

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik 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 4 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Pomalidomid 4 mg

Yardımcı maddeler:

Mannitol	101.00 mg
Sodyum stearil fumarat	0.60 mg

Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül

IMNOVID 4 mg sert kapsül: Opak koyu mavi kılıflı ve opak mavi gövdeli, üzeri beyaz renkte “POML 4 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.

IMNOVID için önerilen başlangıç dozu, tekrarlanan 28 günlük sikluslar halinde 1-21 arası günlerde günde bir defa ağızdan 4 mg’dır. Dekametazon için önerilen doz, her 28 günlük tedavi siklusünün 1, 8, 15 ve 22. günlerinde günde bir defa ağızdan 40 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

Toksiste	Doz ayarlaması
<u>Nötropeni</u> MNS* $<0.5 \times 10^9/L$ veya Febril nötropeni (ateş $\geq 38.5^\circ C$ ve MNS $<1 \times 10^9/L$)	Pomalidomid tedavisine ara verilir, haftalık TKS** takibi yapılır.
MNS $\geq 1 \times 10^9/L$'ye döndüğünde	Pomalidomid tedavisine günlük 3 mg doz ile tekrar başlanır.
Takip eden $<0.5 \times 10^9/L$'nin altına her düşüşte	Pomalidomid tedavisine ara verilir.
MNS $\geq 1 \times 10^9/L$'ye döndüğünde	Pomalidomid tedavisine önceki dozdan 1 mg düşük dozla devam edilir.
<u>Trombositopeni</u> Trombosit sayısı $<25 \times 10^9/L$	Pomalidomid tedavisine ara verilir, haftalık TKS** takibi yapılır.
Trombosit sayısı $\geq 50 \times 10^9/L$'ye döndüğünde	Pomalidomid tedavisine günlük 3 mg doz ile tekrar başlanır.
Takip eden $<25 \times 10^9/L$'nin altına her düşüşte	Pomalidomid tedavisine ara verilir.
Trombosit sayısı $\geq 50 \times 10^9/L$'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 $\geq 1 \times 10^9/L$ ve trombosit sayısının $\geq 50 \times 10^9/L$ 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.

- Deksametazon doz ayarlaması için bilgiler

Toksosite	Doz Değişikliği
Dispepsi = 1-2. Derece	Aynı dozda devam edilir ve histamin (H2) blokörleri veya eşdeğerleri ile tedavi edilir. Semptomlar devam ederse, doz bir düzey* azaltılır.
Dispepsi ≥ 3 . Derece	Semptomlar kontrol altına alınana kadar tedaviye ara verilir. Tedaviye tekrar başlandığında doz bir düzey azaltılır ve H2 blokörü veya eşdeğeri eklenir.
Ödem ≥ 3 . Derece	Gerektiğinde diüretikler kullanılır ve doz bir düzey* azaltılır.
Konfüzyon veya duyu 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.
Deksametazonla ilişkili diğer ≥ 3 . Derece advers olaylar	Advers olaylar ≤ 2 . dereceye dönene kadar deksametazon dozu durdurulur. Bir düşük doz düzeyi* ile tekrar başlanır.

*Deksametazon doz azaltma düzeyleri:

Doz azaltma düzeyleri (≤ 75 yaş): Her 28 günlük tedavi siklusunun 1, 8, 15 ve 22. günlerinde, başlangıç dozu 40 mg; doz düzeyi -1 20 mg; doz düzeyi -2 10 mg.

Doz azaltma düzeyleri (> 75 yaş): Her 28 günlük tedavi siklusunun 1, 8, 15 ve 22. günlerinde, başlangıç dozu 20 mg; doz düzeyi -1 12 mg; doz düzeyi -2 8 mg.

Toksisitelerin düzelmesi 14 günden fazla sürerse, deksametazon dozu bir düzey azaltılacaktır.

Uygulama şekli:

Oral yolla kullanım

IMNOVID kapsül, her gün aynı saatte alınmalıdır. Kapsüller açılmamalı, kırılmamalı veya çiğnenmemelidir. Kapsüller bir bütün halinde, tercihen suyla birlikte, gıda ile veya yalnız başına yutulmalıdır. Hasta bir gün IMNOVID almayı unutursa, ertesi gün reçete edilmiş olan normal dozu planlandığı şekilde kullanılmalıdır. Hastalar, daha önceki günlerde unutulmuş dozu telafi etmek için dozu ayarlamamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan bireylerde pomalidomid ile herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 45 mL/dk) olan hastalar, klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Böbrek yetmezliği olan hastaların, advers reaksiyonlar açısından dikkatle takip edilmeleri gerekir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan bireylerde pomalidomid ile herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Serum total bilirubin değerleri >2.0 mg/dL olan hastalar, klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Karaciğer yetmezliği olan hastaların, advers reaksiyonlar açısından dikkatle takip edilmeleri gerekir.

Pediyatrik popülasyon:

IMNOVID'in, 0-17 yaş arası çocuklarda multipl miyelom endikasyonu için kullanımı uygun değildir.

Geriatrik popülasyon:

Pomalidomid için herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir. 75 yaş üzeri hastalar için, deksametazonun başlangıç dozu her 28 günlük tedavi siklusünün 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
- Uzman bir jinekolog tarafından onaylanan prematüre over yetmezliği
- Bilateral salpingo-ooferektomi veya histerektomi hikayesi
- XY genotipi, Turner sendromu, uterus agenezi

* Kanser tedavisini takip eden veya laktasyon sürecindeki amenore, çocuk doğurma potansiyelini ekarte ettirmez.

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 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 kontraseptif önlemlere başlaması gerektiğini anlaması,
- Teyit edilmiş tubal sterilizasyon haricinde, her 4 haftada bir gebelik testi yapılması gerektiğini 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 insan semenine geçebildiğini göstermiştir. Önlem olarak, 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 sırasında 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 gebe 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 salınan rahim içi araçlar (RİA)
- Depo medroksiprogesteron asetat
- 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 alan multipl miyelomlu hastalarda artan venöz

tromboembolizm riski nedeniyle, kombine oral kontraseptif haplar önerilmemektedir (bakınız 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. Deksa-metazon 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.

Erkekler

Pomalidomid tedavi sırasında insan semeninde bulunmaktadır. Önlem olarak ve böbrek yetmezliği gibi potansiyel olarak eliminasyon süresinin uzun olduğu özel popülasyonlar göz önünde bulundurularak, pomalidomid kullanan tüm erkek hastalar, vazektomi geçirenler dahil, eşlerinin gebe ya da 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. Erkek hastalar tedavi sırasında (tedaviye ara vermeler de dahil olmak üzere) ve pomalidomid kullanımını bıraktıktan sonra 7 gün süreyle semen veya sperm bağışı yapmamalıdır.

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 pomalidomid 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. İlaç 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. İdeal olarak 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, nötropeniye 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. Tam kan sayımları başlangıçta, ilk 8 hafta boyunca haftada bir ve sonrasında ayda bir olarak izlenmelidir. 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 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. Antikoagülasyon tedavi (kontrendike olmadıkça) (asetil salisilik asit, varfarin, heparin veya klopidoğrel 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 tedavisi almışlardır. Eritropoietik ilaçların kullanılması, tromboembolizm dahil trombotik olaylar için bir risk taşır. Bu nedenle, eritropoietik ilaçların yanı sıra tromboembolik olayların riskini artıracabilecek 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. Bu tür hastaların pomalidomid ile tedavisi düşünüldüğünde gerekli dikkat gösterilmelidir.

Tümör liziz sendromu

Tümör liziz sendromu ortaya çıkabilir. Tümör liziz 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 ikinci primer maligniteler bildirilmiştir. 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

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.

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.

IMNOVID kapsüller mannitol ihtiva eder. Mannitolün hafif derecede laksatif etkisi olabilir.

IMNOVID kapsüller sodyum stearil fumarat ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlere IMNOVID'in 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 IMNOVID'e etkisi

Pomalidomid, CYP1A2 ve CYP3A4/5 tarafından kısmi olarak metabolize edilir. Ayrıca P-glikoprotein 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 maruziyeti %90 güven aralığı ile [%88 ila %122] %104 oranında artırmıştır. 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.

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 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. 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).

Gebelik dönemi

Pomalidomidin insanlarda teratojenik etkisi olması beklenmektedir. Pomalidomid gebelik boyunca ve gebeliği önlemek için tüm koşullara uyulmadıkça, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3 ve 4.4).

Laktasyon dönemi

Pomalidomidin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Pomalidomid anneye uygulandıktan sonra, emziren sıçanların sütünde tespit edilmiştir. Emmekte olan bebeklerde pomalidomide bağlı advers reaksiyon görülme olasılığı nedeniyle, ürünün anne için olan önemi dikkate alınarak, emzirmenin mi kesileceğine yoksa tedavinin mi kesileceğine dair bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Pomalidomidin hayvanlarda fertilitiyi 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

IMNOVID'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerine hafif veya orta derecede bir etkisi bulunmaktadır.

Pomalidomid kullanımı ile yorgunluk, bilinç düzeyinin baskılanması, 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; pnömoni (%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; pnömoni (%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 siklusu sırasında ortaya çıkma eğilimi göstermektedir.

Advers reaksiyonların tablolştırılmış listesi

CC-4047-MM-003 randomize çalışmasında, nüks ve dirençli multipl miyelomu olan 302 hasta, haftada bir defa düşük doz deksametazon ile kombinasyon halinde her 28 günlük siklusun 21 günü boyunca, günde bir defa 4 mg pomalidomid kullanmıştır.

Pomalidomid ve deksametazon ile tedavi edilen hastalarda gözlenen advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfına (SOC) ve tüm advers reaksiyonların sıklığına ve 3 veya 4. derece advers reaksiyonlara göre aşağıdaki tabloda listelenmiştir.

Advers reaksiyonların sıklıkları, CC-4047-MM-003 çalışmasının pomalidomid ve deksametazon kolunda (n=302) bildirilmiş olan sıklıklardır. Her SOC ve sıklık gruplamasında, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasıyla sunulmaktadır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden yola çıkarak tahmin edilemiyor).

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	Tüm Advers Reaksiyonlar/Sıklık	3–4. Derece Advers Reaksiyonlar /Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok Yaygın: Pnömoni Yaygın: Nötropenik sepsis Bronkopnömoni Bronşit Solunum yolu enfeksiyonu Üst solunum yolu enfeksiyonu Nazofarenjit	Yaygın: Nötropenik sepsis Pnömoni Bronkopnömoni Solunum yolu enfeksiyonu Üst solunum yolu enfeksiyonu Yaygın olmayan: Bronşit
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok Yaygın: Nötropeni Trombositopeni Lökopeni Anemi Yaygın: Febril nötropeni	Çok Yaygın: Nötropeni Trombositopeni Anemi Yaygın: Febril nötropeni Lökopeni
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok Yaygın: İştah azalması Yaygın: Hiperkalemi Hiponatremi	Yaygın: Hiperkalemi Hiponatremi Yaygın olmayan: İştah azalması
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın: Konfüzyon	Yaygın: Konfüzyon
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın: Bilinç düzeyinin baskılanması Periferik sensoryal nöropati Baş dönmesi Tremor	Yaygın: Bilinç düzeyinin baskılanması Yaygın olmayan: Periferik sensoryal nöropati Baş dönmesi Tremor
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın: Vertigo	Yaygın: Vertigo
Vasküler hastalıklar	Yaygın: Derin ven trombozu	Yaygın olmayan: Derin ven trombozu

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	Tüm Advers Reaksiyonlar/Sıklık	3–4. Derece Advers Reaksiyonlar /Sıklık
Solunum sistemi hastalıkları	Çok Yaygın: Dispne Öksürük Yaygın: Pulmoner embolizm	Yaygın: Dispne Yaygın olmayan: Pulmoner embolizm Öksürük
Gastrointestinal hastalıklar	Çok Yaygın: Diyare Bulantı Konstipasyon Yaygın: Kusma	Yaygın: Diyare Kusma Konstipasyon Yaygın olmayan: Bulantı
Hepatobiliyer hastalıklar	Yaygın olmayan: Hiperbilirubinemi	Yaygın olmayan: Hiperbilirubinemi
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın: Deri döküntüsü Prurit	Yaygın: Deri döküntüsü
Kas-iskelet ve bağ dokusu 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

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	Tüm Advers Reaksiyonlar/Sıklık	3–4. Derece Advers Reaksiyonlar /Sıklık
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok Yaygın: Yorgunluk Pireksi Periferik ödem	Yaygın: Yorgunluk Pireksi Periferik ödem
Araştırmalar	Yaygın: Nötrofil sayısında azalma Beyaz kan hücresi sayısında azalma Trombosit sayısında azalma Alanin aminotransferaz düzeylerinde artma	Yaygın: Nötrofil sayısında azalma Beyaz kan hücresi sayısında azalma Trombosit sayısında azalma Alanin aminotransferaz düzeylerinde artma

Seçili advers reaksiyonların tanımı

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 (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 çalışmalarda 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.

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, IMNOVID'in 50 mg'a kadar çıkan tek dozunda ve multipl miyelomu olan hastalarda günde bir defa çoklu 10 mg dozunda çalışma yapılmış olup doz aşımıyla

ilişkili olarak ciddi advers olaylar bildirilmemiştir.

Pomalidomidin doz aşımı tedavisi ile ilgili spesifik herhangi bir bilgi mevcut değildir ve pomalidomidin veya metabolitlerinin diyaliz edilip edilemeyeceği bilinmemektedir. Doz aşımı durumunda, destek tedavisi tavsiye edilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünomodülatör ilaç
ATC kodu: L04AX06

Etki mekanizması:

Pomalidomid direkt antimiyeleom tümörisidal 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 apoptozunu 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 apoptozunu indüklemeye 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 güvenlik

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 siklünün 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)'dir. 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 ($\pm$ %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 ($\pm$ %3.63) olmuştur.

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

ITT popülasyonu için PFS Tablo 1’de özetlenmiştir. ITT popülasyonunda PFS için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 1’de gösterilmektedir.

Tablo 1: 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.

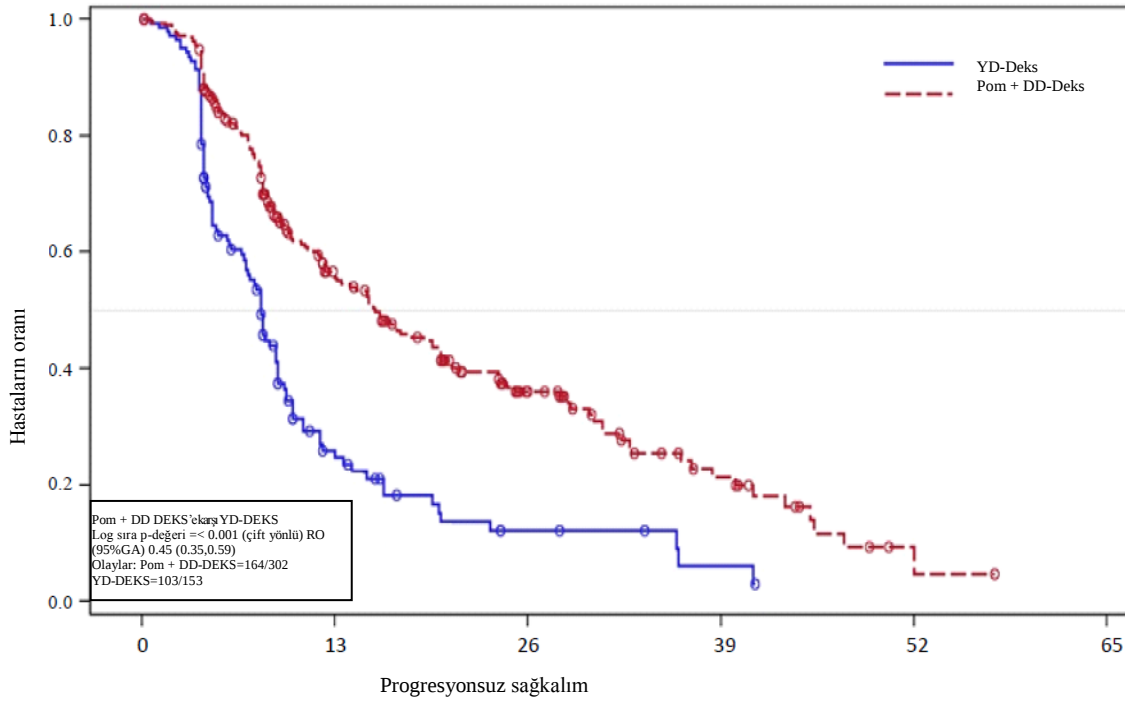
^b Medyan progresyonsuz sağkalım süresi için %95 güven aralığı.

^c Tedavi grupları ile ilişkili tehlike fonksiyonlarını karşılaştıran Cox orantısal risk modeline dayalı olarak, yaş (≤ 75 ile >75), hastalık popülasyonu (Lenalidomid ve bortezomibin her ikisine de dirençli ya da her iki ilaca da dirençli olmayan), ve daha önceki antimiyeleom 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 olay olmama oranı Pom + DD-Deks kolu için %52.6 ($\pm$ %5.72) ve YD-Deks kolu için %28.4 ($\pm$ %7.51)'dir. Genel sağkalımda görülen fark iki tedavi kolu arasında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$).

ITT popülasyonu için genel sağkalım Tablo 2'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 2: 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.

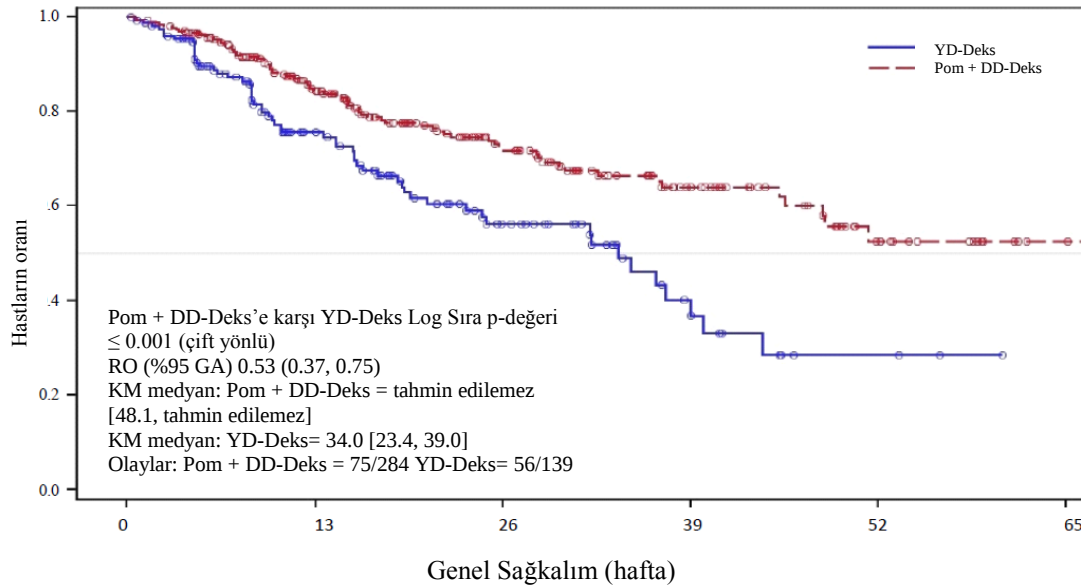
^b Medyan genel sağkalım süresi için %95 güven aralığı

^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 kullanımı (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 plazma C_{maks} 'ını yaklaşık %25'e kadar azaltarak emilim hızını yavaşlatır, ancak 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 görünür 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 başlıca metabolizma yolağı hidroksilasyon ve ardından glukuronidasyon veya hidrolizdir. *In vitro*, CYP1A2 ve CYP3A4 pomalidomidin CYP-aracılı hidroksilasyonunda yer alan birincil enzimler olarak belirlenirken, CYP2C19 ve CYP2D6'nın küçük ek katkılarına 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 maruziyeti %90 güven aralığı ile [%88 ila %122] %104'e kadar artırmıştır. Güçlü CYP1A2 inhibitörleri (örn., siprofloksasin, enoksasin ve fluvoksamin) pomalidomid ile eşzamanlı uygulanırlarsa, hastaların yan etki açısından yakından izlenmeleri gerekir.

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 yolların substratları ile eşzamanlı uygulandığında, klinik olarak anlamlı ilaç-ilac etkileşimleri beklenmez.

Eliminasyon:

Pomalidomid, sağlıklı gönüllülerde yaklaşık 9.5 saatlik ve multipl miyelomu olan hastalarda yaklaşık 7.5 saatlik medyan plazma yarı ömrü ile elimine edilir. Pomalidomid, yaklaşık 7-10 L/s'lik ortalama toplam vücut klirensine (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).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Pomalidomid ile böbrek yetmezliği olan bireylerde herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Pomalidomid ile karaciğer yetmezliği olan bireylerde herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik hastalarda:

Yaşlı bireylerde farmakokinetik veri bulunmamaktadır. Klinik çalışmalarda, pomalidomid kullanan yaşlı (>65 yaş) hastalarda doz ayarlaması gerekmemiştir (bakınız bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenlik 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 immünosupresif 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 (No Observed Adverse Effect Level - NOAEL) 0.1 mg/kg/gün olmuştur (4 mg klinik doza göre 0.5 kat maruziyet oranı).

Genotoksisite/karsinogenisite

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. Karsinogenisite 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 NOAEL (Advers Etkinin Gözlenmediği En Düşük Doz) <25 mg/kg/gündür (EAA_{24s} bu test edilen en düşük dozda 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 NOAEL 1000 mg/kg/gün ve gelişimsel toksisite için NOAEL <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 ekstremitte 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 ortalama ve kemikleşmiş tarsallar için azalmış bir ortalama 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 NOAEL 10 mg/kg/gün ve gelişimsel NOAEL <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
Titanyum dioksit (E171)
İndigo karmin (E132)
FD&C Mavi No. 2 (E133)
Beyaz mürekkep [Şellak, Titanyum dioksit (E171), Simetikon, Propilen glikol (E1520) ve Amonyum hidroksit (E527)]

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Işıktan koruyarak orijinal kutusunda muhafaza ediniz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

21 kapsül içeren ambalajda kapsüller Polivinil klorür (PVC)/poliklorotri-floroetilen (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 Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Celgene İlaç Pazarlama ve Ticaret Ltd. Şti.
Fatih Sultan Mehmet Mahallesi, Poligon Caddesi
Buyaka 2 Sitesi, No: 8B 2C Blok Kat 6
34771 Ümraniye, İstanbul
Tel: 0216 600 11 00
Faks: 0216 290 78 93

8. RUHSAT NUMARASI

2015/394

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.05.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ