sağkalım (Sınıflandırılmış Log Sıra Testi) (ITT Popülasyonu)



Veri kesim tarihi: 26 Ekim 2017

Genel sağkalım (OS) için 13 Mayıs 2022 tarihli veri kesimi noktası kullanılarak (64,5 aylık medyan takip süresi) final analize göre, Kaplan-Meier tahminleri ile medyan OS zamanı Pom+Btz+DDdeks kolu için 35,6 ay ve Btz +DDdeks kolu için 31,6 aydır (Genel olay oranı %70 ile birlikte HR = 0,94, % 95 GA: 0,77; 1,15,). Genel sağkalım (OS) analizi, alınan müteakip tedavileri hesaba katmak için ayarlanmamıştır.

•*Pomalidomidin deksametazon ile kombinasyon tedavisinde*

Pomalidomidin deksametazon ile kombinasyonunun etkililiği ve güvenliliği, lenalidomid ve bortezomib dahil olmak üzere, daha önce en az iki tedavi almış ve son tedavi altındayken hastalık progresyonu gösteren, nüks ve dirençli multipl miyelomu olan, yetişkin hastalarda pomalidomid ve düşük doz deksametazon tedavisinin (Pom + DD-Deks) tek başına yüksek doz deksametazon (YD-Deks) ile karşılaştırıldığı çok merkezli, randomize, açık etiketli bir Faz III çalışmada (CC-4047-MM-003) değerlendirilmiştir. Çalışmaya toplam 455 hasta dahil edilmiştir: bunlardan 302 hasta Pom + DD-Deks koluna ve 153 hasta YD-Deks koluna alınmıştır. Hastaların çoğunluğu erkek (%59) ve beyazdır (%79); genel popülasyon için medyan yaş 64'tür (min, maks: 35, 87 yaş).

Pom + DD-Deks kolundaki hastalara 28 günlük her siklusun 1 ila 21. günlerinde oral yolla 4 mg pomalidomid verilmiştir. DD-Deks (40 mg) 28 günlük her bir siklusun 1, 8, 15 ve 22. günlerinde günde bir defa uygulanmıştır. YD-Deks kolu için, deksametazon (40 mg) 28 günlük (her bir) siklusun 1 ila 4, 9 ila 12 ve 17 ila 20. günleri arasında günde bir defa verilmiştir. 75 yaş üstü hastalara, 20 mg deksametazon dozu ile tedaviye başlanmıştır. Tedavi, hastalarda hastalık progresyonu gözlenene kadar devam ettirilmiştir.

Birincil etkililik sonlanım noktası Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group -IMWG) kriterlerine göre progresyonsuz sağkalım (Progression Free Survival - PFS)'dır. Tedavi amaçlı popülasyon (ITT) için, IMWG kriterlerine dayalı olarak Bağımsız Değerlendirme Kararlaştırma Kurulunun (IRAC) değerlendirmesinde medyan PFS süresi Pom + DD-Deks kolunda 15,7 hafta (%95 GA: 13; 20,1); tahmin edilen 26 haftalık olaysız sağkalım oranı %35,99 (± %3,46) olmuştur. YD-Deks kolunda medyan PFS süresi 8 hafta (%95 GA: 7; 9); tahmin edilen 26 haftalık olaysız sağkalım oranı %12,15 (± %3,63) olmuştur.

Progresyonsuz sağkalım çeşitli alt gruplarda incelenmiştir: cinsiyet, ırk, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumu, sınıflara ayırma faktörleri (yaş, hastalık popülasyonu, daha önceki antimiyelom tedavileri [2, >2], seçilmiş prognostik anlamlılık parametreleri (başlangıç beta-2 mikroglobülin düzeyi, başlangıç albümin düzeyleri, başlangıç böbrek bozukluğu ve sitogenetik risk) ve daha önceki antimiyelom tedavilere maruziyet ve direnç. Değerlendirilen alt gruptan bağımsız olarak, PFS genel olarak her iki tedavi grubu için ITT popülasyonda gözlenen ile tutarlı bulunmuştur.

ITT popülasyonu için PFS Tablo 9'da özetlenmiştir. ITT popülasyonunda PFS için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 2'de gösterilmektedir.

Tablo 9: IMWG Kriterlerine Dayalı olarak IRAC Değerlendirmesi ile Progresyonsuz Sağkalım (Sınıflandırılmış Log Sıra Testi) (ITT Popülasyonu)

	Pom + DD-Deks (N=302)	**YD-Deks (N=153)**
Progresyonsuz Sağkalım (PFS), N	302 (100)	153 (100)
Sansürlenmiş, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Progresyon olan/Ölen, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Progresyonsuz Sağkalım Süresi (hafta)		
Medyan[a]	15,7	8
Çift yönlü %95 GA[b]	[13; 20,1]	[7; 9]
Risk Oranı (Pom + DD Deks: YD-Deks) Çift Yönlü %95 GA[c]	0, < 45 [0,35; 0,59]	
Çift yönlü Log Sıra Testi *P* değeri[d]	<0,001	

Not: GA=Güven aralığı; IRAC=Bağımsız Değerlendirme Kararlaştırma Kurulu

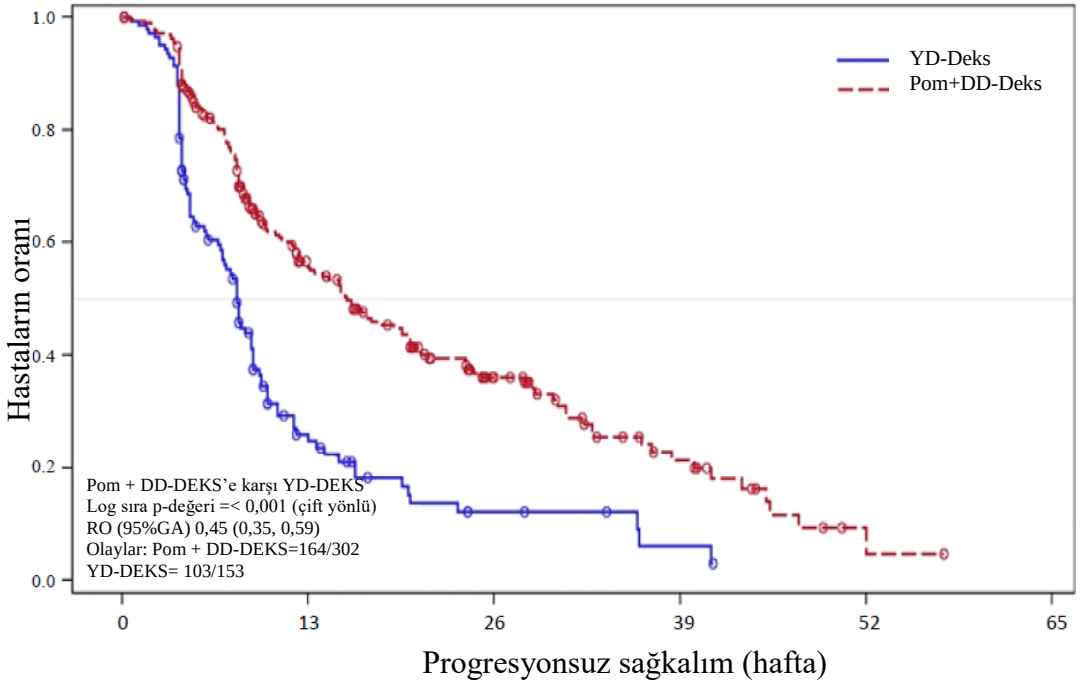
[a] Medyan, Kaplan-Meier tahminine dayanmaktadır.

[b] Medyan progresyonsuz sağkalım süresi için %95 güven aralığı.

[c] Tedavi grupları ile ilişkili tehlike fonksiyonlarını karşılaştıran Cox orantısal risk modeline dayalı olarak, yaş (≤ 75 ila >75), hastalık popülasyonu (lenalidomid ve bortezomibin her ikisine

de dirençli ya da her iki etken maddeye de dirençli olmayan), ve daha önceki antimiyelom tedavi sayısına (= 2 ile >2) göre sınıflandırılmıştır.
[d] *P*-değeri, yukarıdaki Cox modeli ile aynı sınıfta yer alan faktörler ile sınıflandırılmış log sıra testine dayanmaktadır
Veri kesim tarihi: 07 Eylül 2012

Şekil 2: IMWG Kriterleri ile IRAC Yanıt Değerlendirmesine Dayalı Olarak Progresyonsuz Sağkalım (Sınıflandırılmış Log Sıra Testi) (ITT Popülasyonu)



Veri kesim tarihi: 07 Eylül 2012

Genel sağkalım, çalışmanın temel ikincil sonlanım noktasıdır. Pom + DD-Deks kullanan hastaların toplam 226'sı (%74,8) ve YD-Deks kullanan hastaların 95'i (%62,1) veri kesim tarihinde (07 Eylül 2012) yaşamını sürdürmektedir. Pom+DD-Deks kolu için Kaplan-Meier tahminlerinden elde edilen medyan genel sağkalım süresine erişilememiştir, ancak en az 48 hafta olması beklenmektedir ki, bu da %95 güven aralığının alt sınırıdır. YD-Deks kolu için medyan genel sağkalım süresi 34 haftadır (%95 GA: 23,4; 39,9). 1 yıl içinde olaysız sağ kalım oranı Pom + DD-Deks kolu için %52,6 (± %5,72) ve YD-Deks kolu için %28,4 (± %7,51)'dür. Genel sağkalımda görülen fark iki tedavi kolu arasında istatistiksel olarak anlamlıdır (p <0,001).

ITT popülasyonu için genel sağkalım Tablo 10'da özetlenmiştir. ITT popülasyonunda genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 3'de gösterilmektedir.

PFS ve genel sağkalım sonlanım noktalarının sonuçlarına dayalı olarak, bu çalışma için oluşturulmuş olan Veri Takip Kurulu çalışmanın tamamlanmasını ve YD-Deks kolundaki hastaların Pom + DD-Deks koluna aktarılmasını önermiştir.

Tablo 10: Genel Sağkalım: ITT Popülasyonu

	İstatistikler	Pom + DD-Deks (N=302)	YD-Deks (N=153)
	N	302 (100)	153 (100)
Sansürlenmiş	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Ölen	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Sağkalım Süresi (hafta)	Medyan[a]	tahmin edilemez	34
	Çift yönlü %95 GA[b]	[48,1;tahmin edilemez]	[23,4; 39,9]
Risk Oranı (Pom+DD-Deks :YD-Deks) [Çift Yönlü %95 GA[c]]		0,53 [0,37;0,74]	
Log Sıra Testi Çift Yönlü P-Değeri[d]		<0,001	

Not: GA=Güven aralığı

[a] Medyan, Kaplan-Meier tahminine dayanmaktadır.

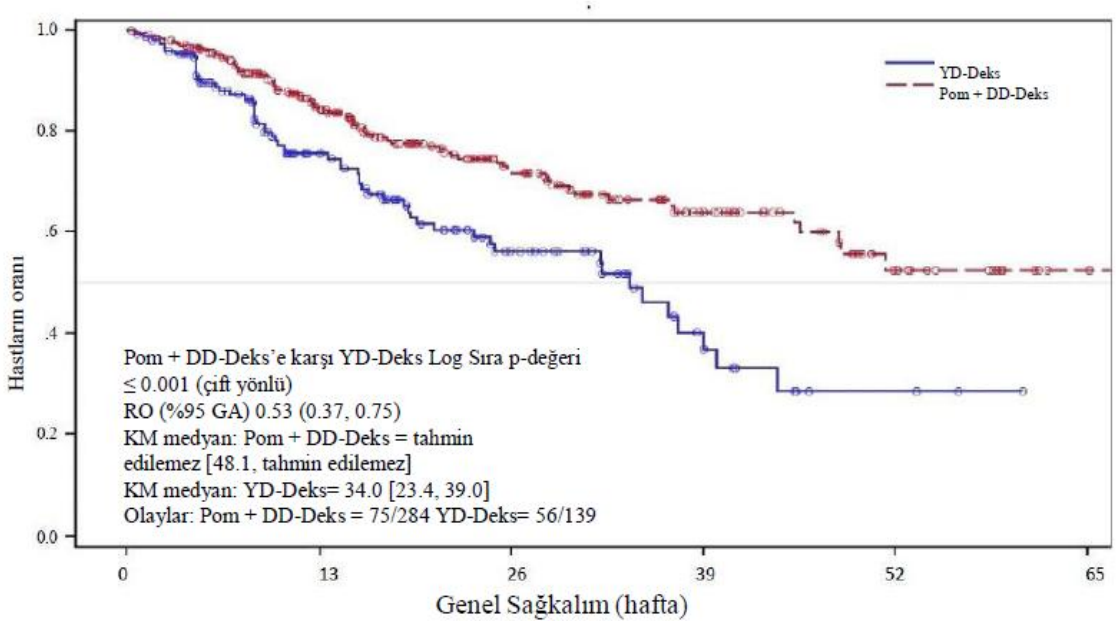
[b] Medyan genel sağkalım süresi için %95 güven aralığı

[c] Tedavi grupları ile ilişkili risk fonksiyonlarını karşılaştıran Cox orantısal risk modeline dayalı olarak,

[d] P-değeri sınıflandırılmamış log sıra testine dayanmaktadır.

Veri kesim tarihi: 07 Eylül 2012

Şekil 3: Genel Sağkalım için Kaplan-Meier Eğrisi (ITT Popülasyonu)



Veri kesim tarihi: 07 Eylül 2012

Pediyatrik popülasyon
Faz 1 tek kollu, açık etiketli, doz artırma çalışmasında, pediyatrik hastalarda pomalidomidin maksimum tolere edilen dozu (MTD) ve/veya önerilen Faz 2 dozu (RP2D), 28 günlük bir döngünün 1. gününden 21. gününe kadar, oral yolla 2,6 mg/m^2/gün olarak belirlenmiştir.

Tekrarlayan veya progresif yüksek dereceli glioma, medulloblastom, ependimoma veya merkezi sinir sisteminde (CNS) birincil yerleşimli diffüz intrinsik pontin glioması (DIPG) olan, pomalidomid ile tedavi edilen, 4 ila 18 yaşları arasındaki 52 pediyatrik hastada yürütülen Faz 2 çok merkezli, açık etiketli, paralel grup çalışmasında etkililiği ispat edilememiştir.

Faz 2 çalışmasında, yüksek dereceli glioma grubundaki (N = 19) iki hasta, protokol tarafından tanımlanan bir yanıta ulaşmış; bu hastalardan biri kısmi bir yanıt (PR) elde etmiş ve diğer hasta uzun süreli stabil durumda (SD) kalmıştır, bu da objektif bir yanıt (OR) ve %10,5'lik uzun süreli stabil durum (SD) oranıyla (%95GA: 1,3, 33,1) sonuçlanmıştır. Ependimoma grubundaki (N = 9) bir hasta uzun süreli bir stabil durum (SD) elde etmiş ve bu da OR ve %11,1'lik uzun süreli stabil durum (SD) oranı (%95 CI: 0,3, 48,2) ile sonuçlanmıştır. Diffüz intrinsik pontin glioma (DIPG) grubundaki (N = 9) veya medulloblastoma grubundaki (N = 9) değerlendirilebilir hastaların hiçbirinde doğrulanmış OR veya uzun süreli stabil durum (SD) gözlenmemiştir. Bu Faz 2 çalışmasında değerlendirilen 4 paralel grubun hiçbiri, nesnel yanıt veya uzun süreli stabil durum oranının birincil son noktasını karşılamamıştır.

Pediyatrik hastalarda pomalidomidin genel güvenlilik profili, yetişkinlerdeki bilinen güvenlilik profili ile tutarlıdır. Farmakokinetik (PK) parametreler, Faz 1 ve Faz 2 çalışmalarının Entegre PK Analizinde değerlendirilmiş ve yetişkin hastalarda gözlemlenenlerden anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (bkz. Bölüm 5.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:
Pomalidomid, maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) doz uygulamasından sonraki 2 ila 3 saat içerisinde ulaşacak şekilde, tek oral doz olarak uygulamayı takiben en az %73 oranında emilir. Pomalidomidin sistemik maruziyeti (EAA) yaklaşık olarak doğrusal ve dozla orantılı bir şekilde artar. Çoklu dozları takiben, EAA'da pomalidomid %27 ila %31 arası bir birikim oranına sahiptir.

Yüksek yağlı ve yüksek kalorili öğünle birlikte uygulanması ortalama plazma C_{maks}'ını yaklaşık %27'ye kadar azaltarak emilim hızını yavaşlatır, ancak ortalama EAA'da %8'lik bir azalmayla genel emilim miktarı üzerinde minimal bir etkiye sahiptir. Pomalidomid yemeklerle birlikte veya yemeklerden ayrı olarak alınabilir.

Dağılım:
Pomalidomid kararlı durumda 62 ve 138 L arasında bir ortalama sanal dağılım hacmine (Vd/F) sahiptir. Pomalidomid, günde bir defa 2 mg dozunda 4 gün boyunca uygulandıktan sonra, doz sonrası 4. saatte (yaklaşık olarak T_{maks}) sağlıklı bireylerin semenine, plazma düzeyinin %67'si kadar bir konsantrasyonda dağılır. *İn vitro* pomalidomid enantiyomerlerinin insan plazmasındaki proteinlere bağlanma oranı %12 ila %44 arasında değişmektedir ve konsantrasyona bağımlı değildir.

Biyotransformasyon:
Pomalidomid, tek bir oral doz [^{14}C]-pomalidomid (2 mg) uygulanmış sağlıklı bireylerde *in vivo* ortamda dolaşımdaki majör bileşendir (yaklaşık olarak plazma radyoaktivitesinin %70'i). Ana veya plazma toplam radyoaktivitesine göre >%10 oranında herhangi bir metabolit bulunmamıştır.

Atılan radyoaktivitenin baskın metabolik yolları, sonraki glukuronidasyon ile hidroksilasyon veya hidrolizdir. *İn vitro,* CYP1A2 ve CYP3A4 pomalidomidin CYP-aracılı hidroksilasyonunda yer alan birincil enzimler olarak belirlenirken, CYP2C19 ve CYP2D6'nın küçük ek katkılarının olduğu saptanmıştır. Pomalidomid aynı zamanda *in vitro* bir P-glikoprotein substratıdır. Pomalidomidin güçlü CYP3A4/5 ve P-gp inhibitörü ketokonazol ile veya güçlü CYP3A4/5 indükleyicisi karbamazepin ile eş zamanlı uygulanmasının, pomalidomid maruziyeti üzerine klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır. Güçlü CYP1A2 inhibitörü fluvoksaminin ketokonazol varlığında pomalidomid ile birlikte uygulanması pomalidomid ile ketokonazole kıyasla pomalidomide ortalama maruziyeti %90 güven aralığı ile [%91 ila %124] %107'ye kadar artırmıştır. Tek başına bir CYP1A2 inhibitörünün metabolizma değişikliklerine etkisini değerlendirmek üzere yapılan ikinci bir çalışmada, pomalidomid ile tek başına fluvoksaminin eş zamanlı olarak uygulanması pomalidomide ortalama maruziyeti, tek başına pomalidomide kıyasla %90 güven aralığı ile [%98 ila %157) %125 artırmıştır. Güçlü CYP1A2 inhibitörleri (örn., siprofloksasin, enoksasin ve fluvoksamin) pomalidomid ile eş zamanlı olarak uygulanırsa, pomalidomid dozu %50 azaltılmalıdır. CYP1A2 izoformunun tütün ile indüklendiği göz önünde bulundurularak, sigara içenlere pomalidomid uygulamasının, pomalidomidin sigara içmeyenlerdeki maruziyeti ile karşılaştırıldığında maruziyet ile ilgili olarak klinik etkisi olmamıştır.

İn vitro verilere dayalı olarak pomalidomid sitokrom P-450 izoenzimlerinin bir inhibitörü veya indükleyicisi değildir ve çalışılmış herhangi bir ilaç taşıyıcısını inhibe etmemiştir. Pomalidomid bu yolakların substratları ile eş zamanlı uygulandığında, klinik olarak anlamlı etkileşmeleri beklenmez.

Eliminasyon:
Pomalidomid, sağlıklı gönüllülerde yaklaşık 9,5 saatlik ve multipl miyelomu olan hastalarda yaklaşık 7,5 saatlik medyan plazma yarılanma ömrü ile elimine edilir. Pomalidomid, yaklaşık 7-10 L/s'lik ortalama toplam vücut klerensine (CL/F) sahiptir.

Sağlıklı bireylere tek doz oral [^{14}C]-pomalidomid (2 mg) uygulanmasını takiben radyoaktif dozun %73 ve %15'i sırasıyla idrar ve feçes ile atılırken, uygulanan radyoaktif karbon dozunun %2 ve %8'i idrar ve feçeste pomalidomid şeklinde atılmıştır.

Pomalidomid atılmadan önce büyük ölçüde metabolize edilir, ortaya çıkan metabolitler başlıca idrarla atılır. İdrardaki baskın 3 metabolit (hidroliz veya hidroksilasyon ve ardından glukuronidasyon ile oluşan), idrara geçen dozun sırasıyla yaklaşık %23, %17 ve %12'sini oluşturur.

CYP-bağımlı metabolitler, toplam atılan radyoaktivitenin yaklaşık %43'ünü oluştururken, CYP-bağımlı-olmayan hidrolitik metabolitler %25'ini ve değişmeden atılan pomalidomid de %10'unu oluşturur (%2 idrarla ve %8 feçes ile).

Popülasyon Farmakokinetikleri
İki kompartmanlı bir modelin kullanıldığı popülasyon farmakokinetik analizine göre, sağlıklı gönüllüler ve MM hastaları benzer görünür klerense (CL/F) ve sanal santral dağılım hacmine (V_2/F) sahiptir. Pomalidomid periferik dokularda sağlıklı gönüllülerdekine göre 3,7 kat daha yüksek sanal periferik dağılım klerensi (Q/F) ve 8 kat daha yüksek sanal periferik dağılım hacmi (V_3/F) olacak şekilde tümörler tarafından daha yüksek oranda alınmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek yetmezliği:
Bu popülasyonda yapılan farmakokinetik analizler böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi veya hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] ile tanımlanan) pomalidomid farmakokinetik parametrelerinin normal böbrek fonksiyonuna (CrCl ≥60 mL/dakika) sahip hastalarla önemli düzeyde farklılık göstermediği görülmüştür. Pomalidomide ortalama normalize EAA maruziyeti, normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalara kıyasla orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (eGFR ≥30 ila ≤ 45 mL/dakika/1,73 m^2) %90 güven aralığı ile [%77,4 ila %120,6] %98,2'dir. Pomalidomide ortalama normalize EAA maruziyeti normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalara kıyasla diyaliz gerektirmeyen ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (CrCl <30 mL/dakika veya eGFR <30 mL/dakika/1,73 m^2) %90 güven aralığı ile [%79,7 ila %127] %100,2'dir. Pomalidomide ortalama normalize EAA maruziyeti normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalara kıyasla diyaliz gerektiren ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (CrCl <30 mL/dakika, diyaliz gerektiren) %90 güven aralığı ile [%7,5 ila %70] %35,8 artmıştır. Bu böbrek yetmezliği gruplarının her birinde pomalidomide maruziyette ortalama değişiklikler doz ayarlaması gerektirecek bir boyutta değildir.

Karaciğer yetmezliği:
Farmakokinetik parametreler sağlıklı gönüllülere kıyasla karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh kriterleri ile tanımlanan) çok hafif düzeyde değişiklik göstermiştir. Pomalidomide ortalama maruziyet sağlıklı gönüllülere kıyasla hafif düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda %90 güven aralığı ile [%9 ila %110] %51 artmıştır. Pomalidomide ortalama maruziyet sağlıklı gönüllülere kıyasla orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda %90 güven aralığı ile [%13 ila %119] %58 artmıştır. Pomalidomide maruziyet sağlıklı gönüllülere

kıyasla ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda %90 güven aralığı ile [%24 ila %138] %72 artmıştır. Bu yetmezlik gruplarının her birinde pomalidomide maruziyetteki ortalama artışlar doz şeması veya doz ayarlaması gerektirecek boyutta değildir (bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon:
Nükseden veya progresif primer beyin tümörü olan çocuklarda ve genç erişkinlerde tek bir oral pomalidomid dozunu takiben, ortalama Tmaks değeri dozdan 2 ila 4 saat sonrasıdır ve 74,8 (%59,4), 79,2 (%51.7) ve 104 (%18,3) ng/mL geometrik ortalama Cmaks (%CV) değerleri sırasıyla 1,9, 2,6 ve 3,4 mg/m2 doz seviyelerine karşılık gelmektedir. EAA_{0-24} ve EAA_{0-inf}, düşük 2 dozda yaklaşık 700 ila 800 saat·ng/mL aralığında ve yüksek dozda yaklaşık 1200 saat·ng/mL aralığında toplam maruziyetle benzer eğilimleri izlemiştir. Tahmini yarı ömürleri, yaklaşık 5 ila 7 saat aralığındadır.

MTD'de yaşa ve steroid kullanımına göre tabakalaşmaya atfedilebilecek net bir eğilim yoktur. Genel olarak veriler, EAA'nın pomalidomid dozundaki artışla neredeyse orantılı olarak arttığını, C_{maks}'taki artışın ise genellikle orantılı olandan daha az olduğunu göstermektedir.

1,9 mg/m^2/gün ila 3,4 mg/m^2/gün oral uygulama doz seviyelerini takiben pomalidomidin farmakokinetiği, tekrarlayan veya progresif pediyatrik beyin tümörlerinde bir Faz 1 ve Faz 2 çalışmasının entegre bir analizinde 4 ila 20 yaş arası 70 hastada belirlenmiştir. Pomalidomid konsantrasyon-zaman profilleri, birinci dereceden absorpsiyonlu ve eliminasyonlu tek bölmeli bir PK modeli ile uygun bir şekilde tanımlanmıştır. Pomalidomid, orta derecede değişkenlikle doğrusal ve zamanla değişmeyen bir farmakokinetik (PK) sergilemiştir. CL/F, Vc/F, Ka, pomalidomidin gecikme süresinin tipik değerleri sırasıyla 3,94 L/saat, 43 L, 1,45 $saat^{-1}$ ve 0,454 saattir. Pomalidomidin terminal eliminasyon yarı ömrü 7,33 saattir. Vücut yüzey alanı (BSA) dışında, yaş ve cinsiyet dahil olmak üzere test edilen ortak değişkenlerin hiçbiri pomalidomid farmakokinetiği (PK) üzerinde etkiye sahip değildir. BSA, pomalidomid CL/F ve Vc/F'nin istatistiksel olarak anlamlı bir ortak değişkeni olarak tanımlanmış olmasına rağmen, BSA'nın maruziyet parametreleri üzerindeki etkisi klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Genel olarak, çocuklar ve yetişkin hastalar arasında pomalidomid farmakokinetiği (PK) açısından önemli bir fark yoktur.

Geriyatrik hastalarda:
Sağlıklı gönüllülerde ve multipl miyelomlu hastalarda yapılan farmakokinetik analizlerde, hasta yaşının (19-83 yaş) pomalidomidin oral klerensi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gözlenmiştir. Klinik çalışmalarda, pomalidomid kullanan yaşlı (>65 yaş) hastalarda doz ayarlaması gerekmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Tekrarlanan doz toksisite çalışmaları
Sıçanlarda, pomalidomid 50, 250 ve 1.000 mg/kg/gün dozunda 6 ay süreyle kronik olarak uygulandığında iyi tolere edilmiştir. 1.000 mg/kg/güne kadar herhangi bir advers bulgu tespit edilmemiştir (4 mg klinik doza göre 175 kat maruziyet).

Pomalidomid, maymunlarda, 9 ay kadar süreyle tekrarlanan doz çalışmalarında incelenmiştir. Bu çalışmalarda maymunlar, pomalidomidin etkilerine sıçanlardan daha yüksek duyarlılık göstermiştir. Maymunlarda gözlenen başlıca toksisiteler, hematopoietik/lenforetiküler sistemle ilişkilendirilmiştir. Maymunlarda 0,05, 0,1 ve 1 mg/kg/gün dozları ile yapılan 9 aylık çalışmada, 1 mg/kg/gün dozunda 6 hayvanda morbidite ve erken ötenazi bildirilmiştir ve bu pomalidomide yüksek maruziyetteki (4 mg klinik doza göre 15 kat maruziyet oranı) immünosupresif etkilere (stafilokok enfeksiyonu, azalmış periferik kan lenfositleri, kalın bağırsakta kronik enflamasyon, histolojik lenfoid azalması ve kemik iliğinde hiposellülerite) bağlanmıştır. 4 maymunun erken ötenazisine neden olan bu immünosüpresif etkiler kötü sağlık koşulları (sulu dışkı, iştahsızlık, besin alımının azalması ve kilo kaybı) yüzündendir; bu hayvanların histopatolojik incelemeleri, kalın bağırsaklarda kronik enflamasyon ve ince bağırsaklarda villöz atrofi olduğunu göstermiştir. Stafilokok enfeksiyonu 4 maymunda görülmüştür; bu hayvanlardan 3'ü antibiyotik tedavisine yanıt vermiştir ve 1 hayvan tedavi edilmeden ölmüştür. Ayrıca, akut miyelojenöz lösemi ile uyumlu bulgular bir maymunun ötenazisine yol açmıştır; bu hayvanda gözlenen klinik gözlemler ve klinik patoloji ve/veya kemik iliği değişiklikleri immünosupresyon ile tutarlı olmuştur. ALP ve GGT düzeyindeki yükselmeler ile ilişkili minimum veya hafif safra kanalı proliferasyonu da 1 mg/kg/gün dozunda gözlenmiştir. İyileşen hayvanlar değerlendirildiğinde, 1 mg/kg/gün grubundaki 1 hayvanda görülen intrahepatik safra kanallarının proliferasyonu haricindeki, tüm tedaviyle ilişkili bulguların dozun kesilmesinden 8 hafta sonrasında geriye döndüğü görülmüştür. Advers Etkinin Gözlenmediği En Düşük Doz 0,1 mg/kg/gün olmuştur (4 mg klinik doza göre 0,5 kat maruziyet oranı).

Genotoksisite/karsinojenisite
Pomalidomid, bakteri ve memeli mutasyon deneylerinde, mutajenik olarak bildirilmemiştir ve insan periferik kan lenfositlerinde kromozomal sapmaları veya 2000 mg/kg/güne kadar olan dozların uygulandığı sıçanların kemik iliklerinde polikromatik eritrositlerde mikroçekirdek oluşmasını indüklememiştir. Karsinojenisite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Fertilite ve erken embriyonik gelişim
Sıçanlardaki fertilite ve erken embriyonik gelişim çalışmasında, pomalidomid erkek ve dişi sıçanlara 25, 250 ve 1000 mg/kg/gün dozlarında uygulanmıştır. Gebeliğin 13. günündeki uterus muayenesinde ortalama canlı embriyo sayısında azalma ve tüm doz düzeylerinde implantasyon sonrası canlı embriyo kayıplarında artma görülmüştür. Bu nedenle, bu gözlenen etkiler için Advers Etkinin Gözlenmediği En Düşük Doz <25 mg/kg/gündür (Bu test edilen en düşük dozda EAA_{24s} 39.960 ng.s/mL (nanogram*saat/mililitre) ve maruziyet oranı 4 mg klinik doza göre 99 kattır). Bu çalışmada tedavi edilen erkekler, tedavi edilmemiş dişilerle çiftleştirildiklerinde, tüm uterus parametreleri kontroller ile benzer olmuştur. Bu sonuçlara dayalı olarak, gözlenen etkiler dişilerin tedavi edilmelerine bağlanmıştır.

Embriyo-fetal gelişim
Pomalidomidin, sıçanlar ve tavşanlara majör organogenez sırasında uygulandığında teratojenik olduğu bulunmuştur. Sıçan embriyofetal gelişim toksisite çalışmasında, idrar torbasının yokluğu, tiroit bezinin yokluğu ve lumbal ve torasik vertebral unsurların (merkezi ve/veya nöral

kemerler) birleşmesi ve yanlış dizilmesi şeklindeki malformasyonlar tüm doz düzeylerinde (25, 250 ve 1000 mg/kg/gün) gözlenmiştir.

Bu çalışmada herhangi bir maternal toksisite gözlenmemiştir. Bu nedenle, maternal Advers Etkinin Gözlenmediği En Düşük Doz 1000 mg/kg/gün ve gelişimsel toksisite için Advers Etkinin Gözlenmediği En Düşük Doz <25 mg/kg/gündür (EAA_{24s} Gebeliğin 17. gününde test edilen bu en düşük dozda 34.340 ng.s/mL ve maruziyet oranı 4 mg klinik doza göre 85 kattır). Pomalidomid, tavşanlara 10 ila 250 mg/kg arasında değişen dozlarla uygulandığında, embriyo-fetal malformasyonlar meydana getirmiştir. Tüm dozlarda özellikle 250 mg/kg/gün dozunda kardiyak anomalilerde artma görülmüştür. 100 ve 250 mg/kg/gün dozlarında, implantasyon sonrası kayıplarda hafif artışlar ve fetal vücut ağırlığında hafif azalmalar meydana gelmiştir. 250 mg/kg/gün dozunda, fetal malformasyonlar ekstremite anomalilerini (bükük ve/veya dönmüş ön- ve/veya arka-bacaklar, eklenmemiş veya eksik parmaklar) ve eşlik eden iskelet malformasyonlarını (kemikleşmemiş metakarpal, yanlış dizilmiş falanks ve metakarpal, eksik parmak, kemikleşmemiş falanks ve kısa kemikleşmemiş veya bükülmüş tibia); beyinde orta derecede lateral ventrikül genişlemesini; sağ subklavyen arterin anormal yerleşmesini; akciğerlerde orta lobun olmamasını; düşük-yerleşimli böbreği; değişmiş karaciğer morfolojisini; eksik veya kemikleşmemiş pelvisi; fazladan torasik kaburgalar için artmış bir ortalamayı ve kemikleşmiş tarsallar için azalmış bir ortalamayı içermektedir. 100 ve 250 mg/kg/gün dozlarında maternal vücut kilo alımında hafif azalma, trigliseridlerde belirgin azalma ve mutlak ve göreceli dalak ağırlıklarında belirgin azalma gözlenmiştir. Maternal Advers Etkinin Gözlenmediği En Düşük Doz 10 mg/kg/gün ve gelişimsel Advers Etkinin Gözlenmediği En Düşük Doz <10 mg/kg/gündür (EAA_{24s}, Gebeliğin 19. gününde bu test edilen en düşük dozda 418 ng.s/mL olmuştur ve bu da 4 mg klinik dozdan elde edilen ile benzerdir).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz anhidrus (inek sütünden elde edilir)
Prejelatinize nişasta
Sodyum stearil fumarat
<u>Sert kapsül:</u>
Titanyum dioksit
Patent mavisi V
Sarı demir oksit
Jelatin (sığır jelatini)
İndigotin-FD&C Blue2
Eritrosin- FD&C Red3

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Ürünümüzün primer ambalaj malzemesi PVC/Aklar– Alüminyum folyo blisterdir. Blisterler karton kutular içerisine paketlenir. Bir kutu içerisinde 21 adet sert kapsül blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kapsüller açılmamalı veya ezilmemelidir. Pomalidomid tozu cilt ile temas ederse, cilt hemen ve iyice sabun ve su ile yıkanmalıdır. Pomalidomid mukoz membranlarla temas ederse bol su ile yıkanmalıdır.

Sağlık uzmanları ve bakıcılar, blister veya kapsülü tutarken tek kullanımlık eldivenler giymelidir. Eldivenler cildin maruz kalmasını önlemek için işi bittikten sonra dikkatlice çıkarılmalı, sızdırmaz plastik polietilen torbaya konulmalı ve bölgesel gerekliliklere uygun olarak atılmalıdır. Daha sonra eller su ve sabunla iyice yıkanmalıdır. Hamile olan veya hamile olabileceğinden şüphelenen kadınlar, blister veya kapsülü tutmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
DEVA Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No:1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL
Tel: 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24
E-posta: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI
2019/620

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 25.11.2019
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ