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

IMNOVID 2 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Pomalidomid 2 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül
IMNOVID 2 mg sert kapsül: Opak koyu mavi kılıflı ve opak turuncu gövdeli, üzeri beyaz renkte "POML 2 mg" baskılı, büyüklüğü 2 olan, sert jelatin kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

IMNOVID, 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 üç 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 üç 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.

Önerilen başlangıç dozu, tekrarlanan 28 günlük siklüsler halinde 1 ve 21. günler arası günde bir defa ağızdan 4 mg pomalidomiddir. Deksametazon için önerilen doz, her 28 günlük tedavi siklüsünün 1, 8, 15 ve 22. günlerinde günde bir defa ağızdan 40 mg'dır. Deksametazonun başlangıç dozu >75 yaş hastalar için her 28 günlük tedavi siklüsünün 1, 8, 15 ve 22. günlerinde günde bir defa ağızdan 20 mg'dır.

Klinik veya laboratuvar bulgularına göre doza devam edilebilir veya doz ayarlaması yapılabilir.

Hastalık progresyonunda tedavi kesilmelidir.

Pomalidomid doz ayarlaması veya pomalidomide ara verilmesi
Hematolojik advers reaksiyonlarla ilgili olarak pomalidomid tedavisine ara verilmesi ve dozunun azaltılması ile ilgili bilgiler, aşağıda yer alan tabloda özetlenmiştir:

- Pomalidomidin doz ayarlaması için bilgiler

Toksisite	**Doz ayarlaması**
Nötropeni • MNS* <0,5x10^9/L veya Febril nötropenik ateş (ateş ≥38,5°C ve MNS <1x 10^9/L)	Pomalidomid tedavisine ara verilir, haftalık TKS** takibi yapılır.
• MNS ≥1x 10^9/L'ye döndüğünde	Pomalidomid tedavisine günlük 3 mg doz ile tekrar başlanır.
• Takip eden <0,5x 10^9/L'nin altına her düşüşte	Pomalidomid tedavisine ara verilir.
• MNS ≥1x10^9/L'ye döndüğünde	Pomalidomid tedavisine önceki dozdan 1 mg daha düşük dozla devam edilir.
Trombositopeni • Trombosit sayısı <25x 10^9/L	Pomalidomid tedavisine ara verilir, haftalık TKS** takibi yapılır.
• Trombosit sayısı ≥50x 10^9/L'ye döndüğünde	Pomalidomid tedavisine günlük 3 mg doz ile tekrar başlanır.
• Takip eden <25x 10^9/L'nin altına her düşüşte	Pomalidomid tedavisine ara verilir.
• Trombosit sayısı ≥50x10^9/L'ye döndüğünde	Pomalidomid tedavisine önceki dozdan 1 mg daha düşük dozla devam edilir.

*MNS–Mutlak Nötrofil Sayısı; **TKS–Tam Kan Sayımı

Yeni bir pomalidomid siklusunu başlatmak için, nötrofil sayısının ≥1x10^9/L ve trombosit sayısının ≥50x 10^9/L olması gerekmektedir.

Nötropeni durumunda, hekim büyüme faktörlerinin kullanımını göz önünde bulundurmalıdır.

Pomalidomid ile ilişkili olduğu düşünülen diğer 3. veya 4. derece advers reaksiyonlar için, tedavi durdurulur ve hekimin kararına göre advers reaksiyon 2. veya daha düşük dereceye döndüğünde önceki dozdan 1 mg daha düşük dozda tedaviye tekrar başlanır.

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

İkinci-üçüncü derece deri döküntüsünde pomalidomide ara verilmesi veya ilacın kesilmesi düşünülmelidir.
Pomalidomid, anjiyoödem, 4. derece döküntü, eksfolyatif ya da büllöz döküntü veya Stevens-Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ya da Eozinofili ve Sistemik

Semptomlar ile Seyreden İlaç Reaksiyonları (DRESS) şüphesi olduğunda bırakılmalı ve bu reaksiyonlar nedeniyle bırakıldıktan sonra tekrar başlatılmamalıdır.

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

- 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 tekrar başlandığında doz bir düzey azaltılır ve H_2 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 tekrar başlandığında, doz bir düzey* azaltılır.
Kas güçsüzlüğü ≥2. Derece	Kas güçsüzlüğü ≤1. dereceye dönene kadar tedaviye ara verilir. Tedaviye bir düşük doz düzeyi* ile tekrar başlanır.
Hiperglisemi ≥3. Derece	Doz, bir düzey* azaltılır. Gerektiğinde insülin veya oral hipoglisemik ilaçlarla tedavi edilir.
Akut pankreatit	Hastada deksametazon tedavi rejimi kesilir.
Diğer ≥ 3. Derece deksametazonla ilgili advers reaksiyonlar	Advers reaksiyonlar ≤2. dereceye dönene kadar deksametazon dozu durdurulur. Bir düşük doz düzeyi* ile tekrar başlanır.

*Deksametazon doz azaltma düzeyleri:
Doz azaltma düzeyleri (≤75 yaş): Her bir 28 günlük tedavi siklusunun 1, 8, 15 ve 22. günlerinde, başlangıç dozu olarak 40 mg; doz düzeyi-1 için 20 mg; doz düzeyi-2 için 10 mg kullanılır.
Doz azaltma düzeyleri (>75 yaş): Her bir 28 günlük tedavi siklusunun 1, 8, 15 ve 22. günlerinde, başlangıç dozu olarak 20 mg; doz düzeyi-1 için 12 mg; doz düzeyi-2 için 8 mg kullanılır.
Toksisitelerin düzelmesi 14 günden fazla sürerse, deksametazon dozu bir düzey azaltılacaktır.

Uygulama şekli:
Oral yolla kullanım
IMNOVID sert kapsül, her gün aynı saatte alınmalıdır. Kapsüller açılmamalı, kırılmamalı veya çiğnenmemelidir. 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 >2,0 mg/dL olan hastalar, klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Karaciğer yetmezliğinin, pomalidomidin farmakokinetiği üzerinde hafif bir etkisi vardır (bakınız 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 pamolidomidin uygun bir kullanımı yoktur.

Geriyatrik popülasyon:
Pomalidomid için herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir. 75 yaş üzeri hastalar için, deksametazonun başlangıç dozu her 28 günlük tedavi siklüsünün 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 (bakınız bölüm 4.4 ve 4.6),
- Gerekli doğum kontrol önlemlerini takip edemeyen veya önlemlerine uyamayan erkek hastalar (bakınız bölüm 4.4),
- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bakınız 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 (bakınız bölüm 5.3).

Çocuk doğurma potansiyeli olmadığını gösteren güvenilir kanıtlara sahip olanların dışındaki tüm hastalarda, gebelik önleme programı koşullarına mutlaka tam olarak uyulmalıdır.

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 4 hafta önce, tüm tedavi boyunca (doza ara vermeler de dahil olmak üzere) ve tedavinin sonlanmasından 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, her 4 haftada bir gebelik testi yapılması gereğini anlaması ve kabul etmesi,
- Pomalidomid kullanımı ile ilgili tehlikeleri ve gerekli önlemleri anladığını belirtmesi.

İlacı reçeteleyen, 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 4 hafta öncesinden başlayarak, tedavi sırasında ve pomalidomid tedavisinden 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 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 (bakınız 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 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 pomalidomidi bıraktıktan sonra 7 gün süreyle kan, semen veya sperm bağışı yapmamalıdır.

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 kişi beklenen teratojenik risk ve Gebelik Önleme Programında belirtilen sıkı gebelik önleme tedbirleri hakkında erkek ve kadın hastaları bilgilendirmelidir ve hastalara uygun hasta eğitim broşürü, hasta kartı ve/veya ülkede uygulanan hasta kartı sistemine göre eşdeğer bir materyal sağlamalıdır. Ulusal Sağlık Otoritesi ile işbirliği içerisinde ulusal kontrollü dağıtım sistemi uygulamaya koyulmuştur. Bu kontrollü dağıtım sistemi, reçete edilme ve/veya dağıtım için hasta kartı ve/veya eşdeğer bir materyalin kullanımını 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, maksimum 4 hafta süreli ve diğer tüm hastalar için verilen reçeteler maksimum 12 hafta süreli olabilir.

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 eşzamanlı kullanımı sırasında, hastaları gözlemelidir (bakınız 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 (bakınız bölüm 4.2). Hastaların, kan ürünü desteği ve/veya büyüme faktörleri kullanması gerekli olabilir.

Tromboembolik olaylar
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. 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.

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 ve pulmoner ödemi içeren kalp yetmezliği olayları (bakınız bölüm 4.8) bildirilmiştir. Pomalidomid alan bu hastaların tedavisi düşünüldüğünde, kalp yetmezliği belirti veya semptomlarının 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 (bakınız 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 ve SJS, TEN ve DRESS'i içeren ciddi dermatolojik reaksiyonlar bildirilmiştir (bakınız 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, durumunda pomalidomid kalıcı olarak kesilmelidir.

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 (bakınız 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.

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.

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

IMNOVID 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.

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 ilaç-ilaç etkileşmelerine neden olması beklenmemektedir. Bu tür ilaç-ilaç etkileşim potansiyeli, pomalidomidin kombine oral kontraseptiflerin farmakokinetiği üzerine potansiyel etkisi dahil olmak üzere, klinik olarak değerlendirilmemiştir (bakınız 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 eşzamanlı uygulanmasının, pomalidomide maruziyet üzerinde klinik olarak anlamlı etkisi bulunmamaktadır. Güçlü CYP1A2 inhibitörü olan fluvoksaminin pomalidomid ile ketokonazol varlığında eşzamanlı 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 eşzamanlı 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 eşzamanlı 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) eşzamanlı 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 iliskin 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 (bakınız bölüm 4.3 ve 4.4).
Pomalidomid gebelik boyunca ve gebeliği önlemek için tüm koşullara uyulmadıkça, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebelik dönemi
IMNOVID gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. kısım 4.3).
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).

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 (bakınız 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

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 (%4,0), nötropeni (%2,0), trombositopeni (%1,7) ve VTE advers reaksiyonlarıdır (%1,7).

Advers reaksiyonlar daha sık olarak pomalidomid ile tedavinin ilk 2 siklüsü sırasında ortaya çıkma eğilimi göstermektedir.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Pomalidomid ve deksametazon ile tedavi edilen hastalarda gözlenen advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfına (SOS) ve tüm advers reaksiyonların sıklığına ve 3. veya 4. derece advers reaksiyonlara göre aşağıda Tablo 1'de listelenmiştir.

Advers reaksiyonların sıklıkları, CC-4047-MM-003 (n=302) çalışmasının pomalidomid artı deksametazon kolunda ve pazarlama sonrası verilerden bildirilmiş olan sıklıklardır. 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

(≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden yola çıkarak tahmin edilemiyor).

Tablo 1. Pomalidomid ve deksametazon ile tedavi edilen hastalarda gözlenen Advers Reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	**Tüm Advers Reaksiyonlar/Sıklık**	**3−4. Derece Advers Reaksiyonlar /Sıklık**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok Yaygın: Pnömoni (bakteriyel, viral, mantar ve fırsatçı enfeksiyonlar dahil) Yaygın: Nötropenik sepsis Bronkopnömoni Bronşit Solunum yolu enfeksiyonu Üst solunum yolu enfeksiyonu Nazofarenjit Herpes zoster Bilinmiyor: Hepatit B reaktivasyonu	 Yaygın: Nötropenik sepsis Pnömoni (bakteriyel, viral, mantar e ve fırsatçı enfeksiyonlar dahil) Bronkopnömoni Solunum yolu enfeksiyonu Üst solunum yolu enfeksiyonu Yaygın olmayan: Bronşit Herpes zoster Bilinmiyor: Hepatit B reaktivasyonu
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler dahil olmak üzere)	Yaygın olmayan: Deride bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom	Yaygın olmayan: Deride bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok Yaygın: Nötropeni Trombositopeni Lökopeni Anemi Yaygın: Febril nötropeni Pansitopeni*	Çok Yaygın: Nötropeni Trombositopeni Anemi Yaygın: Febril nötropeni Lökopeni Pansitopeni*
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın: Anjiyoödem* Ürtiker*	Yaygın olmayan: Anjiyoödem* Ürtiker*

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	Tüm Advers Reaksiyonlar/Sıklık	3−4. Derece Advers Reaksiyonlar /Sıklık
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok Yaygın: İştah azalması Yaygın: Hiperkalemi Hiponatremi Hiperürisemi* Yaygın olmayan: Tümör lizis sendromu*	 Yaygın: Hiperkalemi Hiponatremi Hiperürisemi* Yaygın olmayan: İştah azalması Tümör lizis sendromu*
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın: Konfüzyon	Yaygın: Konfüzyon
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın: Bilinç düzeyinin baskılanması Periferik duyusal nöropati Baş dönmesi Tremor Intrakranial hemoraji* Yaygın olmayan Serebrovasküler olay*	Yaygın: Bilinç düzeyinin baskılanması Yaygın olmayan: Periferik duyusal nöropati Baş dönmesi Tremor Intrakranial hemoraji Serebrovasküler olay
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın: Vertigo	Yaygın: Vertigo
Kardiyak hastalıklar	Yaygın: Kalp yetmezliği* Atriyal fibrilasyon* Miyokard enfarktüsü*	Yaygın: Kalp yetmezliği* Atriyal fibrilasyon* Yaygın olmayan: Miyokard enfarktüsü*
Vasküler hastalıklar	Yaygın: Derin ven trombozu	 Yaygın olmayan: Derin ven trombozu
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Çok Yaygın: Dispne Öksürük Yaygın: Pulmoner embolizm Epistaksis* İntersitisyel akciğer hastalığı*	 Yaygın: Dispne Yaygın olmayan: Pulmoner embolizm Öksürük Epistaksis* İntersitisyel akciğer hastalığı*

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	Tüm Advers Reaksiyonlar/Sıklık	3−4. Derece Advers Reaksiyonlar /Sıklık
Gastrointestinal hastalıklar	Çok Yaygın: Diyare Bulantı Konstipasyon Yaygın: Kusma Gastrointestinal kanama	 Yaygın: Diyare Kusma Konstipasyon Yaygın olmayan: Bulantı Gastrointestinal kanama
Hepatobiliyer hastalıklar	Yaygın olmayan: Hiperbilirubinemi Hepatit*	Yaygın olmayan: Hiperbilirubinemi
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın: Deri döküntüsü Prurit Bilinmiyor: Eozinofili ve Sistemik Semptomlar ile Seyreden İlaç Reaksiyonları * Toksik epidermal nekroliz * Stevens-Johnson Sendromu*	Yaygın: Deri döküntüsü Bilinmiyor: Eozinofili ve Sistemik Semptomlar ile Seyreden İlaç Reaksiyonları * Toksik epidermal nekroliz * Stevens-Johnson Sendromu*
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Çok Yaygın: Kemik ağrısı Kas spazmları	 Yaygın: Kemik ağrısı Yaygın olmayan: Kas spazmları
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın: Böbrek yetmezliği Üriner retansiyon	Yaygın: Böbrek yetmezliği Yaygın olmayan: Üriner retansiyon
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Yaygın: Pelvik ağrı	Yaygın: Pelvik ağrı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok Yaygın: Yorgunluk Pireksi Periferik ödem	 Yaygın: Yorgunluk Pireksi Periferik ödem

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	Tüm Advers Reaksiyonlar/Sıklık	3−4. Derece Advers Reaksiyonlar /Sıklık
Laboratuvar bulguları	Yaygın: Nötrofil sayısında azalma Beyaz kan hücresi sayısında azalma Trombosit sayısında azalma Alanin aminotransferaz düzeylerinde artma Kanda ürik asit artışı*	Yaygın: Nötrofil sayısında azalma Beyaz kan hücresi sayısında azalma Trombosit sayısında azalma Alanin aminotransferaz düzeylerinde artma Yaygın olmayan: Kanda ürik asit artışı*

*Klinik çalışma verilerine dayanan sıklıklarla pazarlama sonrası verilerden belirlenmiş

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Teratojenisite

Pomalidomid yapısal olarak talidomid ile benzerdir. Talidomid insanlarda teratojenik etkisi oluğu 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 (bakınız bölüm 4.4).

Nötropeni ve trombositopeni

Nötropeni, pomalidomid ve düşük doz deksametazon (Pom + DD-Deks) kullanan hastaların %45,3'ünde ve yüksek doz deksametazon (YD-Deks) kullanan hastaların %19,5'inde ortaya çıkmıştır. 3. veya 4. derece nötropeni Pom + DD-Deks kullanan hastaların %41,7'sinde, YD-Deks kullanan hastaların %14,8'inde gelişmiştir. Pom + DD-Deks ile tedavi edilen hastalarda nötropeni seyrek olarak ciddidir (hastaların %2'si), tedavinin kesilmesine neden olmamıştır ve hastaların %21'inde tedaviye ara verilmesiyle ve %7,7'sinde de doz azaltımı ile ilişkilendirilmiştir.

Febril nötropeni (FN), Pom + DD-Deks kullanan hastaların %6,7'sinde görülmüştür ve YD-Deks kullanan hastaların hiçbirinde görülmemiştir. Tamamının 3. veya 4. derece olduğu bildirilmiştir. FN, hastaların %4,0'ünde ciddi olarak bildirilmiştir. Hastaların %3,7'sinde FN nedeniyle tedaviye ara verilirken %1,3'ünde doz azaltılmış ancak tedavinin kesilmesine neden olmamıştır.

Trombositopeni, Pom + DD-Deks kullanan hastaların %27,0'sinde ve YD-Deks kullanan hastaların %26,8'inde ortaya çıkmıştır. 3. veya 4. Derece trombositopeni, Pom + DD-Deks kullanan hastaların %20,7'sinde ve YD-Deks kullanan hastaların %24,2'sinde gözlemlenmiştir. Pom + DD-Deks ile tedavi edilen hastalarda trombositopeni, hastaların %1,7'sinde ciddi olarak bildirilmiş; hastaların %6,3'ünde dozun azaltılmasına, %8'inde tedaviye ara verilmesine ve %0,7'sinde tedavinin kesilmesine neden olmuştur (bakınız bölüm 4.2 ve 4.4).

Enfeksiyon

Enfeksiyon en sık görülen hematolojik olmayan toksisite olmuştur; Pom + DD-Deks kullanan hastaların %55,0'inde ve YD-Deks kullanan hastaların %48,3'ünde ortaya çıkmıştır. Yaklaşık olarak bu enfeksiyonların yarısı 3. veya 4. derecedir (Pom + DD-Deks ile tedavi edilen hastaların %24,0'ü ve YD-Deks kullanan hastaların %22,8'i.)

Pom+DD-Deks ile tedavi edilen hastalarda pnömoni ve üst solunum yolu enfeksiyonları en sık bildirilen enfeksiyonlar olmuştur (sırasıyla hastaların %10,7 ve %9,3'ünde); bildirilen

enfeksiyonların %24,3'ü ciddi ve %2,7'si fatal enfeksiyonlardır (5. derece). Pom + DD-Deks ile tedavi edilen hastalarda enfeksiyonlar hastaların %2,0'sinde tedavinin kesilmesine, %14,3'ünde tedaviye ara verilmesine ve %1,3'ünde dozun azaltılmasına neden olmuştur.

Tromboembolik olaylar
Venöz embolik veya trombotik olaylar (VTE), Pom + DD-Deks kullanan hastaların %3,3'ünde ve YD-Deks kullanan hastaların %2,0'sinde ortaya çıkmıştır. 3. veya 4. derece reaksiyonlar, Pom+DD-Deks kullanan hastaların %1,3'ünde ortaya çıkarken, YD-Deks kullanan hastaların hiçbirinde görülmemiştir. Pom + DD-Deks ile tedavi edilen hastalarda, VTE hastaların %1,7'sinde ciddi olarak bildirilmiştir, klinik çalışmalarda herhangi bir fatal reaksiyon bildirilmemiştir ve VTE tedavisinin kesilmesi ile ilişkilendirilmemiştir.

Asetilsalisilik asit (ve yüksek riskli bireylerde diğer antikoagülanlar) ile profilaksi, klinik çalışmalardaki tüm hastalar için zorunlu tutulmuştur. Antikoagülan tedavi (kontrendike olmadıkça) önerilmektedir (bakınız bölüm 4.4).

Periferik nöropati
Devam etmekte olan ≥2. derece periferik nöropatisi olan hastalar, klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Çoğunlukla 1. veya 2. derece olan periferik nöropati, Pom + DD-Deks kullanan hastaların %12,3'ünde ve YD-Deks kullanan hastaların %10,7'sinde ortaya çıkmıştır. 3. veya 4. derece reaksiyonlar, Pom + DD-Deks kullanan hastaların %1,0'inde ve YD-Deks kullanan hastaların %1,3'ünde ortaya çıkmıştır. Klinik çalışmalarda Pom + DD-Deks ile tedavi edilen hastalarda, herhangi bir ciddi periferik nöropati reaksiyonu bildirilmemiştir ve periferik nöropati hastaların %0,3'ünde tedavinin kesilmesine yol açmıştır (bakınız bölüm 4.4).

Nöropatinin ortaya çıkmasına kadar geçen medyan süre 2,1 hafta olup, bu değer 0,1 ila 48,3 hafta arasında değişmektedir. Nöropatinin ortaya çıkmasına kadar geçen medyan süre Pom + DD-Deks kullanan hastalara kıyasla YD-Deks kullanan hastalarda daha kısa olmuştur (2,1 haftaya karşılık 1,3 hafta).

Nöropatinin iyileşmesine kadar geçen medyan süre, Pom + DD-Deks kullanan hastalarda 22,4 hafta ve YD-Deks kullanan hastalarda 13,6 hafta olmuştur. %95 güven aralığı alt sınırı, Pom + DD-Deks ile tedavi edilen hastalarda 5,3 hafta ve YD-Deks kullanan hastalarda 2,0 hafta olmuştur.

Hemoraji
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.

Alerjik reaksiyonlar ve ciddi deri reaksiyonları
Pomalidomid kullanımı ile anjioödem 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 (bakınız bölüm 4.4).

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; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Sağlıklı gönüllülerde, Pomalidomid'in 50 mg'a kadar çıkan tek doz ve multipl miyelomlu hastalarda günde bir defa çoklu 10 mg dozlarında çalışma yapılmış olup doz aşımıyla ilişkili olarak ciddi advers reaksiyonlar bildirilmemiştir. 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.

Klinik etkililik ve güvenlilik
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 siklüsün 1 ila 21. günlerinde oral yolla 4 mg pomalidomid verilmiştir. DD-Deks (40 mg) 28 günlük her bir siklünün 1, 8, 15 ve 22. günlerinde günde bir defa uygulanmıştır. YD-Deks kolu için, deksametazon (40 mg) 28 günlük (her bir) siklünün 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: 13,0; 20,1); tahmin edilen

26 haftalık olaysız sağkalım oranı %35,99 (± %3,46) olmuştur. YD-Deks kolunda medyan PFS süresi 8,0 hafta (%95 GA: 7,0; 9,0); 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 2'de özetlenmiştir. ITT popülasyonunda PFS için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 1'de gösterilmektedir.

Tablo 2: 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 (100,0)	153 (100,0)
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	8,0
Çift yönlü %95 GA[b]	[13,0; 20,1]	[7,0; 9,0]
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.

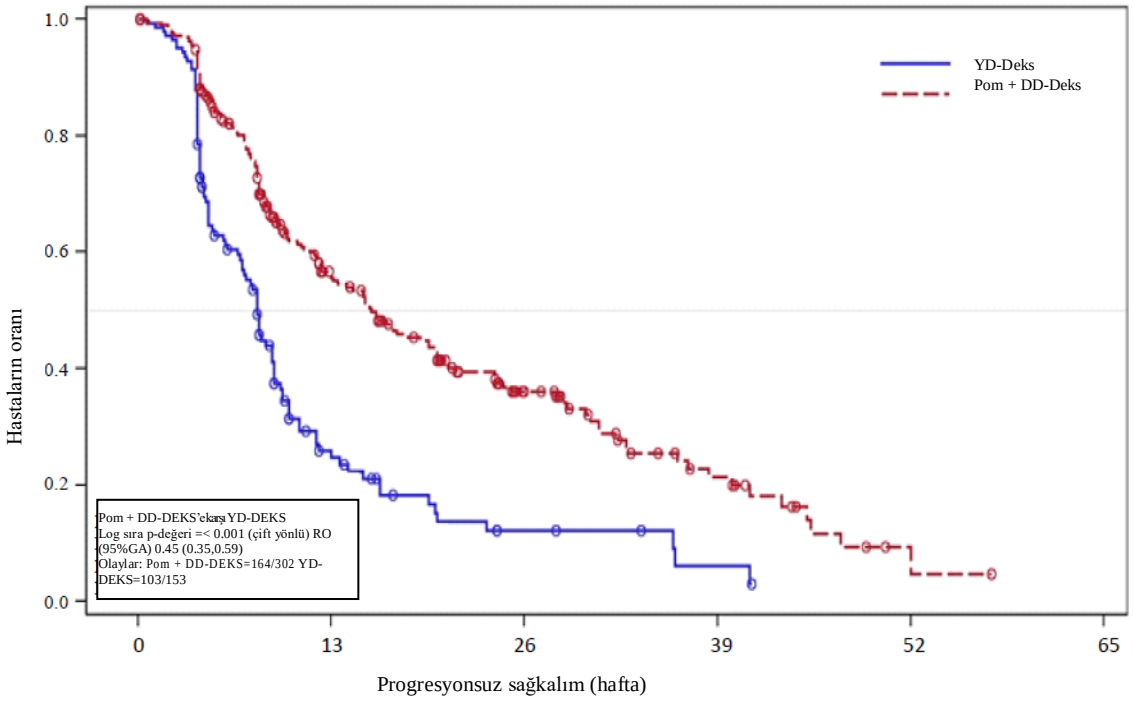
[b] Medyan progresyonsuz sağkalım süresi için %95 güven aralığı.

[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 1: 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 3'de özetlenmiştir. ITT popülasyonunda genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 2'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.

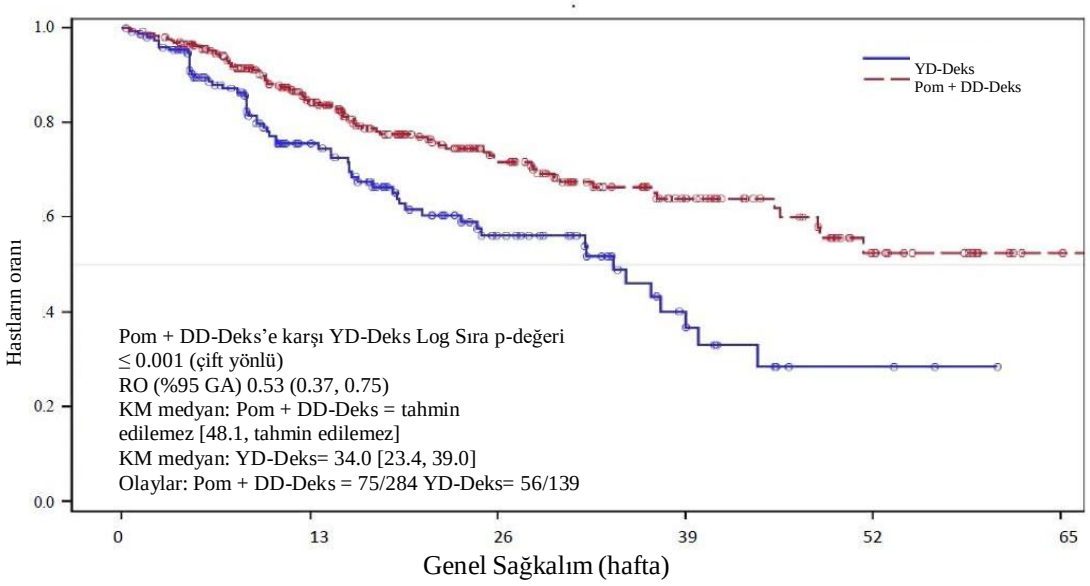
Tablo 3: Genel Sağkalım: ITT Popülasyonu

	İstatistikler	Pom + DD-Deks (N=302)	YD-Deks (N=153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Sansürlenmiş	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Ölen	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Sağkalım Süresi (hafta)	Medyan[a]	tahmin edilemez	34,0
	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 2: Genel Sağkalım için Kaplan-Meier Eğrisi (ITT Popülasyonu)



Veri kesim tarihi: 07 Eylül 2012

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. *In 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. *In 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 eşzamanlı 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 eşzamanlı 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 eşzamanlı 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.

In 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 eşzamanlı uygulandığında, klinik olarak anlamlı ilaç-ilaç 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 %127,0] %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 %70,0] %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 (bakınız bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon:
Pomalidomidin pediyatrik veya ergen (<18 yaş) bireylere uygulanması ile ilgili veri bulunmamaktadır.

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 (bakınız bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlanan doz toksisite çalışmaları
Sıçanlarda, pomalidomid 50, 250 ve 1000 mg/kg/gün dozunda 6 ay süreyle kronik olarak uygulandığında iyi tolere edilmiştir. 1000 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} 39960 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 34340 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

Mannitol (E421)
Prejelatinize nişasta
Sodyum stearil fumarat
Jelatin (sığırdan elde edilmiştir)
Titanyum dioksit (E171)
İndigo karmin (E132)
Sarı demir oksit (E172)
Eritrosin (E 127)
Beyaz mürekkep [Şellak, Titanyum dioksit (E171), Simetikon, Propilen glikol (E1520) ve Amonyum hidroksit (E527)]

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

21 kapsül içeren ambalajda kapsüller Polivinil klorür (PVC)/poliklorotrifloroetilen (PCTFE) blisterlerde, bastırarak açılan alüminyum folyo içerisinde paketlenmiştir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Er-Kim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Beşiktaş-İstanbul
Tel: 0212 275 39 68 Faks: 0212 211 29 77
e-mail: erkim@erkim-ilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2018/719

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18/12/2018
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ